

УДК 577.334

РАДИОМИТИГАТОРНЫЕ СВОЙСТВА α -ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ИЗОЛИРОВАННОМ И СОЧЕТАННОМ С МЕТФОРМИНОМ ИЛИ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТОМ (МЕКСИДОЛОМ) ПРИМЕНЕНИИ У МЫШЕЙ ПОСЛЕ РЕНТГЕНОВСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ

© 2023 г. Е.Е. Карманова*, **, #, А.В. Черников*, А.М. Усачева*, В.И. Брусков*

*Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,
ул. Институтская, 3, Пущино Московской области, 142290, Россия

**Институт биофизики клетки – обособленное подразделение Федерального исследовательского центра
«Пущинский научный центр биологических исследований РАН»,
Институтская ул., 3, Пущино Московской области, 142290, Россия

#E-mail: silisti@bk.ru

Поступила в редакцию 21.12.2022 г.

После доработки 21.12.2022 г.

Принята к публикации 17.01.2023 г.

Исследованы радиомитигаторные свойства α -липоевой кислоты и использование ее совместно с метформинном и мексидолом (этилметилгидроксипиридина сукцинатом) при остром рентгеновском облучении животных. Изучение радиационных повреждений ДНК полихроматофильных эритроцитов красного костного мозга мышей с помощью микроядерного теста показало, что α -липоевая кислота обладает генопротекторными и радиомитигаторными свойствами *in vivo*. Исследование 30-суточной выживаемости мышей при облучении в летальной дозе подтвердило, что α -липоевая кислота обладает радиомитигаторными свойствами. Радиомитигаторное действие α -липоевой кислоты является концентрационно-зависимым, причем более эффективны низкие дозы препарата. При сочетании с мексидолом и метформинном действии радиомитигаторные свойства α -липоевой кислоты ослабляются.

Ключевые слова: липоевая (тиоктовая) кислота, рентгеновское излучение, генопротектор, радиомитигатор.

DOI: 10.31857/S0006302923040178, EDN: KMZJNH

С началом использования ядерных технологий и в настоящее время актуальной является проблема защиты человека от облучения ионизирующим излучением. Активное развитие атомной энергетики и ядерной медицины, исследование космоса требуют наличия различных способов предупреждения радиационного поражения человека. Кроме того, существование ядерного оружия и риск радиологического терроризма делают проблему поиска эффективных противолучевых препаратов еще более важной. В настоящее время существует несколько групп радиомодулирующих веществ: радиопротекторы, радиомитигаторы [1, 2], терапевтические агенты и радиосенси-

билизаторы [2]. Из этих групп наиболее изучены радиопротекторы, которые являются перехватчиками свободных радикалов, генерируемых ионизирующим излучением, и уменьшают его повреждающие действие. Их вводят в момент облучения или незадолго до него. Радиомитигаторы являются терапевтическими соединениями, применяемыми для нейтрализации и компенсации повреждений после облучения, как в ближайшее время, так и в отдаленный от облучения период. Известных радиомитигаторов гораздо меньше, чем радиопротекторов, и большинство из них находится только на начальных стадиях клинических испытаний. Кроме того, они не всегда достаточно эффективны или имеют побочные эффекты [2].

Критическими характеристиками эффективного радиомитигатора являются его антиоксидантные, иммуномодулирующие, противовоспа-

Сокращения: ЛК – α -липоевая (тиоктовая) кислота, ЭМГПС – этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол), МФ – метформин, ПХЭ – полихроматофильные эритроциты, LD – летальная доза, СПЖ – средняя продолжительность жизни.

лительные, антистрессорные свойства и эффективность перехвата свободных радикалов [2–4]. Актуальным является поиск радиозащитных терапевтических средств среди лекарственных препаратов, которые уже широко применяются в медицинской практике для лечения различных заболеваний. Токсичность таких препаратов, возможные побочные эффекты их применения хорошо изучены, для них также известны терапевтические дозы и противопоказания.

В основе негативного действия ионизирующего излучения на биообъекты лежат повреждения макромолекул, образование активных форм кислорода [5, 6], нарушение антиоксидантной защиты клеток и редокс-гомеостаза. Это, в свою очередь, приводит к развитию окислительного стресса, который является одной из основных причин развития мутагенеза, онкогенеза, метаболического синдрома, нейродегенеративных процессов и старения. Поэтому перспективен поиск потенциальных радиомитигаторов среди препаратов, для которых показано системное редокс-модулирующее и плейотропное действие на организм.

Одним из таких препаратов является α -липоевая кислота (ЛК, тиоктовая кислота, (R-5-(1,2-дителиолан-3-ил)пентановая кислота) – восьмиуглеродный дисульфид, являющийся антиоксидантом, митохондриальным метаболитом и коэнзимом [7]. Тиоловые группы ЛК могут быть окисленными (липоевая кислота) или восстановленными (дигидролипоевая кислота), и этот окислительно-восстановительный процесс происходит *in vivo*. Как дигидролипоевая, так и липоевая кислота обладают способностью к хелатированию ионов металлов и перехвату активных форм кислорода, но только дигидролипоевая кислота способна регенерировать эндогенные низкомолекулярные антиоксиданты и способствовать восстановлению окислительных повреждений биомолекул. Дигидролипоевая кислота может восстанавливать витамины E и C, а также метионинсульфоксидредуктазу, а через нее – окисленные белки [8].

