

МОДИФИКАЦИЯ РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ

УДК 616-03:615: 599.323.4: 57.084.1:539.1.047

ПРОТИВОЛУЧЕВЫЕ СВОЙСТВА ИНДРАЛИНА И ЭССЕНЦИАЛЕ Н ПРИ РАЗДЕЛЬНОМ И СОЧЕТАННОМ ПРИМЕНЕНИИ В УСЛОВИЯХ ФРАКЦИОНИРОВАННОГО γ -ОБЛУЧЕНИЯ

© 2021 г. М. В. Васин^{1,*}, И. Б. Ушаков², Ю. Н. Чернов³, Л. А. Семенова⁴, Р. В. Афанасьев⁴

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, Москва, Россия

² Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА РФ, Москва, Россия

³ Государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

⁴ Научно-исследовательский испытательный центр (авиационно-космической медицины и военной эргономики) ЦНИИ ВВС МО РФ, Москва, Россия

*E-mail: mikhail-v-vasin@yandex.ru

Поступила в редакцию 08.04.2021 г.

После доработки 12.07.2021 г.

Принята к публикации 01.09.2021 г.

В опытах на мышах (СВА × C57BL/6)F1 проведено изучение противолучевых свойств радиопротектора индралина и препарата Эссенциале Н при раздельном и сочетанном применении в условиях различного режима фракционированного γ -облучения. Животных облучали на $\gamma^{60}\text{Co}$ -терапевтической установке при мощности дозы 68.1–73.5 сГр/мин однократно при дозе 10 Гр, 3-кратно через неделю в дозе 6 Гр (суммарная доза 18 Гр), 7-кратно через день в дозе 2.8 Гр (суммарная доза 19.6 Гр) и 11-кратно ежедневно в дозе 2 Гр (суммарная доза 22 Гр). Все препараты вводили мышам перорально: индралин в дозе 50 мг/кг за 10 мин перед каждой фракцией облучения, Эссенциале Н в дозах 0.6 мл/кг (30 мг/кг по фосфолипиду и 3 мг/кг никотинамиду в его составе) семь раз через день за 2 ч перед каждой фракцией облучения. Противолучевую эффективность радиопротекторов оценивали по выживаемости мышей в течение 30 сут и средней продолжительности жизни погибших животных. В условиях несмертельного фракционированного ежедневного облучения в дозе 1 Гр в течение 5 сут оценивали влияние Эссенциале Н на выраженность пострadiационной лейкопении, на снижение массы селезенки и скорость восстановления системы кроветворения. Установлено, что при 3-кратном облучении один раз в неделю индралин полностью сохраняет свою высокую противолучевую эффективность, равную 72.5–77.5%. При облучении через день или ежедневно в течение 2 нед индралин снижал свои защитные свойства в 2 раза. Эссенциале Н, применяемый во время фракционированного облучения через день или ежедневно, проявил небольшой противолучевой эффект, равный 25% ($p < 0.05$). Эссенциале Н способен снижать выраженность пострadiационной лейкопении и сокращать время восстановления системы кроветворения в условиях ежедневного фракционированного облучения. При сочетанном применении индралина и Эссенциале Н отмечаемое противолучевое действие оставалось без существенных изменений, при отсутствии эффекта аддитивности или потенцирования активности радиопротектора.

Ключевые слова: индралин, Эссенциале Н, никотинамид, фосфатный концентрат подсолнечного масла, фракционированное γ -облучение, острое γ -облучение

DOI: 10.31857/S0869803121060126

В клинической практике радиотерапии онкологических больных применяется фракционированное локальное облучение области проекции на поверхность тела опухоли при различном количестве фракций (от единичных до более трех десятков), различных временных промежутках между фракциями и дозах облучения в одной фракции в зависимости от онкологической нозологии [1]. Единственный разработанный радиопротектор как лекарственное средство амифо-

стин применяется при радиотерапии опухолей головы и шеи [2]. Амифостин снижает риск осложнений радиотерапии в виде развития пострadiационного мукозита, острой и поздней ксеростомии и дисфагии при отсутствии радиозащитного эффекта на опухоль и влияния на изменение гематологических показателей после радиотерапии в виде лейкопении, анемии и тромбоцитопении.

