

Оригинальная статья

УДК 57.042

<https://doi.org/10.26907/2542-064X.2025.1.66-86>**Влияние тролокса, рибоксина (инозина) и индралина на индуцированный воздействием рентгеновского излучения окислительный стресс в клетках линии А549**

Л.А. Ромодин✉

Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, г. Москва, Россия✉ rla2904@mail.ru**Аннотация**

На основании анализа значений интенсивности флуоресценции красителя дихлорфлуоресцеина (ДХФ) в клетках аденокарциномы легкого человека линии А549 оценено общее влияние тролокса, рибоксина (инозина), винной кислоты и индралина при суммарном воздействии на клетки в течение 2 ч до облучения, во время облучения и 1 ч после облучения рентгеновским излучением в дозе 8 Гр на выраженность процессов окислительного стресса. Тролокс в концентрациях до 1 мМ существенно снижает радиационно-индуцированный окислительный стресс, однако при переходе к 2 мМ концентрации степень его подавления уменьшается. Для рибоксина наблюдается менее выраженное, но значимое, подавление окислительного стресса лишь при микромолярных концентрациях, а не при 1 и 2 мМ, что можно объяснить способностью многих антиоксидантов в больших концентрациях менять биологический эффект на прооксидантный. Показано, что винная кислота в микромолярных концентрациях проявляет антиоксидантные свойства. Наибольший интерес вызывает рост выраженности процессов окислительного стресса при действии на облученные клетки 1.9 мМ индралина. Поскольку индралин оказывает радиопротекторный эффект в организме за счет свойств сигнальной молекулы, вызывая тканевую гипоксию, то можно говорить о вариативности эффектов индралина на клеточном и организменном уровнях.

Ключевые слова: рентгеновское изучение, тролокс, инозин, рибоксин, индралин, окислительный стресс.

Благодарности. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-24-00383, <https://rscf.ru/project/23-24-00383/>.

Автор работы выражает благодарность и признательность Игнатову Максиму Александровичу, младшему научному сотруднику лаборатории Радиационной биофизики ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, за предоставленную возможность работы с клетками линии А549.

Для цитирования: Ромодин Л.А. Влияние тролокса, рибоксина (инозина) и индралина на индуцированный воздействием рентгеновского излучения окислительный стресс в клетках линии А549 // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. 2025. Т. 167, кн. 1. С. 66–86. <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2025.1.66-86>.

Original article

<https://doi.org/10.26907/2542-064X.2025.1.66-86>

Effect of trolox, riboxin (inosine), and indralin on X-ray induced oxidative stress in A549 cells

L.A. Romodin ✉

*State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia*

✉ rla2904@mail.ru

Abstract

Using dichlorofluorescein (DCF) fluorescence intensity, the oxidative stress in human lung adenocarcinoma A549 cells pretreated with trolox, riboxin (inosine), tartaric acid, and indralin was measured 2 h before, during, and 1 h after the X-ray radiation at a dose of 8 Gy. Trolox at concentrations up to 1 mM significantly reduced the oxidative stress from radiation exposure, with a less pronounced effect at 2 mM. Riboxin also suppressed the oxidative stress, though to a lesser extent, at micromolar concentrations, but showed no significant antioxidant activity at 1 and 2 mM, which can be attributed to the potential pro-oxidative impact of many antioxidants at high concentrations. Tartaric acid possessed antioxidant properties at micromolar concentrations. Of particular interest is that indralin at 1.9 mM increased the level of oxidative stress in the irradiated cells. Therefore, the effects of indralin, known for its radioprotective action due to the properties of a signaling molecule causing tissue hypoxia, can differ at cellular and organismal levels.

Keywords: X-ray radiation, trolox, inosine, riboxin, indralin, oxidative stress

Acknowledgments. This study was supported by the Russian Science Foundation (project no. 23-24-00383, <https://rscf.ru/project/23-24-00383/>).

Maksim A. Ignatov (Junior Researcher, Laboratory of Radiation Biophysics, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency) is gratefully acknowledged for providing the A549 cells used in the work.

For citation: Romodin L.A. Effect of trolox, riboxin (inosine), and indralin on X-ray induced oxidative stress in A549 cells. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2025, vol. 167, no. 1, pp. 66–86. <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2025.1.66-86>. (In Russian)

Введение

Важнейшую роль в молекулярном механизме биологического действия ионизирующего излучения играет запуск свободно-радикальных реакций, переводящих клетку в состояние, называемое окислительным стрессом [1]. Поэтому при разработке схем фармакологической защиты от последствий облучения большое внимание следует уделять оценке влияния известных и перспективных радиозащитных препаратов на выраженность окислительного

стресса. В случае терапии онкологических заболеваний перевод раковых клеток в состояние окислительного стресса позволяет вызвать их гибель [2], но при этом желательно обеспечить антиоксидантную защиту здоровых клеток [3, 4].

Существуют различные механизмы влияния радиозащитных веществ на выраженность окислительного стресса, вызванного действием ионизирующего излучения. М.В. Васин предложил классификацию радиозащитных препаратов [5, 6], согласно которой вещества, прямым или косвенным образом угнетающие свободнорадикальные реакции и окислительный стресс, можно отнести к радиопротекторам или радиомодуляторам, в зависимости от механизма радиозащитного действия.

Собственно радиопротектором называют радиозащитный препарат, оказывающий действие непосредственно в момент облучения и способный защитить при облучении в сверхлетальной дозе [5, 6]. Некоторые радиопротекторы, например, цистамин, оказывают защитное действие за счет наличия в составе молекулы сульфгидрильных групп, взаимодействующих с активными формами кислорода (АФК) или восстанавливающих окисленный глутатион [5, 7].

Другая большая группа радиопротекторов оказывает защитное действие за счет создания гипоксии в тканях [5, 8]. Снижение содержания кислорода в клетке существенно замедляет развитие каскадных свободнорадикальных реакций [1]. Гипоксия в тканях создается за счет сужения сосудов. По такому принципу действует, например, нафазолин [9], взаимодействующий с $\alpha 1$ -адренорецепторами, что приводит к сокращению стенок артериол [10]. Сужение сосудов с последующей гипоксией реализуется для производных изотиомочевины, являющихся блокаторами NO-синтаз [11].

Указанные выше вещества оказывают радиозащитное действие при воздействии сверхлетальных доз излучения. Однако они обладают высокой химической токсичностью в сочетании с относительной кратковременностью защитного эффекта [5, 12, 13], что является недостатком всех радиопротекторов.

У радиозащитных препаратов из группы радиомодуляторов токсичность существенно ниже, что обуславливает возможность их многократного применения. Механизм радиозащитного действия таких препаратов заключается в повышении общей устойчивости организма к воздействию ионизирующего излучения [5, 6]. При этом радиомодуляторы способны оказывать защитный эффект и при их применении после облучения [5]. Среди представителей этой группы радиозащитных препаратов немало антиоксидантов [6], на которые в последнее время вновь стали возлагать большие надежды [13, 14], поскольку они рассматриваются как средства, смягчающие последствия воздействия ионизирующего излучения. Так, описаны радиозащитные свойства куркумина [15–17], аскорбиновой кислоты [18] и ее моноглюкозида [19]. Радиозащитный эффект зеленого пигмента растений хлорофилла [20] и продукта его омыления, хлорофиллина [21–23], связывают с их антиоксидантными свойствами, в частности, способности ингибировать процессы перекисного окисления липидов [24].

В настоящей работе рассмотрено влияние тролокса, рибоксина (инозина) и индралина (рис. 1), используемого в виде смеси с L(+)-винной кислотой в соотношении, близком к эквимольному, на выраженность индуцированного воздействием рентгеновского излучения окислительного стресса на модели адсорбционной культуры клеток аденокарциномы легкого человека линии A549.

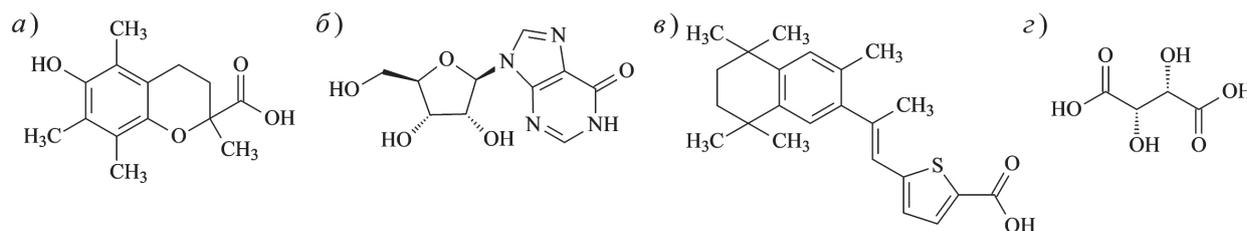


Рис. 1. Структуры тролокса (а), рибоксина (инозин) (б), индралина (в) и винной кислоты (г)
Fig. 1. Structural formulas of trolox (a), riboxin (inosine) (b), indralin (c), and tartaric acid (d)

Тролокс – водорастворимая форма витамина Е – является эталонным антиоксидантом [25, 26]. Кроме того, тролокс снижает степень негативных последствий воздействия ионизирующего [26] и неионизирующего [27] излучений.

Рибоксин, в англоязычной литературе чаще именуемый инозином, – рибонуклеозид, содержащий гипоксантин – неканоническое азотистое основание, играющее важную биологическую роль. Она заключается в расширении репертуара триплетов, которые может распознавать модифицированная тРНК, содержащая на 5'-стороне антикодона инозин и распознающая синонимичные кодоны мРНК с А-, С- или U-3'-концами. Это глубоко изменяет баланс между использованием кодонов и количеством тРНК в организмах, в которых распространена модификация. С другой стороны, в мРНК рибоксин изменяет информационное содержание транскриптов и может модифицировать трехмерную структуру двухцепочечных областей, влияя, тем самым, на взаимодействие с РНК-связывающими белками. Механизмами сплайсинга и трансляции рибоксин чаще интерпретируется как гуанозин, влияя на локализацию транскрипта, сплайсинг и точность трансляции. Совокупное влияние на функции мРНК и тРНК делает рибоксин основным модулятором эффективности и точности трансляции, что способствует разнообразию протеомов среди видов [28]. Кроме того, он действует как центральный промежуточный продукт в пуриновых анаболических и катаболических путях [28], играет важную роль в передаче сигналов и энергетике клеток [29, 30].

