

МОДИФИКАЦИЯ РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ

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

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОТИВОЛУЧЕВОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ β -ЭСТРАДИОЛА, ИНДОМЕТОФЕНА И ПРЕПАРАТА ВР-С2

© 2020 г. В. Н. Быков^{1,3}, И. С. Драчёв², А. В. Панченко^{3,*}, Е. И. Федорос^{3,4}, С. Е. Пигарев⁴

¹ Московский физико-технический институт (государственный университет), Долгопрудный, Россия

² Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины
Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ООО “Меабко”, Копенгаген, Дания

*E-mail: ando.pan@gmail.com

Поступила в редакцию 16.08.2018 г.

После доработки 14.05.2019 г.

Принята к публикации 12.02.2020 г.

В опытах на мышах проведена оценка защитного действия β -эстрадиола, индометопфена, препарата ВР-С2 при остром общем воздействии γ -излучения в различных поглощенных дозах. Изучали 30-суточную выживаемость, динамику массы тела, состояние кроветворения облученных животных. Установлено, что изученные вещества защищают животных от лучевой гибели в диапазоне доз 4–7 Гр (мощность дозы 1,1 Гр/мин). Значение величин фактора изменения дозы составили: для β -эстрадиола – 1,19, для индометопфена – 1,22 и для ВР-С2 – 1,22. Выявленный защитный эффект может быть связан с восстановлением костномозгового и внекостномозгового кроветворения, а для ВР-С2 – еще и с антиоксидантной активностью.

Ключевые слова: ионизирующие излучения, острая лучевая болезнь, радиопротекторы, защитное действие, β -эстрадиол, индометопфен, препарат ВР-С2

DOI: 10.31857/S0869803120040050

В настоящее время эффекты противолучевых средств, проявляющих защитное действие при применении до воздействия ионизирующих излучений и в ранний постлучевой период, связывают с ускорением пострadiационной репарации нелетальных повреждений пораженных клеток (прежде всего, гемопoэтических), обусловленной активацией провоспалительных сигнальных путей и усилением секреции ростовых факторов [1, 2]. Такими свойствами обладают вакцины, полисахариды, антиоксиданты, гормоны и другие препараты [3, 4]. Однако сравнительной оценке их противолучевой активности не уделяется достаточного внимания.

В настоящей работе проведено сравнительное изучение защитного действия β -эстрадиола, индометопфена и препарата ВР-С2 при остром лучевом воздействии. β -эстрадиол относится к группе женских половых гормонов, препараты на основе которых обладают выраженным противолучевым действием при введении до и после облучения [5–7]. Индометопфен – синтетический нестероидный антиэстроген из группы тамоксифена, разработанный в ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, об-

ладающий радиомитигирующим действием [8, 9]. Как для β -эстрадиола, так и для индометопфена была доказана противолучевая активность при однократном введении [8, 10]. Препарат ВР-С2 принадлежит к металлсодержащим комплексам и представляет собой полифенольное полимерное производное лигнина с молибдатом аммония [11], его противолучевое действие при многократном введении было показано в ряде работ [12, 13]. Препарат обладает антиоксидантными свойствами, а его полифенольный компонент демонстрирует слабую аффинность к эстрогеновым рецепторам клетки [14].

Интерес представляет эффективность указанных средств при многократном введении до и после острого облучения, поскольку продолжительность лечения может определять не только исход острого радиационного поражения, но и снижать риск развития отсроченных эффектов острого радиационного воздействия (лучевые дерматиты, фиброз легких, пневмонит и др.) [15].

Цель настоящего исследования состояла в сравнительной оценке противолучевой активности β -эстрадиола, индометопфена и ВР-С2 при

Таблица 1. Влияние β -эстрадиола, индометопфена и ВР-С2 на выживаемость мышей после острого облучения (срок наблюдения 30 сут)**Table 1.** The effect of β -estradiol, indometophen and ВР-С2 on the survival of mice after acute radiation exposure (30 days observation period)