Отечественный радиопротектор экстренного действия индралин прошел доклинические исследования его эффективности при локальном γ -облучении кожи и области головы. Обнаружены его высокие противолучевые свойства как при острых, так и поздних местных лучевых поражениях кожи, слюнных желез и слизистой области рта [3–7]. В настоящем исследовании изучали влияние различных режимов фракционированного γ -облучения на проявления противолучевых свойств индралина. Принимая во внимание, что в процессе фракционирования дозы облучения в практике радиотерапии имеет место длительная стимуляция процессов регенерации облученных тканей с возможным их истощением, проведено изучение в этих условиях влияния препарата Эссенциале Н на течение репарации радиочувствительных тканей, в том числе на фоне применения радиопротектора индралина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Опыты проведены на мышах (СВА \times С57BL/6)F1 самках массой 23–28 г. Животных подвергали воздействию γ -лучей ^{60}Co на установке “Хизотрон” (Чехия), сравнивали следующие варианты фракционированного облучения: 3-кратное облучение через неделю в дозе 6 Гр (суммарная доза 18 Гр), 7-кратное облучение через день в дозе 2.8 Гр (суммарная доза 19.6 Гр) и 11-кратное облучение ежедневно в дозе 2 Гр (суммарная доза 22 Гр) кроме двух воскресных дней в неделю. Облучение начинали с понедельника. Расчет дозовых нагрузок проводили с учетом скорости пострадиационного восстановления при фракционированном облучении для достижения $\text{LD}_{90-95/30}$ γ -излучения. Однократное облучение осуществляли в дозе 10 Гр. В отдельной серии опытов для исследования влияния Эссенциале Н на систему кроветворения мышшей облучали ежедневно в дозе 1 Гр в течение 5 дней (суммарная доза 5 Гр). Мощность дозы γ -излучения составила 68.1–73.5 сГр/мин.

Радиобиологический эффект и противолучевые свойства препаратов оценивали по выживаемости мышшей в течение 30 сут после облучения и средней продолжительности жизни погибших животных (СПЖ) в течение данного срока наблюдения. При несмертельном фракционированном облучении (суммарная доза 5 Гр) противолучевые свойства Эссенциале Н оценивали по его влиянию на проявление пострадиационной лейкопении и снижение массы селезенки в течение 60 сут после облучения. Исследование крови и массу селезенки мышшей определяли на 5-е, 10-е, 20-е, 30-е и 60-е сутки после облучения. Подсчет лейкоцитов осуществляли в камере Горяева. Взвешивание селезенки проводили на торсионных весах.

Изучены противолучевые свойства радиопротектора индралина и препарата Эссенциале Н (Rhone-Poulenc Rorer, Франция) в виде раствора, содержащего фосфатидилхолин, никотинамид, цианокобаламин, пиридоксин и натрий-d-пантотенат, при отдельном и сочетанном применении. Все препараты применяли перорально через зонд в желудок в объеме 0.5 мл на мышшь. Индралин применяли в виде эмульсии в 0.7%-ном растворе крахмала. Мышам контрольных групп на облучение вводили воду в том же объеме и режиме применения. Индралин вводили в дозе 50 мг/кг за 10 мин перед каждой фракцией облучения, Эссенциале Н 7 раз через день и за 2 ч перед каждой фракцией облучения. Эссенциале Н применяли в дозе 0.6 мл/кг или 30 мг/кг по входящему в его состав фосфатидилхолину. В случае однократного облучения Эссенциале Н применяли также 7 раз через день с последним введением за 2 ч до воздействия радиации. Так как в воскресные дни препараты не применяли, общая продолжительность режима повторного ежедневного или через сутки облучения составила 15 сут.

Достоверность полученных результатов исследования оценивали по непараметрическим критериям: по точному критерию Фишера и критерию Вилкоксона–Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Индралин в дозе 50 мг/кг при однократном облучении обладал выраженными противолучевыми свойствами, обеспечивая выживаемость 77.5% мышшей при 89%-ной смертности животных в контрольной группе облучения в дозе 10 Гр. 7-кратное через день повторное применение Эссенциале Н в дозе 30 мг/кг по фосфолипиду и 3 мг/кг по никотинамиду перед однократным облучением в дозе 10 Гр не оказывало влияния на тяжесть лучевого поражения и смертность облученных животных. В случае сочетанного по той же схеме применения с индралином он не изменял его радиозащитный эффект (табл. 1).

