

Оригинальная статья

УДК 57.042

<https://doi.org/10.26907/2542-064X.2026.1.21-41>**Сравнение радиозащитного эффекта медного хлорофиллина, рибоксина, индралина и совместного применения глутатиона и аскорбиновой кислоты по физиологическим параметрам при фракционированном облучении мышей****Л.А. Ромодин¹✉, А.А. Московский^{1,2}, О.В. Никитенко^{1,3}, Т.М. Бычкова^{1,3},
О.В. Микенин⁴, Д.А. Бочаров⁵, Е.Д. Родионова⁶**¹*Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, г. Москва, Россия*²*Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», г. Москва, Россия*³*Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, г. Москва, Россия*⁴*Российский биотехнологический университет, г. Москва, Россия*⁵*Российский государственный аграрный университет – МСХА имени К.А. Тимирязева, г. Москва, Россия*⁶*Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, г. Москва, Россия*✉ rla2904@mail.ru**Аннотация**

В работе сопоставлен радиозащитный эффект медного хлорофиллина, рибоксина, индралина и совместного применения глутатиона и аскорбиновой кислоты при их введении самцам мышей ICR (CD-1), подвергнутым ежедневному облучению рентгеновским излучением в дозе 1.4 или 2.5 Гр в течение пяти дней. Рассматриваемые вещества применяли в дни облучения. Радиозащитную эффективность оценивали через 3 дня после последнего облучения по гематологическим показателям, массе тимуса и селезенки, числу ядросодержащих клеток в костном мозге бедренной кости и содержанию тиобарбитурат-активных (ТБК-активных) продуктов в печени. Установлено, что введение после каждого облучения 200 мкг/г рибоксина дает противоречивые результаты по содержанию ТБК-активных продуктов в печени, в частности, усиливает окислительный стресс при облучении в дозах 1.4 Гр и подавляет его при облучении в дозах 2.5 Гр. Медный хлорофиллин по силе угнетения метаболизма липидных радиотоксинов не уступает классическим антиоксидантам – глутатиону и аскорбиновой кислоте. В ряде случаев изученные соединения демонстрируют способность к некоторому смягчению панцитопенического синдрома лучевой болезни. Радиопротектор экстренного действия индралин в условиях фракционированного облучения не показал безоговорочного превосходства радиозащитных свойств по физиологическим параметрам мышей. Неоднозначность наблюдаемых эффектов требует дальнейшего комплексного исследования влияния изучаемых соединений на течение лучевой болезни в различных условиях эксперимента.

Ключевые слова: рентгеновское фракционированное излучение, радиопротектор, перекисное окисление липидов, мыши, хлорофиллин, рибоксин, инозин, индралин, глутатион, аскорбиновая кислота.

Заключение Комитета по этике. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна (выписка из протокола № 113 от 07.02.2024 г.) и выполнено в соответствии с Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных (International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals, 1985).

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

Для цитирования: Ромодин Л.А., Московский А.А., Никитенко О.В., Бычкова Т.М., Микенин О.В., Бочаров Д.А., Родионова Е.Д. Сравнение радиозащитного эффекта медного хлорофиллина, рибоксина, индралина и совместного применения глутатиона и аскорбиновой кислоты по физиологическим параметрам при фракционированном облучении мышей // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. 2026. Т. 168, кн. 1. С. 21–41. <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2026.1.21-41>.

Original article

<https://doi.org/10.26907/2542-064X.2026.1.21-41>

Comparison of the radioprotective effects of copper chlorophyllin, riboxin, indralin, and the combined use of glutathione and ascorbic acid based on the physiological parameters in mice exposed to fractionated irradiation

L.A. Romodin¹✉, A.A. Moskovskij^{1,2}, O.V. Nikitenko^{1,3}, T.M. Bychkova^{1,3},
O.V. Mikenin⁴, D.A. Bocharov⁵, E.D. Rodionova⁶

¹State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

²National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia

³State Research Center – Institute of Biomedical Problems of Russian Academy of Sciences,
Moscow, Russia

⁴Russian Biotechnological University, Moscow, Russia

⁵Russian State Agrarian University – Moscow Timiryazev Agricultural Academy, Moscow, Russia

⁶Dmitry Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

✉ rla2904@mail.ru

Abstract

The radioprotective effects of copper chlorophyllin, riboxin, indralin, and the combined use of glutathione and ascorbic acid were compared in male ICR (CD-1) mice exposed to five daily irradiations at doses of 1.4 or 2.5 Gy, with all compounds administered on the days of irradiation. The radioprotective efficacy was assessed three days following the final exposure using hematological parameters, thymus and spleen weights, number of nucleated cells in the bone marrow of the femur, and content of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) in the liver. Riboxin, administered at 200 µg/g after each irradiation, showed contradictory effects in the TBARS test, increasing oxidative stress at 1.4 Gy and suppressing it at 2.5 Gy. Copper chlorophyllin was as efficient in inhibiting the metabolism of lipid radiotoxins as classical antioxidants, glutathione and ascorbic acid. In certain cases, the compounds exhibited an ability to somewhat alleviate radiation-induced pancytopenia. Indralin, an emergency radioprotector,

had no consistent radioprotective superiority across the assessed physiological parameters of mice under fractionated irradiation. The ambiguity of the observed effects highlights the need for further comprehensive research to clarify the influence of the analyzed compounds on the course of radiation sickness under various experimental conditions.

Keywords: fractionated radiation, radioprotector, lipid peroxidation, mice, chlorophyllin, riboxin, inosine, indralin, glutathione, ascorbic acid

Institutional Review Board Statement. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (protocol no. 113 dated February 7, 2024) and conforms with the International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals (1985).

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

For citation: Romodin L.A., Moskovskij A.A., Nikitenko O.V., Bychkova T.M., Mikenin O.V., Bocharov D.A., Rodionova E.D. Comparison of the radioprotective effects of copper chlorophyllin, riboxin, indralin, and the combined use of glutathione and ascorbic acid based on the physiological parameters in mice exposed to fractionated irradiation. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2026, vol. 168, no. 1, pp. 21–41. <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2026.1.21-41>. (In Russian)

Введение

Разработка эффективных лекарственных средств, способных защитить от негативных последствий воздействия ионизирующего излучения, продолжает оставаться актуальным направлением исследований в области радиобиологии и биофизики. По-настоящему эффективный и безопасный с точки зрения химической токсичности радиопротектор в настоящее время еще не разработан [1].

Радиопротектором называют радиозащитный препарат, действующий непосредственно в момент облучения и способный защитить организм при действии сверхлетальных доз радиации [2]. Значение фактора изменения дозы для радиопротектора – отношения полулетальной дозы ионизирующего излучения на фоне применения препарата к таковой для группы облученного контроля – должно превосходить величину 1.2 [3]. Но все радиопротекторы обладают высокой химической токсичностью, поэтому их применение оправдано только в случае облучения в больших дозах, например, в случае радиационных аварий [2, 3].

Другие радиозащитные препараты – радиомитигаторы и радиомодуляторы – обеспечивают радиозащитный эффект посредством влияния на физиологические процессы. Радиомитигаторы ускоряют пострадиационное восстановление тканей через активацию провоспалительных сигнальных путей и усиление секреции гемопоэтических ростовых факторов. К радиомитигаторам относятся стероидные гормоны и их аналоги, адъюванты (усилители) иммунологических реакций (пептидогликаны, полинуклеотиды и др.), различные цитокины (интерфероны, провоспалительные интерлейкины IL-1, IL-8, IL-12, фактор некроза опухоли и др.). Радиомодуляторы, которые представлены различными антиоксидантами, антимуtagenами, противовоспалительными веществами и т. д., повышают неспецифическую резистентность организма [2, 4]. Радиомодуляторы обладают низкой химической токсичностью, поэтому их можно использовать как до, так и после облучения [2]. Однако радиозащит-

ный эффект этих соединений невелик. И наиболее правильным можно считать применение радиомодуляторов совместно с другими радиозащитными препаратами, что смягчает последствия внутреннего и внешнего облучения.

Также к радиозащитным препаратам можно отнести противорвотные и антидиарейные препараты в качестве средств профилактики или купирования первичных реакций на облучение, сорбенты для адсорбции радионуклидов в кишечнике и комплексоны для их связывания в крови, а также элементы-антагонисты радионуклидов, конкурирующие с ними за место в метаболических путях [2]. Последние две группы препаратов применяют только в случае внутреннего облучения, обусловленного инкорпорацией радионуклидов в организме.