Доза облучения, Гр	Группа	Число выживших/общее число животных в группе	Вероятность ошибки различий с группой контроля по 2-стороннему критерию Фишера
3	Контроль	12/12	–
	β -эстрадиол	12/12	>0.9999
	Индометопфен	12/12	>0.9999
	ВР-С2	12/12	>0.9999
4	Контроль	18/24	–
	β -эстрадиол	22/24	0.2448
	Индометопфен	24/24	0.0219
	ВР-С2	23/24	0.0971
5	Контроль	13/24	–
	β -эстрадиол	20/24	0.0599
	Индометопфен	22/24	0.0078
	ВР-С2	21/24	0.0243
6	Контроль	6/24	–
	β -эстрадиол	14/24	0.0392
	Индометопфен	12/24	0.1351
	ВР-С2	16/24	0.0084
7	Контроль	0/24	–
	β -эстрадиол	2/24	0.4894
	Индометопфен	0/24	>0.9999
	ВР-С2	2/24	0.4894

многократном введении и изучении их влияния на гемопозитическую систему облученных животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Экспериментальные исследования выполнены на беспородных мышках-самцах (питомник лабораторных животных “Рапполово”). Перед началом экспериментов животные проходили двухнедельный карантин. Исследования проведены согласно существующим правилам работ с использованием экспериментальных животных и Европейской конвенции по их защите. В работе применяли радиобиологические и гематологические методы исследования, а также приемы оценки объективного состояния.

Животных подвергали общему, относительно равномерному воздействию γ -излучения в различных дозах на установке ИГУР-1, снаряженной радионуклидом ^{137}Cs (мощность дозы 1,1 Гр/мин).

Определение 30-суточной выживаемости выполнено на 432 животных, разделенных на 20 групп (15 – опытных и 5 – контрольных, табл. 1), которых облучали в дозах 3, 4, 5, 6 и 7 Гр. В течение 30 сут после радиационного воздействия еже-

дневно учитывали количество павших и оставшихся в живых животных. Рассчитывали 30-суточную выживаемость, $\text{ЛД}_{50/30}$, $\text{ЛД}_{16/30}$ и $\text{ЛД}_{84/30}$ методом пробит-анализа по Финни, определяли величину фактора изменения дозы (ФИД).

Оценку влияния изучаемых соединений на гемопозз проводили на 48 мышках, облученных в дозе $\text{ЛД}_{50/30}$. На 9-е сутки после облучения определяли общую клеточность костного мозга в бедренной кости и подсчитывали количество эндогенных колониеобразующих единиц (КОЕс) в селезенке.

β -эстрадиол (“Sigma”, США) вводили внутримышечно в дозе 40 мг/кг за 5 сут, 1 сут, сразу после облучения и через 1 сут после облучения в виде суспензии с Твин-80. Индометопфен (ЦХЛС – ВНИХФИ, Россия) вводили перорально в дозе 30 мг/кг за 5 сут и 1 сут до облучения. ВР-С2 (ООО “Нобель”, Россия) вводили перорально в дозе 60 мг/кг 10-кратно с интервалом 48 ч (пять введений до облучения и пять введений после облучения). Выбранные дозы препаратов тестиروвали ранее при однократном введении животным, подвергнутым острому лучевому воздействию [7, 8, 10].

