

УДК 615.07

РАДИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ХЛОРОФИЛЛА

© 2022 г. Л.А. Ромодин, Н.П. Лысенко

Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И. Скрябина,
109472, Москва, ул. Академика Скрябина, 23

E-mail: rla2904@mail.ru

Поступила в редакцию 30.12.2020 г.

После доработки 28.01.2021 г.

Принята к публикации 01.02.2021 г.

Обобщен экспериментальный материал по применению производных хлорофилла в качестве радиопротекторов, ранее представленный (частично и без анализа) в других работах. Обсуждены результаты экспериментов, показавших увеличение выживаемости мышей под действием препарата хлорофилла при облучении их γ -излучением. Приводятся данные о выраженном снижении лейкопенического синдрома у облученных животных, получивших внутримышечную инъекцию препарата хлорофилла. Данные о меньшей концентрации малонового диальдегида в крови и печени облученных животных, получавших препарат, в сравнении с контрольной группой позволяют выдвинуть предположение о том, что молекулярный механизм радиопротекторного действия препаратов хлорофилла заключается в подавлении процесса перекисного окисления липидов. Данное предположение подтверждается результатами эксперимента по регистрации хемилюминесценции, сопровождающей перекисное окисление липидов, в присутствии хлорофиллина (водорастворимого продукта деэтерификации хлорофилла) в различных концентрациях. Под действием исследуемого препарата наблюдалось снижение интенсивности хемилюминесценции, по которому можно судить о снижении интенсивности процесса свободнорадикального окисления липидов в образце.

Ключевые слова: лучевая болезнь, перекисное окисление липидов, хлорофилл, антиоксидант, радиопротектор, ионизирующее излучение.

DOI: 10.31857/S0006302922010094

ХЛОРОФИЛЛ СРЕДИ ДРУГИХ РАДИОЗАЩИТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Опасность радиационного заражения окружающей среды в современном мире остается довольно высокой. Исходит она не только от испытаний ядерного оружия или возможности его боевого применения, но и от вероятных аварий на объектах радиационной промышленности, а также — от постоянно растущего количества радиоактивных отходов. Поэтому риск радиационного поражения как человека, так и сельскохозяйственных животных возрастает с каждым годом. Одной из главных задач радиобиологии является разработка эффективных препаратов, способных предотвратить негативное влияние ионизирующего излучения на живой организм, причем немаловажна не только эффективность этих препаратов, но и безопасность их применения — отсутствие токсичности. Однако многие радиозащитные препараты, применяемые в настоящее время, обладают токсическим эффектом [1].

Сокращение: ИЛ — интерлейкин.

Большой интерес представляет разработка радиозащитных препаратов на основе хлорофилла, не проявляющего токсических свойств, но при этом обладающего радиозащитным действием. В 1990-м году авторами работы [2] на мушках *Drosophila melanogaster* было показано радиозащитное действие хлорофиллина — водорастворимого продукта омыления хлорофилла. Данный вывод был сделан на основании снижения под действием хлорофиллина количества пятен на крыльях, трактованных в качестве маркеров поврежденный генетического аппарата, у мух, подвергнутых действию γ -излучения в дозе 20 Гр. Впоследствии были проведены более детальные исследования радиозащитных свойств хлорофиллина [3–6].

Радиопротекторные свойства самого хлорофилла описаны в работах, выполненных уже в XXI веке на базе Московской государственной академии ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И. Скрябина под руководством проф. Н.П. Лысенко [7–12]. Применение хлорофилла способствует резкому увеличению выживаемости лабораторных животных, подвергнутых

действию сверхлетальной дозы γ -излучения [7, 12]. При этом значение фактора изменения дозы (отношения дозы излучения, вызывающей гибель половины получивших препарат особей, к дозе, смертельной для половины особей, не получивших его) γ -излучения находилось в диапазоне 2–4 для различных доз излучения. Этот показатель можно назвать достаточно хорошим. Так, авторы работы [13], изучавшие радиопротекторное действие генистеина, мексидола, литана и цитохрома *c*, при действии рентгеновского излучения не получили для всех указанных веществ значения фактора изменения дозы, превышающего 1.7.

Прежде чем анализировать работы, посвященные радиопротекторному действию препаратов на основе хлорофилла, считаем нужным несколько слов посвятить классификации радиозащитных препаратов. Удачная классификация приведена М.В. Васиным в обзоре [14]. В зависимости от механизмов радиозащитного действия автор делит эти вещества на пять групп.

Группа 1 – собственно радиопротекторы (только они эффективны при сверхлетальных дозах радиации, до 15 Гр) нивелируют последствия действия ионизирующего излучения на стадии радиационно-химических реакций (главным образом за счет нейтрализации свободных радикалов и активных форм кислорода). В обзоре [14] особо подчеркивается предотвращение последствий радиолитиза ДНК, однако отметим, что в основном биологическое действие радиации сводится к радиолитизу воды с последующим запуском гидроксильными и пероксильными радикалами процесса перекисного окисления липидов [15, 16]. В качестве примеров радиопротекторов М.В. Васин приводит серосодержащие соединения (β -меркаптоэтиламина, аминоалкилтиосульфаты, тиазолидины и др.), вещества, вызывающие гипоксию в тканях, действуя через клеточные рецепторы (фенилалкиламина, гистамин, ацетилхолин, производные хинолина; пуриновые нуклеотиды и др.) или иным образом (*n*-аминопропиофенон, нитриты, цианиды, фенолы и пр. спирты и др.).

