

Л.А. Ромодин¹, О.В. Никитенко^{1,2}, Т.М. Бычкова^{1,2}, Ю.А. Зрилова¹, Е.Д. Родионова³, Д.А. Бочаров³

СРАВНЕНИЕ РАДИОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ РИБОКСИНА (ИНОЗИНА) И ИНДРАЛИНА ПРИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ ВВЕДЕНИИ В ДОЗИРОВКАХ 100 мг/кг ПО КРИТЕРИЮ ВЫЖИВАЕМОСТИ ОБЛУЧЁННЫХ МЫШЕЙ

¹ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

² Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

³ Российский биотехнологический университет, Москва

Контактное лицо: Леонид Александрович Ромодин, e-mail: rla2904@mail.ru

РЕФЕРАТ

Актуальность: По причине высокой химической токсичности всех известных эффективных радиопротекторов исследования радиозащитных свойств более безопасных препаратов являются весьма актуальными. Достаточное число работ посвящено радиозащитным свойствам рибонуклеозида рибоксина (инозина). Однако исследований по сравнению непосредственно радиопротекторных свойств рибоксина и признанного радиопротектора, например, индралина, по тесту выживаемости облучённых животных до настоящего времени не проводилось.

Цель: Проведение сравнительной оценки радиопротекторных свойств рибоксина и индралина по тесту выживаемости мышей, подвергнутых внешнему воздействию рентгеновским излучением.

Материал и методы: Эксперимент был проведён на 200 самцах мышей линии ICR (CD-1) SPF-категории в двух повторностях. В каждом эксперименте животные были разделены на следующие группы, раздомизированные по массе тела, по 10 голов: виварный контроль, не подвергнутый воздействию препаратов и облучению, контроль облучения, с предварительным внутрибрюшинным введением стерильной воды и подвергнутый внешнему воздействию рентгеновского излучения в дозах 6,0, 6,5 и 6,75 Гр, экспериментальные группы, подвергнутые облучению в указанных дозах с предварительным внутрибрюшинным введением рибоксина в дозировке 100 мг/кг массы тела или индралина в дозировке 100 мг/кг. Выживаемость оценивали за 30 сут после облучения. Фактор изменения дозы определялся с помощью пробит-анализа как отношение дозы излучения, вызывающей гибель половины облучённых животных, получивших препарат, к дозе излучения, вызывающей гибель половины облучённых животных без введения препарата.

Результаты: Применение индралина перед рентгеновским облучением в дозах 6,0, 6,5 и 6,75 Гр привело к статистически значимому увеличению выживаемости животных по сравнению с группой, получавшей рибоксин и группой облучённого контроля ($p<0,05$, log-rank test). Используя уравнения, полученные с помощью пробит-анализа по Финни, были рассчитаны дозы LD_{50} для индралина и рибоксина, на основании которых были рассчитаны показатели фактора изменения дозы, которые составили соответственно 1,8 и 1,07.

Выводы: Так как рибоксин не продемонстрировал радиопротекторных свойств, профилактическое его применение при внутрибрюшинном введении в условиях, описанных в настоящей работе, для нивелирования последствий облучения можно считать неэффективным.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, внешнее облучение, мыши, рибоксин, инозин, индралин, фактор изменения дозы

Для цитирования: 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 облучённых мышей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 2. С. 18–23. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-18-23

DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-18-23

L.A. Romodin¹, O.V. Nikitenko^{1,2}, T.M. Bychkova^{1,2}, Yu.A. Zrilova¹, E.D. Rodionova³, D.A. Bocharov³

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

¹ A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

² Institute of Biomedical Problems, Moscow, Russia

³ Russian Biotechnological University, Moscow, Russia

Contact person: L.A. Romodin, e-mail: rla2904@mail.ru

ABSTRACT

Relevance: Due to the high chemical toxicity of all known effective radioprotectors, studies of the radioprotective properties of safer drugs are very relevant. A sufficient number of works are devoted to the radioprotective properties of ribonucleoside riboxin (inosine). However, studies comparing the direct radioprotective properties of riboxin and a recognized radioprotector, for example, indralin, using a survival test in irradiated animals have not yet been carried out.

Purpose: Conduct a comparative assessment of the radioprotective properties of riboxin and indralin using a survival test in mice exposed to external X-ray radiation.