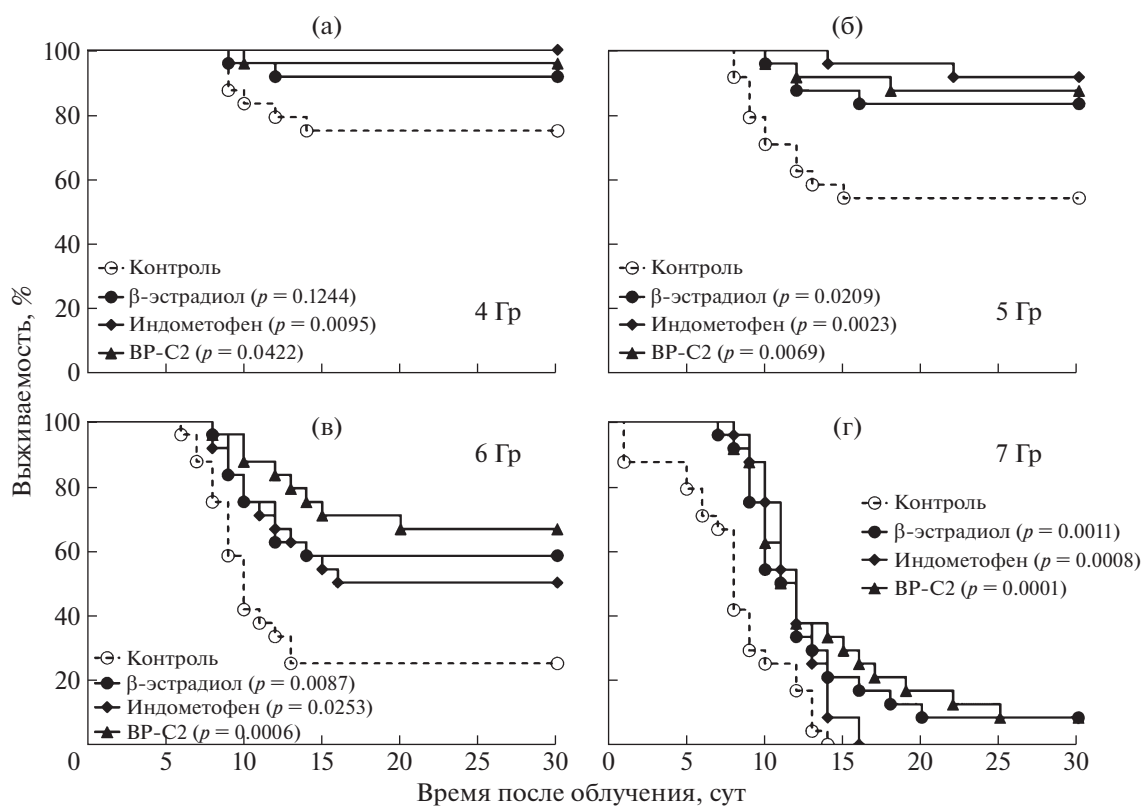


Рис. 1. Изменение графиков функции выживания мышей после острого облучения в дозах 4 Гр (а), 5 Гр (б), 6 Гр (в) и 7 Гр (г) под влиянием β -эстрадиола, индометопена и ВР-С2 (срок наблюдения 30 сут, $n = 24$). В скобках указана статистическая значимость различий с группой Контроль по Лог-ранг тесту.

Fig. 1. The survival graphs of mice after total body irradiation at dose of 4 Gy (a), 5 Gy (b), 6 Gy (c) and 7 Gy (d) and exposure to β -estradiol, indometophen and BP-C2 (30 days observation period, $n = 24$ in each group). In parentheses are given values of the statistical significance for the differences with the control group by the log-rank test.

Для исследования относительной антиоксидантной емкости ВР-С2 применяли железо-восстанавливающий тест [16]. Антиоксидантную емкость рассчитывали как отношение количества окрашенного комплекса Fe^{2+} с 2,2-дипиридиллом в пробе с добавлением ВР-С2 к его содержанию в пробе со стандартными веществами: аскорбиновой кислотой и дигидрокверцетином.

Полученные данные подвергали статистической обработке. Для графического отображения функций выживаемости применяли кривые Каплана–Майера, сравнение проводили по Лог-ранг тесту, а для низшей дозы – по тесту Кокса–Мантла. Для анализа различий 30-суточной выживаемости между группами применяли точный двухсторонний критерий Фишера. В остальных случаях для сравнения различий с группой контроля применяли критерий Манна–Уитни. Вероятность $p < 0.05$ считали достаточной для вывода о статистической значимости различий полученных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительную оценку радиозащитной эффективности веществ проводили по критерию 30-суточной выживаемости (табл. 1) и на основании анализа кривых дожития (рис. 1).

Количество животных, выживших через 30 сут после острого облучения в дозе 5 Гр, было статистически значимо выше после введения всех исследуемых соединений по сравнению с контролем. Для ВР-С2 и для β -эстрадиола показатель 30-суточной выживаемости был достоверно выше, чем в контроле и после острого облучения животных в дозе 6 Гр (табл. 1). Кривые дожития (рис. 1) статистически значимо отличались от контрольной группы после облучения животных в дозе 4 Гр для индометопена и ВР-С2, в дозе 5 Гр – для β -эстрадиола и индометопена, а после облучения в дозах 6 и 7 Гр – для всех групп животных, получавших противолучевые препараты.