В настоящее время ЛК используется в терапии многих патологий, в том числе сахарного диабета, болезней Альцгеймера и Паркинсона, заболеваний печени, ожирения [7], рассеянного склероза [9] и нейропатий [10, 11]. ЛК также обладает системным положительным эффектом на функции головного мозга и является эффективным геропротектором [12]. ЛК модулирует уровни 5'-АМФ-активированной протеинкиназы в тканях [13, 14], повышает экспрессию цАМФ [15]. Она также запускает экспрессию множественных белков антиоксидантного ответа [16, 17]. При фармакологическом применении ЛК снижает уровни С-реактивного белка [18] и триглицеридов в крови, улучшает показатели гликемических

и воспалительных биомаркеров [19]. Ранее в ряде работ было продемонстрировано радиозащитное действие липоевой кислоты [20–23]. ЛК как *in vitro*, так и *in vivo* проявляет антиоксидантную [20, 24] и генопротекторную [21, 24] активности. Показано радиомитигаторное действие ЛК *in vivo* как при монотерапии [22, 23], так и в комплексе с другими антиоксидантами [20], но не в тесте на выживаемость [21].

При поиске потенциальных радиомитигаторов среди лекарственных препаратов нами ранее были исследованы этилметилгидроксипиридина сукцинат и метформин. Этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС, мексидол) – отечественное лекарственное средство, обладающее антиоксидантной и антигипоксической активностью [25]. Есть данные о его успешном применении в комбинированной терапии опухолей [26], нейродегенеративных процессов [27] и в качестве радиозащитного агента [28]. Метформин (МФ, 1,1-диметилбигуанидина гидрохлорид) – фармацевтический препарат, давно и успешно применяемый для лечения сахарного диабета 2 типа, в последнее время предлагается в качестве радиомодулятора при лучевой терапии опухолей и других патологий [29, 30]. Ранее нами были получены данные об антиоксидантных и генопротекторных свойствах ЭМГПС и МФ на различных моделях *in vitro* и на мышах *in vivo* [31, 32]. Целью данной работы было исследование радиомитигаторных свойств ЛК при совместном ее использовании с МФ и ЭМГПС при остром рентгеновском облучении животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы. В работе использовали: 1,1-диметилбигуанида гидрохлорид (метформин) (Sigma-Aldrich, США), масло иммерсионное, краситель Гимзы–Романовского (Panreas, Испания), аптечные препараты: раствор для инъекций «Натрия хлорид буфус» (АО ПФК «Обновление Реневал», Россия), раствор для внутримышечного и внутривенного введения «Мексидол» (этилметилгидроксипиридина сукцинат) («Фармасофт», Россия), концентрат для приготовления раствора для инфузий «Берлитион 600» (тиоктовая кислота) (Berlin-Chemie, Германия). Все реагенты использовали без дополнительной очистки.

Рентгеновское облучение. Тотальное облучение животных проводили на рентгеновской терапевтической установке РУТ-15 («МосРентген», Россия) при мощности дозы 1 Гр/мин (фокусное расстояние 0.375 м, 20 мА, 200 кВ). Рентгеновское облучение проводили в Центре коллективного пользования ИБК РАН.

Животные. В экспериментах использовали самцов аутбредных мышей Kv:SHK в возрасте 6–

8 недель и массой 29 ± 4 г (питомник «Крюково» РАН). Животных содержали в виварии при температуре $23 \pm 2^\circ\text{C}$. У мышей был постоянный доступ к коммерческому гранулированному корму для грызунов («Лабораторкорм», Россия) и питьевой воде. Умерщвляли животных методом цервикальной дислокации. Препараты для парентерального введения готовили в растворе для инъекций или разбавляли им аптечные препараты (ЭМГПС, ЛК) до нужной концентрации. Контрольные животные получали 0.9%-й раствор NaCl без добавок. Растворы вводили внутривентрально в объеме 0.3 мл/мышь или перорально с помощью пипетки (20 мкл/мышь). В контрольных группах были интактные животные и облученные мыши, которым вводили физиологический раствор.

Микроядерный тест. Цитогенетические повреждения клеток красного костного мозга мышей определяли по образованию полихроматофильных эритроцитов (ПХЭ), содержащих микроядра. Мышей умерщвляли через 28 ч после рентгеновского облучения (1.5–2.0 Гр), поскольку максимальный выход ПХЭ с микроядрами наблюдается примерно через сутки [33]. Гистологические слайды изготавливали по стандартной методике с некоторыми изменениями [34]. При подсчете ПХЭ, содержащих микроядра, использовали световой микроскоп «МикМед-2» (ЛОМО, Россия) с иммерсионным объективом при увеличении $1000\times$. Подсчитывали не менее 2000 ПХЭ на мышь, по пять животных в каждой группе.