Группа 2 – радиомитигаторы, ускоряющие пострадиационное восстановление тканей через активацию провоспалительных сигнальных путей и усиление секреции гемопозитических ростовых факторов. К ним относятся стероидные гормоны и их аналоги, адьюванты (усилители) иммунологических реакций (пептидогликаны, полинуклеотиды и др.), различные цитокины (интерфероны, провоспалительные интерлейкины (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-12, фактор некроза опухоли и др.).

Группа 3 – радиомодуляторы, повышающие неспецифическую резистентность организма. Сюда можно отнести антиоксиданты, антимута-

гены, противовоспалительные вещества, среди веществ, отнесенных М.В. Васиным к этой группе, упомянем биофлавоноиды, витамины А, С и Е, продукты пчеловодства, микроэлементы, ω -ненасыщенные жирные кислоты (их следует применять с осторожностью, так как они являются хорошим субстратом для липидной перекисидации [17]). Действие радиомодуляторов зачастую прямо противоположно действию радиомитигаторов.

Группа 4 – средства профилактики или купирования первичных реакций на облучение (противорвотные и антидиарейные препараты).

Группа 5 – сорбенты для адсорбции радионуклидов в кишечнике и комплексоны для их связывания в крови [14].

Пожалуй, также к радиозащитным препаратам следует отнести и элементы-антагонисты радионуклидов, конкурирующие с ними за место в метаболических путях, например, препараты йода для профилактики и терапии действия радиоактивных изотопов йода [14, 18, 19], препараты кальция – для изотопов стронция, калия – для изотопов цезия [19] и пр.

При этом необходимо заметить, что одно и то же вещество может быть отнесено к нескольким описанным выше группам. Так, индралин можно отнести и к радиопротекторам, и к радиомитигаторам, а радиопротектор аминофостин, обладающий способностью стимулировать антиоксидантную систему организма, таким образом, одновременно является и радиомодулятором [14]. Хлорофилл и его производные, скорее всего, также могут проявлять свойства как радиопротектора, так и радиомодулятора, причем, по нашему мнению, молекулярный механизм его действия в обоих случаях может быть одинаков – ингибирование процесса перекисного окисления липидов.

Являясь основным светоулавливающим пигментом растений, хлорофилл в животных клетках не встречается, однако, попадая туда, он вполне может проявлять антиоксидантную функцию за счет наличия в своей молекуле ароматических систем, подобно многим классическим антиоксидантам [20]. Необходимо указать, что хлорофилл не является водорастворимым веществом – это свойство обусловлено наличием в его молекуле остатка спирта фитола. Поэтому в ряде исследований применяли продукт омыления хлорофилла – водорастворимый хлорофиллин. Формула хлорофилла с указанием атомарных группировок, отщепляющихся при омылении хлорофилла, приведена на рис. 1. Кроме того, в высших растениях, являющихся основным сырьем для получения хлорофилла и производства из него хлорофиллина, встречаются две формы хлорофилла – хлорофилл *a* и хлорофилл *b*, соотношение которых может быть различным и зави-

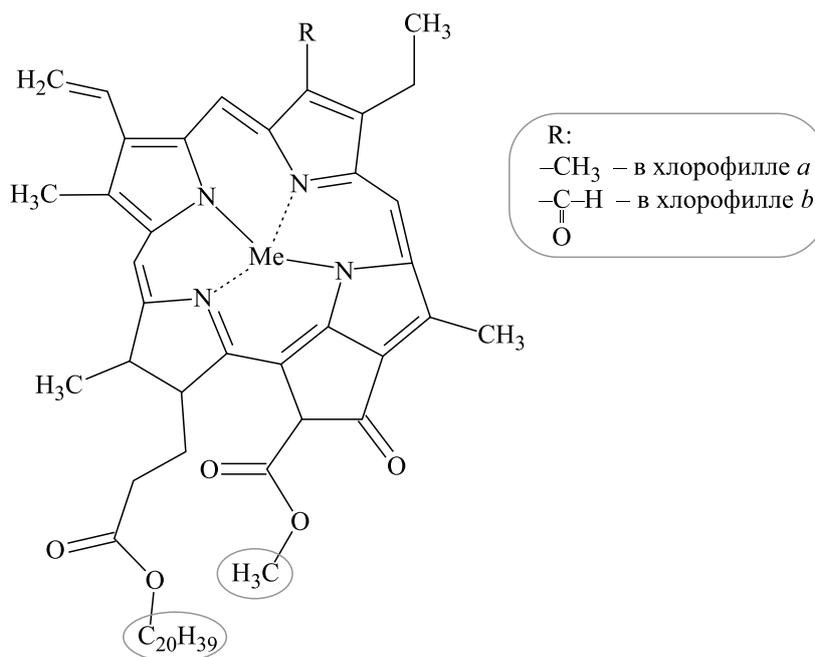


Рис. 1. Формула хлорофилла высших растений. Серым овалом отмечены остатки спиртов, отщепляющиеся при омылении хлорофилла в процессе производства хлорофиллина. Me – ион Mg^{2+} в составе молекулы хлорофилла или Cu^{2+} в составе молекулы медного хлорофиллина.