Описаны радиозащитные свойства рибоксина [31, 32], однако их молекулярный механизм в полной мере не выяснен. М.В. Васин и И.Г. Ушаков [31] объясняют радиозащитное действие тем, что нуклеозиды являются естественными метаболитами, общим свойством которых является способность усиливать анаболические процессы по механизму субстратного регулирования, что приводит к интенсификации синтеза белка и нуклеиновых кислот и ускорению процессов репарации радиационных повреждений ДНК. Авторы работы [33] сообщают об антиоксидантных свойствах рибоксина, которые и обуславливают его радиозащитный эффект.

Радиозащитный эффект тролокса и рибоксина сопоставлен с таковым для индралина – эталонного радиопротектора в России [34]. В качестве критерия сравнения рассмотрено снижение уровня АФК в клетках. Введение индралина за 5–15 минут до облучения значительно повышает выживаемость животных. Однако радиозащитный эффект индралина, как и любого сильного радиопротектора, длится недолго, а препарат обладает высокой химической токсичностью. Так, ЛД₅₀ индралина при внутримышечном и пероральном введении мышам составляет 620 и 882 мкг/г массы тела соответственно [34]. А согласно данным работы [35], ЛД₅₀ для индралина при внутримышечном введении мышам равна 337.3 мкг/г массы тела. Высокая токсичность существенно ограничивает применение индралина в клинической практике.

Токсичность рибоксина на порядок ниже, чем у индралина: LD_{50} при внутривентральном введении мышам составляет 3175 мкг/г [36]. Что касается тролокса, то он признан технически нетоксичным по результатам оценки острой токсичности при внутривентральном введении мышам максимально возможной, ввиду низкой растворимости в воде, дозы тролокса, равной 675 мкг/г массы тела [37]. При этом не была зафиксирована гибель животных в экспериментальной группе, а также не наблюдались какие-либо изменения в их состоянии и самочувствии по сравнению с особями контрольной группы, не подвергнутой воздействию тролокса.

Поскольку индралин не растворяется в воде, для использования его водных растворов готовят его смесь с винной кислотой [38], соотношение компонентов в которой близко к эквимолярному. Поэтому в настоящем исследовании для дифференциации эффектов индралина и винной кислоты дополнительно рассмотрено воздействие на клетки винной кислоты в концентрациях, аналогичных концентрациям винной кислоты в опытных пробах с индралином.

В литературе отсутствуют сведения о радиозащитных свойствах винной кислоты. Хотя в работе [39] показана способность винной кислоты повышать скорость выведения стронция с мочой, что позволяет предполагать возможные радиозащитные свойства винной кислоты при внутреннем облучении, то есть потенциальное снижение негативных последствий нахождения организма в среде, содержащей радиоактивный стронций. Однако это направление исследований не относится к теме работы, направленной на оценку радиопротекторных свойств веществ в условиях внешнего облучения системы.

Целью настоящего исследования является оценка влияния тролокса, рибоксина (инозина) и индралина, используемого в виде смеси с L(+)-винной кислотой в соотношении, близком к эквимолярному, на выраженность окислительного стресса, индуцированного воздействием рентгеновского излучения в дозе 8 Гр, на модели адсорбционной культуры клеток аденокарциномы легкого человека линии A549.

1. Материалы и методы

Эксперимент проводили в черном плоскодонном 96-луночном планшете с использованием клеточной линии аденокарциномы легкого человека A549 (American Type Culture Collection, США). Облучение клеток проводили на рентгеновской установке РУСТ-М1 (ООО «Диагностика-М», Россия) при анодном напряжении 200 кВ, мощности дозы 0.85 Гр/мин, алюминиевом фильтре 1.5 мм. Доза облучения составляла 8 Гр, поскольку эта доза не вызывает мгновенную гибель клеток, но при этом индуцирует выраженный окислительный стресс [1].

Окислительный стресс оценивали по соотношению интенсивностей флуоресценции дихлорфлуоресцеина (ДХФ) ($\lambda_{\text{возб}} = 480$ нм, $\lambda_{\text{эмиссии}} = 520$ нм) и Hoechst-33342 ($\lambda_{\text{возб}} = 355$ нм, $\lambda_{\text{эмиссии}} = 460$ нм) с использованием планшетного флуориметра FLUOstar Omega (BMG LABTECH, Германия). В качестве референсных проб выступали пробы с неокрашенными клетками, находящимися в питательной среде на протяжении всех этапов эксперимента, предшествующих работе на планшетном флуориметре.

В ячейки планшета вносили 100 мкл среды RPMI 1640 без сыворотки, которую готовили добавлением 146 мг L-глутамин (ООО «ПанЭко», Россия), смеси 25000 ед. пенициллина и 25 мг стрептомицина (ООО «ПанЭко», Россия) к 500 мл среды Gibco™ RPMI Medium 1640 1x (Invitrogen, США), концентрация клеток линии A549 во внесённой среде состав-

ляла 250000 клеток/мл. Планшеты инкубировали 12 ч при 37 °С в CO₂-инкубаторе, после чего в ячейки вносили по 100 мкл 0,2, 1, 2 или 4 мМ растворов тролокса (Sigma-Aldrich, США), рибоксина (ОАО «Дальхимфарм», Россия), винной кислоты (Macklin, Китай) или смеси индралина (НПЦ «Фармзащита», Россия) и винной кислоты, в которой концентрации компонентов составляли 0,19, 0,95, 1,9, 3,8 мМ для индралина и 0,2, 1, 2, 4 мМ для винной кислоты. В контрольные пробы вносили по 100 мкл среды.

Затем планшеты инкубировали в течение 2 ч при 37 °С и подвергали воздействию рентгеновского излучения в дозе 8 Гр. Планшеты с контрольными пробами, не подвергнутыми воздействию излучения, инкубировали 30 мин при комнатной температуре. После этого из каждой пробы отбирали 180 мкл среды и вносили 30 мкл 6,7 мкМ 2',7'-дихлородигидрофлуоресцеин диацетата, полученный смешиванием 300 мкл 200 мкМ 2',7'-дихлородигидрофлуоресцеин диацетата (Life Technologies Inc. (Invitrogen), США) с 8700 мкл фосфатно-солевого буферного раствора. После внесения красителя планшеты инкубировали 30 мин при 37 °С. Затем в пробы вносили по 50 мкл 2 мкг/мл раствора Hoechst-33342 (ThermoFisher Scientific Inc., США) и инкубировали 10 мин.

Затем из проб отбирали по 90 мкл среды и вносили по 90 мкл бессывороточной RPMI 1640 и по 100 мкл растворов исследуемых веществ в тех же количествах, что указано выше, после чего планшеты снова инкубировали 1 ч при 37 °С.

Из всех проб, включая референсные, отбирали по 190 мкл среды, вносили по 50 мкл фосфатно-солевого буферного раствора и регистрировали интенсивность флуоресценции при $\lambda_{\text{возб}} = 355$ нм и $\lambda_{\text{эмиссии}} = 460$ нм (коэффициент усиления 1300), а затем при $\lambda_{\text{возб}} = 480$ нм, $\lambda_{\text{эмиссии}} = 520$ нм (коэффициент усиления 2300). В качестве пробы сравнения использовали пробу, в которую вносили только клетки в среде без добавления тролокса, рибоксина, винной кислоты или смеси индралина с винной кислотой. Полученное значение интенсивности флуоресценции в пробе сравнения вычитали из значений для других проб. Для каждой пробы выполняли 8 параллельных опытов.

Статистическую обработку данных проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента. Результаты представлены как среднее арифметическое значение \pm предельная ошибка среднего при доверительной вероятности 95 %.

2. Результаты исследований

Для оценки выраженности окислительного стресса в клетках A549 использовано отношение интенсивностей флуоресценции ДХФ, характеризующей содержание АФК в пробах [40–42] и Hoechst-33342, отражающей содержание клеток в пробе, так как Hoechst-33342 флуоресцирует после связывания с ДНК [43]. Полученные значения средней выраженности процессов окислительного стресса в клетке иллюстрирует рис. 2. Среди рассматриваемых веществ тролокс (рис. 2, а) в наибольшей степени снижает содержание АФК в клетках A549. Однако привлекает внимание тот факт, что в облученных клетках, начиная с 1 мМ концентрации тролокса, наблюдается увеличение содержания АФК по сравнению с клетками, подвергнутыми воздействию тролокса в меньших концентрациях. И при воздействии 2 мМ тролокса выраженность окислительного стресса в клетках статистически значимо превосходит таковую в интактных клетках. В пробах, не подвергнутых воздействию излучения, тролокс при всех исследованных концентрациях статистически значимо снижает содержание АФК относительно интактных клеток.

