

ОГРАНИЧЕНИЕ МУТАГЕНЕЗА МИЕЛОКАРИОЦИТОВ ПРИ ОСТРОМ ВНЕШНЕМ ОБЛУЧЕНИИ КАК МЕХАНИЗМ ЗАЩИТНОГО ДЕЙСТВИЯ МИЛИАЦИНА ПРИ РАДИАЦИОННОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ

Сарычева Ю.А.¹, Токарева А.А.¹, Шехтман А.Г.¹, Панфилова Т.В.¹,
Пименова Ю.С.¹, Митрофанов Р.А.², Фролов Б.А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Оренбург, Россия

² ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», г. Оренбург, Россия

Резюме. На модели острого тотального рентгеновского облучения белых беспородных мышей-самцов изучено антимуtagenное действие растительного тритерпеноида милиацина для характеристики его защитных свойств при радиационной иммуносупрессии. Использованы различные дозы облучения (0,5; 1,0; 2,0; 4,0 Гр) для опытных (получавших милиацин) и контрольных (получавших растворитель для милиацина) животных. Милиацин вводился трехкратно, внутривентриально в разовой дозе 4,0 мг/кг с 24-часовыми интервалами между введениями, завершившимися за 1 сутки до облучения. Контрольные мыши получали растворитель по аналогичной схеме. В качестве тест-системы использовались миелокарициты, анализ которых проводился через 24 часа после облучения. Милиацин оказывал определенное защитное действие в виде ограничения постлучевой миелоабляции, снижения количества aberrантных клеток и общего числа aberrаций. Протективный эффект тритерпеноида находился в обратной зависимости от дозы облучения и был наиболее выражен при 0,5 Гр. Более высокие значения хроматидных aberrаций при дозах облучения: 1,0 и 2,0 Гр у животных опытной группы по сравнению с контрольной группой мышей могли быть обусловлены антиапоптотическим влиянием тритерпеноида, обеспечивающим большую выживаемость мутагенных клеток с грубыми повреждениями их генетического аппарата. Реализация милиацином защитного эффекта через 24 часа после лучевого воздействия свидетельствует о его влиянии на первичную радиационно-химическую стадию радиационного поражения. Предполагается, что механизм защитного действия тритерпеноида опосредован его ранее показанной антиоксидантной активностью, обусловленной способностью стабилизировать мембраны и нормализовывать экспрессию генов ферментов антиоксидантной защиты. Таким образом, проявление антимуtagenной активности милиацина при воздействии облучения является важной характеристикой его иммунопротекторного эффекта при радиационной иммуносупрессии. По способности ограничивать мутагенный эффект, милиацин может быть отнесен к слабым противолучевым антимутагенам с эффективностью защиты 20-40% в диапазоне доз 0,5-1,0 Гр.

Ключевые слова: миелокарициты, облучение, милиацин, антимуtagenная активность

Адрес для переписки:

Сарычева Юлия Александровна
ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
460000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., 7.
Тел.: 8 (922) 550-47-57.
E-mail: yuulsarycheva@mail.ru

Address for correspondence:

Sarycheva Yuliya A.
Orenburg State Medical University
460000, Russian Federation, Orenburg, Park ave., 7.
Phone: 7 (922) 550-47-57.
E-mail: yuulsarycheva@mail.ru

Образец цитирования:

Ю.А. Сарычева, А.А. Токарева, А.Г. Шехтман, Т.В. Панфилова, Ю.С. Пименова, Р.А. Митрофанов, Б.А. Фролов «Ограничение мутагенеза миелокарицитов при остром внешнем облучении как механизм защитного действия милиацина при радиационной иммуносупрессии» // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 3. С. 305-312. doi: 10.46235/1028-7221-1149-LMO
© Сарычева Ю.А. и соавт., 2022

For citation:

Yu.A. Sarycheva, A.A. Tokareva, A.G. Shekhtman, T.V. Panfilova, Yu.S. Pimenova, R.A. Mitrofanov, B.A. Frolov "Limited mutagenesis of myelokaryocytes following acute external irradiation as a protective mechanism of miliacin in radiation-induced immunosuppression", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 3, pp. 305-312. doi: 10.46235/1028-7221-1149-LMO
DOI: 10.46235/1028-7221-1149-LMO

