

МОДИФИКАЦИЯ РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ

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

ИССЛЕДОВАНИЕ РАДИОЗАЩИТНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОДУКТОВ КОНДЕНСАЦИИ ТИОЛСОДЕРЖАЩИХ ГИДРАЗИДОВ С МОНО- И ДИСАХАРИДАМИ

© 2020 г. И. В. Лагода^{1,*}, Е. А. Якунчикова¹, И. С. Драчев¹, А. Н. Гребенюк²,
А. А. Мартыненко³, Л. Ю. Кулешова⁴, М. А. Копаница⁴, А. Ю. Ершов³

¹ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины
Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

³ Институт высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия

*E-mail: lagoda@mail.ru

Поступила в редакцию 01.07.2019 г.

После доработки 01.07.2019 г.

Принята к публикации 18.09.2019 г.

В экспериментах на мышах проведено изучение радиозащитной эффективности сахаросодержащих соединений на основе продуктов конденсации гидразидов тиогликолевой (TGH) и тиосалициловой (TSH) кислот с серией природных альдоз: моносахаридов – D-глюкозой (Glc) и D-галактозой (Gal), и дисахаридов – D-лактозой (Lac) и D-мальтозой (Mal). Показано, что применение препаратов Glc-TGH и Mal-TSH увеличивает выживаемость смертельно облученных животных на 25% при введении за 1 ч и на 40% при введении за 24 ч до облучения. Предполагается, что ведущую роль в радиопротекторной активности препаратов играет защита стволовых кроветворных клеток испытуемых животных.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, тиолсодержащие моно- и дисахариды, гликолиганды наночастиц благородных металлов, радиозащитное действие

DOI: 10.31857/S0869803120020071

Тиолированные сахара – ключевые интермедиаты в синтезе гликонаночастиц благородных металлов (чаще всего золота и серебра), в последнее время нашедшие широкое применение в биологических и биомедицинских целях [1–5]. В частности, благодаря разветвленной сети углеводных фрагментов, имитирующих естественную клеточную поверхность, повышенному сродству к природным гликопротеиновым молекулам (лектинам), а также необычным оптическим свойствам, обусловленным эффектом плазмонного резонанса, гликонаночастицы благородных металлов находят применение в медицине для диагностики и лечения ряда онкологических заболеваний [4, 5].

В отличие от целевых биомедицинских применений золотых и серебряных гликонаночастиц, биологические свойства входящих в их состав тиолсодержащих сахаров в качестве лигандов практически не изучены. В связи с этим представляется актуальным изучение собственной радиопротекторной активности исходных тиолированных моно- и дисахаридов. Накопленные к насто-

ящему моменту данные свидетельствуют, что соединения, в структуре которых содержатся аминные и тиольные группы, разделенные между собой 2–3 атомами углерода, обладают высокой профилактической радиозащитной активностью [6]. Такие вещества могут применяться при лучевой терапии онкологических больных, а также для защиты клеток, не вовлеченных в опухолевый рост. Однако широкое практическое применение аминотиолов ограничено их плохой переносимостью. Одним из способов снижения токсичности и, тем самым, улучшения переносимости серосодержащих радиопротекторов может являться включение в их состав фрагментов природных моно- и дисахаридов.

Ранее нами был предложен одностадийный метод синтеза тиолсодержащих углеводов **1**, основанный на взаимодействии природных моно- и дисахаридов с гидразидами тиогликолевой (TGH) и тиосалициловой (TSH) кислот (рис. 1), а также были получены гликонаночастицы серебра и золота на их основе [7–12].

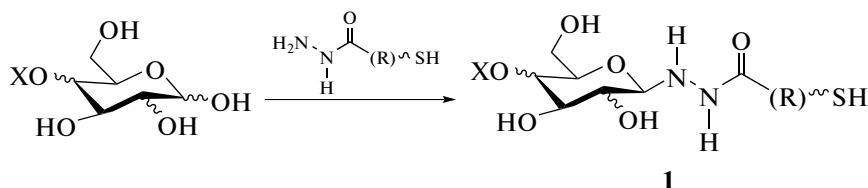


Рис. 1. Схема получения меркаптоацилгидразонов моно- и дисахаридов, R = CH₂, C₆H₄; X = H, C₆H₁₁O₅.
Fig. 1. Scheme of mercaptoacylhydrazones preparation R = CH₂, C₆H₄; X = H, C₆H₁₁O₅.