Тест на выживаемость. Радиомитигаторные свойства препаратов *in vivo* исследовали на мышях с помощью теста на 30-тисуточную выживаемость после острого облучения в сублетальной или абсолютно летальной дозе (LD). Всего было проведено четыре типа испытаний: № 1 – кривая «доза–эффект» (проверка радиочувствительности используемых животных и подтверждение летальных доз), № 2 – первичное исследование радиомитигаторных свойств, № 3 – эксперимент по комбинированию ЛК с другими потенциальными радиомитигаторами, № 4 – подбор «концентрационного окна». Препараты вводили животным внутривентрально через 15 мин после острого тотального рентгеновского облучения в дозе 6.5 (LD_{95/30}) или 7.0 Гр (LD_{100/30}) и перорально в течение следующих 10 суток. В испытании № 1 было использовано 20 мышей на группу, в группах 6.5 и 7.0 Гр испытания № 3 – по 20 и 14 животных соответственно, во всех остальных группах было по 10 мышей.

Статистическая обработка данных. Данные представлены как средние значения и их стандартные отклонения (для микроядерных тестов, $n = 5$). Различия считали достоверными при $p < 0.05$. Данные подвергали одностороннему

дисперсионному анализу (ANOVA) с последующим апостериорным тестом Бонферрони. Процентное соотношение указано для средних значений. Для статистической и графической обработки данных применяли программное обеспечение Origin 8.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние α -липоевой кислоты на образование повреждений ДНК *in vivo*. Система кроветворения является одной из наиболее уязвимых к действию ионизирующего излучения, и радиочувствительность клеток красного костного мозга чрезвычайно высока. Микроядерный тест клеток красного костного мозга позволяет *in vivo* определить повреждения ядерной ДНК после облучения животных. Микроядерный тест является одним из распространенных методов изучения генотоксичности ионизирующего излучения [33].

Влияние ЛК на частоту образования ПХЭ с микроядрами при введении препарата мышам до или после облучения в дозе 1.5 Гр представлено на рис. 1. Установлено, что ЛК в дозах 5.0 и 40 мг/кг веса животного снижает частоту образования микроядер в ПХЭ костного мозга мышей на 70 и 75% соответственно (рис. 1а). ЛК в дозе 100 мг/кг не оказывает статистически достоверного влияния на частоту образования микроядер. Дополнительный тест показал, что ЛК в дозе 40 мг/кг при введении мышам сразу после облучения снижает процент образования микроядер в ПХЭ на 65%, а при введении за 15 мин до облучения и через 6 ч после – на 40% (рис. 1б). При введении ЛК через 24 ч после облучения статистически значимый положительный эффект не зафиксирован.

Таким образом, показаны как радиопротекторные, так и радиомитигаторные свойства ЛК. Данные эффекты сильно зависят от концентрации ЛК, при избытке которой наблюдаются радиосенсибилизирующее и слабое токсическое действие *in vivo*. Отсутствие эффекта ЛК в дозе 100 мг/кг на мышях хорошо согласуется с литературными данными о токсичности высоких (от 50 мг/кг) доз ЛК, наблюдающейся при многократном приеме препарата [35, 36].

Влияние α -липоевой кислоты на выживаемость мышей после облучения в летальной дозе. Тест на 30-тисуточную выживаемость является стандартным методом исследования в радиобиологии. Он позволяет на модели острого облучения животных в летальной дозе оценить эффективность радиозащитных свойств исследуемых препаратов. Предварительно для мышей Kv:SHK была получена кривая «доза–эффект» в диапазоне доз от 5.0 до 7.0 Гр (рис. 1). В диапазоне от 5.0 до 6.5 Гр зависимость имела форму, близкую к линейной (рис. 1, прямая 2). При дозе 5.0 Гр смертность бы-