LIMITED MUTAGENESIS OF MYELOKARYOCYTES FOLLOWING ACUTE EXTERNAL IRRADIATION AS A PROTECTIVE MECHANISM OF MILIACIN IN RADIATION-INDUCED IMMUNOSUPPRESSION

Sarycheva Yu.A.^a, Tokareva A.A.^a, Shekhtman A.G.^a, Panfilova T.V.^a, Pimenova Yu.S.^a, Mitrofanov R.A.^b, Frolov B.A.^a

^a Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

^b Orenburg Regional Center of Clinical Oncology, Orenburg, Russian Federation

Abstract. Antimutagenic effect of the plant triterpenoid miliacin was studied, in order to characterize its protective properties in a model of acute irradiation immunosuppression using outbred male mice. Ionizing irradiation at different doses (0.5; 1.0; 2.0; 4.0 Gy) was used for experimental (miliacin-treated), and control animals that received the miliacin solvent. Miliacin was administered three times intraperitoneally at a single dose of 4.0 mg/kg with 24-hour intervals between injections. The last dose was applied 1 day before irradiation. Myelokaryocytes served as test objects, the analysis of which was carried out 24 hours after irradiation. Miliacin had a certain protective effect by limiting the post-radiation myeloablation, reducing the number of aberrant cells and the total number of aberrations. Protective effect of triterpenoids showed inverse relation to the radiation dose, being most pronounced at the dose of 0.5 Gy. Higher values of chromatid aberrations at radiation doses of 1.0 and 2.0 Gy in animals from the experimental group *versus* control mice, probably, due to anti-apoptotic effect of the triterpenoid, thus ensuring higher survival rates of mutated cells with severe damage to their genome. The protective effect of miliacin at 24 hours after radiation exposure may indicate its effect on the primary radiochemical stage of radiation injury. It is suggested that the mechanism of protective action of triterpenoid is mediated by its previously shown antioxidant activity, due to its ability to stabilize membranes and normalize expression of genes encoding antioxidant protection enzymes. Thus, the antimutagenic activity of miliacin after irradiation is an important characteristic of its immunoprotective effect during the radiation-induced immunosuppression. With respect to its ability to limit the mutagenic effect, miliacin may be classified as a weak radioprotective antimutagen with a protection efficiency of 20-40% at the dose range of 0.5 to 1.0 Gray.

Keywords: myelokaryocytes, irradiation, miliacin, antimutagenic activity

Введение

Ограничение повреждений генетического аппарата кроветворных клеток под действием факторов среды является приоритетным подходом к предупреждению вторичных иммунодефицитов и связанных с ними осложнений. Поскольку одним из существенных механизмов таких повреждений служит лучевое воздействие, разработка и скрининг противолучевых средств представляются актуальной задачей [6]. Известно, что эффективность этих средств определяется их способностью к блокаде оксидативного стресса и к активации кроветворения [10], т. е. к проявлению оксидомодуляторной и цитомодуляторной активности [7]. В значительной степени такому требованию соответствуют тритерпеноиды – представители изопреноидных соединений,

обладающие широким спектром биологического действия и практически отсутствием побочных эффектов.

К настоящему времени показано защитное влияние синтетических (CDDO-Me и RTA-408) тритерпеноидов при радиационном поражении мышей, проявляющееся ускоренным восстановлением костномозговых клеток после миелоабляции и снижением гибели тотально облученных животных [13, 14]. Сигнальный путь, опосредующий эти эффекты, связывается с активацией Nrf-2 (Nuclear factor erythroid-2-related factor-2) – фактора транскрипции, индуцирующего механизмы репарации ДНК, антиоксидантной защиты и устойчивости к апоптозу. Обсуждается возможность включения и других сигнальных путей, включая сверхэкспрессию Noth-сигнала, поддерживающего баланс между дифференци-

ровкой и пролиферацией стволовых клеток и их потомков, а также индукцию энхансерсвязывающего белка ССАТ/enhancer-binding protein С, критичного для гранулоцитарной дифференцировки предшественников миелопоэза.