сеть от многих факторов [21]. Однако мы не считаем, что действие хлорофиллов или хлорофиллинов *a* и *b* на процессы перекисного окисления липидов различно.

РАДИОЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ХЛОРОФИЛЛА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ И ЕГО ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ МЕХАНИЗМЫ

На рубеже XX–XXI веков были проведены исследования радиозащитного действия хлорофиллина. Так, авторы работы [3] наблюдали у мышей снижение количества микроядерных полихроматических эритроцитов, образующихся при действии γ -излучения в дозе 1.15 Гр, под влиянием перорального введения хлорофиллина в концентрациях от 50 до 200 мкг/г массы животного. Примерно в то же время были проведены исследования радиозащитного действия хлорофиллина по критерию снижения хромосомных нарушений в клетках костного мозга [5] и спермогониях [6] мышей, подвергнутых действию γ -излучения в дозе 1.00 и 0.75 Гр соответственно. В обеих работах оценивали влияние хлорофиллина на уменьшение числа сестринских хроматидных обменов. Достоверно их уменьшение в клетках костного мозга наблюдалось для доз препарата, равных 50 и 100 мкг/г массы животного, доза в 10 мкг/г массы животного не оказала никакого эффекта. При этом авторы работы [5] делают ремарку о том, что в дозе 50 мкг/г массы животного хлорофиллин защи-

щает костный мозг менее, чем наполовину, а в дозе 100 мкг/г массы животного полностью защищает его от γ -излучения в дозе 1.00 Гр. При этом хлорофиллин во всех трех дозах возвращал значения митотического индекса у облученных животных к значениям, соответствующим необлученным. При этом в группах необлученных животных рост митотического индекса клеток костного мозга у мышей, получавших хлорофиллин, по отношению к таковому для контрольной группы не наблюдался [5]. Работа [6] освещает сходное исследование, в котором оценивали сестринские хроматидные обмены в спермогониях, при этом использовали хлорофиллин в дозах 100 и 200 мкг/г массы животного. Авторы работы [6] получили достоверные сведения о дозозависимом снижении под действием хлорофиллина количества сестринских хроматидных обменов, вызванных γ -излучением в дозе 0.75 Гр, в спермогониях, приводя ремарку о том, что полную защиту обеспечивает лишь хлорофиллин в дозе 200 мкг/г массы животного, так как только в этом случае число сестринских хроматидных обменов снижалось до значения, наблюдаемого у необлученных животных.

Мы считаем, что в основе радиозащитного действия производных хлорофилла лежат их антиоксидантные свойства, наличие которых констатируется в литературе, начиная со второй половины прошлого века [22] и по настоящее время [23]. Авторы работы [4] в 2004 г. описали на лим-

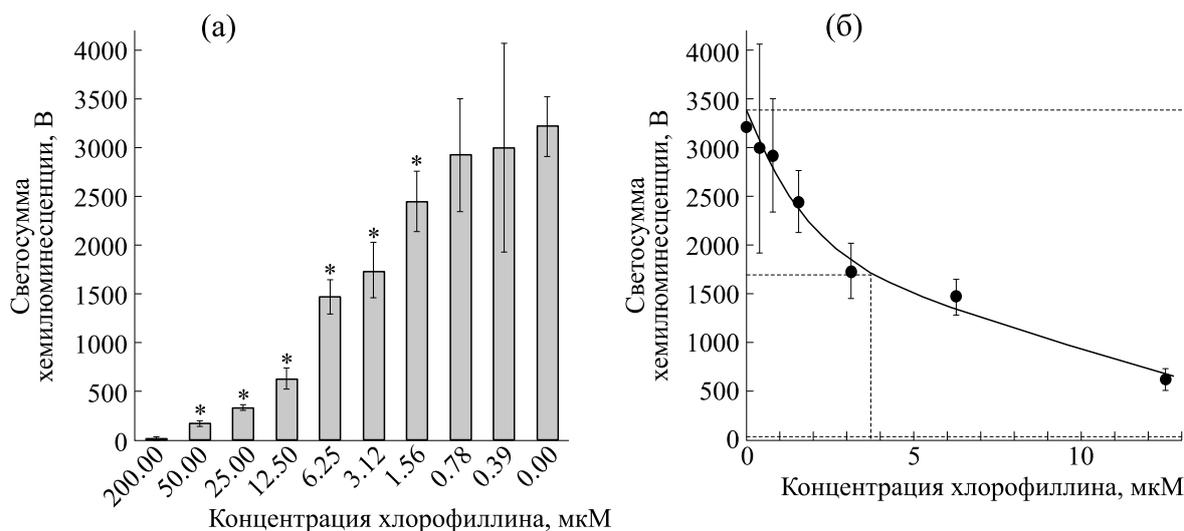


Рис. 2. (а) – Светосумма хемилюминесценции системы, содержащей 10 мкМ цитохром *c*, 300 мкМ тетраолеилкардиолипид, 25 мкМ кумарин-334 и 150 мкМ липопероксидазы, в присутствии различных концентраций хлорофиллина за 5 мин реакции. * – Достоверное отличие от значения контроля при $P = 99\%$ [24]. (б) – Графическое определение концентрации хлорофиллина, вызывающей половинное тушение хемилюминесценции в указанной системе и составившей 3.7 мкМ. Нижняя пунктирная линия – значение светосуммы для пробы, не содержащей цитохрома *c* (контроль на пероксидазу) [24].