В настоящее время активно ведется поиск радиозащитных препаратов среди малотоксичных и нетоксичных природных соединений, которые могли бы стать основой для создания безопасных и эффективных радиозащитных препаратов нового поколения [5–7]. Большинство изученных соединений не могут рассматриваться как радиопротекторы согласно критерию противолучевой эффективности и относятся к радиомодуляторам. Однако теоретически одно и то же вещество может проявлять как свойства радиопротектора, действующего при введении непосредственно перед облучением, так и свойства радиомодулятора, способного смягчить последствия облучения при введении после него.

В работе рассмотрены медный хлорофиллин, рибоксин, индралин, глутатион и аскорбиновая кислота (рис. 1).

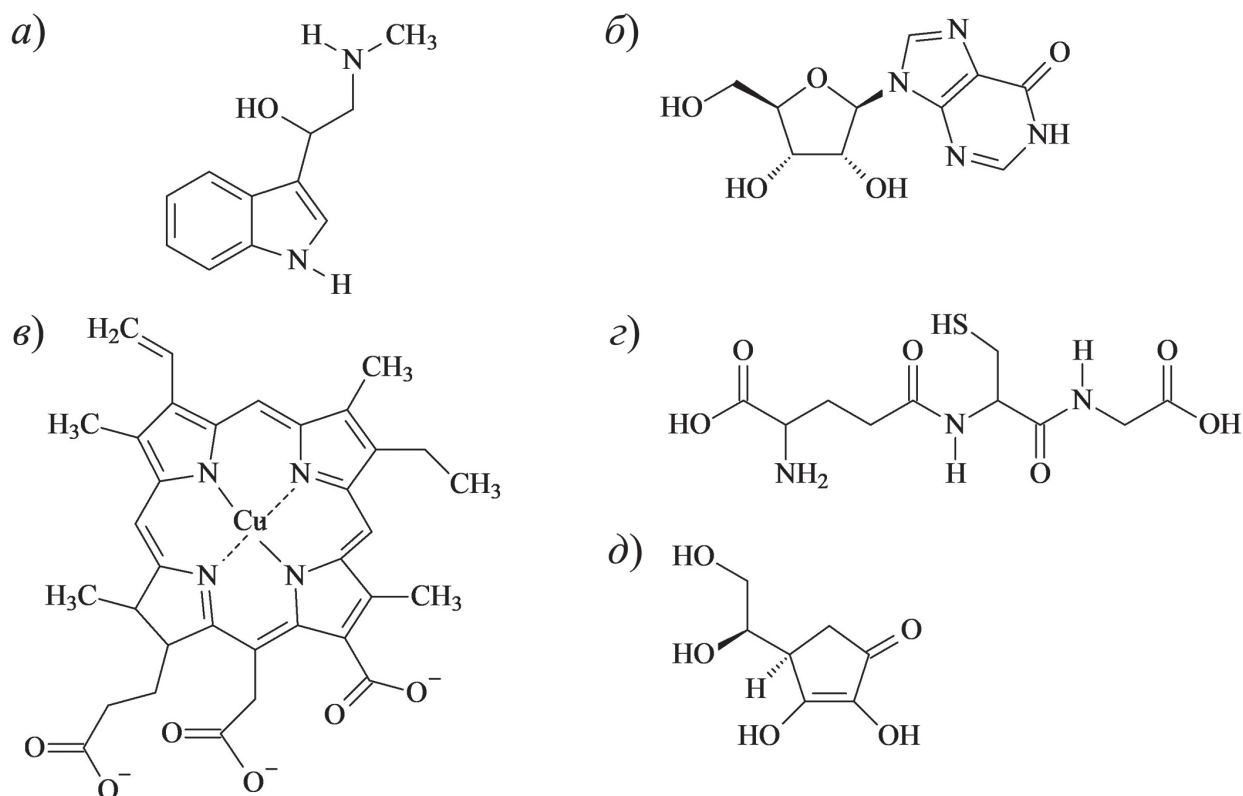


Рис. 1. Структуры индралина (а), рибоксина (б), медного хлорофиллина в форме хлорина е₆ (в), глутатиона (г) и аскорбиновой кислоты (д)

Fig. 1. Structures of indralin (a), riboxin (b), copper chlorophyllin in the form of chlorin e₆ (c), glutathione (d), and ascorbic acid (e)

Индралин (рис. 1, *a*) – эталонный российский радиопротектор [8] – по механизму действия является радиопротектором-гипоксантом [8, 9]. Он взаимодействует с α_1 -адренорецепторами стенок артериол, вызывая спазм сосудов, который, в свою очередь, приводит к острой гипоксии в тканях [8, 9], что тормозит развитие индуцированного излучением каскада свободнорадикальных реакций [10]. Таким образом, радиозащитный эффект перспективных препаратов следует рассматривать в рамках сравнительной оценки с эффектом индралина.

В литературе достаточно сведений о радиозащитных свойствах рибоксина, также называемого инозином (рис. 1, *б*) [11–15], однако механизм его радиозащитного действия не известен. Он является рибонуклеозидом, содержащим азотистое основание гипоксантин. Авторы [12] сообщают об антиоксидантных свойствах рибоксина, связывая их с его радиозащитным эффектом. М.В. Васин и И.Б. Ушаков объясняют это тем, что нуклеозиды являются естественными метаболитами, общим свойством которых является способность усиливать анаболические процессы по механизму субстратного регулирования, которые приводят к интенсификации синтеза белка и нуклеиновых кислот и ускорению процессов репарации радиационных повреждений ДНК [16]. На основе данных по влиянию рибоксина на метаболизм в жировой ткани, в частности, в бурых адипоцитах, сделано предположение о его иммуномодулирующих свойствах [17]. Отмечается важная роль рибоксина в биосинтезе пуринов, а также его влияние на процесс трансляции в ходе синтеза белка [18], что может обеспечивать радиозащитные свойства этого соединения. Следует отметить установленные на мышцах радиопротекторные свойства рибоксина [19], фактор изменения дозы которого при внутрибрюшинном введении 100 мг/г массы тела равен 1.07, а для инъекционной формы индралина, содержащей винную кислоту, он составляет примерно 1.8.

Медный хлорофиллин (рис. 1, *в*) – водорастворимый продукт омыления хлорофилла, в котором ион магния заменен на ион меди(II) для обеспечения устойчивости соединения. В литературе встречается разрозненная информация о его радиозащитных свойствах. Так, описана способность хлорофиллина защищать генетический аппарат клеток облученного организма [20, 21], а также снижение выраженности радиационно-индуцированного окислительного стресса [22, 23]. Радиопротекторные свойства медного хлорофиллина при остром воздействии радиации в диапазоне доз 6.00–6.75 Гр на мышей оказались выше, чем у рибоксина (фактор изменения дозы для хлорофиллина составил 1.1 [24]). Тем не менее значение этого показателя нельзя считать высоким [3].

Цель работы заключается в оценке радиозащитного эффекта медного хлорофиллина, рибоксина, индралина и совместного применения глутатиона и аскорбиновой кислоты при их введении самцам мышей ICR (CD-1), подвергнутых фракционированному облучению. Большая доза излучения (7 или 12.5 Гр) была разделена на 5 равных ежедневных фракций. Такой режим облучения часто применяют при лучевой терапии онкологических заболеваний [25]. Свойства различных соединений могут отличаться при единоразовом применении перед однократным облучением и при повторном использовании в случае нескольких облучений. Так, высказываются сомнения в целесообразности применения индралина при фракционированном облучении, если доза одной фракции относительно невелика [8].

Вещества со слабыми радиопротекторными свойствами, но являющиеся радиомодуляторами могут показать большую эффективность при фракционированном облучении, чем в случае острого облучения в большой дозе. А эффективные при облучении в больших дозах

радиопротекторы при фракционированном облучении могут нанести существенный вред за счет своей химической токсичности, перечеркивая тем самым радиозащитный эффект.

Классические антиоксиданты глутатион (рис. 1, *з*) и аскорбиновая кислота (рис. 1, *д*) в настоящем исследовании применяются совместно, так как аскорбиновая кислота способствует быстрому восстановлению окисленной формы глутатиона [26, 27]. А восстановленная форма глутатиона является одним из основных компонентов системы антиоксидантной защиты клеток [28]. Поскольку ионизирующее излучение приводит к резкому сокращению пула антиоксидантов в организме, включая и содержание внутриклеточного восстановленного глутатиона [29, 30], а лучевую болезнь вполне можно назвать свободнорадикальной патологией, в развитии которой важную роль играет окислительный стресс [29, 31, 32], представляется целесообразным использование экзогенных антиоксидантов для коррекции этого состояния. В пользу применения экзогенного глутатиона и аскорбиновой кислоты при облучении свидетельствует их радиозащитное действие [33, 34].