Material and methods: The experiment was carried out on 200 male ICR (CD-1) mice of the SPF category in duplicate. In each experiment, the animals were divided into the following groups, separated by body weight, 10 animals each: vivar control, not exposed to drugs and radiation, radiation control, with preliminary intraperitoneal administration of sterile water and exposed to external X-ray radiation in doses of 6.0, 6.5 and 6.75 Gy, experimental groups exposed to irradiation in the indicated doses with preliminary intraperitoneal administration of riboxin at a dosage of 100 ml/kg body weight or indralin at a dosage of 100 ml/kg. Survival was assessed for 30 days after irradiation. The dose change factor was determined using probit analysis as the ratio of the radiation dose causing the death of half of the irradiated animals that received the drug to the radiation dose causing the death of half of the irradiated animals without administration of the drug.

Results: The use of indralin before X-ray irradiation in doses of 6.0 Gy, 6.5 Gy and 6.75 Gy led to a statistically significant increase in the survival of animals compared to the group receiving Riboxin and control irradiation ($p<0.05$, log-rank test). Using equations derived from Phinney probit analysis, LD_{50} doses were calculated for indralin and riboxin, from which dose change factors were calculated to be 1.8 and 1.07, respectively.

Conclusion: Since riboxin has not demonstrated radioprotective properties, its preventive use with intraperitoneal administration under the conditions described in this paper, for leveling the effects of radiation can be considered ineffective.

Keywords: ionizing radiation, external irradiation, mice, riboxin, inosine, indralin, dose change factor

For citation: Romodin LA, Nikitenko OV, Bychkova TM, Zrilova YuA, Rodionova ED, Bocharov DA. 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. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(2):18–23. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-2-18-23

Введение

По причине высокой химической токсичности всех известных по-настоящему эффективных радиопротекторов [1, 2] исследования радиозащитных свойств нетоксичных препаратов продолжают оставаться актуальными.

В литературе имеется большое число сообщений о радиозащитных свойствах различных веществ, встречающихся в живой природе (подробнее – см. обзоры [3–6]).

Достаточно много публикаций посвящено рибоксину, или инозину, – рибонуклеозиду, азотистым основанием в котором является гипоксантин [7–17]. В литературе сообщается о радиозащитных свойствах данного соединения при внутрибрюшинном введении экспериментальным животным после облучения [7, 17].

Авторы [8] сообщают о радиозащитном действии рибоксина при пероральном введении совместно с сорбентами крысам, подверженным внутреннему облучению α -частицами, испускаемыми ^{239}Pu .

Однако непосредственно радиопротекторные свойства (радиопротектор вводится перед облучением и действует непосредственно в момент облучения [2]), в частности, значение фактора изменения дозы (ФИД) по тесту выживаемости, на наш взгляд, для данного вещества описаны недостаточно.

И хотя работы [12, 13] можно привести в качестве примера исследований радиопротекторных свойств рибоксина: препарат вводился внутрибрюшинно перед облучением, критерием радиозащитного действия в них выступали некоторые отдельные молекулярно-клеточные показатели, но влияние рибоксина на смертность облученных животных в указанных работах изучено не было.

Поэтому мы провели настоящее исследование, целью которого явилась сравнительная оценка радиопротекторных свойств рибоксина и индralина – табельного российского радиопротектора [18] – по тесту выживаемости мышей, подвергнутых внешнему воздействию рентгеновским излучением.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на 200 аутбредных мышах, самцах, ICR (CD-1) массой $34,8 \pm 0,3$ г SPF-категории, полученных из питомника лабораторных животных Российской академии наук, г. Пущино. Облучение мышей было проведено на рентгеновской установке РУСТ-М1 (Россия), анодное напряжение 200 кВ, мощность дозы 0,85 Гр/мин, алюминиевый фильтр 1,5 мм. Облучение было проведено в дозах: 6,0, 6,5 и

6,75 Гр. Эксперимент проводился в двух повторностях, в каждой из которых экспериментальные группы состояли из 10 мышей.

В роли среды для растворения индralина и рибоксина выступал 0,2 % раствор уротропина (производство АО «Мосагроген», Россия).

