

## МОДИФИКАЦИЯ РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ

УДК 615.2:616-03:599.323.4:57.084.1:539.1.047

### АНТИМУТАГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА МЫШАХ

© 2019 г. Л. П. Сычева<sup>1,\*</sup>, Н. И. Лисина<sup>1</sup>, Р. А. Щеголева<sup>1</sup>, Л. М. Рождественский<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, Москва, Россия

\* E-mail: lpsycheva@mail.ru

Поступила в редакцию 06.07.2018 г.

На модели острого рентгеновского облучения мышей исследовали антимутогенное действие трех противолучевых препаратов: беталейкина, индралина и рибоксина с использованием микроядерного теста на полихроматофильных эритроцитах (МЯ-ПХЭ) костного мозга. Препараты вводили соответственно за 2 ч, 10 и 30 мин до начала облучения в дозе 1 Гр. Все препараты вызывали снижение мутагенного эффекта через 24 ч после облучения, однако антимутогенный эффект рибоксина не был статистически значим. Фактор изменения дозы (ФИД) по показателю МЯ-ПХЭ для беталейкина, индралина и рибоксина составил 2.5, 1.9 и 1.4 (настоящее исследование) и оказался значительно выше, чем по 30-суточной выживаемости (данные литературы). Примененный подход может быть полезен для скрининга новых противолучевых средств.

**Ключевые слова:** рентгеновское излучение, микроядра, беталейкин, индралин, рибоксин, полихроматофильные эритроциты костного мозга

**DOI:** 10.1134/S086980311904012X

Все более широкое внедрение технологий, базирующихся на действии ионизирующей радиации, расширение космических исследований, аварийные ситуации приводят к необходимости поиска, оценки и скрининга профилактических и лечебных препаратов, обладающих противолучевым эффектом [1, 2]. Уже внедренными и хорошо зарекомендовавшими себя препаратами являются беталейкин, индралин и рибоксин. Однако их эффекты в отношении защиты генома на клеточном уровне недостаточно понятны. Целью данной работы был сравнительный анализ эффективности беталейкина, индралина и рибоксина в отношении защиты генома при действии рентгеновского излучения. Исследование проведено с использованием микроядерного метода на клетках костного мозга мышей в остром опыте *in vivo*.

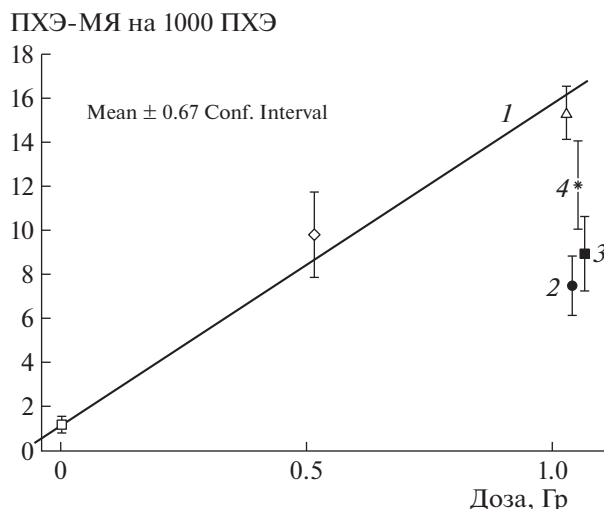
#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Исследование проведено на самках мышей (СВА×С57В1/6)F1, массой 18–23 г, полученных из питомника Научный центр биомедицинских технологий ФМБА, филиал “Андреевка”. При проведении экспериментальных процедур соблюдали соответствующие правила международных норм работы с животными [3]. Мышей содержали в поликарбонатных клетках на стандартном рационе вивария при свободном доступе к воде и пище. Подбор животных в группы осу-

ществляли методом “случайных чисел”, используя в качестве критерия массу тела. Индивидуальное значение массы тела не отклонялось от среднего значения в группе более чем на 10%. В опытных группах было по 11 мышей, в группе биоконтроля – девять мышей, в группе, подвергшейся воздействию рентгеновского излучения в дозе 1.5 Гр – 5 мышей.