Расчетное значение $\text{LD}_{50/30}$ (табл. 2) для мышей контрольной группы составило $4,91 \pm 0,18$ Гр, расчетные значения $\text{LD}_{50/30}$ при введении β -эстрадиола, индометопена и ВР-С2 – $5,82 \pm 0,19$ Гр,

Таблица 2. Величины ФИД и ЛД_{50/30}, ЛД_{16/30} и ЛД_{84/30} у мышей после острого облучения при введении β-эстрадиола, индометопфена и ВР-С2 (срок наблюдения 30 сут)

Table 2. The values of DRF (dose reduction factor) and LD_{50/30}, LD_{16/30} and LD_{84/30} in mice after acute total body irradiation with the administration of β-estradiol, indometophen and ВР-С2 (30 days observation period)

Группа	ЛД _{50/30}	Стандартная ошибка ЛД _{50/30}	Нижняя граница ЛД _{50/30}	Верхняя граница ЛД _{50/30}	ЛД _{16/30}	ЛД _{84/30}
Контроль	4.91	0.18	4.56	5.25	3.93	6.14
β-эстрадиол (40 мг/кг ×4)	5.82	0.19	5.48	6.21	4.78	7.10
		ФИД = 1.19			ФИД = 1.22	ФИД = 1.16
Индометопфен (30 мг/кг ×2)	5.99	0.26	5.68	6.73	5.27	6.82
		ФИД = 1.22			ФИД = 1.34	ФИД = 1.11
ВР-С2 (60 мг/кг ×10)	6.00	0.17	5.68	6.36	5.07	7.10
		ФИД = 1.22			ФИД = 1.29	ФИД = 1.16

Таблица 3. Влияние β-эстрадиола, индометопфена и ВР-С2 на динамику массы тела мышей, облученных в различных дозах (среднее значение ± стандартное отклонение, n = 12)

Table 3. The effect of β-estradiol, indometophen and ВР-С2 on the dynamics of body weight of mice after acute total body irradiation at various doses (mean ± standard deviation, n = 12 in each group)

Доза облучения, Гр	Группа	Масса животных (г) на срок наблюдения (сут)				
		до облучения	2	4	6	8
4	Контроль	20.9 ± 1.04	20.2 ± 1.04	19.7 ± 1.39	19.3 ± 1.39	18.3 ± 2.08
	β-эстрадиол	21.5 ± 1.04	19.5 ± 1.39	19.5 ± 1.39	19.5 ± 1.04	18.1 ± 2.08
	Индометопфен	21.4 ± 0.69	20.0 ± 1.39	18.9 ± 0.69	19.7 ± 1.04	19.1 ± 2.08
	ВР-С2	20.6 ± 1.04	20.1 ± 1.39	20.0 ± 1.04	19.6 ± 1.04	18.4 ± 2.08
5	Контроль	21.0 ± 1.04	19.5 ± 2.42	18.0 ± 1.04	16.8 ± 0.69	16.8 ± 1.73
	β-эстрадиол	20.9 ± 1.04	19.9 ± 2.42	18.7 ± 1.04	17.6 ± 0.69	17.4 ± 1.39
	Индометопфен	20.9 ± 0.69	21.3 ± 1.39	19.0 ± 1.04	17.9 ± 1.04	17.8 ± 1.39
	ВР-С2	20.9 ± 1.04	19.8 ± 1.73	19.2 ± 0.69	17.8 ± 0.69	17.2 ± 1.39
6	Контроль	21.1 ± 0.69	18.0 ± 1.04	16.0 ± 1.04	15.0 ± 0.69	13.8 ± 1.73
	β-эстрадиол	21.1 ± 0.69	17.7 ± 1.04	15.9 ± 1.04	15.7 ± 0.69	15.0 ± 1.73
	Индометопфен	21.2 ± 1.04	18.3 ± 0.69	17.4 ± 1.04	15.2 ± 1.04	15.1 ± 1.39*
	ВР-С2	21.0 ± 1.04	18.1 ± 0.69	16.7 ± 1.39	15.3 ± 1.04	14.4 ± 1.04
7	Контроль	20.4 ± 0.69	17.3 ± 1.04	14.1 ± 1.73	12.7 ± 1.04	11.8 ± 2.08
	β-эстрадиол	21.0 ± 0.69	17.2 ± 1.39	14.3 ± 1.73	12.7 ± 0.69	12.2 ± 1.73
	Индометопфен	20.9 ± 1.04	17.4 ± 1.04	14.2 ± 1.73	13.5 ± 1.04	11.5 ± 2.08
	ВР-С2	20.7 ± 1.04	17.7 ± 1.39	14.6 ± 1.73	13.1 ± 0.69	12.4 ± 2.42

* p < 0.05 по сравнению с контрольной группой.