Индralин в виде субстанции (НПЦ «Фармзащита», Россия) мы растворяли в 0,2 % уротропине и вводили животным по 0,32 мл внутрибрюшинно в дозировке 100 мг/кг за 10 мин до облучения. Раствор индralина также содержал 0,43 % винную кислоту. Добавление винной кислоты обусловлено нерастворимостью индralина в воде без её добавления.

Рибоксин (производство ОАО «Дальхимфарм», Россия) вводился животным по 0,32 мл внутрибрюшинно в дозировке 100 мг/кг за 20 мин до облучения.

Группы облученного контроля подвергались воздействию рентгеновского излучения с предварительным внутрибрюшинным введением 0,32 мл стерильной воды.

Выживаемость мышей оценивали за 30 сут после облучения. Кумулятивную выживаемость рассчитывали по Каплану–Майеру. Кривые выживаемости были проанализированы log-rank тестом – сравнение выживаемости групп с учетом всего периода наблюдения. Статистически значимыми считали различия при p (log-rank test) $< 0,05$. Для расчета фактора изменения дозы использовали уравнения для определения дозы LD_{50} , полученные с помощью пробит-анализа по Финни [19].

Результаты

Анализ 30-суточной выживаемости самцов мышей после облучения рентгеновским излучением показал, что индralин в дозе 100 мг/кг обладает выраженным защитным эффектом по сравнению с рибоксином в дозе 100 мг/кг. Результаты динамики выживаемости мышей-самцов по Каплану–Майеру после воздействия рентгеновского излучения в дозах 6,0, 6,5 и 6,75 Гр представлены на рис. 1 А, Б, В и табл. 1. Полученные результаты по тесту 30-суточной выживаемости подкреплены данными по средней продолжительности жизни павших животных.

Облучение рентгеновским излучением в дозах 6,0, 6,5 и 6,75 Гр привело к статистически значимому снижению выживаемости в группе облученного контроля по сравнению с животными, получившими внутрибрюшинное введение индralина до облучения ($p<0,05$, log-rank test, табл. 1, рис. 1 А, В, С).

Применение индralина перед облучением рентгеновским излучением в дозах 6,0, 6,5 и 6,75 Гр привело