Животных облучали на установке РУСТ-М1 при напряжении 200 кВ, токе на трубке 2.5 мА, с использованием фильтра алюминиевого 1.5 мм. Мощность дозы рентгеновского излучения (R-излучения) составила 1.1 Гр/мин. Три примененные дозы составили 0.5, 1.0 и 1.5 Гр. Эвтаназию проводили методом цервикальной дислокации через 24 ч после воздействия ионизирующей радиации одновременно с контрольной группой.

В качестве противолучевых препаратов использовали беталейкин, индралин и рибоксин. Стандартный фармакопейный препарат “Беталейкин” (производство «ФГУП ГНИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА, Россия) представляет собой лиофилизированный рекомбинантный интерлейкин-1β человека с добавлением в качестве стабилизатора человеческого сывороточного альбумина, расфасован в ампулы. Препарат разводили в 0.9%-ном растворе хлорида натрия и вводили мышам однократно за 2 ч до облучения в таком количестве, чтобы доза составила 50 мкг/кг. Индралин (препарат Б-190, производ-



**Рис. 1.** Зависимость частоты МЯ-ПХЭ от дозы облучения (1) и уровень МЯ-ПХЭ в группах мышей, подвергавшихся облучению в дозе 1 Гр на фоне беталейкина (2), индралина (3) и рибоксина (4).

**Fig. 1.** The dependence of the frequency of MN-PCE on the dose of radiation (1) and the level of MN-PCE in groups of mice exposed to a dose of 1 Gy on the background of betaleukine (2), indralin (3) and riboxin (4).

ство НПЦ “Фармзащита”, Россия) по рекомендации разработчика разводили в количестве 20 мг в 2 мл 0.43%-ного раствора винной кислоты и вводили мышам массой 20 г по 0.2 мл за 10 мин до облучения, при этом доза составила 100 мг/кг. Рибоксин (производство ОАО “Борисовский завод медицинских препаратов”, Республика Беларусь), 2%-ный раствор в ампулах разводили 0.9%-ным раствором хлорида натрия и вводили мышам за 30 мин до облучения в таком количестве, чтобы доза составила 300 мг/кг. Контрольным животным вводили 0.9%-ный раствор хлорида натрия. Все препараты вводили внутривенно.

**Таблица 1.** Частота МЯ-ПХЭ в костном мозге мышей при действии противолучевых средств на фоне рентгеновского облучения в дозе 1 Гр

**Table 1.** The frequency of polychromatic erythrocytes with micronucleus (MNPCE) in the bone marrow of mice exposed to X-ray irradiation at a dose of 1 Gy and radioprotective agents

№ группы	Экспериментальные группы	Частота МЯ-ПХЭ в промилле			ФИД
		$M \pm m$	$p$ (по Манна–Уитни)		
			сравнение с R-излучением	сравнение двух групп	
1	R-излучение в дозе 1 Гр	$15.3 \pm 1.2$			1.0
2	Беталейкин + R-излучение	$7.5 \pm 1.3$	$7 \times 10^{-4}$	2-3: 0.8	2.5
3	Индралин + R-излучение	$8.9 \pm 1.6$	$4 \times 10^{-3}$	3-4: 0.2	1.9
4	Рибоксин + R-излучение	$12.0 \pm 1.2$	0.24	4-2: 0.05	1.4

Цитогенетический эффект оценивали микроядерным методом в полихроматофильных эритроцитах (МЯ-ПХЭ) костного мозга мышей. Через сутки после окончания воздействия животных подвергали цервикальной дислокации и выделяли бедренные кости. Препараты готовили по общепринятой методике [4, 5]. В костном мозге учитывали частоту ПХЭ с микроядрами при подсчете 1000 ПХЭ от каждого животного и долю ПХЭ к общему числу ПХЭ и нормохромных эритроцитов при анализе 500 эритроцитов.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной статистической программы STATISTICA for Windows 10. Сравнение долей клеток с нарушениями между опытными и контрольной группами проводили с использованием  $U$ -критерия Манна–Уитни. Для анализа дозовой зависимости проводили регрессионный анализ.