К числу разрабатываемых иммуномодуляторов относится милиацин (3-β-метокси-Δ18-олеанен), для которого в ранее выполненном исследовании был установлен относительно слабый антимуtagenный эффект в условиях его применения до воздействия ионизирующего излучения в дозе 4,0 Гр [8]. Учитывая, что эффективность антимутагена во многом определяется частотой индуцированных aberrаций [9], представляет интерес определение протективной активности тритерпеноида при разной интенсивности мутагенеза.

Целью работы является оценка антимуtagenной активности милиацина при использовании различных доз ионизирующего излучения.

Материалы и методы

Исследования выполнены на 56 особях беспородных мышей-самцов массой 20,0-22,0 г. Тотальное облучение животных проводили на установке «Рентген ТА 150/10» при напряжении 150 кВ, токе на трубке 5 мА, фильтре 0,5 Cu + 1,0Al, тубус прямоугольный 90 × 40 мм, КФР 300 мм. Мощность рентгеновского облучения – 1,43 Гр/100 сек., дозы облучения – 0,5 (45 мониторинговых единиц); 1,0 (79 м/ед); 2,0 (140 м/ед); 4,0 (276 м/ед) Гр. В качестве радиопротектора использован милиацин, полученный из просяного масла и очищенный перекристаллизацией из хлороформа. Для каждой дозы облучения использовали две группы животных: опытную и контрольную. Мышам опытной группы милиацин вводился трехкратно, внутрибрюшинно в разовой дозе 4,0 мг/кг в объеме 0,5 мл, с суточными интервалами между введениями, завершавшимися за 24 часа до облучения. Контрольные животные в эти же сроки подвергались внутрибрюшинному введению растворителя для милиацина: твина 21 ($1,6 \times 10^{-7}$ моль/кг) по аналогичной схеме. Фоновой группой сравнения служили интактные мыши. Количество животных в контрольной и опытной группах составляло 6; в фоновой группе – 8.

Животных опытной и контрольной групп выводили из эксперимента через 24 часа после облучения. За 1 час до забоя для фиксации хромосом в метафазе мышам внутрибрюшинно вводился 0,04% раствор колхицина (0,1 мл/10,0 г веса). Суспензию клеток костного мозга (КМ) получали вымыванием из бедренных костей 0,56% раствором КСl с подсчетом количества миелокариоцитов, изготовлением препаратов и их окраши-

ванием красителем Гимза. Анализ хромосомных нарушений выполняли методом световой микроскопии (10 × 10), исследуя клетки округлой формы с видимым разбросом хромосом и модульным числом 40. В каждом препарате подсчитывали 100 метафазных пластинок (МП), определяли относительное количество метафазных пластинок с aberrациями, общее число aberrаций, количество aberrаций на одну aberrантную пластинку, содержание хромосомных и хроматидных aberrаций. Уровень статистической значимости различий определяли непрямым дисперсионным анализом по критерию Краскела–Уоллиса и выражали в виде $Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что содержание миелокариоцитов в бедренной кости у интактных животных находилось в пределах $16,6 \times 10^6$ клеток, что соответствует ранее полученным данным [1]. Эти же мыши характеризовались незначительным относительным содержанием aberrантных клеток (0,22%) и количеством aberrаций – 0,45 на 100 метафазных пластинок. Как следует из таблицы 1, облучение мышей контрольной группы сопровождалось снижением количества миелокариоцитов, интенсивность которого зависела от дозы облучения, составляя по отношению к показателю интактных животных, соответственно: 62,6% (0,5 Гр); 56,02% (1,0 Гр); 51,08% (2,0 Гр); 46,9% (4,0 Гр). На фоне падения общего пула клеток костного мозга отмечался рост содержания метафазных пластинок с aberrациями, а также количества самих aberrаций. Эти сдвиги также были пропорциональны дозе облучения с минимальными значениями соответственно: 54,0% (51,0÷57,0%) и 86,0 (82,0÷88,0) при 0,5 Гр и максимальными значениями: 95,0% (94,0÷96,0%) и 349,0 (341,0÷379,0) при 4,0 Гр. При этом рост числа aberrаций определялся не только увеличением количества aberrантных клеток, но и возрастанием числа самих aberrаций в одной aberrантной клетке с 1,6 (1,6÷1,8) при дозе облучения 0,5 Гр до 3,7 (3,6÷3,9) при дозе 4,0 Гр.