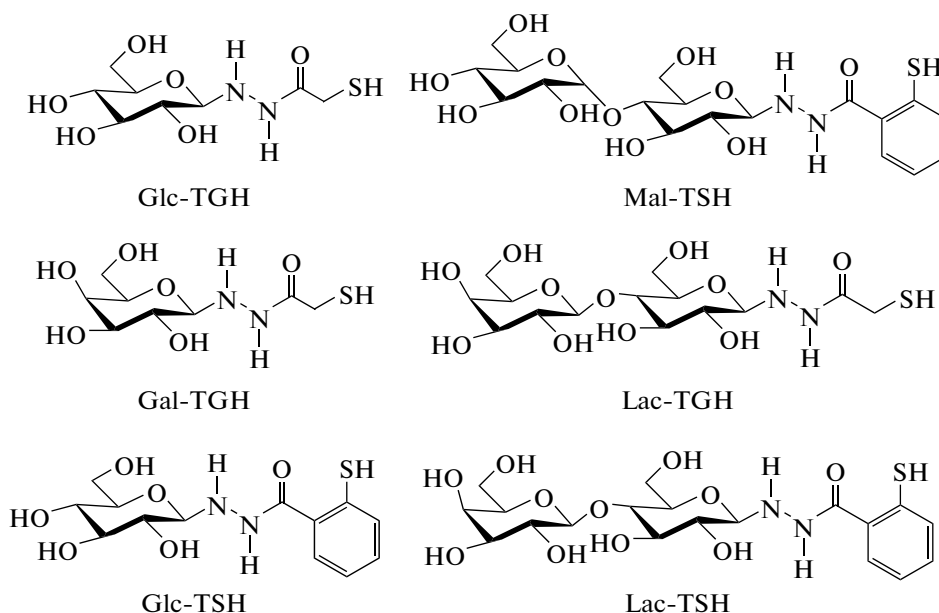


Рис. 2. Структурные формулы исследуемых сахаросодержащих соединений.
Fig. 2. Chemical structures of tested sugar-containing compounds.

Настоящая работа посвящена изучению радиопротекторной активности продуктов конденсации гидразидов тиогликолевой (TGH) и тиосалициловой (TSH) кислот с серией природных моно- и дисахаридов: D-глюкозой (Glc), D-галактозой (Gal), D-лактозой (Lac) и D-мальтозой (Mal).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Синтез тиолсодержащих сахаров Glc-TGH, Gal-TGH, Glc-TSH, Lac-TSH, Mal-TSH и Lac-TGH осуществляли в Институте высокомолекулярных соединений РАН по ранее разработанной методике [7, 12] взаимодействием исходных моно- или дисахаридов с гидразидами тиогликолевой или тиосалициловой кислот. Физико-химические и спектральные характеристики полученных препаратов соответствовали литературным данным [7] (рис. 2).

В ходе экспериментов, выполненных на 300 белых беспородных мышках-самцах, применяли токсикологические, радиобиологические и гема-

тологические методы исследования. На первом этапе была оценена переносимость препаратов при однократном внутривенном введении. Далее изучали радиопротекторную эффективность соединений после внутривенного введения за 1 ч и 24 ч до облучения, а также влияние наиболее эффективных соединений на костномозговое и экстрамедуллярное кроветворение у облученных животных.

При проведении исследования выполняли требования нормативно-правовых актов о порядке экспериментальной работы с использованием животных, в том числе по гуманному отношению к ним: "Этический кодекс" (1985), включающий раздел "Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных", Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации (2000) и др.

При исследовании острой токсичности продуктов конденсации тиолсодержащих гидразидов

с моно- и дисахаридами общая продолжительность наблюдения за животными составляла 14 сут. В первые сутки после введения животные находились под непрерывным наблюдением, в остальные дни их состояние контролировали в 9.00, 11.00, 13.00, 15.00 и 17.00 ч. При этом в период наблюдения фиксировали общее состояние животных, особенности их поведения, интенсивность и характер двигательной активности, наличие и характер судорог, координацию движений, тонус скелетных мышц, реакцию на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители, частоту и глубину дыхательных движений, ритм сердечных сокращений, состояние шерстистого и кожного покровов, окраску слизистых оболочек, зрачка, положение хвоста, количество и консистенцию фекальных масс. Для изучения острой токсичности тиолсодержащих сахара вводили внутривентриально в возрастающих дозах: 300, 500, 800 мг/кг. Максимальная вводимая доза составляла 1000 мг/кг.

