



Радиационно защитные средства на основе комплексных соединений 3d-металлов с витаминами и аминокислотами

Н.М. Кебец✉, А.П. Кебец, Г.А. Пригорелов

Федеральное государственное казенное военное образовательное учреждение высшего образования «Военная академия радиационной, химической и биологической защиты имени Маршала Советского Союза С.К. Тимошенко (г. Кострома)» Министерства обороны Российской Федерации
156015, Российская Федерация, г. Кострома, ул. Горького, 16
✉ e-mail: 27nc_1@mil.ru

Основные моменты

Комплексные соединения кобальта(II) и железа(II) с витаминами B₅, B₂ и C обладают радиационно защитной активностью и нетоксичны.

Такие соединения могут использоваться в качестве радиационно защитных препаратов при угрозе ядерного взрыва, перед выходом на местность, зараженную продуктами ядерного взрыва или в ходе ликвидации ядерной аварии.

Актуальность. Многие из существующих радиационно защитных препаратов проявляют нежелательное побочное действие при их целевом использовании, и не всегда доступны. Разработка новых химических соединений, проявляющих радиационно защитное действие, расширяет возможности противорадиационной защиты войск и населения Российской Федерации.

Цель работы – изучение радиационно защитного действия комплексных соединений железа(II) и кобальта(II) с витаминами B₅, B₂ и C в условиях острого лучевого поражения.

Материалы и методы. Экспериментальное изучение радиационно защитных свойств комплексных соединений железа(II) и кобальта(II) в условиях острого лучевого поражения на лабораторных животных (мыши). Облучение экспериментальных животных осуществляли дробно в 3 этапа, с интервалом между ними 30 суток, в дозе 5,4, 3,0 и 6,5 Гр соответственно. При облучении учитывалось равномерность облучения и точность получения дозы. Оценку радиационно защитной эффективности препаратов производили на основании сравнительной динамики показателей перераспределительных сдвигов в картине крови, признаков прямого радиационного повреждения лимфоидной и кроветворной ткани, реакции сосудистой и нервной систем и исходу острой лучевой болезни у контрольной и опытных групп мышей в течение трех этапов эксперимента.

Результаты. Выживаемость мышей, получавших комплексное соединение железа, составила 100 %, в то время как получавших соединение кобальта – 80 %, а препарат Веторон-Е – всего 40 %.

Заключение. Комплексные соединения кобальта и железа с витаминами C, B₂ и B₅ обладают свойствами радиопротекторов, повышая неспецифическую резистентность организма к ионизирующему излучению и не вызывают токсического эффекта.

Ключевые слова: аскорбиновая кислота; комплексные соединения железа и кобальта; лучевая болезнь; острое лучевое поражение; пантотеновая кислота; радиопротекторное действие; рибофлавин

Для цитирования: Кебец Н.М., Кебец А.П., Пригорелов Г.А. Радиационно защитные средства на основе комплексных соединений 3d-металлов с витаминами и аминокислотами. Вестник войск РХБ защиты. 2024;8(4):323–333. EDN:fvdpqg.
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-4-323-333>

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов: нет.

Финансирование: федеральное государственное казенное военное образовательное учреждение высшего образования «Военная академия радиационной, химической и биологической защиты имени Маршала Советского Союза С.К.Тимошенко (г. Кострома)» Министерства обороны Российской Федерации.

Поступила 15.08.2023 г. После доработки 25.06.2024 г. Принята к публикации 27.12.2024 г.

Radioprotective Agents Based on Complex Compounds of 3d Metals with Vitamins and Aminoacids

Ninel M. Kebets✉, Alexander P. Kebets, Gennadiy A. Prigorelov

Nuclear Biological Chemical Defence Military Academy Named after Marshal of the Soviet Union
S.K. Timoshenko (Kostroma), the Ministry of Defence of the Russian Federation
Gorkogo Str., 16, Kostroma 156015, Russian Federation
✉ e-mail: varhzb@mail.ru

Highlights

Complex compounds of iron(II) and cobalt(II) that contain vitamins C, B2, and B5 have radioprotective potential and are atoxic.

Such compounds can be used as radioprotective agents in case of nuclear explosion threat, before people step out onto surface that has been contaminated with nuclear explosion products or during nuclear accident settlement.

Relevance. Many existing radioprotective agents reveal unwanted side effects, when used. They are also sometimes unavailable. The development of new chemical compounds that exert radioprotective effect provides new possibilities for radioprotection of troops and population of the Russian Federation.

Purpose of the study. The purpose of the study is to analyze radioprotective effect of complex compounds of iron(II) and cobalt(II) that contain vitamins C, B2, and B5 in case of acute radiation damage.