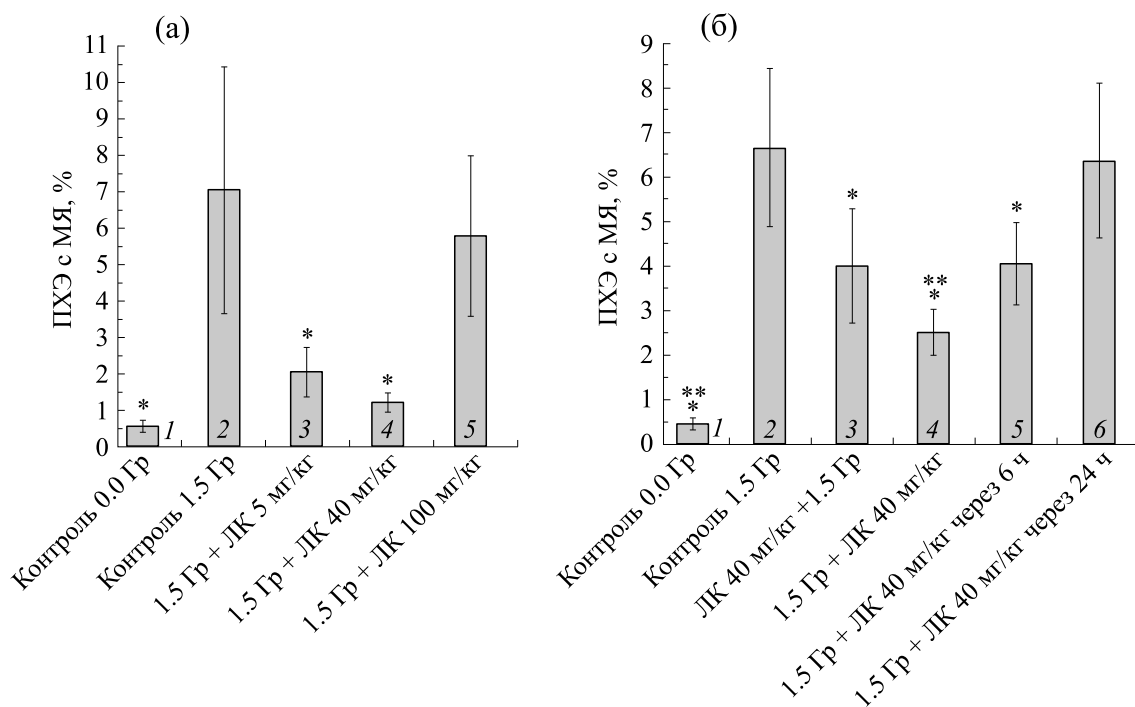


Рис. 1. Влияние введения α -липоевой кислоты на образование микроядер (МЯ) в полихроматофильных эритроцитах красного костного мозга мышей под действием рентгеновского излучения в дозе 1.5 Гр. (а) – Зависимость от дозировки α -липоевой кислоты; * – отличия от облученного контроля статистически достоверны (ANOVA, $p < 0.05$). (б) – Зависимость от времени введения α -липоевой кислоты (40 мг/кг) при облучении; * – отличия от облученного контроля статистически достоверны, ** – отличия от групп 3 и 5 статистически достоверны (ANOVA, $p < 0.05$).

ла на уровне 35%, а при 6.5 Гр составляла 95% (полулетальная доза $LD_{50/30} = 5.4$ Гр). В диапазоне от 6.5 до 7.0 Гр смертность достигает максимума – 100%. В дальнейшем в качестве сублетальной ($LD_{95/30}$) для данных животных была использована доза 6.5 Гр, а доза 7.0 Гр была взята в качестве минимальной абсолютно летальной дозы ($LD_{100/30}$).

Для начального теста на выживаемость (рис. 3) подбирали дозировку ЛК, исходя из результатов микроядерного теста и литературных данных [36]. ЛК вводили мышам в дозе 40 мг/кг однократно. Дополнительно в группе курсового применения ЛК на протяжении 10 дней давали перорально 1 раз в сутки по 7 мг/кг, поскольку, согласно литературным данным, ЛК чаще применяют в виде курсовой терапии. Для сравнения мышам контрольной группы вводили известный радиозащитный препарат – перехватчик свободных радикалов аскорбиновую кислоту (витамин С) в дозе 100 мг/кг. В группе облученных мышей, которым вводили изотонический раствор, средняя продолжительность жизни (СПЖ) составила 11.8 сут, а выжило к 30-м суткам 10% животных. ЛК при однократном введении увеличивала выживаемость до 40%, что на 10% ниже, чем в случае

получения витамина С, при этом СПЖ увеличилась до 18.1 сут. При курсовом применении ЛК наблюдался радиосенсибилизирующий эффект. СПЖ мышей при курсовом применении ЛК со-

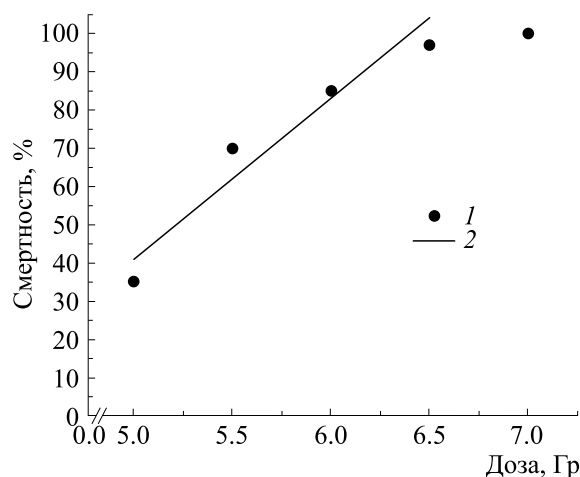


Рис 2. Смертность мышей Kv:SHK при остром тотальном однократном рентгеновском облучении в диапазоне доз от 5.0 до 7.0 Гр с шагом 0.5 Гр: 1 – смертность в группе ($n = 20$), 2 – линейная аппроксимация.