Для моделирования острого радиационного поражения мышей подвергали воздействию γ -облучения на установке ИГУР-1 с мощностью дозы 1.01 Гр/мин. Для проведения облучения мышей помещали в пластиковые пеналы (по 12 животных контрольных и опытных групп) и подвергали воздействию ионизирующего излучения одновременно, в первой половине дня.

Оценку противолучевых свойств исследуемых веществ проводили при облучении в дозе 6.5 Гр (ЛД_{90-100/30}). В соответствии с требованиями “Методических указаний по доклиническому изучению радиопротекторных свойств фармакологических веществ” для первоначального отбора эффективных радиозащитных препаратов использовали определение 30-суточной выживаемости и величину средней продолжительности жизни (СПЖ) облученных животных [13].

Влияние испытуемых веществ на гемопоэз исследовали при облучении животных в дозах 6.0 (ЛД_{50/30}) и 6.5 Гр (ЛД_{90-100/30}). Оценку костномозгового кроветворения проводили на основании подсчета миелокариоцитов костного мозга на 9-е сутки после облучения. Экстрамедуллярный гемопоэз оценивали по влиянию препаратов на массу селезенки и количество эндогенных колониобразующих единиц (КОЕс) на 9-е сутки после облучения [14].

Растворы исследуемых тиолсодержащих сахаров для внутривентриального введения готовили *ex-tempore*, с использованием воды дистиллированной в качестве растворителя из расчета 750 мг/кг. Животным контрольной группы внутривентриально вводили дистиллированную воду в том же объеме и в те же сроки, что и мышам опытных групп.

Статистическую значимость различий значений показателя выживаемости между экспериментальными группами определяли с помощью непараметрического критерия Гехана–Вилкоксона, представляющего собой модификацию непараметрического рангового критерия Вилкоксона для оценки значимости различия показателя в двух независимых выборках. В остальных случаях применяли *U*-тест по методу Манна и Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Синтезированные тиолсодержащие сахара Glc-TGH, Gal-TGH, Glc-TSH, Lac-TSH, Mal-TSH и Lac-TGH относятся по классификации К.К. Сидорова к “практически нетоксичным” веществам [15]. Опыты показали, что их однократное внутривентриальное введение мышам в дозах 300, 500, 800 и 1000 мг/кг не приводило к гибели животных. Введение тиолсодержащих сахаров в возрастающих дозах не приводило к существенным изменениям общего состояния животных. Каким-либо изменений в их поведении, интенсивности и характере двигательной активности или нарушений в координации движений не наблюдали. Реакция на тактильные, звуковые и световые раздражители у опытных мышей не отличалась от реакции интактных животных и была в пределах физиологической нормы. Введение препаратов не приводило к развитию судорог, изменению состояния шерстистого покрова и видимых слизистых оболочек, частоты и характера дефекации.

Изучение противолучевого действия исследуемого класса веществ показало, что некоторые его представители улучшают течение и исходы ОРП. Как видно из данных, приведенных в табл. 1, введение препарата Glc-TGH за 1 ч до облучения увеличивало выживаемость смертельно облученных животных на 17%, а за 24 ч – на 40%. При этом величины СПЖ увеличивались на 2 и 8 сут соответственно. Похожей противолучевой эффективностью обладал препарат Mal-TSH. При его введении за 1 ч выживаемость смертельно облученных животных увеличивалась на 25%, а за 24 ч – на 42%. Величина СПЖ при профилактическом введении Mal-TSH за 1 ч до облучения увеличивалась на 5 сут, а за 24 ч – на 6 сут. Остальные исследованные соединения не проявляли выраженной радиопротекторной активности.