фоцитах мышей антиоксидантное действие хлорофиллина, снижающего содержание активных форм кислорода и защищающего клетки от радиационно индуцированного апоптоза. Контрольными временными точками в описываемом эксперименте были 24, 48 и 72 ч после облучения. При дозе γ -излучения, равной 2 Гр, под действием хлорофиллина в дозе 200 мкг/г массы животного наблюдалось уменьшение доли погибших клеток (хотя она все равно была выше, чем в контрольной группе). При этом считаем нужным обратить внимание на интересный результат авторов работы [4] касательно апоптоза, вызванного γ -излучением в дозе 1 Гр: через 48 ч после облучения процент апоптоза клеток для группы, получившей хлорофиллин, был выше, чем для группы, не получившей его, хотя через 24 и 72 ч после облучения для этой группы он был также ниже. Аналогичный результат представлен для активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатион-пероксидазы: у получившей хлорофиллин группы наблюдалось снижение данной величины, но при этом активность двух последних в других контрольных точках была выше для группы, получившей хлорофиллин. Активность супероксиддисмутазы же через 24 и 72 ч после облучения не различается для получившей и не получившей хлорофиллин группы. Данный достаточно странный эффект больше не наблюдался во всех других экспериментах по изучению радиозащитного действия хлорофиллина, проанализированных нами при написании настоящей статьи. Также авторы работы [4] провели исследование дей-

ствия хлорофиллина на интенсивность перекисного окисления липидов, оцененную методом спектрофотометрического определения содержания тиобарбитурат-реактивных веществ, индуцированных γ -излучением дозой 5 Гр: хлорофиллин достоверно снижал интенсивность перекисного окисления липидов у облученных животных, однако все-таки не возвращая его значение к такому для контрольной группы. При этом в группах необлученных животных для контрольной точки 24 ч наблюдалось достоверное снижение интенсивности перекисного окисления липидов по сравнению с контрольной группой [4].

Доказательство того, что производные хлорофилла могут действовать, подавляя именно перекисное окисление липидов, было получено на молекулярной модели в работе [24], в которой методом регистрации хемилюминесценции, в наибольшей степени подходящим для изучения свободнорадикальных процессов «в реальном времени» [25, 26], было оценено подавление различными концентрациями хлорофиллина липидной перекисидации, запущенной квазилипоксигеназной реакцией, катализируемой комплексом цитохрома *c* тетраолеилкардиолипином. Результаты этих экспериментов приведены на рис. 2.

Необходимо заметить, что в работе [24] в качестве препарата хлорофиллина выступала пищевая добавка «Хлорофилл жидкий» (Nature's Sunshine Products Inc., США), содержащая в своем составе глицерин, который может, не подавляя интенсивности процесса перекисного окисления липи-