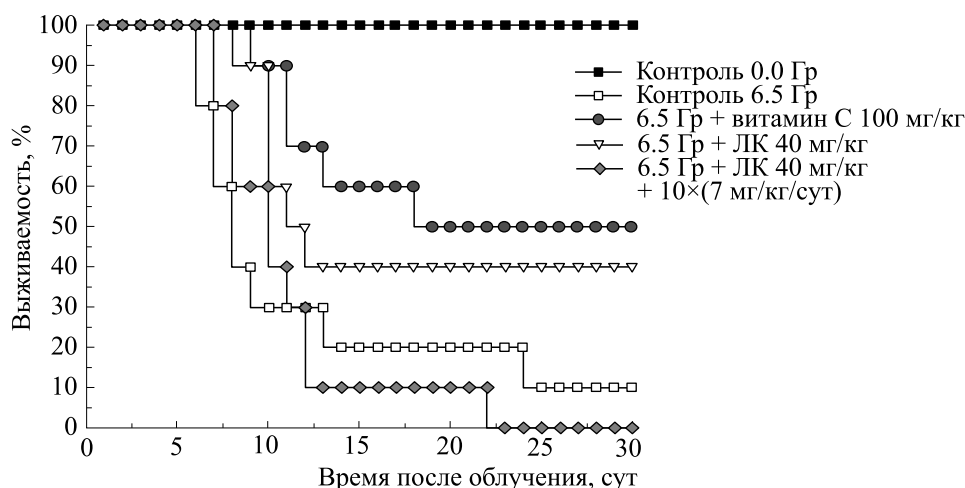


Рис. 3. Влияние α -липоевой кислоты на выживаемость мышей при внутрибрюшинном введении после рентгеновского облучения в дозе 6.5 Гр.

ставила 9.6 суток, а 100%-я смертность наступила на 23-е сутки.

Далее было исследовано использование ЛК в сочетании с ЭМГПС и МФ (рис. 4). Так как исходно предполагалось, что ЭМГПС и МФ усилят радиомитигаторные свойства ЛК, то для эксперимента выбрали минимальную абсолютно летальную дозу (7.0 Гр) и дополнительный контроль – 6.5 Гр. В группе 6.5 Гр выжило 5% животных, в группе 7.0 Гр – 0%, но СПЖ различалась незначительно: 8.5 и 8.9 сут соответственно. Опытные группы, облученные в дозе 7.0 Гр, были следующими: группа 1 – ЛК 40 мг/кг + МФ 30 мг/кг,

группа 2 – ЛК 40 мг/кг + ЭМГПС 10 мг/кг *per os* в течение 10 суток после облучения и группа 3 – ЛК 40 мг/кг + МФ 30 мг/кг + ЭМГПС 10 мг/кг *per os* в течение 10 суток после облучения. Полученные результаты не подтвердили выдвинутую гипотезу. В группах 1–3 ненулевая выживаемость (10%) была только в группе 2 – в сочетании ЛК с курсом ЭМГПС, а СПЖ в группах 1–3 распределилась следующим образом: 8.3, 11.3 и 10.7 сут соответственно.

Следующей целью был подбор «концентрационного окна» для ЛК и проверка радиомитигаторных свойств ЛК в сочетании с МФ и ЭМГПС

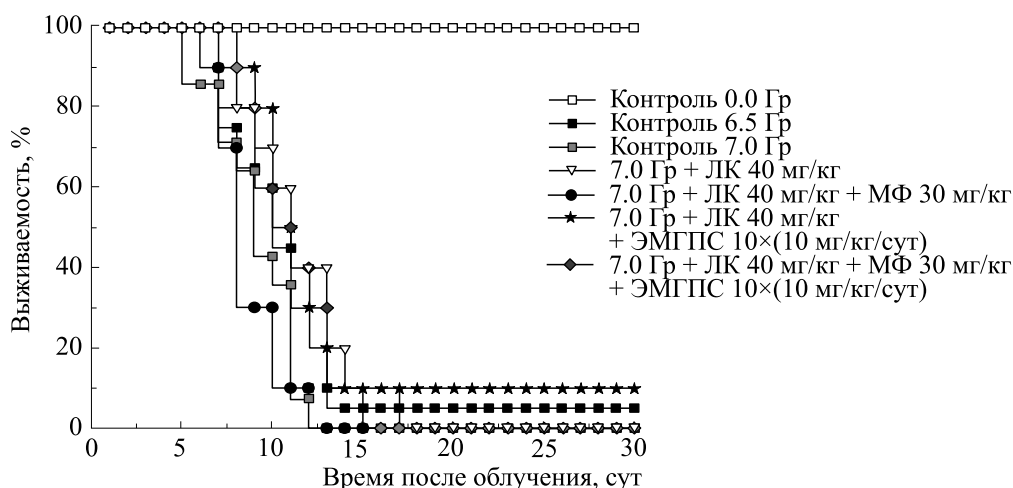


Рис. 4. Влияние α -липоевой кислоты в сочетании с метформинном и/или этилметилгидроксипиридина сукцинатом на выживаемость мышей при внутрибрюшинном введении после рентгеновского облучения в дозе 7.0 Гр.