Дальнейшие эксперименты показали, что введение препаратов Glc-TGH и Mal-TSH за 24 ч до облучения способствует сохранению у мышей костномозгового и экстрамедуллярного кроветворения. Как видно из данных, приведенных в табл. 2, на 9-е сутки после облучения животных в дозе 6.0 Гр (ЛД_{50/30}) количество ядросодержащих клеток костного мозга составляло 1960.5×10^9 /бед-

Таблица 1. Влияние сахаросодержащих соединений при профилактическом внутрибрюшинном введении (750 мг/кг) на течение и исходы острого радиационного поражения у мышей, облученных в дозе 6.5 Гр
Table 1. Impact of sugar-containing compounds via prophylactic i.p. administration (750 mg/kg) on course and outcome of acute radiation damage in mice, exposed at a dose of 6.5 Gy

| Экспериментальная группа | Срок профилактического введения, ч | Выживаемость ($P \pm m_p$), % | СПЖ ($P \pm m_p$), сут |
|--------------------------|------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| Облучение (контроль) | — | 6 ± 5 | 12 ± 1 |
| | | | |
| Glc-TGN | 1 | 17 ± 11* | 14 ± 2 |
| | 24 | 40 ± 15* | 20 ± 3 |
| Gal-TGN | 1 | 4 ± 4 | 10 ± 0 |
| | 24 | 4 ± 4 | 9 ± 1 |
| Glc-TSH | 1 | 4 ± 4 | 9 ± 1 |
| | 24 | 4 ± 4 | 12 ± 1 |
| Lac-TSH | 1 | 4 ± 4 | 9 ± 0 |
| | 24 | 4 ± 4 | 11 ± 0 |
| Mal-TSH | 1 | 25 ± 13* | 17 ± 2 |
| | 24 | 42 ± 14* | 18 ± 3 |
| Lac-TGN | 1 | 8 ± 8 | 14 ± 2 |
| | 24 | 4 ± 4 | 11 ± 0 |

* Различия значимы ($p \leq 0.05$) по сравнению с группой “Облучение”; $n = 12$ в каждой группе.

ро. Увеличение дозы γ -излучения до 6.5 Гр ($LD_{50/30}$) приводило к снижению этого показателя до 1293.3×10^9 /бедро. При профилактическом введении Glc-TGN у мышей, облученных в дозе 6.0 Гр, количество ядросодержащих клеток костного мозга было на 22% больше, чем у животных контрольной группы, и составляло в среднем 2399.5×10^9 /бедро. В случае введения этого вещества до облучения в дозе 6.5 Гр исследуемый показатель был на 13% выше, чем в контроле, и составлял 1466.2×10^9 /бедро. Использование Mal-TSH также способствовало увеличению количе-

ства ядросодержащих клеток костного мозга: в случае облучения мышей в дозе 6,0 Гр исследуемый показатель был на 21% выше, чем у животных контрольной группы, и составлял 2379.8×10^9 /бедро, а при дозе 6.5 Гр – на 53% выше, и составлял 1973.3×10^9 /бедро.

Данные, приведенные в табл. 3, свидетельствуют, что введение препаратов Glc-TGN и Mal-TSH за 24 ч до облучения оказывает положительное влияние на экстрамедуллярное кроветворение у мышей. Так, масса селезенки мышей на 9-е сутки после облучения в дозе 6.0 Гр в случае введения Glc-TGN была на 17% больше, чем у животных контрольной группы, а при облучении в дозе 6.5 Гр превосходила значения показателя в контрольной группе на 10%. При введении Mal-TSH масса селезенки была на 10% выше, чем в контрольной группе, при дозе облучения 6.0 Гр и на 18% выше при облучении в дозе 6.5 Гр.

Существенное влияние введение исследуемых веществ оказывало на количество КОЕс. У мышей контрольной группы, облученных в дозе 6.0 Гр, этот показатель составлял 8.7 ± 1.7 , а в дозе 6.5 Гр – 2.2 ± 1.2 эндогенных колоний. При профилактическом введении Glc-TGN количество КОЕс было выше на 32% при облучении в дозе 6.0 Гр и на 27% выше в случае облучения в дозе 6.5 Гр. Препарат Mal-TSH увеличивал количество КОЕс на 13 и 59% при облучении в дозах 6.0 и 6.5 Гр соответственно.