При трехкратном облучении через неделю индралин, применяемый перед каждой фракцией, сохранял свои высокие противолучевые свойства. При его введении перед каждой фракцией при ежедневном или через день облучении радиозащитное действие радиопротектора снижалось примерно в 2 раза. В то же время Эссенциале Н, применяемый через день во время данных режимов фракционированного облучения, проявил небольшой противолучевой эффект, равный 25% ($p < 0.05$). В случае сочетанного применения индралина и Эссенциале Н при ежедневном или через день фракционированном облучении конечный противолучевой эффект не изменялся при отсутствии аддитивности в их действии. В отдельной серии опытов при несмертельном фракцио-

Таблица 1. Противолучевые свойства индралина и Эссенциале Н при применении *per os* мышам (CBA × C57BL/6)F1 в условиях фракционированного ⁶⁰Co γ-облучения
Table 1. Radioprotective properties of indralin and Essentiale N when applied *per os* to mice (CBA × C57BL/6)F1 under fractionated ⁶⁰Co γ-irradiation

Группы	Доза препарата, мг/кг	Схема и дозы облучения	<i>n</i>	Выживаемость, %	СПЖ, сут
Контроль на облучение	—	Однократно 10 Гр	100	11.0	12.9
Индралин	50.0 за 10 мин до облучения	Однократно 10 Гр	80	77.5*	13.3
Эссенциале Н	3.0 (семь раз через день и последняя за 2 ч до облучения)	Однократно 10 Гр	60	6.7	10.2
Эссенциале Н + индралин	3.0 (семь раз через день и последняя за 2 ч до облучения) + 50.0 за 10 мин до облучения	Однократно 10 Гр	40	72.5*	13.5
Контроль на облучение	—	Трехкратное облучение через неделю в дозе 6 Гр	30	3.3	12.1
Индралин	50.0 за 10 мин перед каждой фракцией	Трехкратное облучение через неделю в дозе 6 Гр	30	72.5*	11.7
Контроль облучения	—	Семикратное облучение через день в дозе 2.8 Гр	20	20.0	12.2
Индралин	50.0 за 10 мин перед каждой фракцией	Семикратное облучение через день в дозе 2.8 Гр	20	65.0*	11.7
Эссенциале Н	3.0 за 2 ч перед каждой фракцией	Семикратное облучение через день в дозе 2.8 Гр	20	45.0	11.6
Эссенциале Н + индралин	3.0 за 2 ч + 50.0 за 10 мин перед каждой фракцией	Семикратное облучение через день в дозе 2.8 Гр	20	65.0*	7.9
Контроль на облучение	—	11-кратное облучение ежедневно в дозе 2 Гр	40	12.5	7.8
Индралин	50.0 за 10 мин перед каждой фракцией	11-кратное облучение ежедневно в дозе 2 Гр	40	42.5(**)	8.9
Эссенциале Н	3.0 семь раз через день и за 2 ч до облучения	11-кратное облучение ежедневно в дозе 2 Гр	40	37.5*	9.6
Эссенциале Н + индралин	3.0 семь раз через день за 2 ч до облучения + 50.0 за 10 мин перед каждой фракцией	11-кратное облучение ежедневно в дозе 2 Гр	40	37.5*	7.9

* $p < 0.05$ по сравнению с контрольной группой на облучение по точному критерию Фишера; ** $p < 0.05$ по сравнению с эффектом радиопротектора при однократном облучении по точному критерию Фишера. *n* — число мышей в группе.