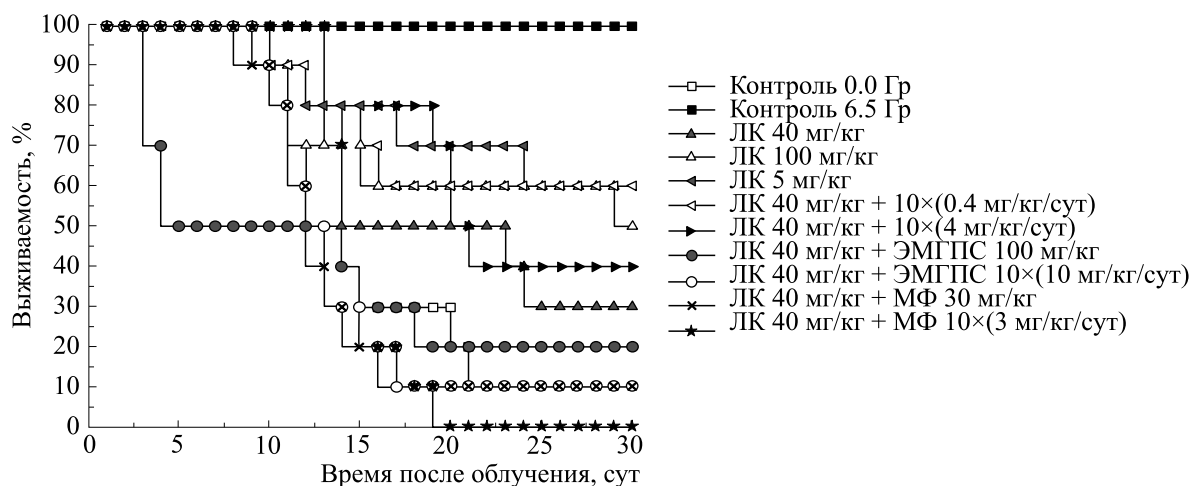


Рис. 5. Влияние α -липовоей кислоты в различных дозировках в сочетании с метформином или этилметилгидроксипиридина сукцинатом на выживаемость мышей при внутрибрюшинном введении после рентгеновского облучения в дозе 6.5 Гр.

при дозе 6.5 Гр (рис. 5). В табл. 1 представлены полученные значения СПЖ и процент выживаемости животных. Из результатов следуют два вывода. Во-первых, радиомитигаторный эффект ЛК сильно зависит от ее дозировки, причем более

эффективны низкие дозы: наилучший показатель выживаемости наблюдается в группах 5 и 6. Во-вторых, использование ЛК совместно с ЭМПГС ослабляет радиомитигаторный эффект ЛК (группы 8 и 9), а совместно с МФ — нейтрализует его

Таблица 1. Влияние α -липовоей кислоты в различных дозировках и в сочетании с метформином или этилметилгидроксипиридина сукцинатом на выживаемость мышей при внутрибрюшинном введении после рентгеновского облучения в дозе 6.5 Гр

№ группы	Группа	Средняя продолжительность жизни, сут	Выживаемость, %
1	Контроль 0.0 Гр	30	100
2	Контроль 6.5 Гр	16.8	10
3	ЛК 40 мг/кг	19.2	30
4	ЛК 100 мг/кг	22.6	50
5	ЛК 5 мг/кг	24.2	60
6	ЛК 40 мг/кг + 10×(0.4 мг/кг/сут)	23.2	60
7	ЛК 40 мг/кг + 10×(4 мг/кг/сут)	22.6	40
8	ЛК 40 мг/кг + ЭМПГС 100 мг/кг	12.3	20
9	ЛК 40 мг/кг + ЭМПГС 10×(10 мг/кг/сут)	14.1	10
10	ЛК 40 мг/кг + МФ 30 мг/кг	13.8	10
11	ЛК 40 мг/кг + МФ 10×(3 мг/кг/сут)	14.7	0

(группа *10*), и даже вызывает радиосенсибилизацию (группа *11*).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные результаты можно объяснить предполагаемыми механизмами действия ЛК, которые были рассмотрены нами ранее [24] и подтверждаются литературными данными. Известно, что ЛК является перехватчиком свободных радикалов, регенерирует низкомолекулярные антиоксиданты и повышает уровни антиоксидантных ферментов. При этом сигнальный компонент ее действия считают основным *in vivo* [35]. Он подавляет передачу сигналов окислительного стресса через ядерный фактор- κ B/трансформирующий фактор роста- β (NF- κ B/TGF- β) [22, 23], снижает уровни интерлейкина-6 и циклооксигеназы-2 и повышает содержание γ -рецептора, активируемого пролифератором пероксисом и противовоспалительного интерлейкина-10, подавляющих окислительный стресс [23]. Кроме того, есть данные о прооксидантных свойствах ЛК за счет образования тиолового радикала и дисульфидного анион-радикала из дигидролипоевой кислоты [8]. При этом можно предполагать, что радиомитигаторное действие ЛК в низких дозах обеспечивается через сигнально-регуляторные пути и «добавочное» опосредованное влияние на антиоксидантную систему организма. При повышении доз ЛК начинают превалировать механизмы, которые могут усугублять редокс-стресс либо за счет восстановительного стресса, либо путем усиления окислительного стресса тиоловыми радикалами, причем первое можно ожидать при курсовом лечении, а второе – при однократном введении ЛК после облучения.

При комбинировании ЛК с ЭМГПС и МФ происходит ослабление ее радиомитигаторных свойств, предположительно, из-за влияния всех трех препаратов на митохондриальные процессы. При окислительном стрессе митохондрии действуют как сигнальные регуляторные органеллы, приводя к крупномасштабному производству свободных радикалов [37] и окислительным повреждениям ДНК [38]. Наиболее значимы окислительные повреждения и мутации генов мтДНК, кодирующих структуру субъединиц ферментов дыхательной цепи. Этот процесс снижает продукцию АТФ, необходимой для процессов репарации, что приводит к дальнейшему повреждению самих митохондрий и мтДНК [39].