Materials and methods. The experimental studies radioprotective properties of complex compounds of iron(II) and cobalt(II) in case of acute radiation damage have been conducted. The tests have been performed on laboratory mice. The mice have been exposed to radiation fractionally in 3 stages. The interval between them is 30 days and the radiation doses are 5.4, 3.0, and 6.5 Gr, respectively. The authors have taken into account the radiation exposure equability and dose accuracy. The evaluation of radioprotective efficiency of agents is based on the comparative analysis of changes in indicator values of redistributive shifts in blood samples, signs of direct radiation damage of lymphoid and blood forming tissues and the reactions of vascular and nervous systems to such damages, as well as the outcomes of acute radiation syndrome in control and test groups of mice at three stages of the experiment.

Results. Survival rate in mice, who have been treated with a complex iron compound, is 100%, while survival rate in mice, who have been treated with a cobalt compound is 80%, and the survival rate in mice, who have been treated with Vektoron E is only 40%.

Conclusion. Complex compounds of iron and cobalt that contain vitamins C, B2, and B5 exhibit radioprotective properties. They enhance the resistance to ionizing emission and don't exert toxic impact on the organism of a living being.

Key words: acute radiation damage; ascorbic acid; complex compounds of iron and cobalt; pantothenic acid, radiation sickness (radiation syndrome); radioprotective effect; riboflavin

For citation: Kebets N.M., Kebets A.P., Prigorelov G.A. Radioprotective Agents Based on Complex Compounds of 3d Metals with Vitamins and Aminoacids. *Journal of NBC Protection Corps.* 2024;8(4):323–333. EDN: fvdpgq.
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2024-8-4-323-333>

Financial disclosure: The authors have no financial interests in the submitted materials or methods.

Conflict of interest statement: The authors declare no conflict of interest.

Funding: Nuclear Biological Chemical Defence Military Academy Named after Marshal of the Soviet Union S.K. Timoshenko (Kostroma), the Ministry of Defence of the Russian Federation

Received August 15, 2023. Revised June 25, 2024. Accepted December 27, 2024.

Проблема поиска новых средств защиты от радиоактивного излучения особенно остро встала сравнительно недавно в связи с событиями вокруг ЧАЭС и ЗАЭС. Угроза инцидентов на атомных станциях и применения на Украиной так называемой «грязной» бомбы может привести к радиационному загрязнению больших территорий. Одним из путей снижения этого негативного эффекта на людей является использование эффективных и безопасных радиационно защитных препаратов [1–4].

Витамины-антиоксиданты (аскорбиновая кислота, токоферолы, пиридоксин и его производные), способны связывать свободные радикалы и благодаря этому оказывать радиозащитное действие [5–7]. М. Девис [8] считает, что в результате комплексообразования витаминов с биометаллами появляются новые виды физиологической активности, которыми не обладали исходные соединения. К таким комплексным соединениям, в частности, относятся комплексы биометаллов, содержащих в своем составе пантотеновую кислоту (витамин В₅), аскорбиновую кислоту (витамин С) и рибофлавин (витамин В₂) из которых наибольший интерес представляют комплексы железа(II) и кобальта(II) [9–12].

Поэтому комплексные соединения железа и кобальта с витаминами В₂, В₅ и С, обладающие перечисленными выше свойствами, отвечают требованиям, предъявляемым к радиопротекторам [4, 13–18].

Цель работы – изучение радиационно защитного действия комплексных соединений железа(II) и кобальта(II) с витаминами В₅, В₂ и С в условиях острого лучевого поражения.

Материалы и методы

Для синтеза комплексных соединений кобальта и железа с витаминами С, В₅ и В₂ использовали следующие реактивы:

- сульфат железа («чда», ГОСТ 10262-73, Россия);
- сульфат кобальта («чда», ГОСТ 10263-73, Россия);
- аскорбиновая кислота («чда», производство фирмы «Serva», Германия);
- ацетон («чда», ГОСТ 2603-79, Россия);

- эфир диэтиловый («ч», ГОСТ 626574, Россия);

- Веторон-Е – витаминный препарат, в 1 мл которого содержится 20 мг β-каротина и по 40 мг витаминов С и Е;

- мыши цвета агути – гибрид линий ♀СВА и ♂57Black6.

Синтез комплексных соединений железа и кобальта с витаминами С, В₅ и В₂ осуществлялся по методикам, описанным ранее [3].

Определение общего количества лейкоцитов и эритроцитов в периферической крови мышей осуществляли по методикам, приведенным в руководстве [19].