1. Материалы и методы

В работе использовали 60 аутбредных самцов мышей линии ICR (CD-1) SPF-категории (массой 34.4 ± 0.3 г), полученных из питомника лабораторных животных Российской академии наук (г. Пущино). Фракционированное тотальное облучение мышей осуществляли на рентгеновской биологической установке РУБ РУСТ-М1 (ООО «Диагностика-М», Россия), мощность дозы в контейнере с мышами составляла 0.85 Гр/мин $\pm 10\%$, анодное напряжение – 200 кВ, алюминиевый фильтр – 1.5 мм.

Животных подвергали пяти облучениям с суточными интервалами при дозе одного сеанса 1.4 или 2.5 Гр. Суммарная доза рентгеновского излучения, полученная в ходе эксперимента, составила 7 или 12.5 Гр. Для каждого из экспериментов по облучению экспериментальные животные были разделены на 6 групп по 5 особей: группы виварного и облученного контроля и группы животных, получавших в дни облучений хлорофиллин, рибоксин, индралин или смесь глутатиона с аскорбиновой кислотой. Все препараты вводили внутрибрюшинно в объеме 0.34 мл при дозе облучения 7 Гр и 0.38 мл при дозе 12.5 Гр. Индралин (НПЦ «Фармзащита», Россия) растворяли в 0.43%-ном растворе винной кислоты и вводили 50 мкг/г за 10–15 мин перед каждым облучением. Рибоксин (ОАО «Дальхимфарм», Россия) из расчета 200 мкг/г вводили через 15 мин после каждого облучения, а медный хлорофиллин (Masklin, Китай) в дозировке 20 мкг/г – за 20–30 мин перед каждым облучением. Глутатион («Глатион» Шаньдун Луи Фармасьютикал, КНР) в дозировке 350 мкг/г вводили за 20–30 мин перед каждым облучением, а за 5 мин до облучения внутрижелудочно вводили аскорбиновую кислоту (ОАО «Дальхимфарм», Россия) в дозировке 150 мкг/г в объеме 0.1 мл. Все вещества при внутрибрюшинном введении растворяли в 0.2%-ном растворе уротропина (АО «Мосагроген», Россия). Мышам из группы облученного контроля вводили внутрибрюшинно 0.2%-ный раствор уротропина в объеме 0.34 мл при дозе облучения 7 Гр и 0.38 мл при дозе 12.5 Гр.

Для оценки радиозащитной эффективности изучаемых соединений через 3 дня после последнего облучения животных подвергали эвтаназии с помощью CO₂-камеры, а затем определяли массу селезенки и тимуса, гематологические показатели, количество ядродержащих клеток в костном мозге, содержание тиобарбитурат-активных (ТБК-активных) продуктов в печени.

Определение форменных элементов крови проводили с помощью ветеринарного гематологического анализатора Mindray BC-2800 Vet (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., КНР).

Определение числа кариоцитов в бедренной кости ($n \times 10^6$ ядросодержащих клеток на бедро) проводили следующим образом [35]. Очищенную от мышцы бедренную кость животного промывали 4 мл 5%-ного раствора уксусной кислоты, вымывая содержимое кости шприцем, а затем подсчитывали число ядросодержащих клеток в камере Горяева. Клетки костного мозга считали при малом увеличении (объектив $\times 8$ или $\times 9$, окуляр $\times 10$ или $\times 15$) в 5 больших квадратах, разделенных на 16 маленьких. Полученное число умножали на 0.2.

Для определения ТБК-активных продуктов в печени мышей использовали модифицированные методики [36, 37]. Предварительно взвешенную печень мыши помещали в пробирку, содержащую 1 мл деионизированной воды, проводили гомогенизацию при добавлении 9 мл деионизированной воды. Полученный гомогенат интенсивно встряхивали и центрифугировали в течение 30 мин при 2000 g. Затем брали 0.2 мл перемешанной надосадочной жидкости и помещали в другую пробирку, содержащую 3 мл 2%-ной H_3PO_4 (ООО «ЛС», Россия) и 1 мл 0.8%-ной тиобарбитуровой кислоты (СДН, Индия), и инкубировали пробу в течение 1 ч при 95 °С. После этого в пробирку вносили 5 мл *n*-бутанола (АО «Экос-1», Россия), содержимое пробирки интенсивно перемешивали и центрифугировали при 2000 g в течение 30 мин. Для определения ТБК-активных продуктов использовали органическую фракцию. Спектры поглощения регистрировали с помощью спектрофотометра Agilent Cary 60 (Agilent Technologies, США) в диапазоне длин волн 500–600 нм в кюветах с толщиной поглощающего слоя 1 см. В качестве раствора сравнения использовали раствор, полученный по вышеописанной методике, но содержащий 0.2 мл деионизированной воды вместо надосадочной жидкости после получения гомогената печени. Определение содержания ТБК-активных продуктов (нмоль/г печени) проводили по формуле

$$M = \frac{8.1 + 1060(A_{535} - A_{580})}{m},$$

где M – содержание ТБК-активных продуктов (нмоль/г печени), A_{535} – оптическая плотность бутанольной (органической) фракции при 535 нм, A_{580} – оптическая плотность бутанольной фракции при 580 нм, m – масса взятой на исследование печени (г).

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью U -критерия Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0.05$. Данные на рисунках в результатах исследования представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей.

2. Результаты и их обсуждение

Фракционированное облучение в суммарных дозах 7 и 12.5 Гр привело к резкому снижению массы селезенки и тимуса (табл. 1). В случае суммарной дозы 7 Гр ($1.4 \text{ Гр} \times 5$) наблюдается статистически значимое различие в массе селезенки для групп облученного контроля и получавших индралин мышей (32 ± 2 и 38 ± 2 мг соответственно, $p \leq 0.05$). По массе тимуса статистически значимые различия между экспериментальными группами отсутствуют.

При фракционированном облучении в суммарной дозе 12.5 Гр ($2.5 \text{ Гр} \times 5$) статистически значимые различия в массе селезенки между группами облученных мышей не выявлены. Для массы тимуса наблюдается статистически значимое различие для групп облученного контроля и мышей, получавших рибоксин (13.4 ± 0.4 и 9.4 ± 0.7 мг соответственно, $p \leq 0.01$).

Табл. 1. Массе тимуса и селезенки мышей через 3 дня после последнего облучения (* – статистически значимое различие между группами облученного контроля и получавших индралин ($p \leq 0.05$), ** – статистически значимое различие между группами облученного контроля и получавших рибоксин ($p \leq 0.01$))

Table 1. Thymus and spleen mass in mice three days after the final irradiation (* – statistically significant difference between the irradiated control group and the group treated with indralin ($p \leq 0.05$), ** – statistically significant difference between the irradiated control group and the group treated with riboxin ($p \leq 0.01$))

Доза разового облучения/ суммарная доза излучения	Группа животных	Масса мышы, г	Масса селезенки, мг	Масса тимуса, мг
1.4 Гр / 7 Гр	Виварный контроль	34.6 ± 0.7	171 ± 12	51 ± 8
	Облученный контроль	35 ± 1	32 ± 2*	16 ± 2
	Индралин, 50 мкг/г	32.8 ± 0.8	38 ± 2	15.6 ± 0.7
	Рибоксин, 200 мкг/г	34 ± 1	47 ± 15	14 ± 2
	Медный хлорофиллин, 20 мкг/г	33.8 ± 0.4	35 ± 1	18 ± 2
	Глутатион, 350 мкг/г, и аскорбиновая кислота, 150 мкг/г	33.8 ± 0.5	38 ± 4	18 ± 1
2.5 Гр / 12.5 Гр	Виварный контроль	38 ± 1	162 ± 20	50.2±9.5
	Облученный контроль	34 ± 1	33 ± 3	13.4 ± 0.4**
	Индралин, 50 мкг/г	35 ± 1	33 ± 3	11 ± 1
	Рибоксин, 200 мкг/г	35 ± 1	30.6 ± 0.5	9.4 ± 0.7
	Медный хлорофиллин, 20 мкг/г	34 ± 1	34 ± 2	14 ± 3
	Глутатион, 350 мкг/г, и аскорбиновая кислота, 150 мкг/г	32 ± 2	28 ± 4	11 ± 2

В табл. 2 приведены гематологические показатели подопытных животных через 3 дня после последнего облучения. Фракционированное облучение в суммарных дозах 7 и 12.5 Гр привело к резкому снижению гематокрита и среднего содержания гемоглобина в эритроците во всех экспериментальных группах.

При облучении в суммарной дозе 7 Гр отмечено статистически значимое снижение гематокрита у мышей, получавших глутатион совместно с аскорбиновой кислотой, по сравнению с группой облученного контроля. Терапия индралином, напротив, способствует повышению данного показателя. Наблюдается статистически значимое различие в содержании гемоглобина в эритроците в группах с введением медного хлорофиллина и индралина (14.8 ± 0.3 и 15.7 ± 0.2 пг соответственно, $p \leq 0.05$).