Все исследованные препараты реализуют системное действие на организм через модуляцию

функционирования митохондрий. ЛК существенно влияет на метаболизм митохондрий в целом [40] и способна уменьшать окислительное повреждение митохондрий, поскольку она действует как кофактор для α -кетоглутаратдегидрогеназы, сенсора митохондриального редокс-статуса, который регулирует высвобождение митохондриального цитохрома *c* и гибель клеток [41]. ЛК способствуют изменению проницаемости мембран митохондрий, может быть связана с продукцией активных форм кислорода и истощением антиоксидантного резерва митохондрий [8]. Основное действие МФ связывают с ингибированием комплекса I в митохондриях [42, 43], активацией 5'-АМФ-активированной протеинкиназы и последующим развитием сигнально-регуляторного каскада [29, 30]. Сукцинат, содержащийся в составе ЭМГПС, модулирует митохондриальную активность через сукцинатоксидазный путь [44, 45].

Однозначно определить схему влияния комбинации препаратов сложно, так как, помимо многофакторного влияния непосредственно на метаболизм митохондрий, для каждого препарата существует еще и сигнально-регуляторный компонент воздействия на организм в целом. При этом сигнальные каскады могут быть сходны. Например, все три препарата влияют на активность ядерного фактора- κ B и циклооксигеназы-2 [23, 46, 47]. Таким образом, наблюдаемый эффект может быть обусловлен как совокупным воздействием на митохондриальный метаболизм, так и влиянием на сигнально-регуляторные пути целого организма.