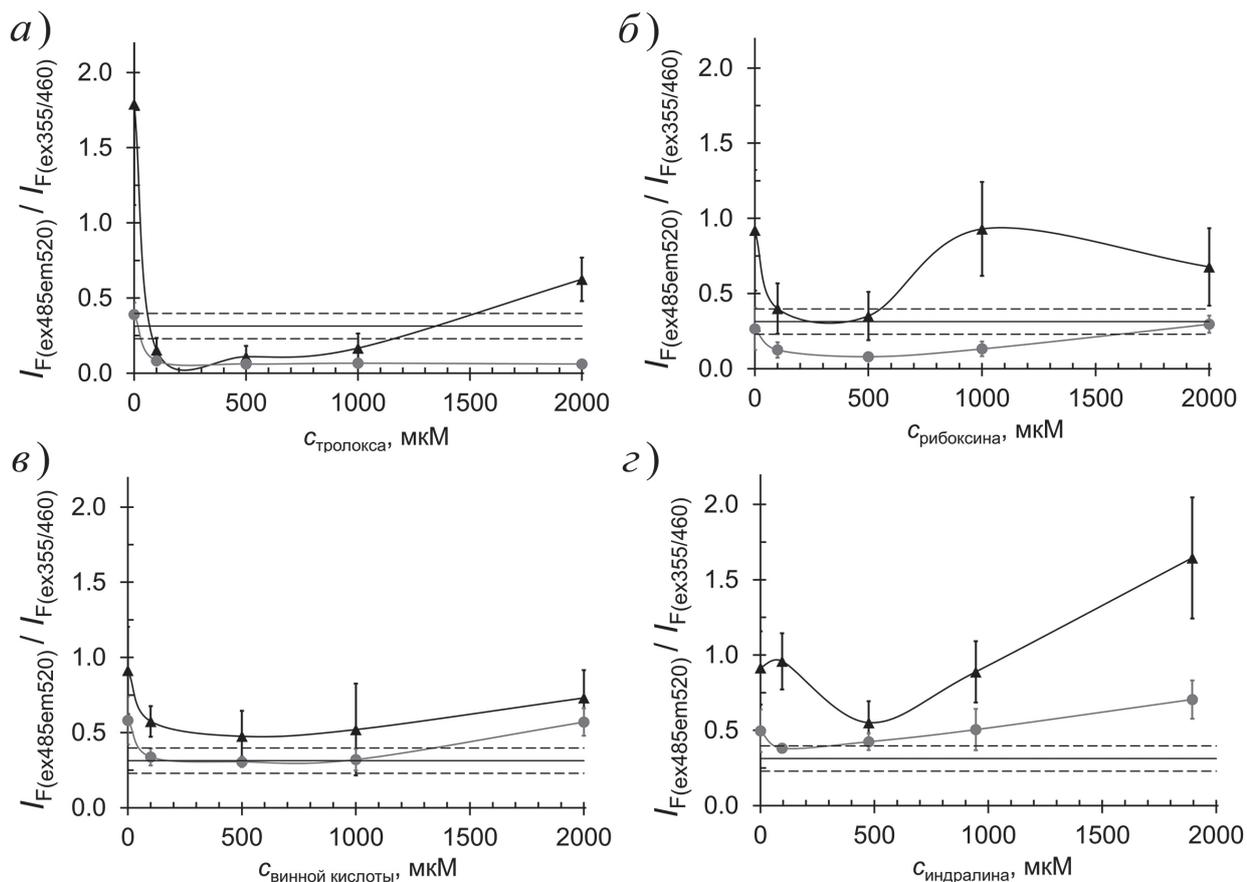


Рис. 2. Влияние тролокса (а), рибоксина (б), винной кислоты (в) и индралина в смеси с винной кислотой (г) на выраженность процессов окислительного стресса (по соотношению интенсивностей флуоресценции ДХФ и Hoechst-33342) в культуре клеток аденокарциномы легкого человека А549 при воздействии рентгеновского излучения в дозе 8 Гр (черные линии, треугольные маркеры) и в отсутствие такого воздействия (серые линии, круглые маркеры). Горизонтальные сплошная и пунктирные линии – среднее значение для проб с клетками, не подвергнутыми воздействию излучения и рассматриваемых соединений

Fig. 2. The effect of trolox (a), riboxin (b), tartaric acid (c), and indralin mixed with tartaric acid (d) on the levels of oxidative stress (as quantified by the ratio of DCF and Hoechst-33342 fluorescence intensity) in human lung adenocarcinoma A549 cells exposed to the X-ray radiation at a dose of 8 Gy (black lines, triangular markers) and not (gray lines, circular markers). The horizontal solid and dotted lines show the average value for the samples with cells that were not irradiated or treated with the substances under study

Следует отметить более высокое по сравнению с другими соединениями значение относительной флуоресценции ДХФ, то есть выраженности окислительного стресса, для контрольного опыта в эксперименте с тролоксом (рис. 2, а). Такой эффект может быть вызван некоторой неоднородностью поля в облучательной установке. Однако в целом величина отличается от аналогичного параметра для других рассматриваемых соединений статистически незначимо.

Рибоксин при концентрациях 100 и 500 мкМ подавляет вызванный облучением окислительный стресс (рис. 2, б), но при воздействии более высоких концентраций уровень АФК возвращается к значениям, соответствующим таковым для контрольной пробы после облучения. Примечательно, что в пробах, не подвергнутых воздействию ионизирующего излучения, рибоксин в концентрациях 0.1–1 мМ статистически значительно снижает содержание

АФК в клетках по сравнению с интактными пробами, а при воздействии 2 мМ рибоксина параметр близок по величине к характерному для интактных клеток.

Винная кислота при концентрации 2 мМ вызывает статистически значимое повышение содержания АФК в клетках (рис. 2, в). В случае облучения проб небольшие концентрации винной кислоты обеспечивают некоторое снижение проявлений окислительного стресса.

Повышение содержания АФК в необлученных клетках в присутствии относительно больших концентраций индралина (рис. 2, г) можно объяснить соответствующим влиянием винной кислоты, так как ее концентрации идентичны для проб, представленных на рис. 2, в и г. При воздействии на клетки рентгеновского излучения в дозе 8 Гр наблюдается некоторое уменьшение содержания АФК в клетках, подвергнутых воздействию смеси индралина и винной кислоты с примерной концентрацией компонентов 470 и 500 мкМ соответственно. Однако при воздействии на клетки облучения и примерно 2 мМ смеси индралина с винной кислотой (1.9 и 2 мМ соответственно) содержание АФК в пробах статистически значимо превосходит значение для клеток, подвергнутых только воздействию радиации. При этом в случае воздействия винной кислотой без добавления индралина наблюдаемый эффект статистически значимо ниже, чем в присутствии индралина. Поэтому можно утверждать, что комбинированное воздействие ионизирующего излучения и индралина на клетки А549 создает более выраженный окислительный стресс, чем воздействие только излучения. Этот эффект представляет большой интерес, так как индралин является признанным радиопротектором с одними из самых сильных радиозащитных свойств среди используемых во всем мире радиопротекторов [34, 44, 45].

2. Обсуждение результатов

Проведена оценка общего влияния тролокса, рибоксина, винной кислоты и индралина на процессы окислительного стресса в клетках А549 при воздействии рентгеновского излучения в дозе 8 Гр. С учетом условий проведения эксперимента (клетки инкубировали с изучаемыми соединениями до, во время и после облучения) наблюдаемые эффекты могут быть обусловлены влиянием рассматриваемых соединений на различные восстановительные процессы, протекающие в клетках, на отдельных стадиях эксперимента, то есть до или после облучения, а также суммарным эффектом от воздействия тролокса, рибоксина, винной кислоты и индралина.

Как известно [46], высеивание клеток в лунки планшета одновременно с добавлением изучаемых соединений приводит к существенному, причем в разной степени, угнетению ростовых свойств (совокупность адгезивных и пролиферативных свойств) клеток А549. Поэтому воздействие исследуемых соединений на клетки начинали после полноценного прикрепления последних ко дну лунок планшета. Последующее инкубирование в течение 2 ч до начала облучения обеспечивает включение тролокса, рибоксина, винной кислоты и индралина в нормальный для данной клеточной линии метаболизм.

Тролокс при всех изученных концентрациях существенно снижает содержание АФК в необлученных клетках по сравнению с интактными. При этом значимых отличий между эффектом от 100 и 2000 мкМ тролокса не наблюдается. Поэтому можно говорить, что тролокс уже в концентрации 100 мкМ практически полностью элиминирует АФК из клеток. В целом это согласуется с литературными данными [47] о способности тролокса на определенное время полностью блокировать свободнорадикальные реакции ферментативного перекисного окисления липидов. Наличие такого латентного периода позволяет отнести тролокс к

сильным антиоксидантам согласно классификации, предложенной Е.Б. Бурлаковой с соавторами [48].

Относительно высокое содержание АФК в облученных клетках, обработанных 2 мМ тролоксом, меньше, чем в облученном контроле. Таким образом, можно сделать вывод, что тролокс ведет себя как антиоксидант.

В целом проявление прооксидантного эффекта при высоких концентрациях является типичным для низкомолекулярных антиоксидантов [49–51]. В эксперименте на клетках линии HeLa показано повышение выраженности окислительного стресса под воздействием тролокса в концентрациях, начиная с 20–40 мкМ, после суточной инкубации клеток в присутствии тролокса [52]. При этом меньшие концентрации тролокса снижали содержание АФК в клетках HeLa относительно интактной пробы. Для культуры эндотелиальных клеток пупочной вены человека наблюдается повышение выраженности окислительного стресса в присутствии высоких концентраций тролокса [53]. Применительно к настоящему исследованию, проявление прооксидантного эффекта для 2 мМ тролокса наблюдается только в облученных клетках, что можно объяснить следующим образом. Рентгеновское излучение вызывает повышенное образование свободных радикалов, которые взаимодействуют с тролоксом с образованием и накоплением феноксильных радикалов. Отсутствие их «утилизации» за счет системы естественной антиоксидантной защиты клеток, представленной, например, глутатионом [52, 53], приводит клетки в состояние окислительного стресса.

Кроме того, не исключено, что воздействие рентгеновского излучения приводит к высвобождению железа из внутриклеточного ферритина и других молекул, содержащих ионы железа, например, гемовых белков, а тролокс быстро восстанавливает Fe^{3+} до Fe^{2+} , которое участвует в реакции с пероксидом водорода (реакция Фентона) [54, 55], образуящимся за счет последующих реакций при радиолизе воды [56].

Учитывая особенности временного воздействия тролокса, рибоксина, винной кислоты и индралина на клетки (до, во время и после облучения), наблюдаемые радиозащитные эффекты могут быть обусловлены воздействием соединений в момент облучения (тогда их можно считать радиопротекторами) или же после облучения (тогда их правильнее считать радиомодуляторами). На основании полученных и литературных данных можно сделать некоторые предположения.

Так, в работе [26] показано, что тролокс при воздействии на клетки до или во время облучения не оказывает защитное действие, а эффективен лишь при обработке клеток после облучения. То есть тролокс нивелирует радиационно-индуцированный окислительный стресс не ранее, чем на химической стадии биологического действия ионизирующего излучения. Поэтому тролокс некорректно относить к радиопротекторам, оказывающим эффект на стадии физико-химических реакций [6], но его вполне можно отнести к радиомодуляторам.

Рибоксин нивелирует радиационно-индуцированный окислительный стресс только при микромолярных концентрациях, а также снижает содержание АФК в необлученных клетках по сравнению с интактными (если $c_{\text{рибоксина}} \leq 1$ мМ). Для 2 мМ рибоксина такого эффекта не наблюдается. Если считать, что рибоксин проявляет свойства классических антиоксидантов, что предполагают авторы работы [33], то усиление окислительного стресса при воздействии высоких концентраций рибоксина, как и для тролокса, обусловлено прооксидантным эффектом.