Таблица 2. Влияние сахаросодержащих соединений при профилактическом (за 24 ч) внутрибрюшинном введении (750 мг/кг) на костномозговое кроветворение у облученных мышей

Table 2. Impact of sugar-containing compounds via prophylactic i.p. administration (24 h before irradiation) (750 mg/kg) on the irradiated mice' bone-marrow hemapoiesis

| Экспериментальная группа | Количество ядросодержащих клеток, $\times 10^9$ /бедро, при облучении в дозе, Гр | |
|--------------------------|--|-----------------|
| | 6.0 | 6.5 |
| Облучение (контроль) | 1960.5 ± 56.3 | 1293.3 ± 4.6 |
| Glc-TGN | 2399.5 ± 577.9* | 1466.2 ± 68.7* |
| Mal-TSH | 2379.8 ± 260.1* | 1973.3 ± 442.5* |

* Различия значимы ($p \leq 0.05$) по сравнению с группой “Облучение”; $n = 10$ в каждой группе.

Таблица 3. Влияние сахаросодержащих соединений при профилактическом (за 24 ч) внутрибрюшинном введении (750 мг/кг) на экстрамедуллярное кроветворение у облученных мышей
Table 3. Impact of sugar-containing compounds via prophylactic i.p. administration (24 h before irradiation) (750 mg/kg) on the irradiated mice' extramedullary hemopoiesis

| Экспериментальная группа | Масса селезенки, мг, при облучении в дозе, Гр | | Количество КОЕс, абс. ед., при облучении в дозе, Гр | |
|--------------------------|---|------------|---|-----------|
| | 6.0 | 6.5 | 6.0 | 6.5 |
| Облучение (контроль) | 67.5 ± 3.7 | 50.7 ± 1.8 | 8.7 ± 1.7 | 2.2 ± 1.2 |
| Glc-TGH | 79.1 ± 12.7 | 56.0 ± 6.1 | 11.5 ± 6.1 | 2.8 ± 1.2 |
| Mal-TSH | 74.3 ± 2.3 | 59.8 ± 3.6 | 9.8 ± 1.2 | 3.5 ± 0.6 |

* Различия значимы ($p \leq 0.05$) по сравнению с группой “Облучение”; $n = 10$ в каждой группе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из основных факторов, ограничивающих практическое использование высокоэффективных сероазотсодержащих радиопротекторов является наличие нежелательных побочных эффектов (гиподинамия, нарушение гемодинамики, диспепсические расстройства и др.) [16, 17]. Включение в состав молекулы аминотиолов природных моно- и дисахаридов позволяет существенно улучшить переносимость препаратов при сохранении их радиозащитного действия. Полученные данные свидетельствуют о хорошей переносимости синтезированных тиолсодержащих ацилгидразонов моно- и дисахаридов. Так, их внутрибрюшинное введение мышам в диапазоне доз от 300 до 1000 мг/кг не сопровождалось гибелью экспериментальных животных, а также негативным влиянием на общее состояние и поведение последних. По классификации К.К. Сидорова, синтезированные препараты относятся к классу “практически нетоксичных” веществ. При этом следует отметить, что сами ацилгидразоны являются достаточно токсичными соединениями, обладающими в том числе и цитостатической активностью [18]. Введение в состав тиолсодержащих ацилгидразонов остатков моно- и дисахаридов позволяет не только снизить токсичность, но и существенно улучшить растворимость соединений, что немаловажно при разработке инъекционных лекарственных форм препарата.

Некоторые из синтезированных нами соединений обладают достаточно выраженным радиопротекторным действием, приводящим к увеличению выживаемости смертельно облученных мышей до 40% (Glc-TGH и Mal-TSH). Можно предположить, что радиопротекторная эффективность меркаптоацилгидразонов может быть обусловлена также и их антиоксидантными свойствами. Известно, что ацилгидразоны после поступления внутрь клетки могут активно связывать ионы железа (III), влияя на его внутриклеточный уровень [19, 20]. Снижая внутриклеточную концентрацию ионов железа (III), ацилгидразоны спо-

собствуют уменьшению процессов перекисного окисления липидов в облученном организме [18, 20, 21].

Другим возможным механизмом действия изученных меркаптоацилгидразонов может являться их способность обратимо ингибировать синтез ДНК. В пользу этого механизма говорит тот факт, что наибольшее радиопротекторное действие исследуемых соединений наблюдали при их введении за 24 ч до облучения. Схожие данные по радиопротекторной эффективности ацилгидразонов отмечали и другие исследователи. Так, В.Г. Владимировым и соавт. было показано, что ацилгидразоны проявляют высокую радиопротекторную активность, при этом оптимальное время их профилактического введения составляет 24 ч до облучения [22].