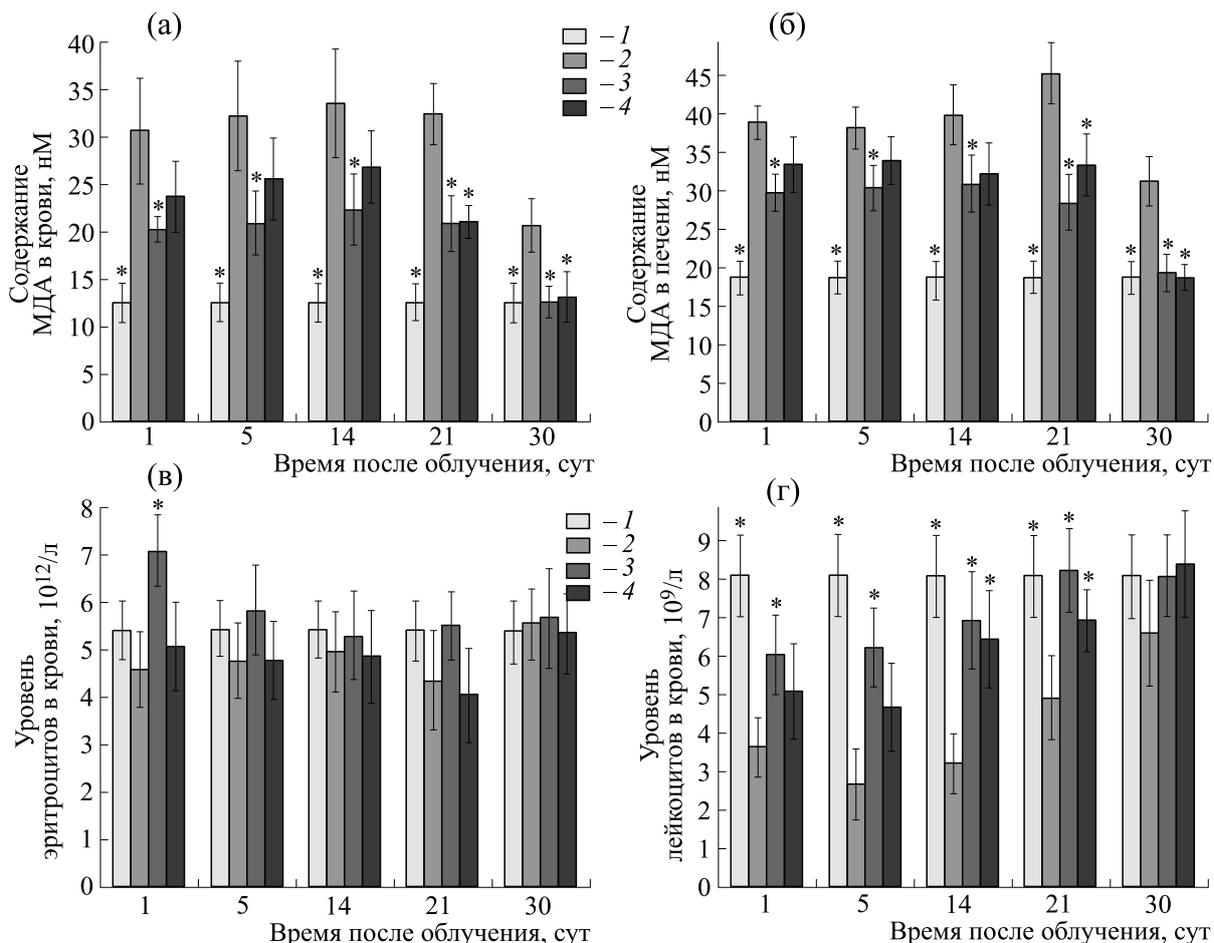


Рис. 3. Радиопротекторное действие препарата с приблизительной концентрацией хлорофилла, равной 5.5 мМ, однократно вводимого мышам внутримышечно в объеме 0.2 мл, при однократном действии γ -излучения дозой 5 Гр (мощность излучения 4.3 Р/мин): (а) – влияние на содержание малонового диальдегида в крови, (б) – влияние на содержание малонового диальдегида в печени, (в) – влияние на содержание эритроцитов в крови, (г) – влияние на содержание лейкоцитов в крови. Цифрами обозначены опытные группы мышей: 1 – не получали препарат и не были облучены, 2 – были облучены без получения препарата, 3 – получили препарат перед облучением, 4 – получили препарат после облучения. * – Достоверное ($P = 0.95$, $n = 12$) отличие значения параметра от такового в группе, подвергнутой действию γ -излучения без получения препарата (группа №2). Графики построены на основании табличного материала, представленного в работах [8, 11].

дов, «тушить» хемилюминесценцию [26] – снизить ее интенсивность за счет перехвата энергии электронного возбуждения с продуктов липидной пероксидации без дальнейшего ее излучения в виде фотонов по механизмам, впервые описанным авторами работы [27]. Но обусловленные этим возможные неточности в определении концентрации хлорофиллина, вызывающей половинное угнетение липидной пероксидации, и его концентраций, с которых он начинает действовать, не отменяют вывод из работы [24] о том, что производные хлорофилла подавляют перекисное окисление липидов, и в этом заключается механизм их радиопротекторного действия.

В работах [8, 10, 11], проведенных под руководством Н.П. Лысенко, было изучено изменение различных клинических показателей под дей-

ствием хлорофилла у лабораторных животных, подвергшихся внешнему действию ионизирующего излучения.

В работе [10] приводятся данные о снижении содержания кортизола у облученных животных, получивших препарат хлорофилла в сравнении с группой, не получившей его. Повышение концентрации кортизола свидетельствует о нахождении организма в стрессовом состоянии [28, 29], а потому снижение содержания этого гормона в сыворотке облученных животных, получивших препарат хлорофилла, может ясно говорить о снижении тяжести лучевого синдрома [30]. В пользу того же свидетельствуют и результаты, представленные в работах [8, 11] и проиллюстрированные на рис. 3.

