# Антимутагенная активность и гепатопротекторное действие противолучевых препаратов

Сычева Л.П., Рождественский Л.М., Лисина Н.И., Шлякова Т.Г., Зорин В.В.

ФГБУ ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр А.И. Бурназяна ФМБА России 123182, г. Москва, ул. Живописная, 46

Изучена антимутагенная активность противолучевых препаратов разного механизма действия: беталейкина, флагеллина, индралина и рибоксина в краткосрочных и хроническом экспериментах на мышах *in vivo*. Все препараты проявили антимутагенные свойства в клетках костного мозга, а также гепатопротекторное действие. Наибольший эффект при используемых условиях эксперимента отмечен для беталейкина и нового противолучевого препарата флагеллина.

Ключевые слова: гамма-излучение, беталейкин, индралин, флагеллин, рибоксин.

**Для цитирования:** Сычева Л.П., Рождественский Л.М., Лисина Н.И., Шлякова Т.Г., Зорин В.В. Антимутагенная активность и гепатопротекторное действие противолучевых препаратов. *Медицинская генетика* 2020; 19(9): 81-82.

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.09.81-82

Автор для корреспонденции: Сычева Людмила Петровна; e-mail: lpsycheva@mail.ru

Финансирование: Госзадание.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

# Antimutagenic activity and hepatoprotective effect of anti-radiation drugs

Sycheva L.P., Rozhdestvenskii L.M. Lisina N.I., Shliakova T.G., Zorin V.V.

State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency Zhivopisnaya str., 46, Moscow, 123182, Russia

The antimutagenic activity of anti-radiation drugs betaleukin, flagellin, indraline and riboxin with different mechanisms of action was studied in short-term and chronic experiments in mice in vivo. All drugs showed antimutagenic properties in bone marrow cells, as well as hepatoprotective effect. The greatest effect under the used experimental conditions was noted for betaleukin and the new anti-radiation drug flagellin.

**Keywords:** gamma radiation, betaleukin, indralin, flagellin, riboxin

For citation: Sycheva L.P., Rozhdestvenskii L.M. Lisina N.I., Shliakova T.G., Zorin V.V. Antimutagenic activity and hepatoprotective effect of anti-radiation drugs. *Medical genetics*. 2020; 19(9): 81-82. (In Rus)

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.09.81-82

 $\textbf{Corresponding author: } \textit{Sycheva Lyudmila Petrovna; e-mail: } \\ \texttt{lpsycheva@mail.ru}$ 

Financing: State task.

**Conflict of Interest.** Authors declare no conflict of interest.

**Accepted**: 20.05.2020

дной из наиболее уязвимых систем организма к действию ионизирующей радиации является гемопоэтическая, в особенности клетки костного мозга. Приоритетными показателями, характеризующими состояние клеточных популяций, являются показатели состояния генетических структур. Создание, скрининг и изучение противолучевых средств эффективными и высокоинформативными цитогенетическими методами на клетках гемопоэтической системы является актуальной задачей радиобиологии и медицинской генетики.

**Целью** данной публикации является обобщение экспериментальных данных по оценке антимутагенной активности четырех противолучевых препаратов при проведении цитогенетического анализа клеток костного мозга и печени мышей *in vivo*.

#### Материалы и методы

Краткосрочные эксперименты проведены на самках мышей (СВАхС57ВІ/6)F1. Животных облучали на установке РУСТ-М1 при напряжении 200 кВ, токе на трубке 2,5 мА, фильтре алюминиевом 1,5 мм. Мощность дозы рентгеновского облучения — 1,1 Гр/мин. Дозы составили 0,5; 1 и 1,5 Гр. В качестве радиопротекторов изучали беталейкин (50 мкг/кг за 2 часа до облучения), индралин (100 мкг/кг, за 10 минут), флагеллин (200 мкг/кг, за 30 минут) и рибоксин (300 мг/кг, за 10 минут), которые вводили однократно внутрибрюшинно. Контрольным животным вводили 0,9% раствор хлорида натрия. Отдаленные эффекты беталейкина, рибоксина и флагеллина изучали в хроническом эксперименте через 10 месяцев после их однократного введения самцам мышей (CBAxC57Bl/6)F1 и облучения с использованием цезиевой гамма-установки в Академии ветеринарных наук. Проводили тотальное низко-интенсивное (мощность дозы 10 мГр/мин) пролонгированное (21 ч) гамма-облучение, доза 12,65 Гр. Беталейкин вводили в дозе 3 мкг/кг за 22 ч или 50 мкг/кг за 2 ч до облучения, флагеллин (200 мкг/кг) и рибоксин (300 мг/кг) за 30 минут.