нированном облучении (ежедневно по 1 Нр в течение 5 сут) Эссенциале Н снижал выраженность пострadiационной лейкопении и сокращал время восстановления системы крови. Если в контрольной группе на облучение уровень лейкоцитов достигал исходных значений к концу 2-го месяца

после облучения, то в группе с применением Эссенциале Н это происходит значительно раньше (к 20–30-м суткам заболевания) ($p < 0.05$) (рис. 1) с учетом доверительных границ данного показателя в группе биологического контроля. По факту уменьшения снижения массы селезенки и более

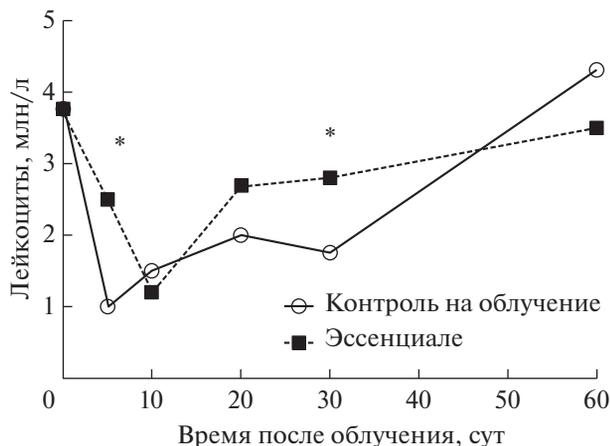


Рис. 1. Влияние Эссенциале Н на проявление пострадиационной лейкопении в условиях ежедневного фракционированного облучения в дозе 1 Гр в течение 5 дней.

Каждая точка на графике представляет средние данные по 10 животным. В группе биологического контроля средние значения по количеству лейкоцитов крови с доверительным интервалом при $p = 0.05$ соответствовало $3.75 (3.0-4.5) 10^6/л$.

* $p < 0.05$ по сравнению с контрольной группой на облучение по критерию Вилкоксона–Манна–Уитни.

Fig. 1. Effect of Essentiale H on post-radiation leukopenia under daily fractionated irradiation at 1 Gy for 5 days/ Each point in the graph represents an average of 10 animals. In biological control group, mean for the number of blood leukocytes with a confidence interval at $p = 0.05$ corresponded to $3.75 (3.0-4.5) 10^6/l$.

* $p < 0.05$ as compared to Wilcoxon–Mann–Whitney exposure control.

быстрому ее восстановлению после облучения (к 20-м суткам) под влиянием Эссенциале Н ($p < 0.05$) по сравнению с контрольной группой на облучение (рис. 2) можно судить о его благоприятном влиянии на процессы колонии образования стволовых кроветворных клеток в селезенке и в целом на систему кроветворения в течение фракционированного облучения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Существующие сведения по противолучевым свойствам радиопротекторов при фракционированном облучении свидетельствуют о возможном снижении их эффективности при определенных режимах воздействия радиации. Первые сведения об эффекте длительного ежедневного перорального применения радиопротектора цистамина были сообщены Зеноном Баком [8]. Скармливание цистамина с кормом в условиях постоянного низкоинтенсивного облучения мышей приводило к сокращению продолжительности их жизни. Нами было установлено, что при ежедневном фракционном облучении в дозе 2 Гр в течение 11 сут цистамин терял свои противолучевые свойства при

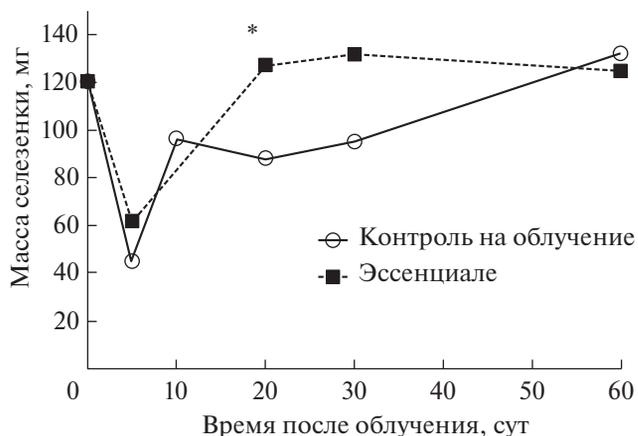


Рис. 2. Влияние Эссенциале Н на снижение массы селезенки в условиях ежедневного фракционированного облучения в дозе 1 Гр в течение 5 дней.