При фракционированном облучении в суммарной дозе 12.5 Гр отмечается статистически значимое различие в гематокрите у животных в группах с введением индралина и медного хлорофиллина по сравнению с группой с введением глутатиона с аскорбиновой кислотой (32 ± 2 , 35.0 ± 0.8 и 37.2 ± 0.3 % соответственно, $p \leq 0.05$). Также установлено статистически значимое увеличение гематокрита в группах с введением глутатиона с аскорбиновой кислотой и медного хлорофиллина относительно группы облученного контроля ($p \leq 0.01$ и $p \leq 0.05$ соответственно). По среднему содержанию гемоглобина в эритроците наблюдается различие

групп с введением индралина и медного хлорофиллина, а также группы облученного контроля по сравнению с группой с введением глутатиона с аскорбиновой кислотой ($p \leq 0.01$).

Табл. 2. Содержание гемоглобина в эритроцитах и гематокрит у мышей через 3 дня после последнего облучения

Table 2. Hemoglobin content in red blood cells and hematocrit in mice three days after the final irradiation

Доза разового облучения/ суммарная доза излучения	Группа животных	Гематокрит, %	Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг
1.4 Гр / 7 Гр	Виварный контроль	44.4 ± 0.5	16.2 ± 0.4
	Облученный контроль	33.0 ± 0.5*	14.4 ± 0.7
	Индралин, 50 мкг/г	34.9 ± 0.9	15.7 ± 0.2
	Рибоксин, 200 мкг/г	31 ± 3	14.7 ± 0.6
	Медный хлорофиллин, 20 мкг/г	33 ± 1	14.8 ± 0.3*
	Глутатион, 350 мкг/г, и аскорбиновая кислота, 150 мкг/г	31.4 ± 0.9*	14.6 ± 0.6
2.5 Гр / 12.5 Гр	Виварный контроль	40 ± 2	16.2 ± 0.6
	Облученный контроль	32 ± 1**, ****	15.0 ± 0.5**
	Индралин, 50 мкг/г	32 ± 2***	14.7 ± 0.5**
	Рибоксин, 200 мкг/г	36 ± 2	14.8 ± 0.5
	Медный хлорофиллин, 20 мкг/г	35.0 ± 0.8****	14.7 ± 0.4**
	Глутатион, 350 мкг/г, и аскорбиновая кислота, 150 мкг/г	37.2 ± 0.3	16.2 ± 0.1

Примечание: * – статистически значимое различие с группой, получавшей индралин, $p \leq 0.05$; ** – статистически значимое различие с группой, получавшей глутатион и аскорбиновую кислоту, $p \leq 0.01$; *** – статистически значимое различие с группой, получавшей глутатион и аскорбиновую кислоту, $p \leq 0.05$; **** – статистически значимое различие с группой, получавшей медный хлорофиллин, $p \leq 0.05$

На рис. 2 и 3 приведены биохимические и морфологические параметры (содержание ТБК-активных продуктов в печени мышей, число кариоцитов в бедренной кости, содержание лейкоцитов и тромбоцитов в крови) через 3 дня после последнего облучения мышей рентгеновским излучением.

Для облучения в режиме 1.4 Гр × 5 установлено статистически значимое различие числа ядросодержащих клеток костного мозга в группах животных с введением индралина и облученного контроля ($(5.6 \pm 0.4) \times 10^6$ и $(4.2 \pm 0.3) \times 10^6$ соответственно, $p \leq 0.05$). По числу тромбоцитов отмечено статистически значимое различие между группой с введением индралина и группой облученного контроля ($(374 \pm 33) \times 10^9$ и $(261 \pm 17) \times 10^9$ /л соответственно, $p \leq 0.01$). Выявлено достоверное снижение уровня тромбоцитов в группе с введением глутатиона с аскорбиновой кислотой по сравнению с группой с введением индралина ($(254 \pm 42) \times 10^9$ и $(374 \pm 33) \times 10^9$ /л соответственно, $p \leq 0.05$). Для числа лейкоцитов в различных группах статистически значимые различия отсутствуют.

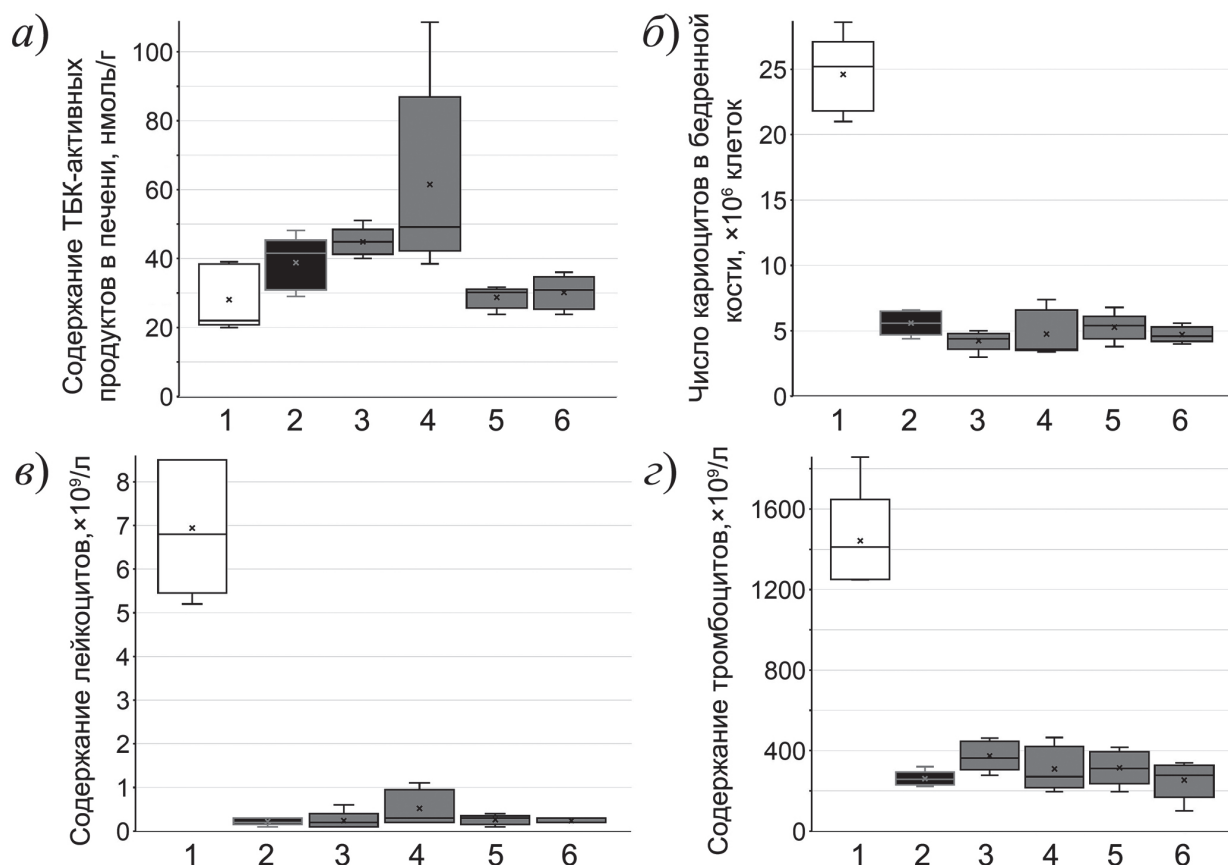


Рис. 2. Содержание ТБК-активных продуктов в печени (а), число ядросодержащих клеток в костном мозге бедренной кости (б), содержание лейкоцитов (в) и тромбоцитов (г) в крови мышей после пяти ежедневных облучений в дозе 1.4 Гр через 3 дня после последнего облучения (1 – виварный контроль, 2 – облученный контроль, 3 – группа, получавшая 50 мкг/г индралина, 4 – группа, получавшая 200 мкг/г рибоксина, 5 – группа, получавшая 20 мкг/г медного хлорофиллина, 6 – группа, получавшая 350 мкг/г глутатиона и 150 мкг/г аскорбиновой кислоты)

Fig. 2. Content of TBARS in the liver (a), number of nucleated cells in the bone marrow of the femur (б), content of white blood cells (в) and platelets (д) in the blood of mice, measured three days after the final irradiation following five daily 1.4 Gy exposures (1 – intact mice, 2 – irradiated control, 3 – group treated with 50 $\mu\text{g/g}$ indralin, 4 – group treated with 200 $\mu\text{g/g}$ riboxin, 5 – group treated with 20 $\mu\text{g/g}$ copper chlorophyllin, 6 – group treated with 350 $\mu\text{g/g}$ glutathione and 150 $\mu\text{g/g}$ ascorbic acid)

Применение индралина не приводит к снижению выраженности метаболизма липидных радиотоксинов при пятикратном воздействии рентгеновского излучения в дозах 1.4 Гр, о чем свидетельствует высокий уровень ТБК-активных продуктов в печени. Кроме того, использование рибоксина в этом случае зачастую существенно усиливает окислительный стресс. Содержание ТБК-активных продуктов в печени мышей, получавших рибоксин, существенно выше, чем в облученном контроле. Медный хлорофиллин по данным о содержании ТБК-активных продуктов демонстрирует антиоксидантные свойства, не уступающие таковым для глутатиона и аскорбиновой кислоты. Тем не менее уровень ТБК-активных продуктов в печени мышей в этих группах несколько выше, чем в группе виварного контроля.