Для изучения радиационно защитных свойств комплексных соединений железа(II) и кобальта(II) была проведена серия экспериментов на мышах цвета агути – гибрид линий ♀СВА и ♂57Black6. Для этого по принципу групп-аналогов были сформированы 4 группы по 10 лабораторных животных в каждой, из которых 1 группа была контрольной, а остальные опытными. Условия содержания во всех группах были одинаковые. Наблюдения за состоянием экспериментальных животных осуществляли в течение 30 суток после облучения. Животные опытных групп за неделю перед облучением ежедневно и в течении эксперимента с кормом энтерально в болюсах получали комплекс кобальта (2 группа) и комплекс железа (3 группа) в дозе 50 мг/кг. Для получения более объективных данных о радиационно защитном действии комплексных соединений сравнивали их с действием на организм мышей радиопротекторного препарата Веторон-Е, который получали особи 4 группы в дозе 50 мг/кг. Облучение экспериментальных животных осуществляли дробно в 3 этапа в дозе 5,4, 3,0 и 6,5 Гр¹. При облучении учитывалось равномерность облучения и точность получения дозы.

Оценку радиационно защитной эффективности препаратов производили на основании сопоставления экспериментальных данных по течению и исходу острой лучевой болезни у контрольных и опытных групп мышей в течение трех этапов эксперимента.

¹ За единицу измерения поглощенной дозы в системе СИ принят грей (Гр). 1 Гр – это такая доза, при которой массе 1 кг передается энергия ионизирующего излучения в 1 джоуль. Внесистемной единицей поглощенной дозы является рад. 1 Гр = 100 рад.

Все эксперименты с животными проводили в соответствии с Международными принципами Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным (последняя редакция 2013г.), положениями Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях (Статья 27)².

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием tt критерия Стьюдента.

Результаты

Радиозащитные свойства комплексных соединения железа(II) с витаминами С и В₅ и кобальта(II) исследовали в условиях острого лучевого поражения. Поскольку тяжесть лучевой болезни зависит от величины и мощности дозы, то обычно различают следующие ее стадии: острую лучевую болезнь легкой (1–2 Гр); средней (2–4 Гр); тяжелой степени (4–6 Гр) и крайне тяжелой (свыше 6 Гр). При этом симптомы лучевой болезни всегда проявляются при дозах более 2 Гр и, как правило, в течение непродолжительного времени [20–22].

Облучение мышей проводили трехкратно на гамма-установке «Панорама» в дозе 5,4, 3,0 и 6,5 Гр. При облучении учитывалось равномерность облучения и точность получения дозы (рисунок 1).

Суммарное облучение мышей составило 14,9 Гр. При однократном облучении эта доза является абсолютно летальной для всех млекопитающих. Дробное трехкратное облучение мышей (5,4 Гр, 3,0 Гр и 6,5 Гр) позволило существенно повысить их устойчивость за счет частичной репарации поражений, которая происходила в периоды между облучениями.

Оценку радиационно защитной эффективности препаратов производили на основании сопоставления полученных данных по течению и исходу острой лучевой болезни у контрольной и опытных групп мышей в течение всех этапов эксперимента. При этом учитывали общепринятые клинические показатели: общее состояние и поведение мышей, состояние кожи, органов дыхания и пищеварения.

В опытных группах, особенно 2 и 3, где животные получали комплексное соединение кобальта(II) с витаминами В₂ и С и железа(II) с витаминами В₅ и С, клинические признаки острого лучевого поражения, а именно, тошнота, рвота, артериальная гипотония, диарея, не так резко проявлялись по сравнению с контрольной группой.

Клинические проявления первого периода (этапа) острой лучевой болезни свидетельствуют о ранних нарушениях нервно-регуляторных и гуморальных взаимоотношений, перераспределительными



Рисунок 1 – Гамма-установка «Панорама» (фотография авторов)
Figure 1: Gamma-ray facility «Panorama» (the photo is taken by the authors)

² Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes Text with EEA relevance. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32010L0063> (дата обращения: 08.07.2024).

сдвигами в картине крови (чаще нейтрофильный лейкоцитоз), изменениями в деятельности различных анализаторных систем. Обнаруживаются признаки прямого радиационного повреждения лимфоидной и кроветворной ткани (начальная лимфопения, гибель молодых клеточных элементов костного мозга), а также ранние реакции сосудистой и нервной систем в виде нарушений гемодинамики, общемозговых и очаговых неврологических симптомов; при более высокой дозе излучения появляются признаки отека мозга. Выраженность первичной реакции у разных видов животных различна (рисунки 1, 2).

Первичная реакция на облучение у животных подопытных групп менее заметна, что, по-видимому, связано с отсутствием у них рвотного центра [23, 24].