Каждая точка на графике представляет средние данные по 10 животным. В группе биологического контроля средние значения по массе селезенки с доверительным интервалом при $p = 0.05$ соответствовали 120 (102.5–137.5) мг.

* $p < 0.05$ по сравнению с контрольной группой на облучение по критерию Вилкоксона–Манна–Уитни.

Fig. 2. Effect of Essentiale H on spleen weight reduction under 1 Gy daily fractionated irradiation for 5 days.

Each point in the graph represents an average of 10 animals. In biological control group, mean for spleen weight with confidence interval at $p = 0.05$ was 120 (102.5–137.5) mg.

* $p < 0.05$ as compared to Wilcoxon–Mann–Whitney exposure control.

его пероральном применении перед каждой фракцией, при этом он вызывал сокращение продолжительности жизни облученных животных почти в 2 раза [9]. В этих условиях противолучевая эффективность мексамина, производного серотонина, снижалась в 2 раза.

Причиной подобного эффекта может быть проявление кумулятивной цитотоксичности аминокислоты, либо при рецепторном механизме действия мексамина десенситизации организма к препарату. Наличие кумулятивной токсичности было выявлено на примере радиопротектора амифостина из ряда аминокислот, которая снижалась при совместном его применении с аскорбиновой кислотой или с мелатонином [10]. Известно, что элиминация цитотоксического действия цистамина происходит значительно дольше, чем время его противолучевого действия, причем воздействие радиации увеличивает время его токсического последствие [11]. Время последствие цистамина в оптимальных радиозащитных дозах может продолжаться до 6 ч [12]. В случае повторного применения мексамина, радиопротектора рецепторного механизма действия, имеет место эффект десенситизации по проявлению его противолучевых и токсических свойств, который

усиливается в условиях облучения животных [13]. На примере индралина эффект десенситизации наблюдается через 1 ч, когда завершается его противолучевое действие, однако его продолжительность не больше 1 ч [14]. Третьей причиной снижения противолучевых свойств радиопротекторов при частом повторном применении в условиях фракционированного облучения может быть замедление процессов пострадиационного восстановления, в частности, кроветворной ткани. Известно, что периодическая цитотоксическая или тканевая гипоксия (биохимический восстановительный стресс или шок по Зенону Баку), лежащая в основе механизма реализации их противолучевого эффекта, подавляет репопуляцию костного мозга, которая происходит в процессе фракционного облучения, за счет митотической блокады при одновременном сохранении большей части стволовых кроветворных клеток под их действием [15], что можно рассматривать как кумуляцию токсического эффекта радиопротектора.

Небольшой противолучевой эффект Эссенциале Н при ежедневном или через день фракционном облучении связан с усилением репаративных процессов в радиочувствительных тканях, прежде всего, под действием никотинамида в его составе [16–19]. Как ранее было показано при той же схеме и дозах фракционного облучения, фосфолипиды в виде фосфатного концентрата их растительного масла или комплекс витаминов в препарате глутамевит не обладали противолучевым действием [9].

При длительной активации фермента поли(АДФ-рибоза) полимеразы (PARP), участвующего в репарации ДНК, что имеет место при фракционном облучении, происходит снижение содержания в клетке НАД⁺, необходимого для клеточного дыхания и синтеза АТФ. Никотинамид в небольших дозах как субстрат для синтеза никотинамид мононуклеотида, предшественника НАД⁺, поддерживает его содержания в клетке, тем самым сохраняя энергообеспечение репаративных процессов. Одновременно он в определенной мере сдерживает активность фермента PARP по механизму обратной связи. В больших дозах никотинамид может блокировать синтез ДНК [20].

Как оценивать отсутствие суммации противолучевого действия индралина и Эссенциале Н при сочетанном их применении в режиме ежедневного или через день фракционного облучения, принимая при этом во внимание практически их равный эффект в этих условиях. Блокада никотинамидом, вызывающим вазодилатацию, вазоконстрикторного действия индралина как альфа1-адреномиметика, в принципе возможна [21]. Тем не менее с учетом, что Эссенциале Н применяли в дозе 3 мг/кг по никотинамиду за 2 ч до облучения и применения индралина, трудно ожидать проявления его блокирующего действия

в столь малой дозе на действие радиопротектора. При однократном облучении Эссенциале Н в том же режиме применения не изменял высокие противолучевые свойства индралина (табл. 1). По всей вероятности, именно индралин благодаря гипоксическому действию устранял потенцирующий эффект никотидамида на репаративные процессы в течение фракционного облучения.