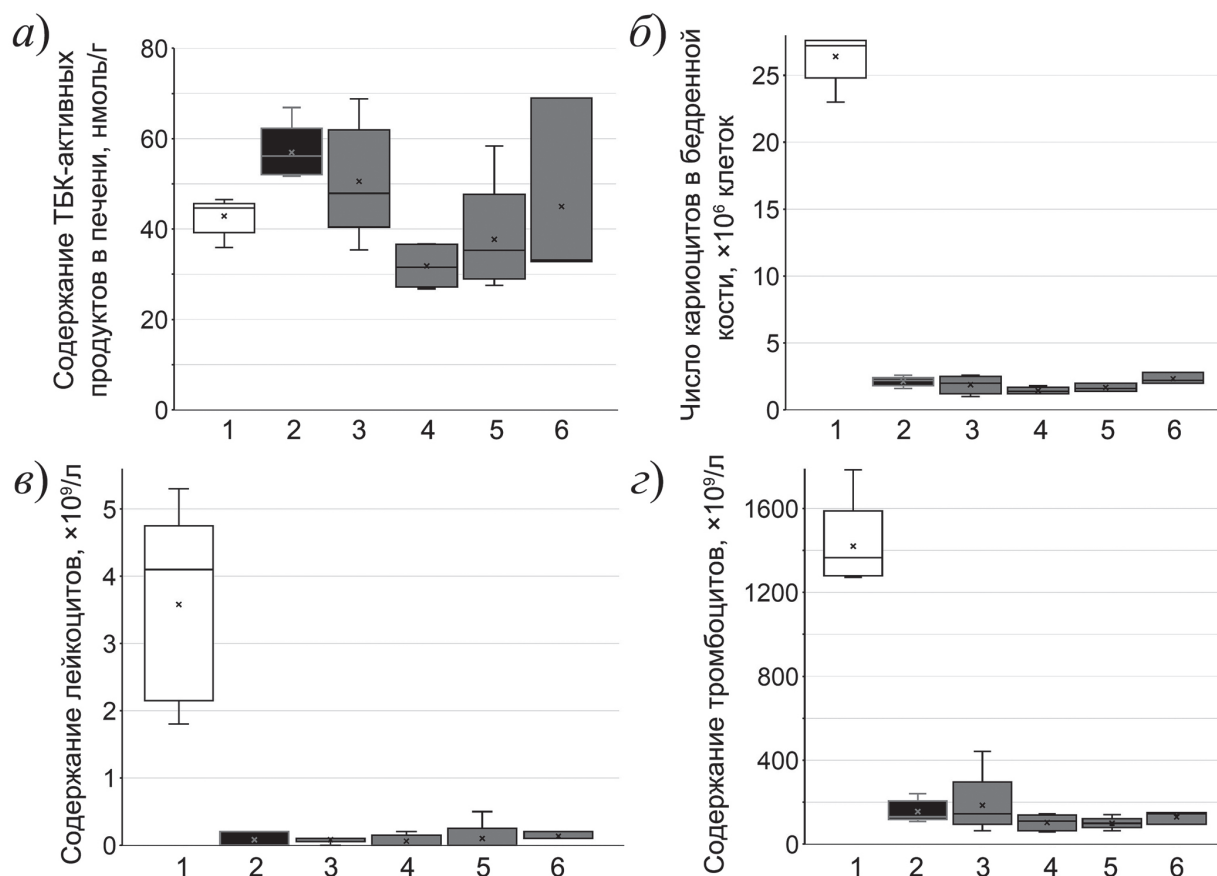


Рис. 3. Содержание ТБК-активных продуктов в печени (а), число ядросодержащих клеток в костном мозге бедренной кости (б), содержание лейкоцитов (в) и тромбоцитов (г) в крови мышей после пяти ежедневных облучений в дозе 2.5 Гр через 3 дня после последнего облучения (1 – виварный контроль, 2 – облученный контроль, 3 – группа, получавшая 50 мкг/г индралина, 4 – группа, получавшая 200 мкг/г рибоксина, 5 – группа, получавшая 20 мкг/г медного хлорофиллина, 6 – группа, получавшая 350 мкг/г глутатиона и 150 мкг/г аскорбиновой кислоты)

Fig. 3. Content of TBARS in the liver (a), number of nucleated cells in the bone marrow of the femur (b), content of white blood cells (c) and platelets (d) in the blood of mice, measured three days after the final irradiation following five daily 2.5 Gy exposures (1 – intact mice, 2 – irradiated control, 3 – group treated with 50 $\mu\text{g/g}$ indralin, 4 – group treated with 200 $\mu\text{g/g}$ riboxin, 5 – group treated with 20 $\mu\text{g/g}$ copper chlorophyllin, 6 – group treated with 350 $\mu\text{g/g}$ glutathione and 150 $\mu\text{g/g}$ ascorbic acid)

Для облучения в режиме 2.5 Гр \times 5 наблюдается достоверное снижение числа ядросодержащих клеток костного мозга в группах с введением рибоксина и медного хлорофиллина по сравнению с группой облученного контроля ($p \leq 0.05$). Также установлено статистически значимое различие в группах с введением рибоксина и медного хлорофилла относительно группы, получавшей глутатион с аскорбиновой кислотой ($(1.4 \pm 0.1) \times 10^6$ и $(1.7 \pm 0.1) \times 10^6$ относительно $(2.3 \pm 0.2) \times 10^6$, $p \leq 0.01$ и $p \leq 0.05$ соответственно). Различия в числе лейкоцитов в экспериментальных группах статистически незначимы. Число тромбоцитов статистически достоверно ниже в группе с введением хлорофиллина по сравнению с группой облученного контроля ($(100 \pm 12) \times 10^9$ и $(155 \pm 24) \times 10^9/\text{л}$ соответственно, $p \leq 0.05$).

Содержание ТБК-активных продуктов в печени мышей показывает разнонаправленный эффект рибоксина при облучении мышей в дозах 1.4 и 2.5 Гр. При облучении в дозах 2.5 Гр применение рибоксина обеспечивает ярко выраженный антиоксидантный эффект, поскольку

ку содержание ТБК-активных продуктов в печени мышей не превышает значения для группы виварного контроля. То есть можно говорить о полном подавлении метаболизма липидных радиотоксинов под действием рибоксина при пяти облучениях в дозе 2.5 Гр.

Применение медного хлорофиллина демонстрирует схожий эффект при пяти облучениях в дозах 1.4 и 2.5 Гр, то есть снижение содержания ТБК-активных продуктов в печени животных относительно наблюдаемого в группе облученного контроля. Индралин не способствует угнетению метаболизма липидных радиотоксинов, однако при облучении в дозе 2.5 Гр этот эффект можно проследить.

Полученные результаты показывают, что применение новых терапевтических схем смягчения лучевого синдрома (введение хлорофиллина, рибоксина и глутатиона с аскорбиновой кислотой) при фракционированном облучении в режиме 2.5 Гр \times 5 по содержанию ТБК-активных продуктов в печени и гематокриту показало лучший результат по сравнению с группой облученного контроля. Наиболее ярко это выражено для рибоксина, который при облучении в большой дозе либо подавил метаболизм липидных радиотоксинов, либо способствовал очень быстрому выведению конечных его продуктов, в частности, малонового диальдегида, который является основным ТБК-активным соединением [36, 37].