На втором этапе во всех группах, кроме контрольной, клинические признаки поражения были по-прежнему менее выражены. У животных контрольной группы отмечали незначительное угнетение поведения и аппетита, а также наблюдались аллопеция кожного покрова (рисунки 1, 2). На третьем этапе характерные клинические признаки острого лучевого поражения наблюдались во всех без исключения группах. При этом динамика этого показателя зависела от применяемого препарата.

Одной из радиочувствительных систем организма является система кроветворения. Поэтому важнейшим параметром, оценива-



Рисунок 2 – Клиническое состояние мышей после облучения (аллопеция) (фотография авторов)
Figure 2: Clinical state of mice after radiation exposure (alopecia) (the photo is taken by the authors)

ющим эффективность радиопротекторного действия соединений, является их влияние на гематологические показатели крови животных [21]. Характерной реакцией на лучевое воздействие является изменение числа лейкоцитов и эритроцитов, причем закономерность изменения их числа под влиянием исследуемых соединений коррелирует с выживаемостью животных (таблица 1).

При облучении в среднетлетальных дозах и выше в первые часы наблюдается кратковременное незначительное уменьшение числа лейкоцитов (I фаза). Через 6–8 ч наблюдается их увеличение на 10–15 % от исходного уровня (II фаза). К концу суток количество

Таблица 1 – Изменение количества лейкоцитов и эритроцитов в крови мышей на 1 этапе, млн/мм³ (таблица подготовлена авторами по собственным данным)
Table 1. Changes in white and red blood cell counts in blood of mice at the first stage, mln/mm³ (the table is compiled by the authors of this paper according to their own data)

Группа / Group	До облучения / Before radiation exposure	Время после облучения, сут / Period after radiation exposure, days				
		3	5	7	15	30
Содержание лейкоцитов в периферической крови мышей, $X \pm S_x$ / White blood cells count in peripheral blood of mice $X \pm S_x$						
1	6,8±0,1	3,4 ±0,1	1,9±0,2	1,3±0,3	1,7±0,2	2,7±0,2
2	7,0±0,3	3,9±0,1	2,5±0,2	1,4±0,2	2,3±0,3	3,7±0,2
3	7,3±0,3	4,7±0,2	2,8±0,2	3,2±0,2	3,7±0,2	5,0±0,2
4	6,7±0,3	3,4±0,1	1,4±0,2	1,3±0,2	1,9±0,2	2,8±0,2
Содержание эритроцитов в периферической крови мышей, $X \pm S_x$ / Red blood cells count in peripheral blood of mice $X \pm S_x$						
1	8,4±0,2	6,4±0,1	5,3±0	7,0±0,1	6,0±0,4	6,4±0,1
2	8,1±0,1	6,4±0,1	5,2±0,3	6,4±0,1	7,8±0,3	7,7±0,1
3	7,9±0,3	6,2±0,2	5,5±0,2	6,2±0,2	7,0±0,1	7,6±0,2
4	8,7±0,3	6,5±0,2	5,8±0,1	5,4±0,1	6,1±0,1	7,5±0,2
Примечание. $X \pm S_x$ – величина показателя и его стандартное отклонение; различие в группах достоверны при $p < 0,05$. Note. $X \pm S_x$, the value of the indicator and its standard deviation; the differences in groups are reliable at $p < 0.05$.						

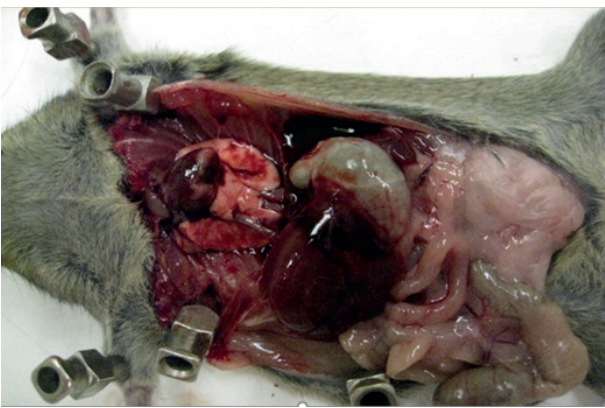


Рисунок 3 – Патологоанатомические изменения в организме мышей после облучения (фотография авторов)
Figure 3: : Pathoanatomical changes in mice after radiation exposure (the photo is taken by the authors)

лейкоцитов резко снижается до исходного уровня и удерживается на нем.
Изменения общего количества лейкоцитов в периферической крови в первые 1–2 ч после лучевого воздействия являются следствием вегетативно-сосудистых реакций перераспределения крови. Изменение числа лейкоцитов в последующие сроки главным образом связаны с нару-