Величину ФИД для каждого противолучевого препарата рассчитывали исходя из уравнения зависимости “доза–мутagenный эффект” при действии рентгеновского излучения без противолучевого препарата и на фоне действия этого препарата [6].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа частоты МЯ-ПХЭ в костном мозге самок мышей СВА×С56В1/6 представлены на рисунке 1 и в табл. 1.

Спонтанная частота МЯ-ПХЭ у контрольных животных составила 1.22‰, что соответствует накопленному лабораторному контролю и уровню, отмеченному в литературе – 1–2‰ [5].

Излучение в дозе 0.5, 1.0 и 1.5 Гр статистически достоверно повышало частоту МЯ-ПХЭ по отношению к биоконтролю. У животных, подвергнутых воздействию рентгеновского излучения в дозе 1.5 Гр, частота МЯ-ПХЭ выходила на плато ( $p > 0.05$ ).

Аналитическое выражение зависимости эффекта от дозы излучения в интервале 0–1 Гр имело вид  $y = 1.07 + 14.69x$  ( $N = 28$ ,  $R = 0.93$ ,  $p < 0.0000$ ), где  $x$  – поглощенная доза ионизирующей радиации в Гр,  $y$  – частота ПХЭ с микроядрами (в промилле),  $R$  – коэффициент корреляции,  $p$  – значимость коэффициента  $\beta$ , определяющего нарастание эффекта на единицу дозы,  $N$  – число животных [7]. Зависимость частоты МЯ-ПХЭ от дозы была линейной ( $p < 0.05$ ; рисунок 1), а соответствующее ей аналитическое выражение позволило рассчитать значения ФИД (отношение равноэффективных доз в защищенной группе и контроле) для каждого из использованных препаратов.

Результаты статистического анализа и значения ФИД для использованных противолучевых препаратов представлены в табл. 1.

Как следует из данных, представленных в табл. 1, наиболее выраженный защитный эффект оказал беталейкин, тогда как защитный эффект рибоксина оказался незначимым. Однако следует отметить довольно высокое значение ФИД для этого препарата. Сравнение эффективности беталейкина и рибоксина показало, что отличия между ними статистически недостоверны.

Влияние R-излучения в диапазоне изученных доз при изолированном или сочетанном с противолучевыми препаратами действию не оказало влияния на эритропоз: соотношение нормохромных и полихроматофильных эритроцитов статистически не отличалось в сравниваемых группах. Это соотношение составило в среднем 0.47 в группе R-излучения в дозе 1 Гр без защиты и 0.43, 0.42 и 0.49 на фоне защиты беталейкином, индралином и рибоксином соответственно.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные данные свидетельствуют о том, что все три препарата, испытанные на модели воздействия R-излучения на мышей F1(CBA×C57Bl) с использованием микроядерного теста на ПХЭ костного мозга, проявляют радиозащитное действие. Значимый эффект получен для беталейкина и индралина, немного более высокий для первого из них. Для рибоксина отмечена лишь тенденция к проявлению позитивного эффекта.

Испытанные препараты согласно бинарной классификации противолучевых средств, разработанной одним из соавторов [2], относятся к разным группам: беталейкин (рекомбинантный человеческий интерлейкин-1 $\beta$ ) – к группе цито-модуляторов (подгруппа иммуномодуляторов/цитокинов), рибоксин (нуклеозид) к той же группе (подгруппа нуклеотидов), а индралин – к группе оксидомодуляторов (подгруппа радиопротекторов/ $\alpha$ -адренормиметиков).