На основе наблюдаемых явлений можно говорить о существенных изменениях фармакологических свойств рибоксина при облучении организма в различных режимах, что объясняет противоречивые данные о рибоксине как о перспективном радиозащитном препарате [12, 38], а, с другой стороны, как о соединении, не проявляющем радиозащитные свойства [19]. Также показано отличие в радиозащитном действии рибоксина при различных способах введения [11]. Исходя из этого, можно предполагать, что механизм показанного ранее радиозащитного действия рибоксина [11, 12, 14, 38] обусловлен не его антиоксидантными свойствами [39], а сложным влиянием на процессы трансляции при синтезе белка [18]. Нельзя исключать и другие, не описанные ранее в литературе, механизмы. Таким образом, при разработке терапевтических схем лечения лучевой болезни с применением рибоксина необходимо предварительно детально изучить его эффекты в условиях, включающих вид излучения, дозировку и способ введения препарата, режим облучения, дозу и мощность дозы излучения.

Медный хлорофиллин в условиях фракционированного облучения способствовал снижению содержания ТБК-активных продуктов в печени (рис. 2 и 3, а), сопоставимому с наблюдаемым в группе мышей, получавших классические антиоксиданты (глутатион и аскорбиновая кислота). Это согласуется с литературными данными о снижении содержания маркеров радиационно-индуцированного окислительного стресса под действием препаратов на основе хлорофилла [23, 40], иногда прямо называемыми антиоксидантами [41, 42]. А показанная недавно на молекулярной модели способность хлорофиллина ингибировать запускаемое протекающей в растворе реакцией Фентона перекисное окисление липидов [43] в сочетании с полученными данными позволяет сделать вывод о том, что подавление метаболизма липидных радиотоксинов может обеспечивать радиозащитный эффект хлорофиллина.

Применение инъекционной формы радиопротектора индралина у некоторых мышей привело к смягчению вызванной облучением тромбоцитопении, причем наиболее выраженный эффект наблюдается при облучении в дозах 1.4 Гр (рис. 2, з). Поскольку механизм радиопротекторного действия индралина заключается в создании гипоксии в тканях за счет спазма сосудов [8, 9], смягчение вызванной облучением тромбоцитопении под действием

индралина обусловлено нивелированием кислородного эффекта за счет создания гипоксии в костном мозге, что защищает предшественников тромбоцитов, например, активно делящиеся мегакариобласты. При облучении в дозах 1.4 Гр индралин способствует статистически недостоверной коррекции лейкопении (рис. 2, в), но при дозах 2.5 Гр этот эффект исчезает (рис. 3, в). Похожая картина наблюдается и в случае рибоксина. Однако такой эффект не означает однозначного отсутствия проективного действия индралина и рибоксина на лейкопоз. Суммарная доза в 12.5 Гр вполне способна вызвать кишечную форму лучевой болезни [29, 44, 45]. При гибели клеток кишечного эпителия в ответ на проникновение кишечной микрофлоры лейкоциты из кровяного русла массово устремляются в ткани кишечника. Поэтому их содержание в периферической крови остается крайне низким.

Неоднозначные результаты показало совместное применение глутатиона и аскорбиновой кислоты. Два из пяти животных в эксперименте 2.5 Гр × 5 не дожили до времени эвтаназии (3 дня после последнего облучения). При облучении в дозах 1.4 Гр × 5 такого эффекта не было. В условиях вызванного облучением окислительного стресса скорость восстановления глутатиона может быть значительно ниже скорости его окисления, что при введении экзогенного глутатиона способно привести к достижению критических значений концентраций окисленной формы глутатиона. А рост концентрации окисленного глутатиона может инактивировать важные для жизнедеятельности клетки ферменты [46]. С другой стороны, существенное повышение концентрации внеклеточного глутатиона может вызвать состояние так называемого восстановительного стресса [47]. При этом нельзя полностью исключать и влияние вводимой после глутатиона аскорбиновой кислоты. Тем не менее совместное введение глутатиона и аскорбиновой кислоты полностью нивелирует (рис. 2, а) радиационно-индуцированный окислительный стресс при облучении в режиме 1.4 Гр × 5.

На основании снижения содержания ТБК-активных продуктов в печени можно говорить об угнетении метаболизма липидных радиотоксинов, что свидетельствует о целесообразности включения антиоксидантов в терапевтические схемы коррекции лучевого синдрома. В пользу перспективности такого подхода при фракционированном облучении говорит незначительное повышение числа кариоцитов в бедренной кости мышей, получавших глутатион с аскорбиновой кислотой, по сравнению с облученными контролем в режиме 2.5 Гр × 5 (рис. 3, б). Такой эффект способен ускорить пострадиационное восстановление пула форменных элементов крови и иммунитета [31].

На основе рассмотренных физиологических параметров в условиях фракционированного облучения можно сделать вывод, что табельный радиопротектор экстренного действия индралин не имеет ярко выраженных преимуществ по сравнению с рассмотренными соединениями. Поэтому применение природных соединений с меньшей токсичностью в случае, когда получение большой дозы излучения растянуто на относительно большой промежуток времени, является оправданным.

Заключение

Дальнейшее изучение радиозащитного эффекта хлорофиллина, рибоксина и классических антиоксидантов является перспективным, так как для них показана способность некоторого смягчения лучевого синдрома. Полученные результаты указывают на необходимость дальнейшего изучения механизмов действия рибоксина, медного хлорофиллина, глутатиона и аскорбиновой кислоты при лучевой болезни. Необходимо проведение дополнительных исследований на больших группах животных с использованием различных доз и режимов облу-

чения, а также изучение влияния рассматриваемых препаратов на различные биохимические показатели и повреждения генетического аппарата, вызываемые облучением. Большое внимание следует уделить рибоксину, эффекты применения которого могут быть прямо противоположными в различных условиях эксперимента. Также необходимо разработать безопасный и эффективный способ применения глутатиона как основного антиоксиданта организма для смягчения последствий воздействия ионизирующего излучения. Результаты исследований могут найти применение при разработке схем лучевой терапии и в космической медицине.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of Interest. The authors declare no conflicts of interest.

Литература

1. *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>.
2. *Васин М.В.* Противолучевые лекарственные средства. М.: Книга-Мемуар, 2020. 239 с.
3. *Легеза В.И., Ушаков И.Б., Гребенюк А.Н., Антушевич А.Е.* Радиобиология, радиационная физиология и медицина: словарь-справочник, 3-е издание. СПб.: Фолиант, 2017. 176 с.
4. *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>.
5. *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.
6. *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>.
7. *Stasiłowicz-Krzemień A., Gościniak A., Formanowicz D., Cielecka-Piontek J.* Natural guardians: Natural compounds as radioprotectors in cancer therapy // Int. J. Mol. Sci. 2024. V. 25, No 13. Art. 6937. <https://doi.org/10.3390/ijms25136937>.
8. *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.
9. *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>.
10. *Кузин А.М.* Структурно-метаболическая теория в радиобиологии. М.: Наука, 1986. 282 с.
11. *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.
12. *Попова Н.Р., Гудков С.В., Брусков В.И.* Природные пуриновые соединения как радиозащитные средства // Радиационная биология. Радиоэкология. 2014. Т. 54, № 1. С. 38–49. <https://doi.org/10.7868/S0869803114010135>.
13. *Pospíšil M., Netíková J., Pipalová I., Volenec K.* Radioprotective effect of inosine and its enhancement by magnesium and global hypoxia // Physiol. Res. 1991. V. 40, No 4. P. 445–452.
14. *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>.