Описано повышение содержания антиоксидантных ферментов и глутатиона у крыс после внутривентрального введения рибоксина в течение 15 дней [57]. Он участвует в про-

цессах передачи наследственной информации и синтеза белка [28], что, вполне вероятно, может проявляться и в уменьшении содержания АФК под действием микромолярных концентраций рибоксина. Известно [58], что рибоксин, применяемый после облучения, повышает устойчивость лабораторных животных. А его пероральный прием совместно с сорбентом альгисорбом может снизить степень инкорпорации радионуклида ^{239}Pu через кишечник. При этом использование рибоксина смягчает проявление лучевого синдрома относительно группы животных, получавших только сорбент и соль ^{239}Pu [59].

Повышение выраженности окислительного стресса с ростом концентрации винной кислоты можно объяснить увеличением кислотности среды, что выводит клетки из состояния гомеостаза. При этом микромолярные концентрации винной кислоты снижают выраженность окислительного стресса. Поэтому можно говорить о некоторых антиоксидантных свойствах винной кислоты в контексте радиационно-индуцированного окислительного стресса.

Индралин, применяемый в настоящем исследовании в смеси с винной кислотой в молярной соотношении 1 : 1.06, при концентрации 1.9 мМ вызывает статистически значимое превышение показателя выраженности окислительного стресса в клетках А549, подвергнутых воздействию рентгеновского излучения. Кажущееся противоречие, заключающееся в том, что эталонный радиопротектор индралин [34, 44, 45] фактически проявляет на культуре клеток свойство радиосенсибилизатора, объясняется достаточно просто.

Индралин можно считать гуморальным фактором – сигнальной молекулой, взаимодействующей с $\alpha 1$ -адренорецептором, что приводит в спазму артериол [34], который, в свою очередь, вызывает уменьшение кровоснабжения радиочувствительных органов, формируя в них состояние гипоксии. При этом происходит снижение так называемого кислородного эффекта, то есть недостаток кислорода не дает полноценно развиваться каскаду радиационно-индуцированных свободнорадикальных реакций [34, 55]. Поэтому в эксперименте на модели культуры клеток индралин не может проявлять радиозащитное действие. Однако повышение содержания АФК в клетках в присутствии 1.9 мМ индралина говорит о его способности вызывать определенные эффекты на клеточном уровне, которые будут способствовать более выраженному окислительному стрессу. Например, активация $\alpha 1$ -адренорецепторов приводит к выходу катионов кальция из внутриклеточных депо, что повышает их концентрацию в цитоплазме [60]. Это может привести к активации НАДФН-оксидазы, что способствует росту содержания АФК [61–63]. Возможно, подобный радиосенсибилизирующий эффект на некоторые типы клеток индралин может оказывать и в организме. Однако это свойство менее выражено, чем радиопротекторный эффект индралина за счет сокращения стенок артериол при введении его в организм [34].

Наблюдаемый эффект роста выраженности радиационно-индуцированного окислительного стресса в клеточной культуре под действием индралина вызывает интерес. К сожалению, в литературе отсутствуют данные по воздействию индралина на культуры клеток. На основании информации об индралине как радиопротекторе можно предполагать следующий механизм действия.

Активация $\alpha 1$ -адренорецепторов их агонистами, такими как индралин, может приводить к повышению активности НАДФН-оксидазы и генерации АФК в различных типах клеток. Механизм активации НАДФН-оксидазы через $\alpha 1$ -адренорецепторы реализуется посредством запуска внутриклеточных сигнальных каскадов, таких как активация фосфолипазы С, повышение уровня кальция в цитозоле, активация протеинкиназы С и других посредников,

которые в итоге приводят к сборке и активации НАДФН-оксидазного комплекса [34, 63]. А НАДФН-оксидаза способствует образованию супероксид анион-радикала [63].

Чувствительность используемого для детектирования окислительного стресса флуоресцентного зонда ДХФ к супероксид анион-радикалу на несколько порядков ниже, чем к гидроксильному радикалу [64, 65], концентрация которого, хоть и повышается с ростом таковой для супероксидного радикала, но все же ниже, чем в случае радиолиза воды. При этом концентрация образующегося супероксид анион-радикала достаточно высока, чтобы запустить реакцию Габера–Вайсса, в ходе которой образуется гидроксильный радикал [48, 55]. Для осуществления данной реакции необходим пероксид водорода, который образуется в достаточно большом количестве при действии радиации [1]. Поэтому активация НАДФН-оксидазы при высоких концентрациях индралина и последующее образование относительно большого количества супероксида на фоне действия излучения может вызвать окислительный стресс в клетках. В организме этот эффект может быть выражен в меньшей степени за счет вызываемой индралином острой гипоксии в тканях [34]. Поэтому результаты, полученные на модели культуры клеток, нельзя экстраполировать на организм в целом: при воздействии на организм смесь индралина и винной кислоты обладает ярко выраженными радиопротекторными свойствами [38], обусловленными описанной выше сигнальной ролью индралина [34].

Установленный впервые эффект усиления радиационно-индуцированного окислительного стресса при воздействии индралина непосредственно на облученные клетки открывает перспективы для дальнейших исследований биологических эффектов радиозащитных препаратов различных классов и их механизмов действия.

Снижение выраженности радиационно-индуцированного окислительного стресса под воздействием смеси 474 мкМ индралина и 500 мкМ винной кислоты, вероятно, обусловлено антиоксидантными свойствами винной кислоты, за счет которых может снижаться концентрация гидроксильных и пероксильных радикалов, а также пероксида водорода. Однако следует иметь в виду, что клинически используемая форма индралина – таблетки для перорального приема [45], а исследуемая водная смесь индралина и винной кислоты соответствует инъекционной форме, применяемой в лабораторных исследованиях для не перорального введения индралина экспериментальным животным [38]. Поэтому, строго говоря, установленные эффекты не корректно относить исключительно к индралину.

Поскольку в качестве экспериментальной модельной системы рассмотрена культура раковых клеток, то полученные данные можно использовать для дальнейших исследований в области лучевой терапии новообразований. Основная проблема использования радиозащитных препаратов во время лучевой терапии онкологических заболеваний связана с проявляемым защитным эффектом не только по отношению к соматическим клеткам, но и клеткам новообразований, что снижает эффективность лучевой терапии. Однако известны примеры препаратов (амифостин [66], куркумин [15, 17, 41, 67]), которые оказывают защитный эффект только на здоровые ткани или даже могут теоретически вызвать противоположные эффекты в нормальных и раковых клетках. Разнонаправленные концентрационно-зависимые эффекты рибоксина открывают перспективы для будущих исследований возможности его использования не только в качестве радиозащитного препарата, но также и средства повышения эффективности лучевой терапии. То же самое, но с некоторыми оговорками, относится и к индралину. Для более достоверных выводов необходимы аналогичные исследования для других типов клеток, в том числе соматических.

Заключение

Таким образом, по данным флуоресцентного анализа с применением красителя ДХФ в клетках аденокарциномы легкого человека линии А549 установлено подавление окислительного стресса, вызванного облучением проб рентгеновским излучением в дозе 8 Гр, под действием тролокса и рибоксина. При этом степень выраженности окислительного стресса увеличивается при повышении концентрации соединений, что, вероятно, обусловлено интенсификацией реакции Фентона между образовавшимся пероксидом водорода и высвобождающимися из клеточных депо ионами железа за счет действия излучения.

Воздействие на клетки линии А549 смесью индралина и винной кислоты в близком к эквимолярному соотношении не приводит к значимому снижению выраженности окислительного стресса, хотя винная кислота и обладает некоторыми антиоксидантными свойствами. При этом влияние смеси 2 мМ винной кислоты и 1.9 мМ индралина на клетки А549 суммарно на всех этапах (до, во время и после облучения) приводит к статистически значимому росту выраженности процессов окислительного стресса по сравнению с контрольной пробой, подвергшейся облучению, что позволяет говорить о радиосенсибилизирующих свойствах.

Обнаруженные свойства радиосенсибилизатора в эксперименте на клеточной культуре у соединения, проявляющего выраженные радиопротекторные свойства на организменном уровне, требуют дальнейшего изучения. Это направление исследований является перспективным с точки зрения повышения эффективности лучевой терапии. Расширение круга клеточных линий, в том числе включение в рассмотрение соматических клеток, является первоочередной задачей.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of Interest. The author declares no conflicts of interest.

Литература

1. Кузин А.М. Структурно-метаболическая теория в радиобиологии. М.: Наука, 1986. 282 с.
2. Pinthus J.H., Bryskin I., Trachtenberg J., Luz J.-P., Singh G., Fridman E., Wilson B.C. Androgen induces adaptation to oxidative stress in prostate cancer: Implications for treatment with radiation therapy // *Neoplasia*. 2007. V. 9, No 1. P. 68–80. <https://doi.org/10.1593/neo.06739>.
3. Kim A., Yonemoto C., Feliciano C.P., Shashni B., Nagasaki Y. Antioxidant nanomedicine significantly enhances the survival benefit of radiation cancer therapy by mitigating oxidative stress-induced side effects // *Small*. 2021. V. 17, No 21. Art. e2008210. <https://doi.org/10.1002/smll.202008210>.
4. Nuzkiewicz J., Woźniak A., Szewczyk-Golec K. Ionizing radiation as a source of oxidative stress – the protective role of melatonin and vitamin D // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21, No 16. Art. 5804. <https://doi.org/10.3390/ijms21165804>.
5. Васин М.В. Противолучевые лекарственные средства. М.: Книга-Мемуар, 2020. 239 с.
6. Васин М.В. Классификация противолучевых средств как отражение современного состояния и перспективы развития радиационной фармакологии // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2013. Т. 53, № 5. С. 459–467. <https://doi.org/10.7868/S0869803113050160>.
7. Jókay I., Kelemenics K., Gyuris Á., Minárovits J. S-methylthio-cysteine and cystamine are potent stimulators of thiol production and glutathione synthesis // *Life Sci.* 1998. V. 62, No 2. P. PL/27–PL/33. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(97\)01066-7](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(97)01066-7).
8. Рождественский Л.М. Классификация противолучевых средств в аспекте их фармакологического сигнала и сопряженности со стадией развития лучевого поражения // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2017. Т. 57, № 2. С. 117–135. <https://doi.org/10.7868/S0869803117020126>.