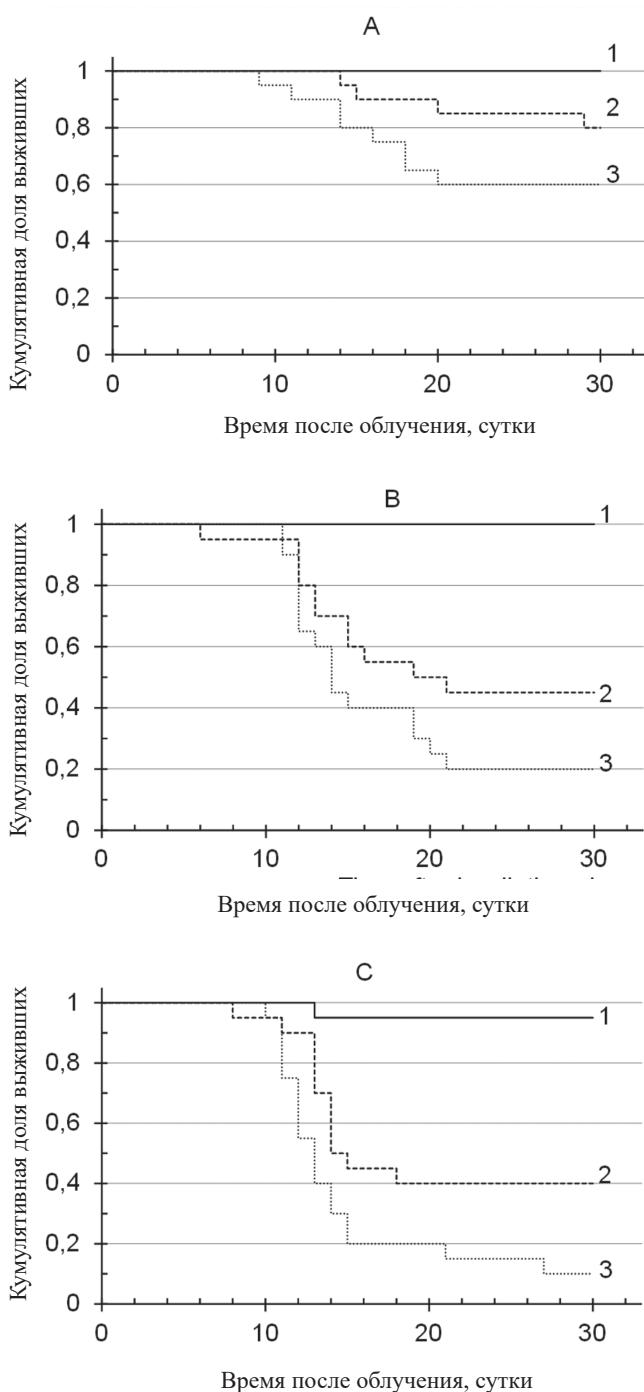


Рис. 1. Динамика выживаемости мышей-самцов ICR (CD-1) по Каплану-Майеру после рентгеновского облучения в дозах 6,0 Гр (А), 6,5 Гр (Б) и 6,75 Гр (С). 1 – группа с введением индралина в дозе 100 мг/кг; 2 – группа с введением рибоксина в дозе 100 мг/кг; 3 – контроль облучения

Fig. 1. Dynamics of survival of male ICR (CD-1) mice according to Kaplan-Mayer after X-ray irradiation at doses of 6.0 Gy (A), 6.5 Gy (B) and 6.75 Gy (C). 1 – group with the introduction of indralin at a dose of 100 mg/kg; 2 – group with the introduction of riboxin at a dose of 100 mg/kg; 3 – radiation control

к статистически значимому увеличению выживаемости животных по сравнению с группой, получавшей рибоксин ($p<0,05$, log-rank test, табл. 1, рис. 1 А, В, С).

Отмечено статистически значимое снижение выживаемости в группе облучённого контроля по сравнению с группой, получавшей рибоксин, при облучении в дозе 6,75 Гр ($p\leq 0,05$, log-rank test, табл. 1, рис. 1С).

Таблица 1

Влияние действия противорадиационных средств на выживаемость мышей-самцов ICR (CD-1) SPF-категории после однократного внешнего воздействия рентгеновского излучения

The effect of the action of anti-radiation agents on the survival of male ICR (CD-1) SPF mice after a single external exposure to X-rays

Доза облучения, Гр	Группа	Исходное число животных	Выживаемость		Средняя продолжительность жизни павших животных, сут ($M\pm m$)
			абс.	%	
6,0	Индралин	20	20	100***	0
	Рибоксин	20	16	80	18,75±3,7
	Облучённый контроль	20	12	60	14±1,3
6,5	Индралин	20	20	100***	0
	Рибоксин	20	9	45	13±1,2
	Облучённый контроль	20	4	20	13,4±0,9
6,75	Индралин	20	19	95***	12
	Рибоксин	20	8	40**	12,3±0,7
	Облучённый контроль	20	2	10	12,7±1

Примечание: * – статистически значимая разница с группой рибоксина, $p<0,05$, log-rank test; ** – статистически значимая разница с группой облучённого контроля, $p<0,05$, log-rank test

При оценке радиозащитного эффекта соединений используются различные критерии, но особое место среди них занимает фактор изменения дозы (ФИД). Величина ФИД считается наиболее полной характеристикой эффективности модификатора.

ФИД радиозащитного препарата равен отношению дозы ионизирующего излучения для получивших данный радиозащитный препарат животных к равноэффективной дозе для животных, не получавших препарат.

По результатам проведенных экспериментов нами были рассчитаны показатели фактора изменения дозы для индралина и рибоксина, используя уравнения, полученные с помощью пробит-анализа по Финни. Показатели фактора изменения дозы для индралина и рибоксина составили соответственно 1,8 и 1,07.

Значение ФИД для индралина, равное 1,8, носит ориентировочный характер по причине недостаточного количества данных: в исследовании не использовались такие дозы рентгеновского излучения, при которых бы выживаемость мышей, получавших индралин, снизилась бы до значений порядка 50 % и менее.