ВЫВОДЫ

Индралин при пероральном применении в дозе 50 мг/кг за 10 мин до облучения полностью сохраняет свою высокую противолучевую эффективность, равную 72.5–77.5%, при еженедельном облучении животных. При облучении через день или ежедневно в течение 2 нед индралин снижает свои защитные свойства в 2 раза. Эссенциале Н, применяемый перорально в дозе 0.6 или 30 мг/кг по фосфолипиду и 3 мг/кг по никотинамиду в его составе повторно через день за 2 ч до облучения во время фракционированного облучения через день или ежедневно, обладает небольшим противолучевым эффектом, равный 25% ($p < 0.05$). Эссенциале Н способен снижать выраженность пострадиационной лейкопении и сокращать время восстановления системы кроветворения в условиях ежедневного фракционированного облучения. При сочетанном применении индралина и Эссенциале Н сохраняется радиозащитная активность радиопротектора при отсутствии эффекта аддитивности или потенцирования его противолучевых свойств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Sugano Y., Mizuta M., Takao S. et al.* Optimization of the fractionated irradiation scheme considering physical doses to tumor and organ at risk based on dose-volume histograms // *Med. Phys.* 2015. V. 42. № 11. P. 6203–6210. <https://doi.org/10.1118/1.4931969>
2. *King M., Joseph S., Albert A. et al.* Use of amifostine for cytoprotection during radiation therapy: a review // *Oncology.* 2020. V. 98. P. 61–80. <https://doi.org/10.1159/000502979>
3. *Васин М.В., Ушаков И.Б., Суворов Н.Н.* Противолучевая эффективность индралина при локальном γ -облучении кожи // *Радиац. биология. Радиоэкология.* 1998. Т. 38. № 1. С. 42–54. [*Vasin M.V., Ushakov I.B., Suvokov N.N.* Radioprotective effectiveness of indralin at skin local irradiation // *Radiat. biol. Radioecol.* 1998. V. 38. № 1. P.42-54 (In Russian)]
4. *Васин М.В., Ушаков И.Б., Семенова Л.А. и др.* Противолучевая эффективность α -адреномиметиков при локальном γ -облучении кожи // *Радиац. Биология. Радиоэкология.* 1999. Т. 39. № 2–3. С. 249–253. [*Vasin M.V., Ushakov I.B., Semenova L.A. et al.* Radioprotective effectiveness of γ -adrenomimetics at local skin γ -irradiation // *Radiat. biol. Radioecol.* 1999. V. 39. № 2–3. P. 249–253 (In Russian)]