9. Пономарев Д.Б., Ремизов Д.В., Кондаков А.Ю., Драчёв И.С., Тихомиров П.В., Кудряшов В.С. Экспериментальное исследование эффективности сочетанного применения нафазолина и филгратима при комбинированном радиационном поражении // Радиационная биология. Радиоэкология. 2022. Т. 62, № 4. С. 416–423. <https://doi.org/10.31857/S0869803122040099>.
10. Chou A.-K., Chiu C.-C., Zhu G.-C., Wang J.-J., Chen Y.-W., Hung C.-H. Naphazoline and oxymetazoline are superior to epinephrine in enhancing the cutaneous analgesia of lidocaine in rats // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2023. V. 37, No 2. P. 296–304. <https://doi.org/10.1111/fcp.12853>.
11. Филимонова М.В., Шевченко Л.И., Макарчук В.М., Сабурова А.С., Солдатова О.В., Шумова А.А., Косаченко А.О., Рыбачук В.А., Сабуров В.О., Филимонов А.С. Противолучевые эффекты Т1082 – фосфата 1-изобутаноил-2-изопропилизотиомочевины, в сравнении с его аналогом Т1023 // Радиационная биология. Радиоэкология. 2021. Т. 61, № 6. С. 632–644. <https://doi.org/10.31857/S0869803121060059>.
12. Рождественский Л.М. Проблемы разработки отечественных противолучевых средств в кризисный период: поиск актуальных направлений развития // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т. 60, № 3. С. 279–290. <https://doi.org/10.31857/S086980312003011X>.
13. Shivappa P., Bernhardt G.V. Natural radioprotectors on current and future perspectives: A mini-review // *J. Pharm. BioAllied Sci.* 2022. V. 14, No 2. P. 57–71. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_502_21.
14. Raj S., Manchanda R., Bhandari M., Alam M.S. Review on natural bioactive products as radioprotective therapeutics: Present and past perspective // *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2022. V. 23, No 14. P. 1721–1738. <https://doi.org/10.2174/1389201023666220110104645>.
15. Jafarpour S.M., Safaei M., Mohseni M., Salimian M., Aliasgharzadeh A., Farhood B. The radioprotective effects of curcumin and trehalose against genetic damage caused by I-131 // *Indian J. Nucl. Med.* 2018. V. 33, No 2. P. 99–104. https://doi.org/10.4103/ijnm.IJNM_158_17.
16. Kolivand S., Amini P., Saffar H., Rezapoor S., Motevaseli E., Najafi M., Nouruzi F., Shabeeb D., Musa A.E. Evaluating the radioprotective effect of curcumin on rat's heart tissues // *Curr. Radiopharm.* 2019. V. 12, No 1. P. 23–28. <https://doi.org/10.2174/1874471011666180831101459>.
17. Nosrati H., Danafar H., Rezaeejam H., Gholipour N., Rahimi-Nasrabadi M. Evaluation radioprotective effect of curcumin conjugated albumin nanoparticles // *Bioorg. Chem.* 2020. V. 100. Art. 103891. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103891>.
18. González E., Cruces M.P., Pimentel E., Sánchez P. Evidence that the radioprotector effect of ascorbic acid depends on the radiation dose rate // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2018. V. 62. P. 210–214. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2018.07.015>.
19. Mathew D., Nair C.K.K., Jacob J.A., Biswas N., Mukherjee T., Kapoor S., Kagiya T.V. Ascorbic acid monoglucoside as antioxidant and radioprotector // *J. Radiat. Res.* 2007. V. 48, No 5. P. 369–376. <https://doi.org/10.1269/jrr.07007>.
20. Поздеев А.В., Лысенко Н.П. Повышение радиационной устойчивости организма млекопитающих при применении препаратов хлорофилла в условиях радиоактивного загрязнения окружающей среды // *Изв. Междунар. академии аграрного образования.* 2018. Вып. 42–2. С. 60–62.
21. Morales-Ramírez P., Mendiola-Cruz M.T. *In vivo* radioprotective effect of chlorophyllin on sister chromatid exchange induction in murine spermatogonial cells // *Mutat. Res., Genet. Toxicol.* 1995. V. 344, Nos 1–2. P. 73–78. [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(95\)90041-1](https://doi.org/10.1016/0165-1218(95)90041-1).
22. Morales-Ramírez P., García-Rodríguez M.C. *In vivo* effect of chlorophyllin on γ -ray-induced sister chromatid exchange in murine bone marrow cells // *Mutat. Res., Genet. Toxicol.* 1994. V. 320, No 4. P. 329–334. [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(94\)90085-x](https://doi.org/10.1016/0165-1218(94)90085-x).
23. Kumar S.S., Shankar B., Sainis K.B. Effect of chlorophyllin against oxidative stress in splenic lymphocytes *in vitro* and *in vivo* // *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj.* 2004. V. 1672, No 2. P. 100–111. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2004.03.002>.
24. Ромодин Л.А. Хлорофиллин ингибирует липидную перекисидацию, запускаемую реакцией Фентона // *Биофизика.* 2024. Т. 69, № 1. С. 5–9. <https://doi.org/10.31857/S0006302924010013>.

25. Зерный Е.Ю., Головастова М.О., Бакиеева В.Е., Кабанова Е.И., Ишутина И.Е., Ганчарова О.С., Гусев А.Е., Савченко М.С., Лобода А.П., Сотникова Л.Ф., Замятнин А.А. (мл.), Филиппов П.П., Сенин И.И. Изменения биохимических свойств слезной жидкости при развитии хронической формы синдрома сухого глаза в посленаркозный период // Биохимия. 2017. Т. 82, № 1. С. 137–148.
26. Meclain D.E., Kalinich J.F., Ramakrishnan N. Trolox inhibits apoptosis in irradiated MOLT-4 lymphocytes // FASEB J. 1995. V. 9, No 13. P. 1345–1354. <https://doi.org/10.1096/fasebj.9.13.7557025>.
27. Ding S.-S., Sun P., Zhang Z., Liu X., Tian H., Huo Y.-W., Wang L.-R., Han Y., Xing J.-P. Moderate dose of trolox preventing the deleterious effects of Wi-Fi radiation on spermatozoa *in vitro* through reduction of oxidative stress damage // Chin. Med. J. 2018. V. 131, No 4. P. 402–412. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.225045>.
28. Srinivasan S., Torres A.G., Ribas de Pouplana L. Inosine in biology and disease // Genes. 2021. V. 12, No 4. Art. 600. <https://doi.org/10.3390/genes12040600>.
29. Niemann B., Haufs-Brusberg S., Puetz L., Feickert M., Jaeckstein M.Y., Hoffmann A., Zurkovic J., Heine M., Trautmann E.-M., Müller C.E., Tönjes A., Schlein C., Jafari A., Eltzschig H.K., Gnad T., Blüher M., Kraemer N., Kovacs P., Heeren J., Pfeifer A. Apoptotic brown adipocytes enhance energy expenditure via extracellular inosine // Nature. 2022. V. 609, No 7926. P. 361–368. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05041-0>.
30. Pfeifer A., Mikhael M., Niemann B. Inosine: Novel activator of brown adipose tissue and energy homeostasis // Trends Cell Biol. 2024. V. 34, No 1. P. 72–82. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2023.04.007>.
31. Васин М.В., Ушаков И.Б. Потенциальные пути повышения устойчивости организма к поражающему действию ионизирующего излучения с помощью радиомитигаторов // Успехи современной биологии. 2019. Т. 139, № 3. С. 235–253. <https://doi.org/10.1134/S0042132419030098>.
32. Гудков С.В., Штаркман И.Н., Черников А.В., Усачева А.М., Брусков В.И. Гуанозин и инозин (рибоксин) элиминируют долгоживущие белковые радикалы, образующиеся при воздействии рентгеновского излучения // Доклады академии наук. 2007. Т. 413, № 2. С. 264–267.
33. Гудков С.В., Гудкова О.Ю., Штаркман И.Н., Ганеев А.Б., Чемерис Н.К., Брусков В.И. Гуанозин и инозин как природные генопротекторы для клеток крови мышей при воздействии рентгеновского излучения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2006. Т. 46, № 6. С. 713–718.
34. Ильин Л.А., Рудный Н.М., Суворов Н.Н., Чернов Г.А., Антипов В.В., Васин М.В., Давыдов Б.И., Михайлов П.П. Индралин – радиопротектор экстренного действия. Противолучевые свойства, фармакология, механизм действия, клиника. М.: Вторая типография Министерства здравоохранения Российской Федерации, 1994. 436 с.
35. Васин М.В., Антипов В.В., Комарова С.Н., Семенова Л.А., Галкин А.А. Противолучевые свойства индралина при совместном применении с цистамином и мексамином // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51, № 2. С. 243–246.
36. Eliseev V.V., Marikhina B.L. Comparative study of antihypoxic properties of some nucleosides and nucleotides // Pharm. Chem. J. 1986. V. 20, No 3. P. 160–162. <https://doi.org/10.1007/BF00758559>.
37. Ромодин Л.А., Никитенко О.В., Бычкова Т.М., Зрилова Ю.А., Родионова Е.Д., Бочаров Д.А. Оценка острой токсичности хлорофиллина и тролокса для возможности изучения их радиопротекторных свойств // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2024. Т. 177, № 1. С. 53–56. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2024-177-1-53-56>.
38. Сычева Л.П., Лисина Н.И., Щеголева Р.А., Рождественский Л.М. Антимутагенное действие противолучевых препаратов в эксперименте на мышах // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59, № 4. С. 388–393. <https://doi.org/10.1134/S086980311904012X>.
39. Ortega A., Gómez M., Domingo J.L., Corbella J. The removal of strontium from the mouse by chelating agents // Arch. Environ. Contam. Toxicol. 1989. V. 18, No 4. P. 612–616. <https://doi.org/10.1007/BF01055029>.
40. Rani S., Sahoo R.K., Kumar V., Chaurasiya A., Kulkarni O., Mahale A., Katke S., Kuche K., Yadav V., Jain S., Nakhate K.T., Ajazuddin, Gupta U. N-2-hydroxypropylmethacrylamide-polycaprolactone polymeric micelles in co-delivery of proteasome inhibitor and polyphenol:

- Exploration of synergism or antagonism // *Mol. Pharm.* 2023. V. 20, No 1. P. 524–544. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.2c00752>.
41. *Emami F., Aliomrani M., Tangestaninejad S., Kazemian H., Moradi M., Rostami M.* Copper-curcumin-bipyridine dicarboxylate complexes as anticancer candidates // *Chem. Biodiversity*. 2022. V. 19, No 10. Art. e202200202. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202200202>.
 42. *Shanmugasundaram D., Roza J.M.* Assessment of anti-inflammatory and antioxidant activity of quercetin–rutin blend (SophorOx™) – an *invitro* cell based assay // *J. Complementary. Integr. Med.* 2022. V. 19, No 3. P. 637–644. <https://doi.org/10.1515/jcim-2021-0568>.
 43. *Gill M.E., Kohler H., Peters A.H.F.M.* Isolation of mouse germ cells by FACS using Hoechst 33342 and SYTO16 double staining // Barchi M., De Felici M. (Eds.) *Germ Cell Development: Methods and Protocols. Ser.: Methods in Molecular Biology. V. 2770.* New York, NY: Humana Press, 2024. P. 53–62. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3698-5_5.
 44. *Васин М.В., Ильин Л.А., Ушаков И.Б.* Феномен противолучевой защиты индралином крупных животных (собак) и его экстаполяция на человека // *Медицинская радиобиология и радиационная безопасность*. 2022. Т. 67, № 3. С. 5–12. <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2022-67-3-5-12>.
 45. *Васин М.В.* Препарат Б-190 (индралин) в свете истории формирования представлений о механизме действия радиопротекторов // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2020. Т. 60, № 4. С. 378–395. <https://doi.org/10.31857/S0869803120040128>.
 46. *Ромодин Л.А., Яшкина Е.И., Московский А.А.* Флуориметрическая оценка влияния рибоксина, медного хлорофиллина, тролокса и растворимой формы индралина на ростовые свойства клеток А549 в культуре // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2024. Т. 69, № 3. С. 26–34. <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2024-69-3-26-34>.
 47. *Ромодин Л.А., Владимиров Ю.А.* Дигидрохверцетин и тролокс как ингибиторы липопероксидазной активности комплекса цитохрома С с кардиолипином // *Вестник новых медицинских технологий*. 2021. Т. 28, № 1. С. 69–71. <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2021-1-69-71>.
 48. *Бурлакова Е.Б., Алесенко А.В., Молочкина Е.М., Пальмина Н.П., Храпова Н.Г.* Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. М.: Наука, 1975. 213 с.
 49. *Скулачев В.П.* Что такое «феноптоз» и как с ним бороться? // *Биохимия*. 2012. Т. 77, № 7. С. 863–868.
 50. *Mendes-da-Silva R.F., Lopes-de-Morais A.A.C., Bandim-da-Silva M.E., Cavalcanti G. de A., Rodrigues A.R.O., Andrade-da-Costa B.L. da S., Guedes R.C.A.* Prooxidant versus antioxidant brain action of ascorbic acid in well-nourished and malnourished rats as a function of dose: A cortical spreading depression and malondialdehyde analysis // *Neuropharmacology*. 2014. V. 86. P. 155–160. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.06.027>.
 51. *Otanwa O.O., Ndidi U.S., Ibrahim A.B., Balogun E.O., Anigo K.M.* Prooxidant effects of high dose ascorbic acid administration on biochemical, haematological and histological changes in *Cavia porcellus* (Guinea pigs): A Guinea pig experimental model // *Pan Afr. Med. J.* 2023. V. 46. Art. 18. <https://doi.org/10.11604/pamj.2023.46.18.36098>.
 52. *Giordano M.E., Caricato R., Lionetto M.G.* Concentration dependence of the antioxidant and prooxidant activity of Trolox in HeLa cells: Involvement in the induction of apoptotic volume decrease // *Antioxidants*. 2020. V. 9, No 11. Art. 1058. <https://doi.org/10.3390/antiox9111058>.
 53. *Wattamwar P.P., Hardas S.S., Butterfield D.A., Anderson K.W., Dziubla T.D.* Tuning of the prooxidant and antioxidant activity of trolox through the controlled release from biodegradable poly(trolox ester) polymers // *J. Biomed. Mater. Res., Pt. A*. 2011. V. 99A, No 2. P. 184–191. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.33174>.
 54. *Li X., Cheng Y., Yang Z., Ji Q., Huan M., Ye W., Liu M., Zhang B., Liu D., Zhou S.* Glioma-targeted oxaliplatin/ferritin clathrate reversing the immunosuppressive microenvironment through hijacking Fe²⁺ and boosting Fenton reaction // *J. Nanobiotechnol.* 2024. V. 22, No 1. Art. 93. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02376-w>.

55. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 252 с.
56. Кабакчи С.А., Архипов О.П., Лукашенко М.Л. Особенности радиолиза воды и водных растворов H_2 и O_2 при действии смешанного n,γ -излучения с высокой долей нейтронного компонента // Химия высоких энергий. 2013. Т. 47, № 4. С. 251–255. <https://doi.org/10.7868/S002311971304008X>.
57. Ruhul P., Dhingra D. Inosine improves cognitive function and decreases aging-induced oxidative stress and neuroinflammation in aged female rats // Inflammopharmacology. 2018. V. 26, No 5. P. 1317–1329. <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0476-y>.
58. Hou B., Xu Z.-W., Yang C.-W., Gao Y., Zhao S.-F., Zhang C.-G. Protective effects of inosine on mice subjected to lethal total-body ionizing irradiation // J. Radiat. Res. 2007. V. 48, No 1. P. 57–62. <https://doi.org/10.1269/jrr.06067>.
59. Вернигорова Л.А., Жорова Е.С., Попов Б.А., Парфенова И.М. Совместное профилактическое применение рибоксина и альгисорба при поступлении в желудочно-кишечный тракт крыс ^{239}Pu // Радиационная биология. Радиоэкология. 2005. Т. 45, № 2. С. 201–206.
60. Thebault S., Roudbaraki M., Sydorenko V., Shuba Y., Lemonnier L., Slomianny C., Dewailly E., Bonnal J.-L., Mauroy B., Skryma R., Prevarskaya N. $\alpha 1$ -Adrenergic receptors activate Ca^{2+} -permeable cationic channels in prostate cancer epithelial cells // J. Clin. Invest. 2003. V. 111, No 11. P. 1691–1701. <https://doi.org/10.1172/JCI16293>.
61. Patel M., Li Q.-Y., Chang L.-Y., Crapo J., Liang L.-P. Activation of NADPH oxidase and extracellular superoxide production in seizure-induced hippocampal damage // J. Neurochem. 2005. V. 92, No 1. P. 123–131. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02838.x>.
62. Hu Y., Xu Z., Pan Q., Ma L. Casein kinase 1 gamma regulates oxidative stress response via interacting with the NADPH dual oxidase complex // PLoS Genet. 2023. V. 19, No 4. Art. e1010740. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010740>.
63. Chen Y., Zou Z., Găman M.-A., Xu L., Li J. NADPH oxidase mediated oxidative stress signaling in FLT3-ITD acute myeloid leukemia // Cell Death Discovery. 2023. V. 9, No 1. Art. 208. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01528-5>.
64. Zielonka J., Kalyanaraman B. “ROS-generating mitochondrial DNA mutations can regulate tumor cell metastasis” – a critical commentary // Free Radical Biol. Med. 2008. V. 45, No 9. P. 1217–1219. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.07.025>.
65. Kalyanaraman B., Darley-USmar V., Davies K.J.A., Dennery P.A., Forman H.J., Grisham M.B., Mann G.E., Moore K., Roberts L.J. 2nd, Ischiropoulos H. Measuring reactive oxygen and nitrogen species with fluorescent probes: Challenges and limitations // Free Radical Biol. Med. 2012. V. 52, No 1. P. 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.09.030>.
66. Singh V.K., Seed T.M. The efficacy and safety of amifostine for the acute radiation syndrome // Expert Opin. Drug Saf. 2019. V. 18, No 11. P. 1077–1090. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1666104>.
67. Sritharan S., Sivalingam N. Curcumin induced apoptosis is mediated through oxidative stress in mutated p53 and wild type p53 colon adenocarcinoma cell lines // J. Biochem. Mol. Toxicol. 2021. V. 35, No 1. Art. e22616. <https://doi.org/10.1002/jbt.22616>.

References

1. Kuzin A.M. *Strukturno-metabolicheskaya teoriya v radiobiologii* [Structural and Metabolic Theory in Radiobiology]. Moscow, Nauka, 1986. 282 p. (In Russian)
2. Pinthus J.H., Bryskin I., Trachtenberg J., Luz J.-P., Singh G., Fridman E., Wilson B.C. Androgen induces adaptation to oxidative stress in prostate cancer: Implications for treatment with radiation therapy. *Neoplasia*, 2007, vol. 9, no. 1, pp. 68–80. <https://doi.org/10.1593/neo.06739>.
3. Kim A., Yonemoto C., Feliciano C.P., Shashni B., Nagasaki Y. Antioxidant nanomedicine significantly enhances the survival benefit of radiation cancer therapy by mitigating oxidative stress-induced side effects. *Small*, 2021, vol. 17, no. 21, art. e2008210. <https://doi.org/10.1002/sml.202008210>.