Обсуждение

На основании представленных выше сведений, рибоксин нельзя назвать эффективным радиопротектором. И хотя ранее авторы [9] сообщали, что рибоксин при профилактическом введении статистически значимо проявлял радиозащитный эффект по микроядерному тесту, полученное в настоящем исследовании по тесту 30-суточной выживаемости значение фактора изменения дозы, равное 1,07, не позволяет использовать рибоксин в качестве индивидуально вводимого радиопротектора перед облучением: подобное его применение не будет достаточно эффективным.

Если говорить о профилактическом введении радиозащитного препарата, то здесь рибоксин можно использовать только лишь в комбинации с сильным радиопротектором. Подобных исследований, по состоянию на текущий момент, не проводилось, поэтому для разработки

эффективной схемы совместного применения рибоксина с другим препаратом необходимо провести обширную экспериментальную работу. В ней немаловажную роль будет играть выявление механизма радиозащитного действия рибоксина, описанного ранее [7, 8, 17]. Это позволит объяснить, почему в ряде случаев, включая изученное в настоящей работе профилактическое введение, рибоксин практически не проявляет радиозащитных свойств, в то время как в других – демонстрирует радиозащитный эффект. При этом необходимо упомянуть, что о радиозащитных свойствах рибоксина сообщается в работах, где данный препарат вводился животным уже после облучения [17].

И хотя достоверной информации касательно механизма, описанного в предыдущих работах [7, 8], радиозащитного действия рибоксина нет, имеется объяснение авторов [20], согласно которому, нуклеозиды, в т.ч. и рибоксин, являются естественными метаболитами с общим свойством усиливать анаболические процессы по механизму субстратного регулирования, что приводит к интенсификации синтеза белка и нуклеиновых кислот. И это ускоряет процессы репарации радиационных повреждений.

Однако не совсем ясно, почему подобный механизм не может обеспечить повышение радиорезистентности в случае профилактического введения рибоксина. Хотя здесь можно предположить, что интенсификация анаболизма в момент действия ионизирующего излучения ведёт к увеличению повреждений ДНК, снижению эффективности репарации и т.п.

Несмотря на то, что радиопротекторное действие рибоксина при воздействии рентгеновского излучения существенно ниже, чем у индралина, рибоксин, возможно, сможет проявить радиозащитный эффект и при воздействии плотноионизирующего излучения, на что не способны радиопротекторы гипоксического действия, подобные индралину [18]. Однако этот аспект требует обширных исследований в будущем: в настоящее время какой-либо информации о действии рибоксина в условиях воздействия плотноионизирующего излучения крайне мало.

Известна работа авторов [8], подвергавших крыс инкорпорированному облучению α -частицами, испускаемыми ^{239}Pu , с параллельным воздействием на них рибоксином и использованием сорбента альгисорба. К слову, в данном исследовании рибоксин вводился перед введением препарата плутония. Альгисорб и ^{239}Pu вводились перорально, рибоксин – перорально или внутрибрюшно. При этом эффект зависел от способа введения рибоксина. При пероральном введении рибоксина вместе с альгисорбом наблюдалось снижение тяжести лучевого поражения, а содержание плутония в органах депонирования уменьшалось по сравнению с крысами, которым вводили альгисорб без рибоксина. Однако в случае внутрибрюшного введения рибоксина эффективность перорального применения альгисорба в связывании плутония в желудочно-кишечном тракте снижалась, а улучшения самочувствия животных по сравнению с группой облучённого контроля не наблюдалось [8].

В целом получается, что профилактическое внутрибрюшинное введение рибоксина не оказывает радиопротекторного эффекта как в случае внешнего облучения, что показано нами в настоящей работе, так и в случае внутреннего, о чём сообщили авторы [8]. Однако при пероральном приёме совместно с сорбентом рибоксин может снизить степень инкорпорации радионуклида через кишечник [8] и облегчить выраженность лучевого синдрома в случае введения после облучения [17].

Большим преимуществом рибоксина является его низкая токсичность по сравнению с другими радиозащитными препаратами. Так, LD_{50} индралина при внутрибрюшном введении мышам, согласно монографии [18], составляет 620 мг/кг массы тела (882 мг/кг при пероральном) или, согласно статье [21], – 337,3 мг/кг. Рибоксин же является по своей сути нетоксичным соединением: LD_{50} при внутрибрюшинном введении мышам составляет 3175 мг/кг [22].