5. *Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю., Комарова С.Н.* Сравнительная эффективность антиоксиданта мелатонина и радиопротекторов индралина и мезатона при местных поражениях // Радиационная биология. Радиоэкология. 2004. Т. 44. № 1. С. 68–71. [*Vasin M.V., Ushakov I.B., Kovtun V.Yu., Komarova S.N.* Comparative efficacy of melatonin antioxidant and indralin and mesaton radioprotectors in local radiation injuries // Radiat. Biol. Radioecol. 2004. V. 44. № 1. P. 68–71 (In Russian)]
6. *Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю., Коровкина Э.П.* Противолучевые свойства индралина по снижению тяжести лучевого поражения слюнных желез // Радиационная биология. Радиоэкология. 2004. Т. 44. № 3. С. 333–335. [*Vasin M.V., Ushakov I.B., Kovtun V.Yu., Korovkina E.P.* Radioprotective properties of indralin to reduce the severity of radiation damage to salivary glands // Radiat. Biol. Radioecol. 2004. V. 44. № 3. P. 333–335 (In Russian)]
7. *Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю.* Радиопротектор индралин при ранних и поздних проявлениях местных лучевых поражениях // Вопросы онкологии. 2016. Т. 62. № 3. С. 406–412. [*Vasin M.V., Ushakov I.B., Kovtun V.Yu.* Indralin radioprotector in early and late manifestations of local radiation injuries // Voprosy onkol. 2016. V. 62. № 3. P. 406–412 (In Russian)]
8. *Vacq Z.M., Van Caneghem P.* The influence of cystamine administered by mouth to mice irradiated with gamma-rays at a low dose-rate // Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med. 1966. V. 10. № 6. P. 595–599.
9. *Васин М.В., Чернов Ю.Н., Семенова Л.А.* Противолучевые свойства радиопротекторов, иммуномодуляторов и средств, влияющих на тканевой обмен, при фракционированном облучении // Радиобиология. 1991. Т. 31. № 2. С. 271–275. [*Vasin M.V., Chernov Yu.N., Semenova L.A.* Radioprotective properties of radioprotectors, immunomodulators and agents affecting tissue exchange in fractionated irradiation // Radiobiologiya. 1991. V. 31. № 2. P. 271–275 (In Russian)]
10. *Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю., Семенова Л.А., Комарова С.Н.* Влияние мелатонина, аскорбиновой и янтарной кислот на кумуляцию токсического эффекта гаммафоса (амифостина) при его повторном применении // Бюл. эксперим. биол. мед. 2004. Т. 137. № 5. С. 515–518. [*Vasin M.V., Ushakov I.B., Kovtun V.Yu. et al.* The influence of melatonin, ascorbic and succinic acids on the accumulation of the toxic effect of gammaphos (amifostine) during its repeated use // Bull. Exp. Biol. Med. 2004. V. 137. № 5. P. 515–518 (In Russian)]
11. *Васин М.В., Давыдов Б.И., Антипов В.В.* Сравнительная элиминация радиозащитного и токсического эффекта цистамина // Радиобиология. 1971. Т. 11. № 4. С. 517–521. [*Vasin M.V., Davydov B.I., Antipov V.V.* Comparative elimination of radioprotective and toxic effect of cystamine // Radiobiologiya. 1971. V. 11. № 4. P. 517–521 (In Russian)]
12. *Васин М.В., Антипов В.В.* Противолучевая эффективность цистамина при его повторном применении перед воздействием облучения // Радиобиология. 1972. Т. 12. № 6. С. 924–927. [*Vasin M.V., Antipov V.V.* Radioprotective effectiveness of cystamine during its repeated use before exposure to radiation // Radiobiologiya. 1972. V. 12. № 6. P. 924–927 (In Russian)]
13. *Васин М.В.* Влияние предварительного применения мексамина на токсичность препарата при его повторном применении у облученных и необлученных животных // Радиобиология. 1973. Т. 13. № 1. С. 129–131. [*Vasin M.V.* The effect of mexamine pre-use on the toxicity of drug in its repeated use in irradiated and non-irradiated animals // Radiobiologiya. 1973. V. 13. № 1. P. 129–131 (In Russian)]
14. *Васин М.В., Ушаков И.Б., Антипов В.В.* Потенциальная роль реакции катехоламинов на острую гипоксию в модификации противолучевого действия радиопротекторов // Бюл. эксперим. биол. мед. 2015. Т. 159. № 5. С. 649–552. [*Vasin M.V., Ushakov I.B., Antipov V.V.* The potential role of the reaction of catecholamines to acute hypoxia in modifying the radioprotective action of radioprotectors // Bull. exp. biol. med. 2015. V. 159. № 5. P. 649–552 (In Russian)]
15. *Васин М.В., Ушаков И.Б., Бухтияров И.В.* Стресс-реакция и состояние биохимического шока как взаимосвязанные и неизбежные компоненты в формировании повышенной радиорезистентности организма в условиях острой гипоксии // Известия РАН. Сер. биол. 2018. № 1. С. 83–92. [*Vasin M.V., Ushakov I.B., Bukhtiyarov I.V.* Stress reaction and the state of biochemical shock as interconnected and inevitable components in the formation of increased radio resistance of the body in conditions of acute hypoxia // Izv. RAS. Ser. biol. 2018. № 1. P. 83–92. <https://doi.org/10.7868/S0002332918010113>
16. *Cheda A., Nowosielska E.M., Gebicki J. et al.* A derivative of vitamin B3 applied several days after exposure reduces lethality of severely irradiated mice // Sci. Rep. 2021. V. 11. № 7922. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86870-3>
17. *Riklis E., Kol R., Marko R.* Trends and developments in radioprotection: the effect of nicotinamide on DNA repair // Int. J. Radiat. Biol. 1990. V. 57. № 4. P. 699–708.
18. *Rovito H.A., Oblong J.E.* Nicotinamide preferentially protects glycolysis in dermal fibroblasts under oxidative stress conditions // Br. J. Dermatol. 2013. V. 169. Suppl. 2. P. 15–24. <https://doi.org/10.1111/bjd.12365>
19. *Hwang E.S., Song S.B.* Possible adverse effects of high-dose nicotinamide: mechanisms and safety assessment // Biomolecules. 2020. V. 10. № 687. <https://doi.org/10.3390/biom10050687>
20. *Fricker R.A., Green E.L., Jenkins S.I., Griffin S.M.* The Influence of nicotinamide on health and disease in the central nervous system // Int. J. Tryptophan Res. 2018. V. 11. № 1178646918776658. <https://doi.org/10.1177/1178646918776658>
21. *Ruddock M.W., Hirst D.G.* Nicotinamide relaxes vascular smooth muscle by inhibiting myosin light chain kinase-dependent signaling pathways: implications for anticancer efficacy // Oncol. Res. 2004. V. 14. № 10. P. 483–489.