Эффект оценивали микроядерным методом на полихроматофильных эритроцитах (ПХЭ) костного мозга. Учитывали частоту ПХЭ с микроядрами при подсчете 1000 ПХЭ от каждого животного и долю ПХЭ к общему числу эритроцитов при анализе 200 эритроцитов [1]. В хроническом эксперименте дополнительно проводили цитогенетические исследования гепатоцитов, полученных путем фиксации формалином, щелочной диссоциации и получении мазков изолированных клеток из суспензии. Определяли частоту гепатоцитов с микроядрами и протрузиями, а также классов плоидности 2n; 2n+2n; 4n; 4n+4n;  $\geq$ 8n;  $\geq$ 8n+8n при подсчёте 1000 гепатоцитов от животного. Определяли индекс плоидности как отношение суммы полиплоидных (ПП) клеток к сумме диплоидных клеток и индекс ядерности гепатоцитов как отношение суммы двуядерных клеток к сумме одноядерных клеток. Статистическую обработку проводили с помощью программы STATISTICA for Windows. Отличия оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Для определения дозовой зависимости проводили регрессионный анализ.

## Результаты

Установлен линейный характер зависимости мутагенного эффекта, изученного с использованием микроядерного теста на ПХЭ костного мозга мышей, от дозы ионизирующей радиации (ИР) в диапазоне до 1 Гр (1,22‰; 8,22‰; 16,1‰): y=1,07+14,69x (N=28, R=0,93, p<0,0000), где x- доза ИР, y- частота ПХЭ с микроядрами, R- коэффициент корреляции, p- значимость коэффициента  $\beta$ , N- количество животных [1]. ФИД (фактор изменения дозы — отношение равноэффективных доз в защищенной группе и контроле) в эксперименте по оценке антимутагенного действия беталейкина, индралина, и рибоксина определен как 2,5; 1,9; 1,4 [2]; флагеллина — 2,8.

В хроническом эксперименте уровень ПХЭ и гепатоцитов с микроядрами и протрузиями во всех исследованных группах оставался на уровне контроля, поскольку после действия ИР прошло значительное время и такие клетки элиминировались. Индекс ядерности гепатоцитов в группах варьировал незначительно и составил в контроле 1,48, при действии ИР 1,55, при действии ИР на фоне беталейкина (3 и 50 мкг/кг) — 1,32 и 1,55, флагеллина — 1,57, рибоксина -1,43. То есть в каждой группе доля двуядерных гепатоцитов была приблизительно в 1,5 раза больше, чем одноядерных. Выявлено

значительное изменение индекса плоидности: у облучённых мышей он был снижен в 4 раза по сравнению с контролем (20,7 против 85,5). В то же время у облученных мышей, получавших противолучевые препараты, через 10 месяцев индекс плоидности был на контрольном уровне или даже выше. При действии беталейкина в дозе 3 мкг/кг и 50 мкг/кг он составил 95,5 и 175,5; в группе с предварительным введением флагеллина -98,6, а при введении рибоксина -104,3. Снижение плоидности гепатоцитов в отдалённые сроки после воздействия ИР является крайне неблагоприятным эффектом, который отмечается при гепатоклеточной карциноме, и этот показатель рассматривают как новый маркер при классификации гепатокарцином [3]. Предполагают, что ПП клетки играют адаптивную роль при различных неблагоприятных воздействиях, так как имеют умноженные наборы генов и могут синтезировать необходимые продукты и сигнальные молекулы даже при повреждении отдельных генов на других их копиях. В хроническом эксперименте выявлена положительная роль противолучевых препаратов в восстановлении частоты ПП гепатоцитов.

Все препараты проявили антимутагенные свойства в клетках костного мозга, а также гепатопротекторное действие. Наибольший эффект при используемых условиях эксперимента отмечен для беталейкина и нового противолучевого препарата флагеллина.

### Литература

- 1. Сычева Л.П., Щеголева Р.А., Лисина Н.И., Гордеев А.В., Рождественский Л.М. Зависимость мутагенного эффекта от дозы рентгеновского излучения в эксперименте in vivo на самках мышей (CBAxC57BI/6)F1 Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2018; (7): 50–53.
- Сычева Л.П., Лисина Н.И., Щеголева Р.А., Рождественский Л.М. Антимутагенное действие противолучевых препаратов в эксперименте на мышах. Радиоэкология и радиационная биология 2019; (4):388–393.
- 3. Bou-Nader M., Caruso S., Donne R. et al. Polyploidy spectrum: a new marker in HCC classification. *Gut*. 2020; (2):355–364.

#### References

- Sycheva L.P., Shchegoleva R.A., Lisina N.I., Gordeev A.V., Rozhdestvenskii L.M. Zavisimost' mutagennogo effekta ot dozy rentgenovskogo izlucheniya v eksperimente in vivo na samkah myshej (CBAxC57Bl/6)F1 [The Dependence of the Mutagenic Effect on the Dose of X-Ray Irradiation in an In Vivo Experiment on Female (CBA×C57Bl/6)F1 Mice] Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny [Bull Exp Biol Med.] 2018; (7): 50-53 (In Russ.)
- Sycheva L.P., Shchegoleva R.A., Lisina N.I., Gordeev A.V., Rozhdestvenskii L.M. Antimutagennoe dejstvie protivoluchevyh preparatov v eksperimente na myshah [Antimutagenic effect of antiradiation drugs in experiment on mice]. Radioekologiya i radiacionnaya biologiya [Radioecology and radiation biology] 2019; (4):388–393. (In Russ.)
- Bou-Nader M., Caruso S., Donne R. et al. Polyploidy spectrum: a new marker in HCC classification. Gut. 2020; (2):355–364.