Поэтому при разработке комбинированных радиозащитных средств, включающих в себя различные вещества, с участием рибоксина проблема токсичности данного соединения стоять не будет. Остается только определить наиболее эффективный клинический способ применения рибоксина, при котором его радиозащитный эффект будет максимален.

Заключение

Рибоксин (инозин) практически не обладает радиопротекторными свойствами. При профилактическом внутрибрюшинном введении мышам в дозировке 100 мг/кг массы тела фактор изменения дозы для рибоксина по тесту 30-суточной выживаемости равен 1,07. Табельный радиопротектор индралин, в том же эксперименте вводимый внутрибрюшно мышам в виде раствора в 0,43 % винной кислоте, показал значение фактора изменения дозы, равное 1,8.

Из данного результата следует, что профилактическое применение рибоксина при внутрибрюшинном введении в условиях, описанных в настоящей работе, для нивелирования последствий облучения нельзя считать эффективным. Однако данное вещество за счёт радиомитигаторных свойств, описанных ранее в литературе, и низкой химической токсичности может быть полезно для снижения негативных последствий воздействия ионизирующего излучения при применении после облучения. В данном случае представляется перспективным разработка комплексного радиозащитного средства, в состав которого будут входить различные вещества, а также – комплексной схемы, предусматривающей использование сильного радиопротектора перед облучением и радиомодулятора и/или радиомитигатора – после него.

Соблюдение этических норм

Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна (выписка из протокола №10В от 25.03.2023 г.) и выполнено в соответствии с Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных (International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals, 1985).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

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. doi: 10.31857/S086980312003011X.
2. 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. doi: 10.7868/S0869803113050160.
3. Zivkovic Radojevic M., Milosavljevic N., Miladinovic T.B., Jankovic S., Folic M. Review of Compounds that Exhibit Radioprotective and/or Mitigatory Effects after Application of Diagnostic or Therapeutic Ionizing Radiation // International Journal of Radiation Biology. 2023. V.99, No. 4. P. 594–603. doi: 10.1080/09553002.2022.2110308.
4. Liu L., Liang Z., Ma S., Li L., Liu X. Radioprotective countermeasures for radiation injury (Review) // Molecular Medicine Reports. 2023. V.27, No. 3. P. 66. doi: 10.3892/mmr.2023.12953.
5. Shivappa P., Bernhardt G.V. Natural Radioprotectors on Current and Future Perspectives: A Mini-Review // Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences. 2022. V.14, No. 2. P. 57–71. doi: 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 // Current Pharmaceutical Biotechnology. 2022. V.23, No. 14. P. 1721–1738. doi: 10.2174/1389201023666220110104645.
7. Гудков С.В., Гудкова О.Ю., Штаркман И.Н., Гапеев 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.
8. 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.
9. 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. doi: 10.7868/S0869803114010135.
10. Сычёва 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. doi: 10.25557/2073-7998.2020.09.81-82.
11. Сычёва Л.П., Лисина Н.И., Щеголева Р.А., Рождественский Л.М. Антимутагенное действие противолучевых препаратов в эксперименте на мышах // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т.59, № 4. С. 388–393. doi: 10.1134/S086980311904012X.
12. Игнатов М.А., Блохина Т.М., Сычёва Л.П., Воробьёва Н.Ю., Осипов А.Н., Рождественский Л.М. Оценка эффек-
- тивности противолучевых препаратов по фосфорилированию гистона H2AX и микроядерному тесту // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т.59, № 6. С. 585–591. doi: 10.1134/S0869803119060043.
13. Рождественский Л.М., Шлякова Т.Г., Трубицина К.Ю., Лисина Н.И., Щеголева Р.А., Зорин В.В., Воробьёва Н.Ю., Шкаев А.Э., Шехтер А.Б., Осипов А.Н. Профилактическое применение противолучевых средств у мышей при низкоинтенсивном γ -облучении // Радиационная биология. Радиоэкология. 2017. Т.57, № 6. С. 608–620. doi: 10.7868/S0869803117060054.
14. Gudkov S.V., Shtarkman I.N., Chernikov A.V., Usacheva A.M., Bruskov V.I. Guanosine and Inosine (Riboxin) Eliminate the Long-Lived Protein Radicals Induced X-Ray Radiation // Doklady Biochemistry and Biophysics. 2007. V.413, No. 1. P. 50–53. doi: 10.1134/S1607672907020032.
15. Legeza V.I., Abdul Y.A., Antushevich A.E., Boiko V.N., Vasilyeva T.P., Myasoedov A.F., Petkevich N.V., Turlakov Y.S., Shumikhina K.I., Yurkevich Y.V. Clinical and Experimental Study of the Radioprotective Effect of Riboxin in the Case of Low Dose Rate Fractionated Irradiation // Radiation Biology. Radioecology. 1993. V.33, No. 6. P. 800–807.
16. Pospisil M., Netikova J., Pipalova I., Volenec K. Radioprotective Effect of Inosine and its Enhancement by Magnesium and Global Hypoxia // Physiological Research. 1991. V.40, No. 4. P. 445–452.
17. 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 // Journal of Radiation Research. 2007. V.48, No. 1. P. 57–62. doi: 10.1269/jrr.06067.
18. 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.
19. Статистическая обработка результатов определения специфической фармакологической активности лекарственных средств биологическими методами. Общая фармакопейная статья 1.1.0014.15.
20. 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. doi: 10.1134/S0042132419030098.
21. Васин М.В., Антипов В.В., Комарова С.Н., Семёнова Л.А., Галкин А.А. Противолучевые свойства индралина при совместном применении с цистамином и мексамином // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т.51, № 2. С. 243–246.
22. Eliseev V.V., Marikhina B.L. Comparative study of antihypoxic properties of some nucleosides and nucleotides // Pharmaceutical Chemistry Journal. 1986. No. 20. P. 160–162. doi: 10.1007/BF00758559.