шением костномозгового кроветворения (таблица 1).
Наиболее радиочувствительными клетками являются лейкоциты, поэтому изменение их числа – объективный показатель степени тяжести лучевого поражения организма. В таблице 2 приведены данные по динамике числа лейкоцитов и эритроцитов в крови животных контрольной и опытной групп на 2 и 3 этапах эксперимента.
Патологоанатомические изменения в организме подопытных мышей диагностировали после вскрытия павших животных, а также всех животных после окончания эксперимента. Следует отметить, что такие изменения были минимальны у животных, получавших комплексные соединения железа и кобальта с витаминами.
Проведенные патологоанатомические исследования показали, что у погибших животных наблюдалось уменьшение размера селезенки, а у животных контрольной группы она еще имела и бледную окраску. В легких животных наблюдался отек, а у погибших на III этапе еще и кровоизлияния. Кровоизлияния в желудочно-кишечном тракте наблюдалось у мышей, погибших также на III этапе эксперимента, а у животных контрольной группы состояние было осложнено некрозом (рисунок 3).

Таблица 2 – Изменение количества лейкоцитов и эритроцитов в крови мышей на 1 этапе, млн/мм³ (таблица подготовлена авторами по собственным данным)
Table 2. Changes in white and red blood cell counts in blood of mice at the first stage, mln/mm³ (the table is compiled by the authors of this paper according to their own data)

Группа / Group	Время после облучения, сут / Period after radiation exposure, days			
	II этап / II stage		III этап / III stage	
	5	5	5	5
Содержание лейкоцитов в периферической крови мышей, $X \pm S_x$ / White blood cells count in peripheral blood of mice $X \pm S_x$				
1	2,30±0,17	2,00 ±0,15	1,65±0,22	0,9±0,19
2	3,25±0,22	2,60±0,14	2,1±0,21	1,7±0,28
3	4,50±0,26	3,65±0,06	2,85±0,2	2,00±0,18
4	2,30±0,22	1,85±0,18	1,40±0,31	1,10±0,15
Содержание эритроцитов в периферической крови мышей, $X \pm S_x$ / Red blood cells count in peripheral blood of mice $X \pm S_x$				
1	6,10±0,21	6,20±0,15	5,59±0,08	5,13±0,16
2	7,00±0,13	7,36±0,10	6,61±0,10	6,04±0,23
3	7,51±0,19	7,78±0,20	6,79±0,14	6,17±0,13
4	6,46±0,40	6,80±0,16	6,04±0,32	5,49±0,13
Примечание. $X \pm S_x$ – величина показателя и его стандартное отклонение; различие в группах достоверны при $p < 0,05$. Note. $X \pm S_x$, the value of the indicator and its standard deviation; the differences in groups are reliable at $p < 0.05$.				

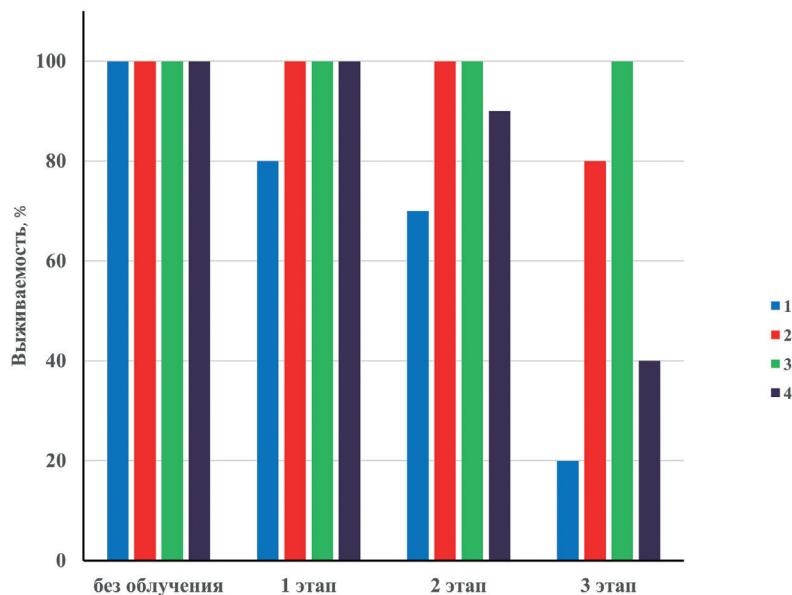


Рисунок 4 – Выживаемость (%) мышей после облучения на I–III этапах: 1 – 1 группа; 2 – 2 группа; 3 – 3 группа; 4 – 4 группа (рисунок подготовлен авторами по собственным данным)
Figure 4: Survival rate (%) in mice after radiation exposure I–III stages: (1) the first group; (2) the second group; (3) the third group; (4) the fourth group (the figure is compiled by the authors according to their own data)