Следует отметить, что защитные свойства этих препаратов в отношении ДНК мало исследованы в опытах *in vivo*. Возможность протекторного действия интерлейкина-1 $\beta$  в отношении ДНК показана на культуре клеток HeLa. При действии этого препарата частота хромосомных aberrаций в культуре клеток снижалась с 9 до 5% [8]. В опыте на мышах показано радиопротекторное действие интерлейкина-1 $\beta$  в отношении ДНК в половых клетках с использованием метода ДНК-комет [9]. У мышей, защищенных беталейкином, установлено снижение частоты двунитевых разрывов ДНК в клетках селезенки приблизительно до контрольного уровня через 4 мес. после низкоинтенсивного воздействия  $\gamma$ -излучения в дозе 12.6 Гр и мощности дозы 10 мГр/мин, тогда как в группе облученных мышей без защиты эффект оставался в 2 раза выше контроля [10].

Защитное действие индралина в отношении ДНК показано в опытах на мышах, морских свинках и собаках с использованием метода учета частоты хромосомных aberrаций у облученных животных при введении препарата до облучения [11].

Радиопротекторное действие рибоксина (инозина) ранее выявлено при действии  $\gamma$ -излучения [12], в том числе в отношении образования модифицированных оснований ДНК 8-оксогуанина и урацила [13]. С помощью микроядерного теста обнаружено, что рибоксин при внутрибрюшинном введении за 15 мин до тотального облучения мышей SHK в дозе 1.5 Гр снижает долю ПХЭ с микроядрами на 32% [13]. Мы исследовали протекторный эффект рибоксина при действии рентгеновского облучения в дозе 1 Гр, введении препарата в дозе 300 мг/кг за 30 мин до облучения и получили приблизительно такое же снижение доли ПХЭ с микроядрами (на 36%).

Таким образом, наши данные по антимуtagenному действию трех противолучевых препаратов в конкретных дозо-временных условиях получены впервые, но в целом дополняют и хорошо согласуются с имеющимися немногочисленными исследованиями.

Учитывая короткие сроки введения препаратов до облучения и ранний срок оценки эффекта после облучения (24 ч), их защитный эффект в отношении ДНК может быть связан с вмешательством препаратов в первичную, радиационно-химическую стадию радиационного поражения. В случае беталейкина это опосредованная через рецептор ИЛ-1 $\beta$  реакция клетки с увеличением концентрации супероксиддисмутазы, глутатиона, и других эндогенных антиоксидантов, а также, по-видимому, ферментов репарации ДНК [14, 15]. В случае индралина защитный механизм, по-видимому, связан с его гипоксическим эффектом в костном мозге, реализуемом через воз-

**Таблица 2.** Эффективность противолучевых препаратов по критерию ФИД с использованием микроядерного теста и 30-суточной выживаемости мышей

**Table 2.** The effectiveness of radioprotective agents according to Dose reduction factor (DRF) for MN-PCE and 30-day survival of mice

Экспериментальные группы	ФИД по МЯ-ПХЭ	ФИД по 30-суточной выживаемости [ссылка]
Беталейкин + R-излучение	2.5	1.2–1.25 [14, 19, 20]
Индралин + R-излучение	1.9	1.3 [Расчет по данным: 16]
Рибоксин + R-излучение	1.4	1.15 [21]

действие на  $\alpha$ -адренорецепторы и вазоконстрикцию [16, 17], что способствует снижению выхода активных форм кислорода. Защитный эффект рибоксина в отношении ДНК может определяться его участием в перехвате радикалов воды [13]. Другим объяснением антимуутагенного действия рибоксина может быть его способность повышать уровень фермента репарации ДНК 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы, что показано для альвеолоцитов типа II [18]. Предполагаемые механизмы действия рибоксина оказываются, по видимому, менее эффективными, чем при действии беталейкина или индралина.

Для оценки информативности предлагаемого подхода при прогнозировании эффективности испытываемых препаратов в отношении тяжести лучевого поражения и его исхода для всего организма оказалось возможным сравнить ФИД для МЯ-ПХЭ с ФИД по 30-суточной выживаемости (данные литературы; табл. 2).