Таким образом, тиолсодержащие сахара — меркаптоацилгидразоны моно- и дисахаридов являются перспективным классом противолучевых средств. Они отличаются хорошей переносимостью и достаточно высокими противолучевыми свойствами. Поскольку тиолсодержащие сахара в основном находят применение в синтезе золотых и серебрянных гликонаночастиц, входя в их состав в качестве лигандов [1–5, 7–12], представляется перспективным изучение возможности биомедицинского применения комбинации “гликонаночастица—гликолиганд” в онкологии, в частности, при лучевой терапии. Эффективность такой системы может быть обусловлена их комбинированными свойствами, где гликонаночастицы избирательно воздействуют на раковые клетки, а тиолированные гликолиганды позволяют защитить клетки, не вовлеченные в опухолевый рост, от негативного лучевого воздействия.

ВЫВОДЫ

1. Тиолсодержащие ацилгидразоны моно- и дисахаридов обладают радиозащитной активностью, увеличивая выживаемость смертельно облученных мышей на 20–40%.

2. Изученные соединения обладают хорошей переносимостью и относятся к практически нетоксичным соединениям.

3. Радиозащитная эффективность тиолсодержащих ацилгидразонов моно- и дисахаридов незначительна при введении за 1 ч до облучения, но возрастает при увеличении срока профилактического введения до 24 ч.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *García I., Gallo J., Marradi M. et al.* Glyconanoparticles: new nanomaterials for biological application. Chapt. 6 // *Engineered carbohydrate-based materials for biomedical applications: polymers, surfaces, dendrimers, nanoparticles, and hydrogels* / Ed. R. Narain. New Jersey: Wiley, 2011. P. 213–250.
2. *Федотчева Т.А., Оленин А.Ю., Старостин К.М. и др.* Перспективы применения наночастиц золота, серебра и оксида железа для повышения эффективности химиотерапии опухолевых новообразований // *Хим.-фарм. журн.* 2015. Т. 49. № 4. С. 11–22. [*Fedotcheva T.A., Starostin K.M., Shimanovskii N.L.* Prospects for Using Gold, Silver, and Iron Oxide Nanoparticles for Increasing the Efficacy of Chemotherapy // *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2015. V. 49. № 4. S. 220–230. (In Russian)] <https://doi.org/10.1007/s11094-015-1260-6>
3. *Bhatarai J.K., Neupane D., Mikhaylov V. et al.* Self-assembled monolayers of carbohydrate derivatives on gold surfaces. Chapt. 4 // *Carbohydrate* / Ed. M. Caliskan, I.H. Kavakli, G.C. Oz. InTech Publisher. 2017. P. 63–97. <https://doi.org/10.5772/66194>
4. *Haume K., Rosa S., Grellet S. et al.* Gold nanoparticles for cancer radiotherapy: a review // *Cancer Nano.* 2016. V. 7/8. P. e1–20. <https://doi.org/10.1186/s12645-016-0021-x>
5. *Yang C., Bromma K., Di Ciano-Oliveira C. et al.* Gold nanoparticle mediated combined cancer therapy // *Cancer Nano.* 2018. V. 9/4. P. e1–14. <https://doi.org/10.1186/s12645-018-0039-3>
6. *Johnke R.M., Sattler J.A., Allison R.R.* Radioprotective agents for radiation therapy: future trends // *Future Oncol.* 2014. V. 10. № 15. P. 2345–2357. <https://doi.org/10.2217/fon.14.175>
7. *Ершов А.Ю., Васильева М.Ю., Лагода И.В. и др.* Продукты конденсации D-рибозы с тиолсодержащими гидразидами и гликонаночастицы золота на их основе // *Журн. общей химии.* 2018. Т. 88. № 1. С. 108–114. [*Ershov A.Y., Vasil'eva M.Y., Lagoda I.V. i dr.* Condensation Products of D-Ribose with Thiol-Containing Hydrazides and Gold Glyconanoparticles Thereof // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. V. 88. № 1. P. 103–108. (In Russian)] <https://doi.org/10.1134/S1070363218010164>