ВЫВОДЫ

ЛК обладает радиомитигаторными свойствами у мышей при их рентгеновском облучении в летальной дозе. Данный эффект зависит от концентрации ЛК, причем более эффективны низкие дозы препарата. При сочетании с ЭМГПС и МФ действию радиомитигаторные свойства ЛК ослабляются.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках Государственного задания ИТЭБ РАН № 075-01027-22-00.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все процедуры с мышами проводились с учетом международных правил работы с лабораторными животными и требований Комиссии по биологической безопасности и биоэтике ИТЭБ РАН (Протокол заседания Комиссии по биологической безопасности и биоэтике ИТЭБ РАН № 25/2021 от 09 февраля 2021 г.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- С. В. Гудков, Н. Р. Попова и В. И. Брусков, *Биофизика*, **60** (4), 801 (2015).
- E. Obrador, R. Salvador, J. I. Villaescusa, et al., *Biomedicines*, **8**, 461 (2020).
- M. Srinivasan, N. Devipriya, K. B. Kalpana, and V. Menon, *Toxicology*, **262**, 43 (2009).
- M. Cheki, A. Shirazi, A. Mahmoudzadeh, et al., *Mut. Res. Gen. Toxicol. Environ. Mutagenesis*, **809**, 24 (2016).
- V. I. Bruskov, A. V. Chernikov, V. E. Ivanov, et al., *Physics of Wave Phenomena*, **28** (2), 91 (2020).
- V. I. Bruskov, E. E. Karmanova, A. V. Chernikov, et al., *Physics of Wave Phenomena* **29** (2), 94 (2021).
- K. P. Shay, R. F. Moreau, E. J. Smith, et al., *Biochim. Biophys. Acta*, **1790** (10), 1149 (2009).
- U. Cakatay, *Med. Hypotheses*, **66** (1), 110 (2006).
- C. Waslo, D. Bourdette, N. Gray, et al., *Curr. Treat. Options Neurol.*, **21** (6), 26 (2019).
10. Л. Ю. Моргунов, *Мед. совет*, **17**, 90 (2014).
- О. В. Курушина, А. Е. Барулин и Е. П. Черноволонко, *Мед. совет* **1**, 58 (2019).
- С. Ю. Калинин, Л. О. Ворслов, И. А. Тюзиков и др., *Фарматека*, **6** (279), 43 (2014).
- Y. Wang, N. Everaert, Z. Song, et al., *Comp. Biochem. Physiol. A: Mol. Integr. Physiol.*, **211**, 34 (2017).
- L. Zhou and Y. Cheng, *Neuropharmacology*, **155**, 98 (2019).
- S. Salinthon, V. Yadav, R. V. Schillace, et al., *PLoS One*, **5** (9), e13058 (2010).
- J. K. Lee, D. Samanta, H. G. Nam, and R. N. Zare, *J. Am. Chem. Soc.*, **141** (27), 10585 (2019).
- Y. Koriyama, Y. Nakayama, S. Matsugo, and S. Kato, *Brain Res.*, **1499**, 145 (2013).
- S. Saboori, E. Falahi, E. Eslampour, et al., *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, **28**(8), 779 (2018).
- M. Rahimlou, M. Asadi, N. B. Jahromi, and A. Mansoori, *Clin. Nutr. ESPEN*, **32**, 16 (2019).
- S. L. Brown, A. Kolozsvary, J. Liu, et al., *Radiat Res.*, **173** (4), 462 (2010).
- L. Ramachandran, C. Krishnan, and K. Nair, *Mut. Res. Gen. Toxicol. Environ. Mutagenesis* **724**, 52 (2011).
- S. H. Ryu, E. Y. Park, S. Kwak, et al., *Oncotarget*, **7** (13), 15554 (2016).
- R. S. Said, A. Mohamed and D. H. Kassem, *Toxicology*, **442**, 152536 (2020).
- E. E. Карманова, А. В. Черников, А. М. Усачева и В. И. Брусков, *Хим.-фармацевт. журн.*, **56** (3), 3 (2022).
- Т. А. Воронина, *Рос. мед. журн.*, **24** (7), 434 (2016).
- Л. А. Балькова, А. В. Сипров, В. И. Инчина и др., *Вестн. «Биомедицина и Социология»*, **6** (3), 4 (2021).
- M. Ostrovskiy, *ScienceRise: Med. Sci.*, **3** (42), 20 (2021).
- А. Н. Гребенюк, В. А. Башарин, Р. А. Тарумов и др., *Вестн. Росс. воен.-мед. акад.*, **1** (41), 102 (2013).
- K. Mortezaee, D. Shabeeb, A. E. Musa, et al., *Cur. Clin. Pharm.*, **14** (1), 41 (2019).
- V. Piskovatska, K. B. Storey, A. M. Vaiserman, and O. Lushchak, in *Reviews on New Drug Targets in Age-Related Disorders. Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 1260, Ed. By P. Guest (Springer, Cham. 2020), pp. 319–332.
- E. E. Karmanova, S. A. Abdullaev, V. E. Ivanov, et al., *IOP Conf. Ser. Mat. Sci. Eng.* **487**, 012023 (2019).
- E. E. Карманова, А. В. Черников, А. М. Усачева и В. И. Брусков, *Хим.-фармацевт. журн.*, **54** (7), 10 (2020).
- A. Vral, M. Fenech, and H. Thierens, *Mutagenesis*, **26** (1), 11 (2011).
- N. R. Asadullina, A. M. Usacheva, V. S. Smirnova and S. V. Gudkov, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, **29**, 786 (2010).
- A. Piechota-Polanczyk, M. Zielińska, D. Piekielny, and J. Fichna, *Biomed. Pharmacother.*, **84**, 470 (2016).
- А. М. Усачева, А. В. Черников, Е. Е. Карманова и В. И. Брусков, *Хим.-фармацевт. журн.*, **55** (11), 9 (2021).
- N. S. Chandel, *BMC Biology*, **12**, 34 (2014).
- D. C. Henstridge, M. Whitham, and M. A. Febbraio, *Mol. Metabol.*, **3**, 781 (2014).
- I. N. Todorov, *Ros. Khimich. Zhurn.*, **51**, 93 (2007).
- L. Rochette, G. Steliana, R. Carole, et al., *Mol. Nutr. Food Res.*, **57**, 114 (2013).
- S. Dragomanova, S. Miteva, F. Nicoletti, et al., *Antioxidants*, **10**, 1294 (2021).
- M. R. Owen, E. Doran, and A. P. Halestrap, *Biochem. J.*, **348**, 607 (2000).
- M.-Y. El-Mir, V. Nogueira, E. Fontaine, et al., *J. Biol. Chem.*, **275**, 223 (2000).
- Г. В. Бузник, В. В. Востриков и П. Д. Шабанов, *Вестн. Смоленской гос. мед. академии*, **19** (4), 22 (2020).
- Н. А. Жаркинбекова, *Медицина (Алматы)*, **3-4**, 64 (2020).
- R. Yahyapour, P. Amini, H. Saffar, et al., *Cur. Drug Res. Rev.*, **11**, 111 (2019).
- И. Ю. Торшин, О. А. Громова, И. С. Сардарян и др., *Фармакокинетика и фармакодинамика*, № 4, 19 (2016).

Radio-Mitigation Properties of α -Lipoic Acid when Used alone and in Combination with Metformin or Ethylmethylhydroxypyridine Succinate (Mexidol) in Mice after Exposure to X-ray Radiation

E.E. Karmanova*, **, A.V. Chernikov*, A.M. Usacheva*, and V.I. Bruskov*

**Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences,
Institutskaya ul. 3, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia*

***Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences, Institutskaya ul. 3, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia*

This study explored the radio-mitigation properties of α -lipoic acid and combination of α -lipoic acid with metformin and mexidol in animals during the process of X-ray irradiation. The results of the micronucleus test for measuring radiation-induced DNA damage of polychromatophilic red blood cells in the bone marrow of mice showed that α -lipoic acid has gene-protective and radio-mitigation properties in vivo. A study on the survival rate of the lethal dose-irradiated mice within 30 days confirmed that α -lipoic acid has radio-mitigation properties. The radio-mitigation effect of α -lipoic acid is dose-dependent, the effect increases with decreasing dose. α -lipoic acid in combination with mexidol and metformin exhibited a weaker radio-mitigation effect.

Keywords: lipoic (thioctic) acid, X-ray radiation, antioxidant, genoprotector, radiomitigator