Значения ФИД по клеточному показателю оказались существенно выше, чем по интегральному показателю выживаемости. Это может быть связано с отличием доз облучения, при которых оценивали эффективность противолучевых препаратов. Так, при проведении микроядерного теста доза облучения для защищенных групп составила 1 Гр, а при оценке 30-суточной выживаемости применяется доза 7–8 Гр. Тем не менее антимуутагенная эффективность по МЯ-ПХЭ, как и противолучевая эффективность по 30-суточной выживаемости мышей, у беталейкина и индралина оказались приблизительно одинаковы и выше, чем у рибоксина. Коэффициент корреляции Спирмена между средними значениями ФИД по частоте клеток с микроядрами и по 30-суточной выживаемости для трех препаратов – высокий и значимый ( $R = 0.67$  при  $p < 0.05$ ). Метод имеет и

другие преимущества: снижение количества животных в эксперименте; возможность параллельно на одних и тех же животных оценивать другие биомаркеры, в том числе молекулярные; сокращение длительности эксперимента.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в работе с использованием микроядерного метода на ПХЭ костного мозга мышей показано антимуутагенное действие трех противолучевых препаратов с ФИД для беталейкина, индралина и рибоксина 2.5, 1.9 и 1.4 соответственно. Примененный подход оказался эффективным для сравнительной оценки противолучевых препаратов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Рождественский Л.М.* Актуальные вопросы поиска и исследования противолучевых средств // Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т. 53. № 5. С. 513–520. [*Rozhdestvenskij L.M.* Aktual'nye voprosy poiska i issledovaniya protivoluchevykh sredstv // Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 2013. V. 53. № 5. S. 513–520. (in Russian)]
2. *Рождественский Л.М.* Классификация противолучевых средств в аспекте их фармакологического сигнала и сопряженности со стадией развития лучевого поражения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2017. Т. 57. № 2. С. 117–135. [*Rozhdestvenskij L.M.* Klassifikaciya protivoluchevykh sredstv v aspekte ih farmakologicheskogo signala i sopryazhenosti so stadij razvitiya lucheвого porazheniya // Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 2017. T. 57. № 2. S. 117–135. (in Russian)]
3. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. СПб.: RUS-LASA “Научно-производственное объединение специалистов по работе с лабораторными животными”, рабочая группа по переводам и изданию тематической литературы, 2012. 48 с. [*Direktiva 2010/63/EU Evropejskogo parlamenta i soвета Evropejskogo soyuza po ohrane zhivotnyh, ispol'zuemyh v nauchnyh celyah.* SPb.: RUS-LASA “Nauchnoпроизводственное ob'edinenie specialistov po rabote s laboratornymi zhivotnymi”, rabochaya gruppy po perevodam i izdaniyu tematicheskoy literatury, 2012. 48 s. (in Russian)]
4. *Schmid W.* The micronucleus test // *Mutat. Res.* 1975. V. 31. № 1. P. 9–15.
5. Оценка мутагенной активности факторов окружающей среды в клетках разных органов млекопитающих микроядерным методом. Методические рекомендации. М.: Межведомственный научный совет по экологии человека и гигиене окружающей среды РФ, 2001. 21 с. [*Ocenka mutagennoj aktivnosti faktorov okruzhayushchej sredy v kletkah raznyh organov mlekopitayushchih mikroyadernym metodom.* Metodicheskie rekomendacii. M.: Mezvedomstvennyj nauchnyj sovet po ehkologii cheloveka i gigiene okruzhayushchej sredy RF. 2001. 21 s. (in Russian)]