Radioprotective Properties of Indralin and Essentiale H for Separate and Combined Application under Fractionated γ -Irradiation

M. V. Vasin^{a, #}, I. B. Ushakov^b, Yu. N. Chernov^c, L. A. Semenova^d, and R. V. Afanasyev^d

^a Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

^b Burnazyan State Scientific Center – Federal Medical Biophysical Center FMBA of the Russian Federation, Moscow, Russia

^c Burdenko State Medical University, Voronezh, Russia

^d Research and Testing Center (Aerospace Medicine and Military Ergonomics) of the Central Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Moscow, Russia

[#]E-mail: mikhail-v-vasin@yandex.ru

In experiments on mice (CBA \times C57BL/6)F1. Radioprotective properties of radioprotector indralin and Essentiale H preparation were studied with separate and combined application under conditions of different mode of fractionated γ -irradiation. Animals were irradiated on $\gamma^{60}\text{Co}$ -therapeutic unit at a dose rate of 68.1–73.5 cGy/min: once in a dose of 10 Gy, it is multiple in a week in a dose of 6 Gy (total dose of 18 Gy), 7-multiply every other day in a dose of 2.8 Gy (total dose of 19.6 Gy) and 11-multiply daily in a dose of 2 Gy (total dose of 22 Gy). All drugs were administered to mice orally: indralin at a dose of 50 mg/kg in 10 min before each irradiation fraction, Essentiale H in doses of 30 mg/kg by phospholipids and 3 mg/kg by nicotinamide seven times a day and the last dose 2 hours before each irradiation fraction. Radioprotective efficacy of the radioprotectors was evaluated by the survival of mice for 30 days and the average life expectancy of dead animals. Under conditions of non-lethal fractionated daily irradiation at a dose of 1 Gy for 5 days, the effect of Essentiale H on the severity of post-radiation leukopenia, on the reduction of spleen weight and the rate of hematopoietic system recovery was evaluated. It was found that at 3 times exposure once a week, indralin completely retains its high radioprotective efficiency of 72.5–77.5%. When irradiated every other day or daily for 2 weeks, indralin reduced protective properties by 2 times. Essentiale H used during fractionated irradiation after a day or daily showed a small protective effect of 25% ($p < 0.05$). Essentiale H is able to reduce the severity of post-radiation leukopenia and reduce the time to restore the hematopoietic system under conditions of daily fractionated exposure. With the combined use of indralin and Essentiale H, the observed radioprotective action remained without significant changes, in the absence of an effect of additivity or potentiation of the activity of the radioprotector.

Keywords: indralin, Essentiale H, nicotinamide, fractionated γ -irradiation, acute γ -irradiation