Наиболее важным показателем, характеризующим эффективность радиационно защитного действия соединений, является выживаемость лабораторных животных в условиях острого лучевого поражения. Поэтому противолучевую эффективность соединений оценивали по проценту выживших в течение трех этапов эксперимента, учитывая при этом частоту и время их гибели после облучения. Мыши третьей опытной группы, получавшие комплексное соединение железа с витаминами B₅ и C, имели 100 % выживаемость, что превосходит результаты применения другого исследуемого препарата. В группах, где животные получали с кормом комплексное соединение кобальта с витаминами B₂ и C, этот показатель составлял 80 %, а в контрольной группе – всего 20 %. В третьей опытной группе, где мыши получали с кормом препарат Веторон-Е, выживаемость лабораторных животных была ниже, чем в первых двух опытных группах, получавших комплексы железа и кобальта (40 %) (рисунок 4).

Обсуждение

Многие радиопротекторы оказывают значительное побочное действие, как например,

таблетный препарат Б-190³, обладающий рядом значительных побочных эффектов и поэтому рекомендован для применения только практически здоровым людям. Комплексные соединения биометаллов с витаминами содержат в своем составе витамины и микроэлементы. Такой состав определяет тот факт, что они значительно менее токсичны, чем применяемые в настоящее время радиационно защитные средства. Витамины, входящие в состав комплексных соединений, в частности, аскорбиновая кислота, введенная перед γ -облучением, предотвращает хромосомные повреждения в клетках костного мозга, защищая липидные мембраны и белки от окислительного повреждения [25–27].

В нашей работе изучение радиационно защитной эффективности комплексных препаратов железа и кобальта с витаминами B₅, B₂ и C проводили на основании сопоставления полученных данных по течению и исходу острой лучевой болезни у контрольной и опытных групп мышей в течение трех этапов эксперимента. При этом учитывали общепринятые клинические показатели: общее состояние и поведение мышей, состояние кожи, органов дыхания и пищеварения.

³ Б-190 относится к альфа-адреномиметикам прямого действия. Оказывает радиозащитный эффект и имеет большую широту терапевтического действия. URL: https://www.vidal.ru/drugs/b-190__30004 (дата обращения: 08.07.2024).

В опытных группах, особенно 2 и 3, где животные получали комплексное соединение кобальта(II) с витаминами В2 и С и железа(II) с витаминами В5 и С, клинические признаки острого лучевого поражения, а именно, тошнота, рвота, артериальная гипотония, диарея, не так резко проявлялись по сравнению с контрольной группой.

Результаты эксперимента свидетельствуют о том, что наибольший эффект по защите живых организмов от гамма-излучения дает прием препарата комплекса железа с витамином В5 и аскорбиновой кислотой (100 % выживаемость) в сравнении с комплексом кобальта (80 %).

Выживаемость мышей в группе, получавшей с кормом препарат Веторон-Е, составила всего 40 %. Это говорит о том, что комплексные соединения, состоящие из микроэлемента и витаминов, обладают более выраженным радиационно защитным действием, чем этот препарат, содержащий в своем составе только витамины.

Изученные нами комплексные соединения кобальта и железа с витаминами С, В2 и В5, по-видимому, обладают свойствами радиопротекторов, повышая неспецифическую

резистентность организма к ионизирующему излучению. Они могут использоваться как при угрозе ядерного взрыва, так и перед выходом на местность, зараженную продуктами ядерного взрыва. Кроме того, их можно применять как индивидуально, так и в составе рецептов совместно с другими радиозащитными средствами.

Выводы

1. Установлено, что выживаемость мышей, получавших комплексное соединение железа с витаминами, составила 100 %, в то время как выживаемость мышей, получавших соединение кобальта, – 80 %, а препарат Веторон-Е – всего 40 %.

2. На основании наблюдений за физиологическими показателями животных, комплексные соединения с витаминами железа и кобальта не вызывали токсического эффекта и обладали выраженным радиозащитным действием.

3. Комплексное соединение железа с пантотеновой и аскорбиновой кислотами, как наиболее эффективное, можно применять как индивидуально, так и совместно с другими радиационно защитными средствами.