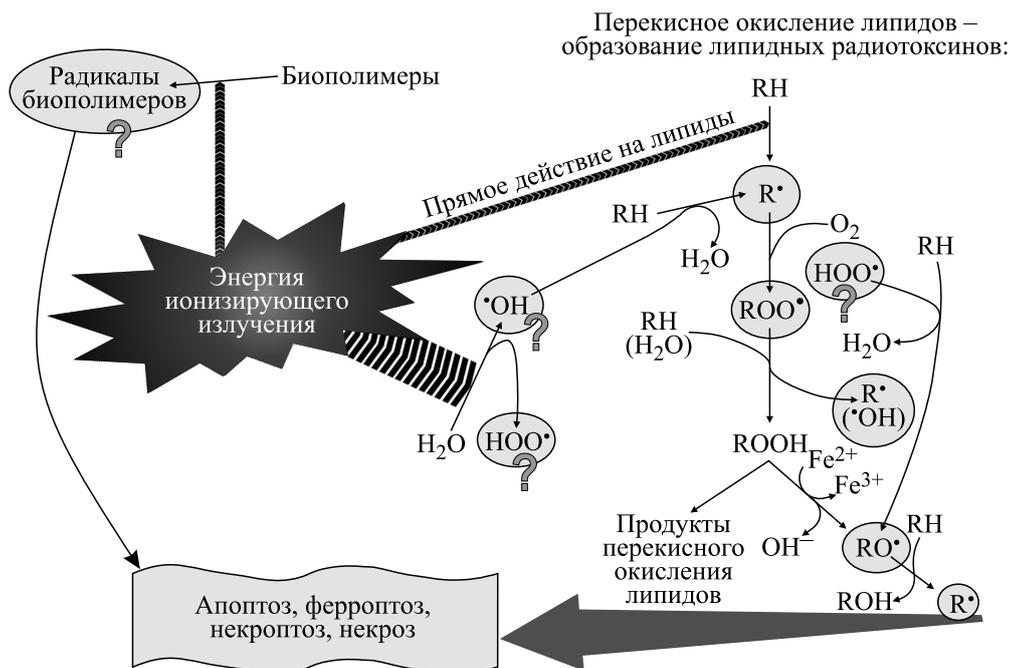


Рис. 4. Механизм радиопротекторного действия препаратов на основе хлорофилла. Серым овалом отмечены радикалы, нейтразуемые производными хлорофилла. Вопросительный знак означает эмпирически не проверенное на молекулярной модели предположение о нейтрализации хлорофилловым препаратом соответствующего радикала.

Малоновый диальдегид – один из устойчивых конечных продуктов перекисного окисления липидов, а потому он является его биохимическим маркером [31, 32], поэтому снижение его содержания в крови (рис. 3а) и печени (рис. 3б) облученных мышей под действием препарата хлорофилла в сочетании с данными, представленными в работе [24], позволяет с уверенностью говорить о том, что механизм радиопротекторного действия препаратов хлорофилла выражается в подавлении липидной перекисидации. В описываемом эксперименте мышей подвергали однократному внешнему воздействию γ -излучения в дозе 5 Гр. Опытным группам до или сразу после облучения вводили хлорофилл в концентрации ≈ 5.5 мМ объемом 0.2 мл/мышь. Данный результат полностью согласуется с выводами, полученными авторами работы [4], оценивавшими влияние хлорофиллина на содержание малонового диальдегида при действии γ -излучения. При этом, как видно из диаграмм на рис. 3, применение препарата до облучения эффективнее, нежели после него. Также укажем, что доза в 5 Гр не вызвала достоверной эритроцитопении (рис. 3в), вызвав при этом лейкопению (рис. 3г), тяжесть которой снижало применение препарата хлорофилла, хотя и не возвращающего в первую неделю эксперимента уровень содержания лейкоци-

тов в крови к значению, наблюдавшемуся у необлученных животных.

Таким образом, применение препаратов хлорофилла может достаточно эффективно смягчить клинические проявления лучевой болезни, а потому представляются целесообразными всесторонние исследования радиозащитных свойств хлорофилла с определением наиболее эффективного способа их клинического применения.

Как мы уже упомянули, первичное биологическое действие радиации сводится в основном к радиолузу воды (хотя имеет место и непосредственный радиолуз биомолекул) с дальнейшей атакой его продуктов на биологические молекулы [16]. Особое место при этом занимает образование так называемых липидных радиотоксинов – продуктов и участников процесса перекисного окисления липидов, запущенного продуктами радиолуза воды [15]. Именно с подавлением этого процесса мы связываем механизм радиопротекторного действия препаратов хлорофилла, проиллюстрированный на рис. 4.

Однако нейтрализация производными хлорофилла липидных радикалов не отменяет возможную способность этих препаратов также нейтрализовывать и гидроксильные, и пероксильные радикалы, а также радикальные продукты радиолуза белков и нуклеиновых кислот. Данный ас-

пект их действия необходимо проверить в будущих исследованиях. Блокировка вызванного действием радиации перекисного окисления липидов путем как нейтрализации запускающих его продуктов радиолиза воды, так и непосредственно через нейтрализацию липидных радикалов позволит предотвратить гибель клеток по механизму апоптоза [33], а также некрозоподобную гибель по механизму ферроптоза [34] и запускаемый ею некроптоз соседних клеток [35]. Это значительно облегчит течение лучевой болезни. При этом, как видно из представленных на рис. 3 данных [8, 11], применение препарата хлорофилла даже после воздействия ионизирующего излучения заметно снижает клинические проявления лучевого поражения.

О КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМАХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ХЛОРОФИЛЛА

Для наибольшей эффективности клинического применения препаратов на основе хлорофилла необходимо, во-первых, определиться, что будет использоваться: хлорофилл или водорастворимый хлорофиллин, во-вторых, подобрать оптимальный способ применения препарата в клинической практике.

В настоящее время некоторые коммерческие фирмы предлагают препараты на основе хлорофилла. Чаще всего это различные пищевые добавки, содержащие хлорофиллин, как например та, что использовалась в работе [24]. Однако все они зарегистрированы как «биологически активные вещества», а не лекарственные средства. Кроме того, рекомендованный фирмами-производителями режим приема данных препаратов никоим образом не может обеспечить тех концентраций хлорофиллина в организме, для которых был показан какой-либо эффект по итогам научных работ [3–8, 10–12, 24]. Таким образом, в настоящее время еще пока нельзя говорить о том, что на рынке имеются какие-либо лекарственные препараты на основе хлорофилла, разработанные как для профилактики и терапии лучевой болезни, в частности, так и для нивелирования свободнорадикальных процессов в организме в целом.