Предварительное введение милиацина не отменяло радиационно-индуцированной убыли миелокариоцитов, роста числа aberrантных пластинок и общего количества самих aberrаций. Сохранялась и динамика этих сдвигов, характеризовавшаяся прямой зависимостью от дозы облучения. Однако выраженность изменений данных параметров была значительно меньшей, чем у животных контрольной группы, составляя 40,0% (39,0÷41,0%) для относительного числа aberrантных клеток и 56,0 (53,0÷60,0) для обще-

ТАБЛИЦА 1. ВЛИЯНИЕ МИЛИАЦИНА НА МУТАГЕНЕЗ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА МЫШЕЙ, ИНДУЦИРОВАННОГО РАЗЛИЧНЫМИ ДОЗАМИ РЕНТГЕНОВСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. EFFECT OF MILIACIN ON THE MUTAGENESIS OF MOUSE BONE MARROW CELLS INDUCED BY VARIOUS DOSES OF X-RAY IRRADIATION Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Исследуемые параметры Investigated parameters	Группы животных Group name			
	0,5 Гр 0,5 Gy		1,0 Гр 1,0 Gy	
	контроль control	опыт experience	контроль control	опыт experience
Количество клеток КМ, 10 ⁶ Number of red bone cells, 10 ⁶	10,4 10,0-10,6	12,0* 11,4-12,6	9,3 9,2-9,4	10,2* 9,8-10,4
% метафазных пластинок с абберациями % of metaphase plates with aberrations	54,0 51,0-57,0	40,0* 39,0-41,0	65,5 65,0-67,0	52,5* 51,0-53,0
Общее число аббераций Total number of aberrations	86,0 82,0-88,0	56,0* 53,0-60,0	107,0 103,0-120,0	85,5* 82,0-87,0
Количество аббераций в 1 абберантной клетке Number of aberrations in 1 aberrant cell	1,6 1,4-1,7	1,4 1,4-1,5	1,6 1,6-1,8	1,6 1,6-1,7
Абберации хромосомного типа (%) Chromosomal aberrations (%)	73,0 69,4-75,8	87,4* 83,3-88,9	27,3 25,0-30,5	12,9* 10,6-15,1
Абберации хроматидного типа (%) Chromatid aberrations (%)	27,0 24,2-30,6	12,6* 11,1-16,7	72,7 69,5-75,0	87,1* 84,9-87,4
	2,0 Гр 2,0 Gy		4,0 Гр 4,0 Gy	
	контроль control	опыт experience	контроль control	опыт experience
Количество клеток КМ, 10 ⁶ Number of red bone cells, 10 ⁶	8,6 8,4-8,8	9,3* 8,9-9,6	7,8 6,9-8,0	8,3* 7,9-8,5
% метафазных пластинок с абберациями % of metaphase plates with aberrations	76,5 76,0-77,0	63,5* 62,0-65,0	95,0 94,0-96,0	83,0* 80,0-85,0
Общее число аббераций Total number of aberrations	179,5 169,0-182,0	140,5* 138,0-142,0	349,0 341,0-379,0	293,0* 285,0-295,0
Количество аббераций в 1 абберантной клетке Number of aberrations in 1 aberrant cell	2,4 2,2-2,4	2,2 2,2-2,3	3,7 3,6-3,9	3,5 3,4-3,7
Абберации хромосомного типа (%) Chromosomal aberrations (%)	23,6 20,7-26,0	14,7* 12,7-18,5	4,8 4,3-4,9	2,8 1,7-4,4
Абберации хроматидного типа (%) Chromatid aberrations (%)	76,4 74,0-79,3	85,3* 81,5-87,3	95,2 95,1-95,7	97,2 92,3-98,7

Примечание. * – p < 0,05.

Note. *, p < 0.05.