15. Сычева Л.П., Рождественский Л.М., Лисина Н.И., Шлякова Т.Г., Зорин В.В. Антимутагенная активность и гепатопротекторное действие противолучевых препаратов // Медицинская генетика. 2020. Т. 19, № 9. С. 81–82. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.09.81-82>.
16. 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>.
17. 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>.
18. 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>.
19. Ромодин Л.А., Никитенко О.В., Бычкова Т.М., Зрилова Ю.А., Родионова Е.Д., Бочаров Д.А. Сравнение радиопротекторных свойств рибоксина (инозина) и индралина при профилактическом введении в дозировках 100 мг/кг по критерию выживаемости облученных мышей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69, № 2. С. 18–23. <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2024-69-2-18-23>.
20. 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).
21. 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).
22. 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>.
23. Gerić M., Gajski G., Mihaljević B., Miljanić S., Domijan A.-M., Garaj-Vrhovac V. Radioprotective properties of food colorant sodium copper chlorophyllin on human peripheral blood cells *in vitro* // Mutat. Res., Genet. Toxicol. Environ. Mutagen. 2019. V. 845. Art. 403027. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2019.02.008>.
24. Ромодин Л.А., Никитенко О.В., Бычкова Т.М., Зрилова Ю.А., Родионова Е.Д., Бочаров Д.А. Сравнительная оценка радиопротекторных свойств медного хлорофиллина, тролокса и индралина в эксперименте на мышах // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2024. Т. 177, № 3. С. 316–321. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2024-177-3-316-321>.
25. Ghaderi N., Jung J., Brüningk S.C., Subramanian A., Nassour L., Peacock J. A century of fractionated radiotherapy: How mathematical oncology can break the rules // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23, No 3. Art. 1316. <https://doi.org/10.3390/ijms23031316>.
26. Емельянов В.В., Приказюк Е.Г., Ласточкин В.В., Арешева О.М., Чиркова Т.В. Аскорбат-глутатионовый цикл в проростках пшеницы и риса при аноксии и последующей реэрации // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2024. Т. 28, № 1. С. 44–54. <https://doi.org/10.18699/vjgb-24-06>.
27. Foyer C.H., Kunert K. The ascorbate–glutathione cycle coming of age // J. Exp. Bot. 2024. V. 75, No 9. P. 2682–2699. <https://doi.org/10.1093/jxb/erae023>.
28. Averill-Bates D.A. Chapter Five - The antioxidant glutathione // Litwack G. (Ed.) Vitamins and Hormones. V. 121: Antioxidants. Cambridge, MA: Acad. Press, 2023. P. 109–141. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2022.09.002>.
29. 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.
30. Lin Y., Chen X., Yu C., Xu G., Nie X., Cheng Y., Luan Y., Song Q. Radiotherapy-mediated redox homeostasis-controllable nanomedicine for enhanced ferroptosis sensitivity in tumor therapy // Acta Biomater. 2023. V. 159. P. 300–311. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2023.01.022>.
31. Лысенко Н.П., Пак В.В., Рогожина Л.В., Кусурова З.Г. Радиобиология, 6-е изд. СПб.: Лань, 2023. 572 с.

32. Журавлев А.И., Зубкова С.М. Антиоксиданты. Свободнорадикальная патология, старение. М.: Белые альвы, 2014. 304 с.
33. Inal M.E., Akgün A., Kahraman A. Radioprotective effects of exogenous glutathione against whole-body γ -ray irradiation: Age- and gender-related changes in malondialdehyde levels, superoxide dismutase and catalase activities in rat liver // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2002. V. 24, No 4. P. 209–212. <https://doi.org/10.1358/mf.2002.24.4.678452>.
34. 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>.
35. Mantz J.M. Method for the quantitative examination of bone marrow of white rats // *C. R. Seances Soc. Biol. Ses Fil.* 1957. V. 151, No 11. P. 1957–1960.
36. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // *Вопросы медицинской химии.* 1987. Т. 33, вып. 1. С. 118–122.
37. Zaitsev S., Mishurov A., Bogolyubova N. Comparative study of the antioxidant protection level in the Duroc boar blood based on the measurements of active products of the thiobarbituric acid // Muratov A., Ignateva S. (Eds.) *Fundamental and Applied Scientific Research in the Development of Agriculture in the Far East (AFE-2021)*. Ser.: *Lecture Notes in Networks and Systems*. V. 354. Cham: Springer, 2022. P. 500–506. https://doi.org/10.1007/978-3-030-91405-9_55.
38. Сычева Л.П., Лусина 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. 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.
40. Поздеев А.В., Гугало В.П. Влияние препарата хлорофилла на содержание малонового диальдегида при радиационной патологии // *Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии.* 2012. № 2. С. 107–109.
41. Pérez-Gálvez A., Viera I., Roca M. Carotenoids and chlorophylls as antioxidants // *Antioxidants.* 2020. V. 9, No 6. Art. 505. <https://doi.org/10.3390/antiox9060505>.
42. Ozcan M., Aydemir D., Bacanlı M., Anlar H.G., Ulusu N.N., Aksoy Y. Protective effects of antioxidant chlorophyllin in chemically induced breast cancer model in vivo // *Biol. Trace Elem. Res.* 2021. V. 199, No 12. P. 4475–4488. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02585-6>.
43. Ромодин Л.А. Хлорофиллин ингибирует липидную перекисидацию, запускаемую реакцией Фентона // *Биофизика.* 2024. Т. 69, № 1. С. 5–9. <https://doi.org/10.31857/S0006302924010013>.
44. Li X.H., Ghosh S.P., Ha C.T., Fu D., Elliott T.B., Bolduc D.L., Villa V., Whitnall M.H., Landauer M.R., Xiao M. Delta-tocotrienol protects mice from radiation-induced gastrointestinal injury // *Radiat. Res.* 2013. V. 180, No 6. P. 649–657. <https://doi.org/10.1667/RR13398.1>.
45. Jang S.-Y., Park J.-W., Bu Y., Kang J.-O., Kim J. Protective effects of hominis placenta hydrolysates on radiation enteropathy in mice // *Nat. Prod. Res.* 2011. V. 25, No 20. P. 1988–1992. <https://doi.org/10.1080/14786419.2010.513035>.
46. Petrushanko I.Yu., Yakushev S., Mitkevich V.A., Kamanina Y.V., Ziganshin R.H., Meng X., Anashkina A.A., Makhro A., Lopina O.D., Gassmann M., Makarov A.A., Bogdanova A. S-Glutathionylation of the Na, K-ATPase catalytic alpha subunit is a determinant of the enzyme redox sensitivity // *J. Biol. Chem.* 2012. V. 287, No 38. P. 32195–32205. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.391094>.
47. Владимиров Ю.А. Глава 5. Дизрегуляция проницаемости мембран митохондрий, некроз и апоптоз // *Дизрегуляционная патология: руководство для врачей и биологов / Под ред. Г.Н. Крыжановского.* М.: Медицина, 2002. С. 127–156.

References

1. 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>.
2. Vasin M.V. *Protivoluchevye lekarstvennye sredstva* [Anti-Radiation Drugs]. Moscow, Kniga-Memuar, 2020. 239 p. (In Russian)
3. Legeza V.I., Ushakov I.B., Grebenyuk A.N., Antushevich A.E. *Radiobiologiya, radiatsionnaya fiziologiya i meditsina: Slovar'-spravochnik* [Radiobiology, Radiation Physiology and Medicine: A Reference Dictionary]. 3rd ed. St. Petersburg, Foliant, 2017. 176 p. (In Russian)
4. 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)
5. Shiappa 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.
6. 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>.
7. Stasiłowicz-Krzemień A., Gościniak A., Formanowicz D., Cielecka-Piontek J. Natural guardians: Natural compounds as radioprotectors in cancer therapy. *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, vol. 25, no. 13, art. 6937. <https://doi.org/10.3390/ijms25136937>.
8. 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)
9. 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>.
10. Kuzin A.M. *Strukturno-metabolicheskaya teoriya v radiobiologii* [Structural and Metabolic Theory in Radiobiology]. Moscow, Nauka, 1986. 282 p. (In Russian)
11. 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)
12. Popova N.R., Gudkov S.V., Bruskov V.I. Natural purine compounds as radioprotective agents. *Radiats. Biol. Radioekol.*, 2014, vol. 54, no. 1, pp. 38–49. <https://doi.org/10.7868/S0869803114010135>. (In Russian)
13. Pospíšil M., Netíková J., Pipalová I., Volenec K. Radioprotective effect of inosine and its enhancement by magnesium and global hypoxia. *Physiol. Res.*, 1991, vol. 40, no. 4, pp. 445–452.
14. 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>.
15. Sycheva L.P., Rozhdestvenskii L.M., Lisina N.I., Shliakova T.G., Zorin V.V. Antimutagenic activity and hepatoprotective effect of anti-radiation drugs. *Med. Genet.*, 2020, vol. 19, no. 9, pp. 81–82. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.09.81-82>. (In Russian)
16. 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>.