4. Nuskiewicz J., Woźniak A., Szewczyk-Golec K. Ionizing radiation as a source of oxidative stress – the protective role of melatonin and vitamin D. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 16, art. 5804. <https://doi.org/10.3390/ijms21165804>.
5. Vasin M.V. *Protivoluchevye lekarstvennyye sredstva* [Anti-Radiation Drugs]. Moscow, Kniga-Memuar, 2020. 239 p. (In Russian)
6. Vasin M.V. Classification of radioprotective agents as the reflection of the current state and prospects for the development of radiation pharmacology. *Radiats. Biol. Radioekol.*, 2013, vol. 53, no. 5, pp. 459–467. <https://doi.org/10.7868/S0869803113050160>. (In Russian)
7. Jókay I., Kelemenics K., Gyuris Á., Minárovits J. S-methylthio-cysteine and cystamine are potent stimulators of thiol production and glutathione synthesis. *Life Sci.*, 1998, vol. 62, no. 2, pp. PL/27–PL/33. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(97\)01066-7](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(97)01066-7).
8. Rozhdestvensky L.M. Classification of radioprotective agents based on their pharmacological effects and association with radiation injury progression. *Radiats. Biol. Radioekol.*, 2017, vol. 57, no. 2, pp. 117–135. <https://doi.org/10.7868/S0869803117020126>. (In Russian)
9. Ponomarev D.B., Remizov D.V., Kondakov A.Yu., Drachyov I.S., Tikhomirov P.V., Kudryashov V.S. Experimental study of the effectiveness of the naphazoline and co-administration of filgrastim in combined radiation injury. *Biol. Bull.*, 2023, vol. 50, no. 11, pp. 3054–3060. <https://doi.org/10.1134/S1062359023110183>.
10. Chou A.-K., Chiu C.-C., Zhu G.-C., Wang J.-J., Chen Y.-W., Hung C.-H. Naphazoline and oxymetazoline are superior to epinephrine in enhancing the cutaneous analgesia of lidocaine in rats. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 2023, vol. 37, no. 2, pp. 296–304. <https://doi.org/10.1111/fcp.12853>.
11. Filimonova M.V., Shevchenko L.I., Makarchuk V.M., Saburova A.S., Soldatova O.V., Shitova A.A., Kosachenko A.O., Rybachuk V.A., Saburov V.O., Filimonov A.S. Radioprotective effects of T1082 – phosphate 1-isobutanoyl-2-isopropylisothiurea in comparison with its analogue T1023. *Radiats. Biol. Radioekol.*, 2021, vol. 61, no. 6, pp. 632–644. <https://doi.org/10.31857/S0869803121060059>. (In Russian)
12. Rozhdestvensky L.M. Challenges in the design of Russian radiation protection means in the crisis period: The search for key directions of development. *Biol. Bull.*, 2020, vol. 47, no. 12, pp. 1659–1668. <https://doi.org/10.1134/S1062359020120080>.
13. Shivappa P., Bernhardt G.V. Natural radioprotectors on current and future perspectives: A mini-review. *J. Pharm. BioAllied Sci.*, 2022, vol. 14, no. 2, pp. 57–71. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_502_21.
14. Raj S., Manchanda R., Bhandari M., Alam M.S. Review on natural bioactive products as radioprotective therapeutics: Present and past perspective. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2022, vol. 23, no. 14, pp. 1721–1738. <https://doi.org/10.2174/1389201023666220110104645>.
15. Jafarpour S.M., Safaei M., Mohseni M., Salimian M., Aliasgharzadeh A., Farhood B. The radioprotective effects of curcumin and trehalose against genetic damage caused by I-131. *Indian J. Nucl. Med.*, 2018, vol. 33, no. 2, pp. 99–104. https://doi.org/10.4103/ijnm.IJNM_158_17.
16. Kolivand S., Amini P., Saffar H., Rezapoor S., Motevaseli E., Najafi M., Nouruzi F., Shabeeb D., Musa A.E. Evaluating the radioprotective effect of curcumin on rat's heart tissues. *Curr. Radiopharm.*, 2019, vol. 12, no. 1, pp. 23–28. <https://doi.org/10.2174/1874471011666180831101459>.
17. Nosrati H., Danafar H., Rezaeejam H., Gholipour N., Rahimi-Nasrabadi M. Evaluation radioprotective effect of curcumin conjugated albumin nanoparticles. *Bioorg. Chem.*, 2020, vol. 100, art. 103891. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103891>.
18. González E., Cruces M.P., Pimentel E., Sánchez P. Evidence that the radioprotector effect of ascorbic acid depends on the radiation dose rate. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 2018, vol. 62, pp. 210–214. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2018.07.015>.
19. Mathew D., Nair C.K.K., Jacob J.A., Biswas N., Mukherjee T., Kapoor S., Kagiya T.V. Ascorbic acid monoglucoside as antioxidant and radioprotector. *J. Radiat. Res.*, 2007, vol. 48, no. 5, pp. 369–376. <https://doi.org/10.1269/jrr.07007>.

20. Pozdeev A.V., Lysenko N.P. Enhancing the radiation resistance in mammalian bodies using chlorophyll supplements under the conditions of radioactive contamination. *Izv. Mezhdunar. Akad. Agrar. Obraz.*, 2018, no. 42–2, pp. 60–62. (In Russian)
21. Morales-Ramírez P., Mendiola-Cruz M.T. In vivo radioprotective effect of chlorophyllin on sister chromatid exchange induction in murine spermatogonial cells. *Mutat. Res., Genet. Toxicol.*, 1995, vol. 344, nos. 1–2, pp. 73–78. [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(95\)90041-1](https://doi.org/10.1016/0165-1218(95)90041-1).
22. Morales-Ramírez P., García-Rodríguez M.C. In vivo effect of chlorophyllin on γ -ray-induced sister chromatid exchange in murine bone marrow cells. *Mutat. Res., Genet. Toxicol.*, 1994, vol. 320, no. 4, pp. 329–334. [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(94\)90085-x](https://doi.org/10.1016/0165-1218(94)90085-x).
23. Kumar S.S., Shankar B., Sainis K.B. Effect of chlorophyllin against oxidative stress in splenic lymphocytes *in vitro* and *in vivo*. *Biochim. Biophys. Acta., Gen. Subj.*, 2004, vol. 1672, no. 2, pp. 100–111. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2004.03.002>.
24. Romodin L.A. Chlorophyllin inhibits lipid peroxidation triggered by the Fenton reaction. *Biophysics*, 2024, vol. 69, no. 1, pp. 1–5. <https://doi.org/10.1134/S0006350924700015>.
25. Zernii E.Yu., Golovastova M.O., Baksheeva V.E., Kabanova E.I., Ishutina I.E., Gancharova O.S., Gusev A.E., Savchenko M.S., Loboda A.P., Sotnikova L.F., Zamyatnin A.A., Jr., Philippov P.P., Senin I.I. Alterations in tear biochemistry associated with postanesthetic chronic dry eye syndrome. *Biochemistry*, 2016, vol. 81, no. 12, pp. 1549–1557. <https://doi.org/10.1134/S0006297916120166n>.
26. Meclain D.E., Kalinich J.F., Ramakrishnan N. Trolox inhibits apoptosis in irradiated MOLT-4 lymphocytes. *FASEB J.*, 1995, vol. 9, no. 13, pp. 1345–1354. <https://doi.org/10.1096/fasebj.9.13.7557025>.
27. Ding S.-S., Sun P., Zhang Z., Liu X., Tian H., Huo Y.-W., Wang L.-R., Han Y., Xing J.-P. Moderate dose of trolox preventing the deleterious effects of Wi-Fi radiation on spermatozoa *in vitro* through reduction of oxidative stress damage. *Chin. Med. J.*, 2018, vol. 131, no. 4, pp. 402–412. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.225045>.
28. Srinivasan S., Torres A.G., Ribas de Pouplana L. Inosine in biology and disease. *Genes*, 2021, vol. 12, no. 4, art. 600. <https://doi.org/10.3390/genes12040600>.
29. Niemann B., Haufs-Brusberg S., Puetz L., Feickert M., Jaeckstein M.Y., Hoffmann A., Zurkovic J., Heine M., Trautmann E.-M., Müller C.E., Tönjes A., Schlein C., Jafari A., Eltzschig H.K., Gnad T., Blüher M., Krahmer N., Kovacs P., Heeren J., Pfeifer A. Apoptotic brown adipocytes enhance energy expenditure via extracellular inosine. *Nature*, 2022, vol. 609, no. 7926, pp. 361–368. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05041-0>.
30. Pfeifer A., Mikhael M., Niemann B. Inosine: Novel activator of brown adipose tissue and energy homeostasis. *Trends Cell Biol.*, 2024, vol. 34, no. 1, pp. 72–82. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2023.04.007>.
31. Vasin M.V., Ushakov I.B. Potential ways to increase body resistance to damaging action of ionizing radiation with radiomitigators. *Biol. Bull. Rev.*, 2019, vol. 9, no. 6, pp. 503–519. <https://doi.org/10.1134/S2079086419060082>.
32. Gudkov S.V., Shtarkman I.N., Chernikov A.V., Usacheva A.M., Bruskov V.I. Guanosine and inosine (riboxin) eliminate the long-lived protein radicals induced X-ray radiation. *Dokl. Biochem. Biophys.*, 2007, vol. 413, no. 1, pp. 50–53. <https://doi.org/10.1134/S1607672907020032>.
33. Gudkov S.V., Gudkova O.Yu., Shtarkman I.N., Gapeev A.B., Chemeris N.K., Bruskov V.I. Guanosine and inosine as natural gene protectors for mice blood cells exposed to X-rays. *Radiats. Biol. Radioekol.*, 2006, vol. 46, no. 6, pp. 713–718. (In Russian)
34. Il'in L.A., Rudnyi N.M., Suvorov N.N., Chernov G.A., Antipov V.V., Vasin M.V., Davydov B.I., Mikhailov P.P. *Indralin – radioprotektor ekstrennogo deistviya. Protivoluchevye svoistva, farmakologiya, mekhanizm deistviya, klinika* [Indralin as Emergency Radioprotector. Antiradiation Properties, Pharmacology, Mechanism of Action, and Clinical Characteristics]. Moscow, Vtoraya Tip. Minist. Zdravookhr. Ross. Fed., 1994. 436 p. (In Russian)
35. Vasin M.V., Antipov V.V., Komarova S.N., Semenova L.A., Galkin A.A. Radioprotective properties of indralin combined with cystamine and mexamine. *Biophysics*, 2011, vol. 56, no. 5, pp. 914–916. <https://doi.org/10.1134/S000635091105023X>.