Водорастворимые вещества гораздо проще всасываются в кишечнике и транспортируются кровью, однако при отсутствии специальных переносчиков их прохождение сквозь клеточные мембраны затруднено. При этом в цитоплазме клеток водорастворимые соединения также действуют эффективнее. В работах [7, 8, 10–12] подопытным животным внутримышечно вводился непосредственно хлорофилл. Авторы работ [2–6]

изучали действие водорастворимого хлорофиллина.

Форма применения препарата и способ его введения также чрезвычайно важны. Помимо классических перорального и внутривенного введения, в настоящее время для радиозащитных препаратов разрабатываются ингаляционные методы доставки [1].

Для увеличения эффективности перорального применения лекарственных препаратов ряд исследователей предлагает использовать липосомы с определенными свойствами [36–39]. На наш взгляд, следует использовать водорастворимый хлорофиллин в составе липосом, на поверхности которых имеются лиганды к специфическим рецепторам клеток-мишеней, в роли которых могут выступить клетки наиболее радиочувствительных тканей. Необходимо провести многоплановое исследование радиозащитного действия различных клинических форм хлорофилла и хлорофиллина: в виде растворов или суспензий свободных молекул, в составе липосом, а также — «больших» липосом, содержащих внутри себя липосомы с хлорофиллином или хлорофиллом.

В заключение также отметим, что для большей эффективности возможно комбинированное применение препаратов на основе хлорофилла с другими радиопротекторами и радиомодуляторами. Так, в работе [10] исследовалось действие на содержание кортизола в крови облученных животных комбинированного средства, включающего в свой состав хлорофилл, куркумин и ДНК-препарат из молок рыб. Авторы работы [40] сообщают о радиозащитном действии меда в комбинации с препаратом хлорофилла, к слову, о радиомодуляторных свойствах продуктов пчеловодства говорится и в обзоре [14].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы настоящей статьи заявляют, что не имеют конфликта интересов касательно материалов, представленных в работе.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

При работе над данной статьей авторы не проводили исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. М. Иванов, А. С. Никифоров, М. А. Юдин и др., Радиационная биология. Радиозащита 60, 175 (2020). DOI: 10.31857/S0869803120020058