5,99 ± 0,26 Гр и 6,00 ± 0,17 Гр соответственно. Показатель ФИД составил для β-эстрадиола – 1,19, для индометопфена – 1,22, для ВР-С2 – 1,22.

Масса тела мышей в раннем постлучевом периоде существенно снижалась в зависимости от дозы облучения и практически не зависела от применяемого противолучевого средства (табл. 3). Показатель средней массы тела был больше при сравнении с группой контроля у всех животных, которым проводили противолучевую терапию исследуемыми соединениями, хотя статистиче-

ски значимые различия наблюдали только в единичных случаях.

При изучении влияния препаратов на гемопоэз у облученных мышей выявлен ряд особенностей (табл. 4). На 9-е сутки после облучения контрольных животных в дозе 6 Гр количество миелокариоцитов костного мозга снижалось в 7,4 раза и составляло 3,3 × 10⁶/бедро. У облученных мышей, которым вводили изучаемые вещества, количество миелокариоцитов костного мозга

уменьшалось в меньшей степени – в 4,6, 5,4 и 5,7 раза для β -эстрадиола, индометопфена и ВР-С2 соответственно. Следует отметить, что количество миелокариоцитов у мышей, которым вводили β -эстрадиол, было выше, чем после применения ВР-С2 и индометопфена.

В группе контроля среднее количество эндогенных КОЕс на 9-е сутки после облучения животных в дозе 6 Гр составило $5,0 \pm 3,46$ единиц. После введения изучаемых препаратов этот показатель увеличился в 1,8–2,2 раза. Индометопфен и β -эстрадиол способствовали росту эндогенных колоний на селезенке в большей степени, чем ВР-С2.

При изучении антиоксидантной активности ВР-С2 было показано, что относительная антиокислительная емкость ВР-С2 сравнима с аскорбиновой кислотой и дигидрохверцетином при эквивалентных концентрациях растворов и составляет 0,99 и 0,91 соответственно, но уступает им при пересчете на массовую концентрацию. Так, 1 г ВР-С2 по антиоксидантной активности в использованном тесте был эквивалентен 124 мг аскорбиновой кислоты или 199 мг дигидрохверцетина.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что профилактическое введение эстрогенов и их синтетических аналогов повышает радиорезистентность организма на срок 1–3 нед, причем ФИД препаратов у мышей может достигать 1,15–1,3 [5, 18]. Введение индометопфена в дозах 15 и 30 мг/кг через 30 мин – 3 сут после воздействия γ -излучения в дозах ЛД_{90/30} и ЛД_{60/30} способствовало увеличению выживаемости мышей на 40–60% [8]. Считается, что механизм радиозащитного действия эстрогенов связан с перестройкой гемопоэза и более полным восстановлением системы кроветворения после воздействия радиации [8, 9, 18].

Вопрос о влиянии полифенольных соединений на гемопоэз в облученном организме изучен в меньшей степени. В качестве одного из возможных механизмов защитного действия называется антирадикальная активность [19]. Введение металлокомплексов способствует репарации повреждений, вызванных ионизирующими излучениями, и активирует синтез ДНК и РНК, в том числе в гемопоэтических клетках [20–22].

Проведенные исследования показали, что величина ФИД для всех изученных веществ близка к 1,2. При облучении в дозе 6 Гр выявлено более выраженное влияние ВР-С2 на показатели 30-суточной выживаемости, что проявилось в статистически значимом увеличении количества выживших животных и смещением кривой дожития вправо по сравнению с группой контроля и другими экспериментальными группами.