8. *Васильева М.Ю., Ершов А.Ю., Байгильдин В.А. и др.* Синтез гликонаночастиц серебра на основе 3-меркаптопропионилгидразонов моно- и дисахаридов // *Журн. общей химии.* 2018. Т. 88. № 1. С. 115–119. [*Vasil'eva M.Y., Ershov A.Y., Baigil'din V.A. i dr.* Synthesis of Silver Glyconanoparticles Based on 3-Thiopropionylhydrazones of Mono- and Disaccharides // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. V. 88. № 1. P. 109–113. (In Russian)] <https://doi.org/10.1134/S1070363218010176>
9. *Ершов А.Ю., Васильева М.Ю., Лагода И.В. и др.* Структура продуктов конденсации D-лактозы и D-мальтозы с тиолсодержащими гидразидами // *Журн. общей химии.* 2018. Т. 88. № 6. С. 1020–1026. [*Ershov A.Y., Vasil'eva M.Y., Lagoda I.V. i dr.* Structure of the Condensation Products of D-Lactose and D-Maltose with SH-Containing Carboxylic Acid Hydrazides // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. V. 88. № 6. P. 1199–1204. (In Russian)] <https://doi.org/10.1134/S1070363218060245>
10. *Васильева М.Ю., Ершов А.Ю., Байгильдин В.А. и др.* Получение гликонаночастиц золота на основе продуктов конденсации D-лактозы и D-мальтозы с тиолсодержащими гидразидами // *Журн. общей химии.* 2018. Т. 88. № 6. С. 1027–1032. [*Vasil'eva M.Y., Ershov A.Y., Baigil'din V.A. i dr.* Synthesis of Gold Glyconanoparticles Based on the Condensation Products of D-Lactose and D-Maltose with SH-Containing Hydrazides // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. V. 88. № 6. P. 1205–1209. (In Russian)] <https://doi.org/10.1134/S1070363218060257>
11. *Ершов А.Ю., Мартыненко А.А., Лагода И.В. и др.* Синтез 4-[ω-(меркаптоалкил)окси]бензоилгидразонов моно- и дисахаридов как потенциальных гликолигандов наночастиц благородных металлов // *Журн. общей химии.* 2019. Т. 89. № 2. С. 301–308. [*Ershov A.Y., Martynenkov A.A., Lagoda I.V. i dr.* Synthesis of 4-[ω-(Mercaptoalkyl)oxy]benzoylhydrazones of Mono- and Disaccharides as Potential Glycoligands of Noble Metal Nanoparticles // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. V. 89. № 2. P. 292–299. (In Russian)] <https://doi.org/10.1134/S1070363219020208>
12. *Ершов А.Ю., Васильева М.Ю., Левит М.Л. и др.* Синтез гликонаночастиц золота на основе тиолсодержащих ацилгидразонов D-гексоз и их модификация тиолированной поли(2-дезоксид-2-метакрилоламино-D-глюкозой) // *Журн. общей химии.* 2019. Т. 89. № 2. С. 309–318. [*Ershov A.Y., Vasil'eva M.Y., Levit i dr.* Synthesis of Gold Glyconanoparticles Based on Thiol-Containing D-Hexose Acylhydrazones and Their Modification by Thiolated Poly(2-deoxy-2-methacryloylamino-D-glucose) // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. V. 89. № 2. P. 300–308. (In Russian)] <https://doi.org/10.1134/S107036321902021X>
13. *Михайлов П.П., Коровкина Э.П.* Методические указания по доклиническому изучению радиопротекторных свойств фармакологических веществ // *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ* / Под ред. Р.У. Хабриева. 2-е изд. М.: Медицина, 2005. С. 724–429. [*Mikhailov P.P., Korovkina E.P.* Metodicheskie ukazaniya po doklinicheskomu izucheniyu radioprotekturnykh svoystv farmakologicheskikh veshchestv // *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv* / Pod red. R.U. Khabrieva. 2-e izd. M.: Meditsina; 2005. P. 724–429. (In Russian)]
14. Методические рекомендации по вопросам определения численности кровяных колониеобразу-