17. 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>.
18. 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>.
19. Romodin L.A., Nikitenko O.V., Bychkova T.M., Zrilova Yu.A., Rodionova E.D., Bocharov D.A. Comparison of the radioprotective properties of Riboxin (Inosine) and Indralin with prophylactic administration at dosages of 100 mg/kg according to the survival criterion of irradiated mice. *Med. Radiol. Radiat. Saf.*, 2024, vol. 69, no. 2, pp. 18–23. <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2024-69-2-18-23>. (In Russian)
20. 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).
21. 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).
22. 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>.
23. Gerić M., Gajski G., Mihaljević B., Miljanić S., Domijan A.-M., Garaj-Vrhovac V. Radioprotective properties of food colorant sodium copper chlorophyllin on human peripheral blood cells *in vitro*. *Mutat. Res., Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.*, 2019, vol. 845, art. 403027. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2019.02.008>.
24. 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>.
25. Ghaderi N., Jung J., Brüningk S.C., Subramanian A., Nassour L., Peacock J. A century of fractionated radiotherapy: How mathematical oncology can break the rules. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol. 23, no. 3, art. 1316. <https://doi.org/10.3390/ijms23031316>.
26. Yemelyanov V.V., Prikaziuk E.G., Lastochkin V.V., Aresheva O.M., Chirkova T.V. Ascorbate-glutathione cycle in wheat and rice seedlings under anoxia and subsequent reaeration. *Vavilov J. Genet. Breed.*, 2024, vol. 28, no. 1, pp. 44–54. <https://doi.org/10.18699/vjgb-24-06>.
27. Foyer C.H., Kunert K. The ascorbate–glutathione cycle coming of age. *J. Exp. Bot.*, 2024, vol. 75, no. 9, pp. 2682–2699. <https://doi.org/10.1093/jxb/erae023>.
28. Averill-Bates D.A. Chapter Five - The antioxidant glutathione. In: Litwack G. (Ed.) *Vitamins and Hormones*. Vol. 121: Antioxidants. Cambridge, MA, Acad. Press, 2023, pp. 109–141. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2022.09.002>.
29. Burlakova E.B., Alesenko A.V., Molochkina A.V., Pal'mina N.P., Khrapova N.G. *Bioantioksidanty v luchevom porazhenii i zlokachestvennom roste* [Bioantioxidants in Radiation Damage and Malignant Growth]. Moscow, Nauka, 1975. 213 p. (In Russian)
30. Lin Y., Chen X., Yu C., Xu G., Nie X., Cheng Y., Luan Y., Song Q. Radiotherapy-mediated redox homeostasis-controllable nanomedicine for enhanced ferroptosis sensitivity in tumor therapy. *Acta Biomater.*, 2023, vol. 159, pp. 300–311. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2023.01.022>.
31. Lysenko N.P., Pak V.V., Rogozhina L.V., Kusurova Z.G. *Radiobiologiya* [Radiobiology]. 6th ed. St. Petersburg, Lan', 2023. 572 p. (In Russian)
32. Zhuravlev A.I., Zubkova S.M. *Antioksidanty. Svobodnoradikal'naya patologiya, starenie* [Antioxidants. Free Radical Pathology, Aging]. Moscow, Belye Al'vy, 2014. 304 p. (In Russian)

33. Inal M.E., Akgün A., Kahraman A. Radioprotective effects of exogenous glutathione against whole-body γ -ray irradiation: Age- and gender-related changes in malondialdehyde levels, superoxide dismutase and catalase activities in rat liver. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 2002, vol. 24, no. 4, pp. 209–212. <https://doi.org/10.1358/mf.2002.24.4.678452>.
34. 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>.
35. Mantz J.M. Method for the quantitative examination of bone marrow of white rats. *C. R. Seances Soc. Biol. Ses Fil.*, 1957, vol. 151, no. 11, pp. 1957–1960.
36. Gavrilov V.B., Gavrilova A.R., Mazhul L.M. Analysis of the procedures for estimation of lipid peroxidation products using thiobarbituric acid test. *Vopr. Med. Khim.*, 1987, vol. 33, no. 1, pp. 118–122. (In Russian)
37. Zaitsev S., Mishurov A., Bogolyubova N. Comparative study of the antioxidant protection level in the Duroc boar blood based on the measurements of active products of the thiobarbituric acid. In: Muratov A., Ignateva S. (Eds.) *Fundamental and Applied Scientific Research in the Development of Agriculture in the Far East (AFE-2021)*. Ser.: Lecture Notes in Networks and Systems. Vol. 354. Cham, Springer, 2022, pp. 500–506. https://doi.org/10.1007/978-3-030-91405-9_55.
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. 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)
40. Pozdeev A.V., Gugalo V.P. Effect of chlorophyll preparation on malondialdehyde levels in radiation pathology. *Vestn. Kursk. Gos. S-kh. Akad.*, 2012, no. 2, pp. 107–109. (In Russian)
41. Pérez-Gálvez A., Viera I., Roca M. Carotenoids and chlorophylls as antioxidants. *Antioxidants*, 2020, vol. 9, no. 6, art. 505. <https://doi.org/10.3390/antiox9060505>.
42. Ozcan M., Aydemir D., Bacanlı M., Anlar H.G., Ulusu N.N., Aksoy Y. Protective effects of antioxidant chlorophyllin in chemically induced breast cancer model in vivo. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2021, vol. 199, no. 12, pp. 4475–4488. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02585-6>.
43. 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>.
44. Li X.H., Ghosh S.P., Ha C.T., Fu D., Elliott T.B., Bolduc D.L., Villa V., Whitnall M.H., Landauer M.R., Xiao M. Delta-tocotrienol protects mice from radiation-induced gastrointestinal injury. *Radiat. Res.*, 2013, vol. 180, no. 6, pp. 649–657. <https://doi.org/10.1667/RR13398.1>.
45. Jang S.-Y., Park J.-W., Bu Y., Kang J.-O., Kim J. Protective effects of hominis placenta hydrolysates on radiation enteropathy in mice. *Nat. Prod. Res.*, 2011, vol. 25, no. 20, pp. 1988–1992. <https://doi.org/10.1080/14786419.2010.513035>.
46. Petrushanko I.Yu., Yakushev S., Mitkevich V.A., Kamanina Y.V., Ziganshin R.H., Meng X., Anashkina A.A., Makhro A., Lopina O.D., Gassmann M., Makarov A.A., Bogdanova A. S-Glutathionylation of the Na,K-ATPase catalytic alpha subunit is a determinant of the enzyme redox sensitivity. *J. Biol. Chem.*, 2012, vol. 287, no. 38, pp. 32195–32205. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.391094>.
47. Vladimirov Yu.A. Dysregulation of mitochondrial membrane permeability, necrosis, and apoptosis. Ch. 5. In: Kryzhanovskii G.N. (Ed.) *Dizregulyatsionnaya patologiya: rukovodstvo dlya vrachei i biologov* [Dysregulation Pathology: A Handbook for Physicians and Biologists]. Moscow, Meditsina, 2002, pp. 127–156. (In Russian)

Информация об авторах

Леонид Александрович Ромодин, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории радиационной биофизики 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>

Александр Александрович Московский, лаборант, лаборатория комбинированных радиационных поражений ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России; магистрант Национального исследовательского ядерного университета «МИФИ»

E-mail: moskowsky.sch858@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4033-0269>

Ольга Васильевна Никитенко, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией радиационной иммунологии и экспериментальной терапии радиационных поражений ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России; старший научный сотрудник лаборатории радиобиологии тяжелых ионов, ФГБУН «Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем» Российской академии наук

E-mail: dorozhkina88@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9011-4500>

Таисия Михайловна Бычкова, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории радиационной иммунологии и экспериментальной терапии радиационных поражений ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России; старший научный сотрудник лаборатории радиобиологии тяжелых ионов, ФГБУН «Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем» Российской академии наук

E-mail: taisiabichkova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2678-6964>

Олег Викторович Микенин, студент Российского биотехнологического университета

E-mail: miken2808@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4699-1431>

Дмитрий Андреевич Бочаров, студент Российского государственного аграрного университета – МСХА имени К.А. Тимирязева

E-mail: dbo4arov140802@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9203-4753>

Елизавета Денисовна Родионова, студент Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева

E-mail: lizabeth13132@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0676-9253>

Author Information

Leonid A. Romodin, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Radiation Biophysics, 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>

Alexander A. Moskovskij, Laboratory Assistant, Laboratory of Combined Radiation Injury, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency; Master’s Student, National Research Nuclear University MEPhI

E-mail: moskowsky.sch858@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4033-0269>

Olga V. Nikitenko, Cand. Sci. (Biology), Head of Laboratory of Radiation Immunology and Experimental Therapy of Radiation Injuries, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency; Senior Researcher, Laboratory of Heavy Ion Radiobiology, State Research Center – Institute of Biomedical Problems of Russian Academy of Sciences

E-mail: dorozhkina88@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9011-4500>

Taisia M. Bychkova, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Radiation Immunology and Experimental Therapy of Radiation Injuries, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency; Senior Researcher, Laboratory of Heavy Ion Radiobiology, State Research Center – Institute of Biomedical Problems of Russian Academy of Sciences

E-mail: taisibichkova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2678-6964>

Oleg V. Mikenin, Student, Russian Biotechnological University

E-mail: miken2808@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4699-1431>

Dmitrii A. Bocharov, Student, Russian State Agrarian University – Moscow Timiryazev Agricultural Academy

E-mail: dbo4arov140802@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9203-4753>

Elizaveta D. Rodionova, Student, Dmitry Mendeleev University of Chemical Technology of Russia

E-mail: lizabeth13132@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0676-9253>

Поступила в редакцию 12.10.2024

Принята к публикации 25.11.2024

Received October 12, 2024

Accepted November 25, 2024