6. Radiobiology and Radiobiologist / Eds J.H. Eric, J.G. Amato. 6th ed. Lippincott Williams AND Wilkins (a Wolter Kluwer business), 2006. 551 p.
7. Сычева Л.П., Щёголева Р.А., Лисина Н.И. и др. Зависимость мутагенного эффекта от дозы рентгеновского излучения в эксперименте *in vivo* на самках мышей (CBA×C57Bl/6)F1 // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2018. Т. 166. № 7. С. 50–53. [Sycheva L.P., Shchegoleva R.A., Lisina N.I. i dr. Zavisimost' mutagennogo ehffekta ot dozy rentgenovskogo izlucheniya v ehksperimente in vivo na samkakh myshej (CBA×C57Bl/6)F1 // Byull. ehksperim. biologii i meditsiny. 2018. V. 166. №7. S. 50-53. (in Russian)]
8. Higashimoto T., Panopoulos A., Hsieh C.L. et al. TNFalpha induces chromosomal abnormalities independent of ROS through IKK, JNK, p38 and caspase pathways // Cytokine. 2006. V. 34. № 1–2. P. 39–50.
9. Legué F., Guitton N., Brouazin-Jousseau V. et al. IL-6 a key cytokine in in vitro and in vivo response of Sertoli cells to external gamma irradiation // Cytokine. 2001. V. 16. № 6. P. 232–238.
10. Воробьёва Н.Ю., Грехова А.К., Трубицина К.Ю., и др. Интерлейкин-1β способен снижать проявления отдаленных последствий пролонгированного воздействия низкоинтенсивного гамма-излучения // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2015. Т. 160. № 10. С. 474–477. [Vorob'eva N.YU., Grekhova A.K., Trubicina K.Yu. i dr. Interlejkyn-1β sposoben snizhat' proyavleniya otdalennykh posledstvij prolongirovannogo vozdeystviya nizkointensivnogo gamma-izlucheniya // Byull. ehksperim. biologii i mediciny. 2015. V. 160. № 10. S. 474–477. (in Russian)]
11. Васин М.В., Антипов М.В., Чернов Г.А. и др. Исследование радиопротекторного действия индралина на гемопоэтическую систему у различных видов животных // Металловедение и термическая обработка металлов. 1996. Т. 36. № 2. С. 168–189. [Vasin M.V., Antipov M.V., Chernov G.A. i dr. Issledovanie radioprotekturnogo dejstviya indralina na gemo-poeticheskuyu sistemu u razlichnykh vidov zhivotnykh // Metallovedenie i termicheskaya obrabotka metallov. 1996. T. 36. № 2. S. 168–189. (in Russian)]
12. Вартанян Л.П., Крутовских Г.Н., Пустовалов Ю.И., Горнаева Г.Ф. Радиозащитное действие рибоксина // Радиобиология. 1989. Т. 29. Вып. 5. С. 707–709. [Vartanyan L.P., Krutovskih G.N., Pustovalov Yu.I., Gornaeva G.F. Radiozashchitnoe dejstvie riboksina // Radiobiologiya. 1989. V.29. №.5. S. 707–709. (in Russian)]
13. Гудков С.В., Гудкова О.Ю., Штаркман И.Н. и др. Гуанозин и инозин как природные генопротекторы для клеток крови мышей при воздействии рентгеновского излучения // Радиационная биология. Радиэкология. 2006. Т. 46. № 6. С. 713–718. [Gudkov S.V., Gudkova O.Yu., Shtarkman I.N. i dr. Guanozin i inozin kak prirodnye genoprotektory dlya kletok krovi myshej pri vozdeystvii rentgenovskogo izlucheniya // Radiacionnaya biologiya. Radioehkologiya. 2006. V. 46. № 6. S. 713–718. (in Russian)]
14. Neta R., Oppenheim J.J., Wang J-M. et al. Synergy of IL-1 and stem cell factor in radioprotection of mice is associated with IL-1 up-regulation of mRNA and protein expression for c-kit on bone marrow cells // J. Immunol. 1994. V. 153. P. 1536–1543.
15. Dalmau S.R., Freitas C.S., Tabak D.G. Interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha as radio- and chemoprotectors of bone marrow // Bone Marrow Transplantation. 1993. V. 58. № 1–2. P. 167–174.
16. Ильин Л.А., Рудный Н.М., Суворов Н.Н. и др. Индралин – радиопротектор экстренного действия. Противолучевые свойства. Фармакология, механизм действия, клиника. М., 1994. 436 с. [Il'in L.A., Rudnyj N.M., Suvorov N.N. i dr. Indralin – radioprotektor ehkstrejnogo dejstviya. Protivoluchevye svoystva. Farmakologiya, mekhanizm dejstviya, klinika. M., 1994. 436 s. (in Russian)]
17. Васин М.В., Антипов В.В., Чернов Г.А. и др. Роль вазоконстрикторного эффекта в реализации противолучевых свойств индралина в опытах на собаках // Радиационная биология. Радиэкология. 1997. Т. 37. № 1. С. 46–55. [Vasin M.V., Antipov V.V., Chernov G.A. i dr. Rol' vazokonstriktornogo ehffekta v realizacii protivoluchevykh svoystv indralina v opytah na sobakah // Radiatsionnaya biologiya. Radioehkologiya. 1997. V. 37. № 1. S. 46–55. (in Russian)]
18. Buckley S., Barsky L., Weinberg K., Warburton D. In vivo inosine protects alveolar epithelial type 2 cells against hyperoxia-induced DNA damage through MAP kinase signaling // Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol. 2005. V. 288. P. 569–575.
19. Рождественский Л.М. Интерлейкин-1 – центральный провоспалительный цитокин плейотропного действия в аспекте лечения лучевых поражений в эксперименте и клинике // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2001. Т. 46. № 4. С. 5–11. [Rozhdestvenskij L.M. Interlejkyn-1 – central'nyj provospalitel'nyj citokin plejotropnogo dejstviya v aspekte lecheniya luchevykh porazhenij v ehksperimente i klinike // Med. radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'. 2001. V. 46. № 4. S. 5–11. (in Russian)]
20. Гребенюк А.Н., Лебезова В.И. Противолучевые свойства интерлейкина-1. СПб.: ООО “Изд-во ФОЛИАНТ”, 2012. 216 с. [Grebennyuk A.N., Lebezova V.I. Protivoluchevye svoystva interlejkina-1 / SPb.: ООО “Izdatel'stvo FOLIANT”, 2012. 216 s. (in Russian)]
21. Гудков С.В. Антиоксидантные и радиозащитные свойства гуанозина и инозина (рибоксина): Дис. ... канд. биол. наук. Пушино, 2006. 132 с. [Gudkov S.V. Antioksidantnye i radiozashchitnye svoystva guanozina i inozina (riboksina): Diss. ... kand. biol. nauk. Pushchino, 2006. 132 s. (in Russian)]