Таблица 4. Влияние β -эстрадиола, индометопфена и ВР-С2 на показатели кроветворения у мышей на 9-е сутки после воздействия γ -излучения в дозе 6 Гр (среднее значение \pm стандартное отклонение, $n = 12$ в каждой группе)

Table 4. The effect of β -estradiol, indometophen and ВР-С2 on hematopoiesis in mice by the ninth day after exposure to γ -radiation at a dose of 6 Gy (mean \pm standard deviation, $n = 12$ in each group)

Группа	Количество миелокариоцитов, $\times 10^6$ /бедро	Количество КОЕс, абс. ед./селезенку
Контроль	3.3 ± 0.8	5.0 ± 3.46
β -эстрадиол	$5.3 \pm 0.7^*$	$11.0 \pm 6.93^*$
Индометопфен	$4.5 \pm 0.6^*$	$10.0 \pm 6.93^*$
ВР-С2	$4.3 \pm 0.6^*$	9.0 ± 6.93

Среднее количество миелокариоцитов у необлученных животных составляет $24.3 \pm 0.3 \times 10^6$ /бедро.

* $p < 0.05$ по сравнению с контрольной группой.

Влияние препаратов на кроветворение различается. β -эстрадиол и индометопфен в большей степени способствовали увеличению количества миелокариоцитов в костном мозге, а также статистически значимо усиливали эндогенное колониобразование на селезенке.

Установлено, что ВР-С2 обладает антиоксидантными свойствами. По результатам определения относительной антиоксидантной емкости его активность несколько уступает аскорбиновой кислоте и дигидрохверцетину. Выявленный защитный эффект ВР-С2 может быть связан также с его антиоксидантной активностью.

В целом необходимо дальнейшее изучение препаратов для выявления новых механизмов их противолучевого действия.

ВЫВОДЫ

1. ФИД составляет для β -эстрадиола – 1,19, для индометопфена – 1,22 и для ВР-С2 – 1,22.

2. При облучении в дозе 5 Гр все изученные препараты способствовали статистически значимому увеличению выживаемости по сравнению с группой контроля, при облучении в дозе 6 Гр статистически значимое увеличение выживаемости по сравнению с группой контроля отмечали только после введения индометопфена и ВР-С2.