2. S. Zimmering, O. Olvera, M. E. Hernandez, et al., *Mutat. Res.* **245**, 47 (1990). DOI: 10.1016/0165-7992(90)90024-e
3. S. K. Abraham, L. Sarma, and P. C. Kesavan, *Mutat. Res.* **322**, 209 (1994). DOI: 10.1016/0165-1218(94)90008-6
4. S. S. Kumar, B. Shankar, and K. B. Sainis, *Biochim. Biophys. Acta* **1672**, 100 (2004). DOI: 10.1016/j.bbagen.2004.03.002
5. P. Morales-Ramirez and M. C. Garcia-Rodriguez, *Mutat. Res.* **320**, 329 (1994). DOI: 10.1016/0165-1218(94)90085-x
6. P. Morales-Ramirez and M. T. Mendiola-Cruz, *Mutat. Res.* **344**, 73 (1995). DOI: 10.1016/0165-1218(95)90041-1
7. А. В. Поздеев, В. К. Промоненков и Н. П. Лысенко, *Ветеринарная медицина*, № 1, 42 (2010).
8. А. В. Поздеев и В. П. Гугало, *Вестн. Курской гос. сельхоз. академии*, № 2, 107 (2012).
9. А. В. Поздеев, Н. П. Лысенко и В. Н. Поздеев, *Патент РФ № 2508118* (заявл. 27.06.2012, опубл. 27.02.2014).
10. А. В. Поздеев, *Вестн. Курской гос. сельхоз. академии*, № 7, 53 (2013).
11. А. В. Поздеев, *Дисс. ... д-ра биол. наук* (Кострома, 2015).
12. А. В. Поздеев и Н. П. Лысенко, *Изв. Междунар. академии аграрного образования* **42** (2), 60 (2018).
13. А. Н. Гребенюк, В. А. Башарин, Р. А. Тарумов и др., *Вестн. рос. воен.-мед. академии*, № 1 (41), 102 (2013).
14. М. В. Васин, *Радиационная биология. Радиоэкология* **53**, 459 (2013). DOI: 10.7868/S0869803113050160
15. Б. Н. Тарусов, в сб. *Первичные процессы лучевого поражения* (М., 1957), сс. 3–29.
16. А. М. Кузин, *Структурно-метаболическая теория в радиобиологии* (Наука, М., 1986).
17. Л. Ф. Панченко, А. И. Арчаков и Т. А. Александрова, *Вопр. мед. химии*, № 5, 494 (1969).
18. В. П. Андрейчук, Е. В. Андрейчук, Н. П. Лысенко и Л. В. Рогожина, *Патент РФ № 2323733* (заявл. 17.09.2002, опубл. 10.05.2008).
19. Н. П. Лысенко, В. В. Пак, Л. В. Рогожина и З. Г. Кусурова, *Радиобиология: учебник*, под ред. Н.П. Лысенко и В.В. Пака («Лань», Санкт-Петербург, 2019).
20. А. И. Журавлёв и С. М. Зубкова, *Антиоксиданты. Свободнорадикальная патология, старение* («Белые альвы», М., 2014).
21. Э. Г. Хачатуров и В. В. Коробко, *Бюл. Ботанического сада Саратовского гос. университета* **17**, 65 (2019). DOI: 10.18500/1682-1637-2019-1-65-72
22. T. M. Ong, W. Z. Whong, J. Stewart, and H. E. Brockman, *Mutat. Res.* **173**, 111 (1986). DOI: 10.1016/0165-7992(86)90086-2
23. M. Ozcan, D. Aydemir, M. Bacanlı, et al., *Biol. Trace Elem. Res.* **199**, 4475 (2021). DOI: 10.1007/s12011-021-02585-6
24. Л. А. Ромодин, *Изв. Саратовского университета. Серия: Химия. Биология. Экология* **20**, 427 (2020). DOI: 10.18500/1816-9775-2020-20-4-427-432
25. Ю. А. Владимиров и Е. В. Проскурнина, *Успехи биол./ химии* **49**, 341 (2009).
26. А. И. Журавлёв, *Квантовая биофизика животных и человека: Учеб. пособие* (Московская гос. академия ветеринарной медицины и биотехнологии, М., 2009).
27. V. A. Belyakov and R. F. Vassil'ev, *Photochem. Photobiol.* **11**, 179 (1970). DOI: 10.1111/j.1751-1097.1970.tb05986.x
28. M. Pandurangan, H. Moorthy, and R. Sambandam, *Cytotechnology* **66**, 839 (2014). DOI: 10.1007/s10616-013-9635-6
29. L. I. Wang, F. Liu, Y. Luo, et al., *Biomed. Rep.* **3**, 425 (2015). DOI: 10.3892/br.2015.445
30. А. Д. Белов и Н. П. Лысенко, *Радиационная биология. Радиоэкология* **37**, 772 (1997).
31. B. Halliwell and S. Chirico, *Am. J. Clin. Nutr.* **57**, 715S (1993). DOI: 10.1093/ajcn/57.5.715S
32. M. Ruottinen, V. Kuosmanen, I. Saimanen, et al., *Anticancer Res.* **40**, 253 (2020). DOI: 10.21873/anticancer.13947
33. Е. Б. Бурлакова, М. В. Аткарская, Л. Д. Фаткуллина и С. Г. Андреев, *Радиационная биология. Радиоэкология* **54**, 162 (2014). DOI: 10.7868/S0869803114020040
34. X. Zhang, X. Xing, H. Liu, et al., *Int. J. Radiat. Biol.* **96** (5), 584 (2020). DOI: 10.1080/09553002.2020.1708993
35. M. Conrad and B. Proneth, *Cell Res.* **29**, 263 (2019). DOI: 10.1038/s41422-019-0150-y
36. M. Daeihamed, S. Dadashzadeh, A. Haeri, and M. F. Akhlaghi, *Curr. Drug Deliv.* **14**, 289 (2017). DOI: 10.2174/1567201813666160115125756
37. M. Arafat, C. Kirchhoefer, M. Mikov, et al., *J. Pharm. Pharm. Sci.* **20**, 305 (2017). DOI: 10.18433/J3CK88
38. H. He, Y. Lu, J. Qi, et al., *Acta Pharm. Sin.* **9**, 36 (2019). DOI: 10.1016/j.apsb.2018.06.005
39. G. H. Naik, K. I. Priyadarsini, D. B. Naik, et al., *Phytomedicine* **11**, 530 (2004). DOI: 10.1016/j.phymed.2003.08.001
40. Л. П. Пашкова, А. В. Цыганов и Н. П. Пономаренко, *Вопр. нормативно-правового регулирования в ветеринарии*, № 4, 186 (2016).

Radioprotective Effect of Chlorophyll-Based Drugs

L.A. Romodin, and N.P. Lysenko

*K.I. Skryabin Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology,
ul. Akademika Skryabina 23, Moscow, 109472 Russia*

This paper summarizes the relevant data presented previously (partially, and without analysis) in other works on uses of chlorophyll derivatives as radioprotectors. In this paper, we present and discuss findings from the experiments that have shown an increase in the survival rate of chlorophyll-treated mice with gamma ray irradiation. In experimental protocol, intramuscular injection of chlorophyll led to a pronounced decrease in leukopenia syndrome in irradiated animals. In addition, there was a reduction in malondialdehyde concentration in the blood and liver of irradiated animals treated with chlorophyll as compared to the control group. These data suggest that suppression of the process of lipid peroxidation may serve as a molecular mechanism that underlies the radioprotective effect of chlorophyll preparations. This assumption has been confirmed by the results of an experiment on registration of chemiluminescence accompanying lipid peroxidation in the presence of chlorophyllin (a water-soluble hydrolysis product of chlorophyll) in the various concentrations. A decrease in the intensity of chemiluminescence was observed under the influence of the drug under study thereby reducing the intensity of the oxidation of lipids by free radicals in the sample.

Keywords: radiation sickness, lipid peroxidation, chlorophyll, antioxidant, radioprotector, ionizing radiation