## Antimutagenic Effect of Anti-Radiation Drugs in an Experiment on Mice

L. P. Sycheva<sup>a,#</sup>, N. I. Lisina<sup>a</sup>, R. A. Shchegoleva<sup>a</sup>, and L. M. Rozhdestvensky<sup>a</sup>

<sup>a</sup> State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

<sup>#</sup> E-mail: [lpsycheva@mail.ru](mailto:lpsycheva@mail.ru)

Antimutagenic effect of three anti-radiation drugs: betaleukin, indralin and riboxin was studied on the model of acute R-irradiation of mice, using a micronucleus test on polychromatic erythrocytes (MN-PCE) of bone marrow. The drugs were administered respectively for 2 h, 10 and 30 min before the start of irradiation at a dose of 1 Gy. All drugs decreased a mutagenic effect 24 h after irradiation, but the antimutagenic effect of riboxin was not statistically significant. The Dose Reduction Factor (DRF) for the MN-PCE index for betaleukin, indralin and riboxin was 2.5, 1.9 and 1.4 (present study) and was significantly higher than DRF for a 30-day survival (literature data). Thus, the antimutagenic effect of the three drugs has been revealed. These data are important for understanding the mechanism of their protective action. An applied approach can be useful for screening new anti-radiation drugs.

**Keywords:** X-rays, micronuclei, Betaleukin, Enderlin, Riboxin, polychromatic erythrocytes of the bone marrow