REFERENCES

1. Rozhdestvenskiy L.M. Difficulties in Radiation Counter Measure Preparations Development in Russian Crisis Period: Actual Approaches Searching. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2020;60;3:279–290. doi: 10.31857/S086980312003011X (In Russ.).
2. Vasin M.V. The Classification of Radiation Protective Agents as the Reflection of the Present State and Development Perspective of Current Radiation Pharmacology. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2013;53;5:459–467. doi: 10.7868/S0869803113050160 (In Russ.).
3. Zivkovic Radojevic M., Milosavljevic N., Miladinovic T.B., Jankovic S., Folic M. Review of Compounds that Exhibit Radioprotective and/or Mitigatory Effects after Application of Diagnostic or Therapeutic Ionizing Radiation. International Journal of Radiation Biology. 2023;99;4:594–603. doi: 10.1080/09553002.2022.2110308.
4. Liu L., Liang Z., Ma S., Li L., Liu X. Radioprotective Countermeasures for Radiation Injury (Review). Molecular Medicine Reports. 2023;27;3:66. doi: 10.3892/mmr.2023.12953.
5. Shivappa P., Bernhardt G.V. Natural Radioprotectors on Current and Future Perspectives: A Mini-Review. Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences. 2022;14;2:57–71. doi: 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. Current Pharmaceutical Biotechnology. 2022;23;14:1721–1738. doi: 10.2174/1389201023666220110104645.
7. Gudkov S.V., Gudkova O.Yu., Shtarkman I.N., Gapeyev A.B., Chemeris N.K., Bruskov V.I. Guanosine and Inosine as Natural