го количества aberrаций при дозе 0,5 Гр и 83,0% (80,0÷85,0%) и 293,0 (285,0÷295,0) при дозе облучения 4,0 Гр. Это обстоятельство свидетельствовало о протективном действии тритерпеноида. Существенно, что эффективность такой протекции убывала по мере увеличения дозы облучения. Так, относительное превышение количества миелокариоцитов в опытной группе животных по сравнению с контрольной составило: 15,4%; 9,6%; 8,1%; 6,4% при дозах облучения, соответственно, 0,5; 1,0; 2,0; 4,0 Гр. Аналогичный характер изменений соотношения показателей опыт/контроль зарегистрирован и для относительного содержания aberrантных клеток, количество которых у мышей опытных групп, по отношению к контролю, при данных дозах облучения было снижено на: 26,0%; 19,1%; 17,01%; и 12,7%. Для показателя общего числа aberrаций уровень защиты при этих же дозах составил: 34,9%; 20,1%; 21,8% и 16%. Обращает на себя внимание, что милиацин не оказывал влияния на показатель количества aberrаций в одной aberrантной клетке, который у мышей опытной группы не отличался от контрольных животных при всех дозах облучения.

Оценка распределения хромосомных и хроматидных aberrаций среди мышей контрольной и опытной групп показала, что при минимальной дозе облучения (0,5 Гр) в обеих группах доминировали aberrации хромосомного типа, составляя, соответственно, 73,0% (69,4÷75,8%) и 87,4% (83,3÷88,9%). Однако уже при дозе облучения 1,0 Гр регистрировалось преобладание aberrаций хроматидного типа, составившее 72,7% (69,5÷75,0%) в контроле и 87,1% (84,9÷87,4%) в опыте. При дозе 2,0 Гр эти показатели существенно не менялись, достигая максимальных значений при дозе облучения 4,0 Гр, когда относительное содержание aberrаций хроматидного типа в контрольной и опытной группах составило 95,2% (95,1÷95,7%) и 97,2% (92,3÷98,7%).

Обсуждая полученные результаты, важно отметить, что милиацин оказывал определенный защитный эффект в условиях радиационного воздействия, выразившийся в ограничении убыли миелокариоцитов, снижении содержания aberrантных клеток и общего числа aberrаций. Для всех указанных параметров выраженность защиты находилась в обратной зависимости от дозы облучения с максимальными различиями между опытной и контрольной группами при дозе 0,5 Гр и минимальными различиями при дозе 4,0 Гр.

Вместе с тем заключение о противолучевой активности милиацина находится в определенном противоречии с данными, характеризующими удельный вес хроматидных и хромосомных

aberrаций у исследуемых групп животных, в соответствии с которыми содержание хроматидных (более тяжелых) aberrаций при дозах облучения 1,0 Гр и 2,0 Гр в контрольной группе мышей было значительно меньшим, чем в опыте. Разрешение этого противоречия может основываться на представлении о защитном влиянии милиацина, реализуемом путем повышенной устойчивости клеток к апоптозу [4]. Очевидно, что при реализации антиапоптотического влияния тритерпеноида создаются условия для большей выживаемости мутагенных клеток, в том числе и с более грубыми (хроматидными) повреждениями их генетического аппарата, которые у контрольных мышей могли приводить к апоптотической гибели таких клеток и их последующей аутофагии [15].

То обстоятельство, что милиацин реализовывал защиту через 24 часа после лучевого воздействия, может свидетельствовать о его вмешательстве в первичную радиационно-химическую стадию радиационного поражения [11]. При этом механизм защитного действия, вероятнее всего, опосредовался антиоксидантной активностью тритерпеноидов [5], обусловленной его способностью стабилизировать мембраны [12] и нормализовать экспрессию гена глутатионпероксидазы [3]. Соответственно, исходя из бинарной классификации противолучевых средств [7], милиацин может быть отнесен к оксидомодуляторам. Однако не исключается и гибридный механизм его защитного влияния, включающий цитопротекторный эффект в виде повышения устойчивости кроветворных клеток к апоптозу и их способности к восстановлению при действии токсических факторов [1].

Таким образом, результаты работы расширяют представления об иммуномодуляторном действии милиацина [2], опосредуемом его защитным влиянием в отношении мутагенеза кроветворных клеток при экстремальных воздействиях.

Заключение

В целом, полученные данные позволяют заключить, что противолучевая активность милиацина в отношении миелокариоцитов может служить важным механизмом иммунопотективного действия тритерпеноида при радиационном поражении. Вместе с тем, по способности ограничивать мутагенный эффект лучевого воздействия, милиацин может быть отнесен к слабым противолучевым антимуагенам [9], эффективность защитного действия которого, оцениваемая по снижению частоты aberrаций, находилась в пределах 20-40% в диапазоне доз 0,5-1,0 Гр.