3. Относительная антиоксидантная емкость ВР-С2 выражена в меньшей степени, чем у аскорбиновой кислоты и дигидрохверцетина.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследования препарата ВР-С2 выполнены за счет гранта Российского научного фонда (проект № 16-15-00142).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *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. [*Vasin M.V.* Klassifikatsiya protivoluchevykh sredstv kak otrazhenie sovremennogo sostoyaniya i perspektivy razvitiya radiatsionnoi farmakologii // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 2013. V. 53. № 5. P. 459–467. (In Russian)]
2. *Гребенюк А.Н., Зацепин В.В., Назаров В.Б., Власенко Т.Н.* Современные возможности медикаментозной профилактики и ранней терапии радиационных поражений // Воен.-мед. журн. 2011. Т. 332. № 2. С. 13–17. [*Grebenyuk A.N., Zatsepin V.V., Nazarov V.B., Vlasenko T.N.* Sovremennye vozmozhnosti medikamentoznoi profilaktiki i rannei terapii radiatsionnykh porazhenii // Voенno-meditsinskii zhurnal. 2011. V. 332. № 2. P. 13–17. (In Russian)]
3. *Гребенюк А.Н., Леgezа В.И., Тарумов Р.А.* Радиомитигаторы: перспективы использования в системе медицинской противорадиационной защиты // Воен.-мед. журнал. 2014. Т. 335. № 6. С. 39–43. [*Grebenyuk A.N., Legezа V.I., Tarumov R.A.* Radiomitigatory: perspektivy ispol'zovaniya v sisteme meditsinskoй protivoradiatsionnoi zashchity // Voенno-meditsinskii zhurnal. 2014. V. 335. № 6. P. 39–43. (In Russian)]
4. *Singha V.K., Romaine P.L.P., Newman V.L., Seed T.M.* Medical countermeasures for unwanted CBRN exposures: part II radiological and nuclear threats with review of recent countermeasure patents // Expert. Opin. Therap. Patents. 2016. V. 26. № 12. P. 1399–1408.
5. *Шапиро Н.И., Нуждин Н.И., Кузин А.М.* Действие эстрогенных веществ на лучевую реакцию мышей. М.: Изд-во АН СССР, 1955. С. 16–32. [*Shapiro N.I., Nuzhdin N.I., Kuzin A.M.* Deistvie ehstrogennykh veshchestv na luchevuyu reaktsiyu myshel. M.: Izdatel'stvo AN SSSR, 1955. P. 16–32. (In Russian)]
6. *Сусликов В.Н.* О защитном действии диэтилстильбэстрола // Радиобиология. 1963. Т. 3. № 6. С. 880–890. [*Suslikov V.N.* O zashchitnom deistvii diehtilstil'behstrola // Radiobiologiya. 1963. V. 3. № 6. P. 880–890. (In Russian)]
7. *Быков В.Н., Гребенюк А.Н., Мясников В.А., Чепур С.В.* Влияние профилактического применения β-эстрадиола на выживаемость и костномозговое кроветворение облученных мышей // Воен.-мед. журн. 2017. Т. 338. № 11. С. 26–33. [*Bykov V.N., Grebenyuk A.N., Myasnikov V.A., Chepur S.V.* Vliyaniye profilakticheskogo primeneniya β-ehstradiola na vyzhivaemost' i kostnomozgovoye krovetvoreniye obluchennykh myshei // Voенno-meditsinskii zhurnal. 2017. V. 338. № 11. P. 26–33. (In Russian)]
8. *Шлякова Т.Г., Михайлов П.П.* Индометофен как средство лечения острой лучевой болезни // Радиационная биология. Радиоэкология. 2009. Т. 49. № 4. С. 438–443. [*Shlyakova T.G., Mikhailov P.P.* Indometofen kak sredstvo lecheniya ostroi luchevoi bolezni // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 2009. V. 49. № 4. P. 438–443. (In Russian)]
9. *Лебедев В.Г., Мороз Б.Б., Воронникова Т.В., Дешевой Ю.Б.* Изучение механизмов радиозащитного действия индометофена на кроветворные клетки-предшественники в длительных культурах костного мозга мышей // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т. 39. № 5. С. 528–533 [*Lebedev V.G., Moroz B.B., Vorotnikova T.V., Deshevoi Yu.B.* Izuchenie mekhanizmov radiozashchitnogo deistviya indometofena na krovetvornnye kletki-predshestvenniki v dlitel'nykh kulturakh kostnogo mozga myshei // Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 1999. V. 39. № 5. P. 528–533. (In Russian)]
10. *Мясников В.А., Тарумов Р.А.* Изучение эффективности в-эстрадиола, индометафена и генистеина в качестве радиопротекторов при остром облучении // Вестн. новых мед. технологий. 2012. Т. 19. № 2. С. 244–246. [*Myasnikov V.A., Tarumov R.A.* Izuchenie ehffektivnosti v-ehstradiola, indo-metafena i genisteina v kachestve radioprotektorov pri ostrom obluchenii // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. 2012. V. 19. № 2. P. 244–246. (In Russian)]
11. *Shipov V.P., Pigarev E.S., Fedoros E.I.* Benzene polycarboxylic acid compounds and their use as drug: Patent WO2013143549 (A1), 03 October, 2013.
12. *Bykov V.N., Drachev I.S., Kraev S.Y. et al.* Radioprotective and radiomitigative effects of BP-C2, a novel lignin-derived polyphenolic composition with ammonium molybdate, in two mouse strains exposed to total body irradiation // Int. J. Radiat. Biol. 2018. V. 94. № 2. P. 114–123.
13. *Панченко А.В., Федорос Е.И., Пигарев С.Е. и др.* Экспериментальное изучение радиозащитной эффективности комплекса полифенольного полимерного производного лигнина с молибдатом аммония – препарата ВР-С2 // Радиационная биология. Радиоэкология. 2017. Т. 57. № 5. С. 505–511. [*Panchenko A.V., Fedoros E.I., Pigarev S.E. i dr.* Ehksperimental'noe izuchenie radiozashchitnoy ehffektivnosti kompleksa polifenol'nogo polimernogo proizvodnogo lignina s molibdatom ammoniya – preparata ВР-С2 // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 2017. T. 57. № 5. P. 505–511. (In Russian)]
14. *Fedoros E.I., Orlov A.A., Zhrebker A. et al.* Novel water-soluble lignin derivative BP-Cx-1: identification of components and screening of potential targets in silico and in vitro // Oncotarget. 2018. V. 9. № 26. P. 18578–18593.
15. *Jackson I.L., Zodda A., Gurung G. et al.* BIO 300, a nanosuspension of genistein, mitigates pneumonitis/fibrosis following high-dose radiation exposure in the C57L/J murine model // Br. J. Pharmacol. 2017. V. 174. № 24. P. 4738–4750.
16. *Анисимович И.П., Дейнека В.И., Дейнека Л.А. и др.* Параметры антиоксидантной активности соединений: относительная антиоксидантная активность чая // Науч. вед. БелГУ. Сер. Естественные науки. 2010. Т. 9. № 11. С. 104–110. [*Anisimovich I.P., Deineka V.I., Deineka L.A. i dr.* Parametry antioksidantnoi aktivnosti soedinenii: otnositel'naya antioksidantnaya aktivnost' chaya // Nauch. ved. BelGU. Ser. Estestvennyye nauki. 2010. T. 9. № 11. S. 104–110. (In Russian)]