Ограничения исследования / Limitations of the study

В данной статье приведены результаты экспериментального исследования на лабораторных животных комплексных соединений как перспективных радиопротекторов, которые защищают живые организмы при остром лучевом поражении. В дальнейшем возможно изучение действия этих комплексных соединений не только до воздействия ионизирующего излучения, но и после. Кроме того, для применения этих комплексов в качестве радиопротекторов необходимо более детальные исследования их влияния на живые организмы, а также сравнительные исследования с табельными радиозащитными препаратами, например, цистамином и Б-190. Авторами не был изучен механизм действия комплексных соединений в качестве радиозащитных средств. Можно только предполагать, что он основан на их способности связывать свободные радикалы, а также на антигипоксических свойствах этих соединений, которыми они обладают / This article presents the results of experimental studies of complex compounds. In these studies, they are treated as promising radioprotective agents in case of acute radiation damage of living beings. The tests have been conducted on laboratory mice. Hereinafter, these compounds can be studied both before and after ionizing emission exposure. Besides, to use these compounds as radioprotectors one should conduct more detailed studies of their impact on living beings, as well as comparative studies that should involve common radioprotective agents such as cystamine and B-190. The authors of this paper have not analyzed the way of functioning of complex compounds as radioprotective agents. They can only suppose that it should be based on their ability to bind free radicals and on their antihypoxic properties.

Список источников / References

1. Рождественский ЛМ. Разработка противолучевых средств в России как основа медицинского обеспечения различных сценариев радиационного воздействия на человека. *Состояние и перспективы разработки медицинских средств защиты от поражающих факторов радиационной, химической и биологической природы: материалы конференции, посвященной 50-летию Научно-исследовательского испытательного центра (медико-биологической защиты), Санкт-Петербург, 18–19 сентября 2019 года.* Санкт-Петербург. 2019; С. 30–7. EDN OZHCPY.

Rozhdestvensky LM. Development of radiation protection agents in Russia as a basis for medical support of various scenarios of radiation exposure to humans. Status and prospects of development of medical means of

protection against damaging factors of radiation, chemical and biological nature. *Proceedings of the conference dedicated to the 50th anniversary of the Research and Testing Center (medical and biological protection)*, St. Petersburg, September 18–19, 2019. St. Petersburg. 2019; P. 30–37. EDN OZHCPY. (in Russian).

2. Владимиров ВГ, Чепур СВ, Красильников ИИ, Драчев ИС, Шарова ЛА. Радиозащитный эффект и изыскание новых радиопротекторов. Монография. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2019. 358 с.

Vladimirov VG, Chepur SV, Krasilnikov IS, Drachev LA, Sharova LA. *The Radioprotective effect and news protective agent finding*. Monograph. St-Peterburg: SpecLit; 2019. 358 p. (in Russian).

3. Кебец АП, Кебец НМ. ФАВ на основе комплексных соединений металлов с витаминами, ГАМК и их производными. Монография. Кострома: ВА РХБЗ; 2012. 207 с.

Kebets AP, Kebets NM. *Physiologically active compounds (PAC) based on the complex compounds of the metals with vitamins, GABA and their derivatives*. Monograph. Kostroma: MA of NBC Defence; 2012. 207 p. (in Russian).

4. Khade BC, Deore PM. Studies on metal complexes of some non-essential amino acids with copper(II). *International Journal of Universal Science and Technology*. 2018;3(1):47–51.

5. Кадирова ША, Раззокова СР, Зияев АА. Синтез и исследование комплексов 3d-металлов с производным оксадиазолина методами спектроскопии. *Universum: химия и биология*. 2019;5:38–42.

Kadirova ShA, Razzokova SR, Ziyaev AA. Synthesis and investigation of complexes of 3d metals with an oxadiazoline derivative by spectroscopy methods. *Universum: chemistry and biology*. 2019;5:38–42 (in Russian).

6. Кебец НМ, Кебец АП, Высоцкий СВ. Комплексообразующие свойства γ -аминомасляной кислоты и ее производных. В: Сб. статей Всерос. научно-метод. конф. «Актуальные проблемы преподавания математики и естественно-науч. дисциплин в образоват. организац. высшего образования» ВА РХБЗ, Кострома; 2020. С. 394–8.

Kebets NM, Kebets AP, Vysotsky SV. Complexing properties of γ -aminobutyric acid and its derivatives. In: *Collection of articles All-Russian scientific method. conf. "Actual problems of teaching mathematics. and natural sciences. disciplines in education. the organizer. higher education"* VA RKbZ, Kostroma; 2020. P. 394–8 (in Russian).

7. Stamford JA, Isaac D, Hicks CA, Ward MA, Osborn DJ, 'Neill MJ. Ascorbic acid is neuroprotective against global in striatum but not hippocampus: histological and voltammetric data. *Brain Research*. 1999;835:229–40.