Список литературы / References

1. Железнова А.Д., Железнов Л.М., Штиль А.А., Фролов Б.А. Морфологические проявления защитного влияния милиацина в лимфоидных органах при воздействии метотрексата // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2007. Т. 144, № 10. С. 458-463. [Zheleznova A.D., Zheleznov L.M., Shtil A.A., Frolov B.A. Morphological manifestations for the protective effect of miliacin in organs of immunogenesis after treatment with methotrexate. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2007, Vol. 144, no. 10, pp. 458-463. (In Russ.)]
2. Железнова А.Д., Панфилова Т.В., Смолягин А.И., Чайникова И.Н., Штиль А.А., Фролов Б.А. Влияние милиацина на дисфункцию иммунной системы у мышей при действии метотрексата // Иммунология, 2009. № 5. С. 298-302. [Zheleznova A.D., Panfilova T.V., Smolyagin A.I., Chainikova I.N., Shtil A.A., Frolov B.A. The influence of miliacin on dysfunction of the immune system during administration of methotrexate to mice. *Immunologiya = Immunology*, 2009, no. 5, pp. 298-302. (In Russ.)]
3. Калинина О.В., Колотова Е.С., Панфилова Т.В., Штиль А.А., Фролов Б.А. Природный тритерпеноид милиацин предотвращает вызванный метотрексатом окислительный стресс и нормализует экспрессию генов сур-2e1 и глутатионредуктазы в печени // Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 2013. № 1. С. 70-74. [Kalinina O.V., Kolotova E.S., Panfilova T.V., Shtil A.A., Frolov B.A. The natural triterpenoid miliacin prevents methotrexate-induced oxidative stress and normalizes the expression of genes encoding the cytochrome P-450 2e1 isoform and glutathione reductase in the liver. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy*, 2013, no. 1, pp. 70-74. (In Russ.)]
4. Панфилова Т.В., Штиль А.А., Полосухина Е.Р., Барышников А.Ю., Фролов Б.А. Влияние тритерпеноида милиацина на чувствительность лимфоцитов тимуса и селезенки к апоптозу, индуцированному дексаметазоном // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2003. Т. 57, № 10. С. 382-385. [Panfilova T.V., Shtil A.A., Polosukhina E.R., Baryshnikov A.Yu., Frolov B.A. Effect of the triterpenoid miliacin on the sensitivity of thymus and spleen lymphocytes to dexamethasone-induced apoptosis. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2003, Vol. 57, no. 10, pp. 382-385. (In Russ.)]
5. Панфилова Т.В., Штиль А.А., Фролов Б.А. Тритерпеноид милиацин снижает индуцированное стрессом ПОЛ // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006. Т. 141, № 6. С. 633-635. [Panfilova T.V., Shtil A.A., Frolov B.A. Triterpenoid miliacin inhibits stress-induced lipid peroxidation. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2006, Vol. 141, no. 6, pp. 633-635. (In Russ.)]
6. Рождественский Л.М. Актуальные вопросы поиска и исследования противолучевых средств // Радиационная биология. Радиоэкология, 2013. Т. 53, № 5. С. 513-520. [Rozhdestvensky L.M. Topical issues of the search and research of anti-radiation agents. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology*, 2013, Vol. 53, no. 5, pp. 513-520. (In Russ.)]
7. 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. [Rozhdestvensky L.M. Classification of radiation countermeasures in the aspect of their pharmacological effects and association with radiation injury progressing. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology*, 2017, Vol. 57, no. 2, pp. 117-135. (In Russ.)]
8. Сарычева Ю.А., Токарева А.А., Штиль А.А., Кольванова М.А., Морозов В.Н., Панфилова Т.В., Фролов Б.А. Оценка антимуtagenного эффекта тритерпеноида милиацина у мышей при воздействии ионизирующего излучения // Российский иммунологический журнал, 2020. № 9. С. 81-82. [Sarycheva Yu.A., Tokareva A.A., Shtil A.A., Kolyvanova M.A., Morozov V.N., Panfilova T.V., Frolov B.A. Evaluation of triterpenoid miliacin-related antimutagenic effect in mice exposed to ionizing radiation. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2020, no. 9, pp. 81-82. (In Russ.)]
9. Семенов В.В., Студенцова И.А. Количественные и качественные критерии оценки эффективности антимутагенов в эксперименте // Вестник РАМН, 1993. № 3. С. 16-20. [Semenov V.V., Studentsova I.A. Quantitative and qualitative criteria for evaluating the efficiency of antimutagens in the experiment. *Vestnik RAMN = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 1993, no. 3, pp. 16-20. (In Russ.)]
10. Симбирцев А.С., Кетлинский С.А. Перспективы использования цитокинов и индукторов синтеза цитокинов в качестве радиозащитных препаратов // Радиационная биология. Радиоэкология, 2019. Т. 59, № 2. С. 170-176. [Simbirtsev A.S., Ketlinsky S.A. Perspectives for cytokines synthesis inducers as radioprotectors. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology*, 2019, Vol. 59, no. 2, pp. 170-176. (In Russ.)]
11. Сычева Л.П., Лисина Н.И., Щеголева Р.А., Рождественский Л.М. Антимуtagenное действие противолучевых препаратов в эксперименте на мышцах // Радиационная биология. Радиоэкология, 2019. Т. 59, № 4. С. 388-393. [Sycheva L.P., Lisina N.I., Shchegoleva R.A., Rozhdestvensky L.M. Antimutagenic effect of anti-radiation