- Geneprotectors for Mice Blood Cells Expo Sed to X-Rays. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2006;46;6:713–718 (In Russ.).
8. Vernigorova L.A., Zhorova E.S., Popov B.A., Parfenova I.M. Combined Prophylactic Administration of Riboxin and Algisorbum at 239Pu Intake into Gastrointestinal Tract of Rats. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2005;45;2:201–206 (In Russ.).
 9. Popova N.R., Gudkov S.V., Bruskov V.I. Natural Purine Compounds as Radioprotective Agents. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2014;54;1:38–49. doi: 10.7868/S0869803114010135 (In Russ.).
 10. Sycheva L.P., Rozhdestvenskii L.M., Lisina N.I., Shliakova T.G., Zorin V.V. Antimutagenic Activity and Hepatoprotective Effect of Anti-Radiation Drugs. *Meditinskaya Genetika* = Medical Genetics. 2020;19;9:81–82. doi: 10.25557/2073-7998.2020.09.81-82 (In Russ.).
 11. Sycheva L.P., Lisina N.I., Shchegoleva R.A., Rozhdestvensky L.M. Antimutagenic Effect of Anti-Radiation Drugs in an Experiment on Mice. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2019;59;4:388–393. doi: 10.1134/S086980311904012X (In Russ.).
 12. Ignatov M.A., Blokhina T.M., Sycheva L.P., Vorobyeva N.U., Osipov A.N., Rozhdestvenskiy L.M. Evaluation Efficiency of Different Antiradiation Preparations According to Phosphorylated Hyston H2AX and Micro-Nucleus Test. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2019;59;6:585–591. doi: 10.1134/S0869803119060043 (In Russ.).
 13. Rozhdestvenskiy L.M., Shlyakova T.G., Trubitsina K.Yu., Lisina N.I., Shchegoleva R.A., Zorin V.V., Vorobyeva N.Yu., Shkayev A.E., Shekhter A.B., Osipov A.N. Prophylactic Administration of Radiation Protective Agents in Mice After γ -Radiation Exposure at Low Dose Rate. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2017;57;6:608–620. doi: 10.7868/S0869803117060054 (In Russ.).
 14. Gudkov S.V., Shtarkman I.N., Chernikov A.V., Usacheva A.M., Bruskov V.I. Guanosine and Inosine (Riboxin) Eliminate the Long-Lived Protein Radicals Induced X-Ray Radiation. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2007;413;1:50–53. doi: 10.1134/S1607672907020032.
 15. Legeza V.I., Abdul Y.A., Antushevich A.E., Boiko V.N., Vasilyeva T.P., Myasoedov A.F., Petkevich N.V., Turlakov Y.S., Shumikhina K.I., Yurkevich Y.V. Clinical and Experimental Study of the Radioprotective Effect of Riboxin in the Case of Low Dose Rate Fractionated Irradiation. *Radiation Biology. Radioecology*. 1993;33;6:800–807.
 16. Pospisil M., Netikova J., Pipalova I., Volenec K. Radioprotective Effect of Inosine and Its Enhancement by Magnesium and Global Hypoxia. *Physiological Research*. 1991;40;4:445–452.
 17. 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. *Journal of Radiation Research*. 2007;48;1:57–62. doi: 10.1269/jrr.06067.
 18. Ilin L.A., Rudnyy N.M., Suvorov N.N., Chernov G.A., Antipov V.V., Vasin M.V., Davydov B.I., Mikhaylov P.P. *Indralin – Radioprotector Ekstrennogo Deystviya. Protivoluchevyye Svoystva, Farmakologiya, Mekhanizm Deystviya, Klinika* = Indralin Is a Radioprotector Ekstrennogo Dejstvia. Protivoluchevye Svojstva, Pharmacology, Mekhanism Dezhstviya, Clinic. Moscow Publ., 1994. 436 p. (In Russ.).
 19. Statistical Processing of the Results of Determining the Specific Pharmacological Activity of Drugs by Biological Methods. General Pharmacopoeia Article 1.1.0014.15. (In Russ.).
 20. Vasin M.V., Ushakov I.B. Potential Ways of Increase in Bogy Resistance to Damaging Action of Ionizing Radiation with the Aids of Radiomitigators. *Uspekhi Sovremennoy Biologii* = Biology Bulletin Reviews. 2019;139;3:235–253. doi: 10.1134/S0042132419030098 (In Russ.).
 21. Vasin M.V., Antipov V.V., Komarova S.N., Semenova L.A., Galkin A.A. Radioprotective Properties of Indralin at Its Combined Application with Cystamine and Mexamine. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2011;51;2:243–246 (In Russ.).
 22. Eliseyev V.V., Marikhina B.L. Comparative Study of Antihypoxic Properties of some Nucleosides and Nucleotides. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1986;20:160–162. doi: 10.1007/BF00758559.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.11.2023. Принята к публикации: 27.12.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The research was carried out at the expense of a grant from the Russian Science Foundation No. 23-24-00383, <https://rscf.ru/project/23-24-00383>.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.11.2023. Accepted for publication: 27.12.2023.