- ющих единиц (КОЕ) с помощью тестов экзогенных и эндогенных селезеночных колоний, Обнинск: МРНЦ РАМН, 1975. 11 с. [Metodicheskie rekomendatsii po voprosam opredeleniya chislennosti krovotvornykh kolonieobrazuyushchikh edinit (КОЕ) s pomoshch'yu testov ekzogennykh i endogennykh selezenochnykh kolonii. Obninsk: MRNC RAMN, 1975. 11 s. (In Russ.)]
15. *Березовская И.В.* Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения // Хим.-фарм. журн. 2003. Т. 37. № 3. С. 32–34. [*Berezovskaya I.V.* Klassifikatsiya khimicheskikh veshchestv po parametram ostroy toksichnosti pri parenteralnykh sposobakh vvedeniya // Khim.-farm. zhurn. 2003. T. 37. № 3. S. 32–34. (In Russian)]
 16. *Филимонова М.В., Филимонов А.С.* Современные проблемы и перспективы разработки и внедрения отечественных противолучевых лекарственных средств // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59. № 2. С. 127–131. [*Filimonova M.V., Filimonov A.S.* Sovremennyye problemy i perspektivy razrabotki i vnedreniya otechestvennykh protivoluchevykh lekarstvennykh sredstv // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 2019. T. 59. № 2. S. 127–131 (In Russian)]
 17. *Singh V.K., Newman V.L., Romaine P.L. et al.* Radiation countermeasure agents: an update (2011–2014) // Expert. Opin. Ther. Pat. 2014. V. 24. № 11. P. 1229–1255.
 18. *Potučková E., Hrušková K., Bureš J. et al.* Structure-activity relationships of novel salicylaldehyde isonicotinoyl hydrazone (SIH) analogs: iron chelation, anti-oxidant and cytotoxic properties // PLoS One. 2014. V. 9. Iss 11. P. e112059. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112059>
 19. *Ponka P., Borova J., Neuwirt J. et al.* Mobilization of iron from reticulocytes. Identification of pyridoxal isonicotinoyl hydrazone as a new iron chelating agent // FEBS Lett. 1997. V. 97. № 2. P. 317–321. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(79\)80111-8](https://doi.org/10.1016/0014-5793(79)80111-8)
 20. *Caro A.A., Commissariat A., Dunn C. et al.* Prooxidant and antioxidant properties of salicylaldehyde isonicotinoyl hydrazone iron chelators in HepG2 cells // Biochim. Biophys. Acta. 2015. V. 1850. № 11. P. 2256–2264. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2015.08.005>
 21. *Charkoudian L.K., Pham D.M., Franz K.J.* A pro-chelator triggered by hydrogen peroxide inhibits iron-promoted hydroxyl radical formation // J. Am. Chem. Soc. 2006. V. 128. № 38. P. 12424–12425. <https://doi.org/10.1021/ja064806w>
 22. *Владимиров В.Г., Красильников И.И., Арапов О.В.* Радиопротекторы: структура и функция. Киев: Наукова думка, 1989. 264 с. [*Vladimirov V.G., Krasil'nikov I.I., Arapov O.V.* Radioprotektory: struktura i funktsiya. Kiev: Naukova dumka, 1989. 264 s. (In Russian)]

Investigation of Radioprotective Efficiency of the Condensation Products of Thiol-containing Hydrazides with Mono- and Disaccharides

**I. V. Lagoda^{a,#}, E. A. Yakunchikova^a, I. S. Drachyov^a, A. N. Grebenyuk^b, A. A. Martynenkov^c,
L. Yu. Kuleshova^d, M. A. Kopanitsa^d, and A. Yu. Ershov^c**

^a*State Research Testing Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia*

^b*Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia*

^c*Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia*

^d*Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia*

[#]*E-mail: lagoda@mail.ru*

The radioprotective activity of the sugar-containing compounds (aldose mercaptoacylhydrazones) based on condensation products of thioglycolic (TGH) and thiosalicylic (TSH) acids hydrazides with the series of natural aldoses: D-glucose (Glc), D-galactose (Gal), D-lactose (Lac) and D-maltose (Mal), was experimentally studied in mice. It was shown that application of Glc-TGH and Mal-TSH improved survival of lethally irradiated animals by 25 and 40% upon administration 1 and 24 h before irradiation respectively. It is supposed that defense of the animals' stem hemopoietic cells plays the critical role in the drugs' antiradiation activity.

Keywords: ionizing radiation, thiol-containing mono- and disaccharides, precious metals' nanoparticles glycoligands, radioprotective action