drugs in an experiment on mice. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology*, 2019, Vol. 59, no. 4, pp. 388-393. (In Russ.)]

12. Фролов Б.А., Кириллова А.В. Милиацин как мембранопротектор. Защитное действие милиацина при детергент-индуцированной иммуносупрессии // Российский аллергологический журнал, 2011. Т. 4, № 1. С. 402-403. [Frolov B.A., Kirillova A.V. Miliacin as a membrane protector. The protective effect of miliacin action under detergent-induced immunosuppression. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*, 2011, Vol. 4, no. 1, pp. 402-403. (In Russ.)]

13. Goldman D.C., Alexeev V., Lash E., Guha C., Rodeck U., Fleming W.H. The triterpenoid RTA408 is a robust mitigator of hematopoietic acute radiation syndrome in mice. *Radiat. Res.*, 2015, Vol. 183, no. 3, pp. 338-344.

14. Kim J.-H., Thimmulappa R.K., Kumar V., Cui W., Kumar S., Kombairaju P., Zhang H., Margolick J., Matsui W., Macvittie T., Malhotra S., Biswal S. NRF2-mediated Notch pathway activation enhances hematopoietic reconstitution following myelosuppressive radiation. *J. Clin. Invest.*, 2014, Vol. 124, no. 2, pp. 730-741.

15. Satyamitra M., Ney P., Graves J., Mullaney C., Srinivasan V. Mechanism of radioprotection by δ -tocotrienol: pharmacokinetics, pharmacodynamics and modulation of signaling pathways. *Br. J. Radiol.*, 2012, Vol. 85, pp. 1093-1103.

Авторы:

Сарычева Ю.А. — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

Токарева А.А. — старший преподаватель кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

Шехтман А.Г. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии, онкологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

Authors:

Sarycheva Yu.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Pathological Physiology, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

Tokareva A.A., Senior Teacher, Department of Pathological Physiology, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

Shekhtman A.G., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy, Oncology, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

Панфилова Т.В. — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

Пименова Ю.С. — ассистент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

Митрофанов Р.А. — заведующий отделением радиотерапии № 1 ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», г. Оренбург, Россия

Фролов Б.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Оренбург, Россия

Panfilova T.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Pathological Physiology, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

Pimenova Yu.S., Assistant Professor, Department of Pathological Physiology, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

Mitrofanov R.A., Head, Department of Radiotherapy No. 1, Orenburg Regional Center of Clinical Oncology, Orenburg, Russian Federation

Frolov B.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Pathological Physiology, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation

Поступила 16.05.2022
Принята к печати 29.05.2022

Received 16.05.2022
Accepted 29.05.2022