36. Eliseev V.V., Marikhina B.L. Comparative study of antihypoxic properties of some nucleosides and nucleotides. *Pharm. Chem. J.*, 1986, vol. 20, no. 3, pp. 160–162. <https://doi.org/10.1007/BF00758559>.
37. Romodin L.A., Nikitenko O.V., Bychkova T.M., Zrilova Yu.A., Rodionova E.D., Bocharov D.A. Assessment of the acute toxicity of chlorophyllin and trolox for the possibility of studying their radioprotective properties. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2024, vol. 177, no. 1, pp. 44–46. <https://doi.org/10.1007/s10517-024-06128-6>.
38. Sycheva L.P., Lisina N.I., Shchegoleva R.A., Rozhdestvensky L.M. Antimutagenic effect of antiradiation drugs in an experiment on mice. *Biol. Bull.*, 2020, vol. 47, no. 11, pp. 1536–1540. <https://doi.org/10.1134/S106235902011014X>.
39. Ortega A., Gómez M., Domingo J.L., Corbella J. The removal of strontium from the mouse by chelating agents. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 1989, vol. 18, no. 4, pp. 612–616. <https://doi.org/10.1007/BF01055029>.
40. Rani S., Sahoo R.K., Kumar V., Chaurasiya A., Kulkarni O., Mahale A., Katke S., Kuche K., Yadav V., Jain S., Nakhate K.T., Ajazuddin, Gupta U. N-2-hydroxypropylmethacrylamide–polycaprolactone polymeric micelles in co-delivery of proteasome inhibitor and polyphenol: Exploration of synergism or antagonism. *Mol. Pharm.*, 2023, vol. 20, no. 1, pp. 524–544. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.2c00752>.
41. Emami F., Aliomrani M., Tangestaninejad S., Kazemian H., Moradi M., Rostami M. Copper-curcumin-bipyridine dicarboxylate complexes as anticancer candidates. *Chem. Biodiversity*, 2022, vol. 19, no. 10, art. e202200202. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202200202>.
42. Shanmugasundaram D., Roza J.M. Assessment of anti-inflammatory and antioxidant activity of quercetin–rutin blend (SophorOx™) – an *invitro* cell based assay. *J. Complementary Integr. Med.*, 2022, vol. 19, no. 3, pp. 637–644. <https://doi.org/10.1515/jcim-2021-0568>.
43. Gill M.E., Kohler H., Peters A.H.F.M. Isolation of mouse germ cells by FACS using Hoechst 33342 and SYTO16 double staining. In: Barchi M., De Felici M. (Eds.) *Germ Cell Development: Methods and Protocols*. Ser.: Methods in Molecular Biology. V. 2770. New York, NY, Humana Press, 2024. pp. 53–62. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3698-5_5.
44. Vasin M.V., Ilyin L.A., Ushakov I.B. The phenomenon of radiation protection of large animals (dogs) with indralin and its extrapolation to humans. *Med. Radiobiol. Radiats. Bezop.*, 2022, vol. 67, no. 3, pp. 5–12. <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2022-67-3-5-12>. (In Russian)
45. Vasin M.V. B-190 (indralin) in light of the history of the formation of ideas about the mechanism of action of radioprotectors. *Biol. Bull.*, 2021, vol. 48, no. 11, pp. 2045–2059. <https://doi.org/10.1134/S1062359021110091>.
46. Romodin L.A., Yashkina E.I., Moskovskij A.A. Fluorimetric evaluation of the effect of riboxin, copper chlorophyllin, trolox and the soluble form of indralin on the growth properties of A549 cells in culture. *Med. Radiobiol. Radiats. Bezop.*, 2024, vol. 69, no. 3, pp. 26–34. <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2024-69-3-26-34>. (In Russian)
47. Romodin L.A., Vladimirov Yu.A. Dihydroquercetin and trolox as inhibitors of lipoperoxidase activity of the complex of cytochrome C with cardiolipin. *Vestn. Med. Tekhnol.*, 2021, vol. 28, no. 1, pp. 69–71. <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2021-1-69-71>. (In Russian)
48. Burlakova E.B., Alesenko A.V., Molochkina A.V., Pal'mina N.P., Khrapova N.G. *Bioantioksidanty v lucheveom porazhenii i zlokachestvennom roste* [Bioantioxidants in Radiation Damage and Malignant Growth]. Moscow, Nauka, 1975. 213 p. (In Russian)
49. Skulachev V. P. What is “phenoptosis” and how to fight it? *Biochemistry*, 2012, vol. 77, no. 7, pp. 689–706. <https://doi.org/10.1134/S0006297912070012>.
50. Mendes-da-Silva R.F., Lopes-de-Morais A.A.C., Bandim-da-Silva M.E., Cavalcanti G. de A., Rodrigues A.R.O., Andrade-da-Costa B.L. da S., Guedes R.C.A. Prooxidant versus antioxidant brain action of ascorbic acid in well-nourished and malnourished rats as a function of dose: A cortical

- spreading depression and malondialdehyde analysis. *Neuropharmacology*, 2014, vol. 86, pp. 155–160. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.06.027>.
51. Otanwa O.O., Ndidi U.S., Ibrahim A.B., Balogun E.O., Anigo K.M. Prooxidant effects of high dose ascorbic acid administration on biochemical, haematological and histological changes in *Cavia porcellus* (Guinea pigs): A Guinea pig experimental model. *Pan Afr. Med. J.*, 2023, vol. 46, art. 18. <https://doi.org/10.11604/pamj.2023.46.18.36098>.
 52. Giordano M.E., Caricato R., Lionetto M.G. Concentration dependence of the antioxidant and prooxidant activity of Trolox in HeLa cells: Involvement in the induction of apoptotic volume decrease. *Antioxidants*, 2020, vol. 9, no. 11, art. 1058. <https://doi.org/10.3390/antiox9111058>.
 53. Wattamwar P.P., Hardas S.S., Butterfield D.A., Anderson K.W., Dziubla T.D. Tuning of the prooxidant and antioxidant activity of trolox through the controlled release from biodegradable poly(trolox ester) polymers. *J. Biomed. Mater. Res., Pt. A*, 2011, vol. 99A, no. 2, pp. 184–191. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.33174>.
 54. Li X., Cheng Y., Yang Z., Ji Q., Huan M., Ye W., Liu M., Zhang B., Liu D., Zhou S. Glioma-targeted oxaliplatin/ferritin clathrate reversing the immunosuppressive microenvironment through hijacking Fe²⁺ and boosting Fenton reaction. *J. Nanobiotechnol.*, 2024, vol. 22, no. 1, art. 93. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02376-w>.
 55. Vladimirov Yu.A., Archakov A.I. *Perekisnoe okislenie lipidov v biologicheskikh membranakh* [Lipid Peroxidation in Biological Membranes]. Moscow, Nauka, 1972. 252 p. (In Russian)
 56. Kabakchi S.A., Arkhipov O.P., Lukashenko M.L. Specific features of the radiolysis of water and aqueous solutions of H₂ and O₂ by mixed *n,γ*-radiation with a high portion of the neutron component. *High Energy Chem.*, 2013, vol. 47, no. 4, pp. 147–151. <https://doi.org/10.1134/S0018143913040061>.
 57. Ruhul P., Dhingra D. Inosine improves cognitive function and decreases aging-induced oxidative stress and neuroinflammation in aged female rats. *Inflammopharmacology*, 2018, vol. 26, no. 5, pp. 1317–1329. <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0476-y>.
 58. Hou B., Xu Z.-W., Yang C.-W., Gao Y., Zhao S.-F., Zhang C.-G. Protective effects of inosine on mice subjected to lethal total-body ionizing irradiation. *J. Radiat. Res.*, 2007, vol. 48, no. 1, pp. 57–62. <https://doi.org/10.1269/jrr.06067>.
 59. Vernigorova L.A., Zhorova E.S., Popov B.A., Parfenova I.M. Combined prophylactic administration of riboxin and algisorbium at ²³⁹Pu intake into gastrointestinal tract of rats. *Radiats. Biol. Radioekol.*, 2005, vol. 45, no. 2, pp. 201–206. (In Russian)
 60. Thebault S., Roudbaraki M., Sydorenko V., Shuba Y., Lemonnier L., Slomianny C., Dewailly E., Bonnal J.-L., Mauroy B., Skryma R., Prevarskaya N. α1-Adrenergic receptors activate Ca²⁺-permeable cationic channels in prostate cancer epithelial cells. *J. Clin. Invest.*, 2003, vol. 111, no. 11, pp. 1691–1701. <https://doi.org/10.1172/JCI16293>.
 61. Patel M., Li Q.-Y., Chang L.-Y., Crapo J., Liang L.-P. Activation of NADPH oxidase and extracellular superoxide production in seizure-induced hippocampal damage. *J. Neurochem.*, 2005, vol. 92, no. 1, pp. 123–131. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02838.x>.
 62. Hu Y., Xu Z., Pan Q., Ma L. Casein kinase 1 gamma regulates oxidative stress response via interacting with the NADPH dual oxidase complex. *PLoS Genet.*, 2023, vol. 19, no. 4, art. e1010740. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010740>.
 63. Chen Y., Zou Z., Găman M.-A., Xu L., Li J. NADPH oxidase mediated oxidative stress signaling in FLT3-ITD acute myeloid leukemia. *Cell Death Discovery*, 2023, vol. 9, no. 1, art. 208. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01528-5>.
 64. Zielonka J., Kalyanaraman B. “ROS-generating mitochondrial DNA mutations can regulate tumor cell metastasis” – a critical commentary. *Free Radical Biol. Med.*, 2008, vol. 45, no. 9, pp. 1217–1219. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.07.025>.
 65. Kalyanaraman B., Darley-Usmar V., Davies K.J.A., Dennery P.A., Forman H.J., Grisham M.B., Mann G.E., Moore K., Roberts L.J. 2nd, Ischiropoulos H. Measuring reactive oxygen and nitrogen

species with fluorescent probes: Challenges and limitations. *Free Radical Biol. Med.*, 2012, vol. 52, no. 1, pp. 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.09.030>.

66. Singh V.K., Seed T.M. The efficacy and safety of amifostine for the acute radiation syndrome. *Expert Opin. Drug Saf.*, 2019, vol. 18, no. 11, pp. 1077–1090. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1666104>.
67. Sritharan S., Sivalingam N. Curcumin induced apoptosis is mediated through oxidative stress in mutated p53 and wild type p53 colon adenocarcinoma cell lines. *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, 2021, vol. 35, no. 1, art. e22616. <https://doi.org/10.1002/jbt.22616>.

Информация об авторах

Леонид Александрович Ромодин, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России

E-mail: rla2904@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8978-1250>

Author Information

Leonid A. Romodin, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency

E-mail: rla2904@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8978-1250>

Поступила в редакцию 06.06.2024

Принята к публикации 15.07.2024

Received June 6, 2024

Accepted July 15, 2024