- dantnaya aktivnost' chaya // Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Estestvennyye nauki. 2010. V. 9. № 11. P. 104–110. (In Russian)]
17. Шапиро Н.И., Нуждин Н.И., Кузин А.М. Действие эстрогенных веществ на лучевую реакцию мышей. М.: Изд-во АН СССР, 1955. С. 16–32. [Shapiro N.I., Nuzhdin N.I., Kuzin A.M. Deistvie ehstrogennykh veshchestv na luchevuyu reaktsiyu mysheI. M.: Izdatel'stvo AN SSSR, 1955. P. 16–32. (In Russian)]
 18. Гребенюк А.Н., Мясников В.А., Зацепин В.В. и др. Сравнительное изучение эффективности гепарина, интерлейкина-1 β , β -эстрадиола и индометопфена в качестве радиопротекторов при остром облучении // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. 2011. Т. 4. № 36. С. 101–104. [Grebennyuk A.N., Myasnikov V.A., Zatsepin V.V. i dr. Sravnitel'noe izuchenie ehffektivnosti geparina, interleikina-1 β , β -estradiola i indometofena v kachestve radioprotektorov pri ostrom obluchenii // Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii. 2011. V. 4. № 36. P. 101–104. (In Russian)]
 19. Kuntić V.S., Stanković M.B., Vujić Z.B. et al. Radioprotectors – the evergreen topic // Chem. Biodivers. 2013. № 10. P. 1791–1803.
 20. Garofalo M.C., Ward A.A., Farese A.M. et al. A pilot study in rhesus macaques to assess the treatment efficacy of a small molecular weight catalytic metalloporphyrin antioxidant (AEOL 10150) in mitigating radiation induced lung damage // Health Phys. 2014. V. 106. № 1. P. 73–83.
 21. Kirkin A., Dzhandzhugazya K., Fang J. et al. A novel anticancer agent, benzene-poly-carboxylic acids complex with cis-diammineplatinum (II) dichloride, activates multiple immunologic mechanisms of an antitumor response // J. Clin. Oncol. 2013. № 31. P. 12024.
 22. Sevgi K., Tepe B., Sarikurkcü C. Antioxidant and DNA damage protection potentials of selected phenolic acids // Food Chem. Toxicol. 2015. № 77. P. 12–21.

Experimental Estimation of the Anti-radiation Efficiency of β -Estradiol, Indometophene and Composition BP-C2

V. N. Bykov^a, I. S. Drachev^b, A. V. Panchenko^{c,#}, E. I. Fedoros^{c,d}, and S. E. Pigarev^d

^a Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudnyi, Russia

^b State Scientific Research Testing Institute (for Military Medicine), St. Petersburg, Russia

^c N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint-Petersburg, Russia

^d MEABCO A/S, Copenhagen, Denmark

#E-mail: ando.pan@gmail.com

In experiments on mice, the protective effect of β -estradiol, indometophene, BP-C2 composition in acute radiation exposure was evaluated. We studied 30-day survival, body weight dynamics and condition of hematopoiesis of the irradiated animals. It was established that the studied substances protect the animals from irradiation induced death in the dose range of 4–7 Gy (dose rate 1.1 Gy/min). The values of the dose modification factor were: for the β -estradiol – 1.19; for the indometophene – 1.22; for the BP-C2 – 1.22. The revealed protective effect may be associated with the restoration of bone marrow and with extramedullary hematopoiesis, and for the BP-C2 – also with antioxidant activity.

Keywords: ionizing radiation, acute radiation syndrome, radioprotectors, protective action, β -estradiol, indometophene, composition BP-C2