8. Девис М, Остин Д, Патридж Д. Витамин С. Химия и биохимия. М.: Мир; 1999. 176 с.

Davis M, Austin D, Patridge D. *Vitamin C. Chemistry and biochemistry*. Moscow: Mir; 1999. 176 p. (in Russian).

9. Seib PA, Tolbert BM. Ascorbic acid: Chemistry, Metabolism and Uses. *Advances in Chemistry Series 200*. American Chemistry Society, Washington, DC; 1989. P. 395–497.

10. Vaxman F, Olender S, Lambert A, Nisand G, Aprahamian M, Bruch JF, et al. Effect of Pantothenic acid and ascorbic acid supplementation on human skin wound healing process. *European Surgical Research*. 1995;27(3):158–66.

<https://doi.org/10.1159/000129395>

11. Slyshenkov VS, Omelyanchik SN, Moiseenok AG, Trebukhina RV, Wojtczak L. Pantothenol protects rats against some deleterious effects of gamma radiation. *Free Radical Biology and Medicine*. 1998;24(6):894–99.

[https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(97\)00378-x](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(97)00378-x)

12. Моисеенок АГ, Копелевич ВМ, Шейбак ВМ, Гуринович ВА. Производство пантотеновой кислоты. Минск: Наука и техника; 1989. С. 46–9.

Moiseenok AG, Kopelevich VM, Sheibak VM, Gurinovich VA. *Production of pantothenic acid*. Minsk: Science and technology; 1989. P. 46–9 (in Russian).

13. Corinti D, Chiavarino B, Scuderi D, Frascchetti C, Filippi A, Fornarini S, et al. Molecular properties of bare and microhydrated vitamin B5–calcium complexes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(2):692–710. <https://doi.org/10.3390/ijms22020692>

14. Euler H, Karrer P, Malmberg M, Schöpp K, Benz F, Becker B, et al. Synthese des lactoflavins (Vitamin B2) und anderer flavine. *Helvetica Chimica Acta*. 2004;18(1):522–35.

<https://doi.org/10.1002/hlca.19350180170>

15. Wade TD, Fritchie CJ. The Crystal Structure of a Riboflavin – Metal Complex. Riboflavin Silver Perchlorate Hemihydrate. *J Biol Chem*. 1973;248(7):2337–43.

16. Foye WF, Lange NE. Metal chelates of riboflavin. *J Amer Chem Soc*. 1954;76(8):2199–201.

17. Booher L. Chemical Aspects of Riboflavin. *J Med Ass*. 1938;110(14):1105–11.

18. Кебец АП, Кебец НМ. Перспективы применения комплексов биометаллов с рибофлавином и гамма-аминомасляной. Актуальные проблемы науки в агропромышленном комплексе. Материалы 57 междунар. науч.-практ. конференции. Т. 3. Кострома; 2006. С. 58–61.

Kebets AP, Kebets NM. Prospects of the application of biometal complexes with riboflavin and gamma-aminobutyric acid. *Actual issues of science in agro-industrial complex. Materials of the 57th international scientific and practical conference*. V. 3. Kostroma; 2006. P. 58–61 (in Russian).

19. Золотницкая РП. Методы гематологических исследований. Лабораторные методы исследования. М.: Медицина; 2012. С. 106–48.

Zolotnitskaya RP. *Methods of hematological research. Laboratory research methods*. Moscow: Medicine; 2012. P. 106–48 (in Russian).

20. Болдырев АА, Стволинский СЛ, Федорова ТН. Карнозин: эндогенный физиологический корректор активности антиоксидантной системы организма. *Успехи физиологических наук*. 2007;38(3):57–71.

Boldyrev AA, Stvolinsky SL, Fedorova TN. Carnosine: Endogenous Physiological Corrector of the antioxidant System Activity. *Journal of Successes of Physiological Sciences*. 2007;38(3):57–71 (in Russian).

21. Васин МВ, Ушаков ИБ. Радиомодуляторы как средства биологической защиты от окислительного стресса при воздействии ионизирующей радиации. *Успехи современной биологии*. 2020;140(1):3–18. <https://doi.org/10.31857/S0042132420010081>

Vasin MV, Ushakov IB. Radiomodulators as agents of biological protection against oxidative stress under the influence of ionizing radiation. *Advances in modern biology*. 2020;140(1):3–18 (in Russian). <https://doi.org/10.31857/S0042132420010081>

22. Рождественский ЛМ. Разработка противолучевых средств в России как основа медицинского обеспечения различных сценариев радиационного воздействия на человека. В: *Состояние и перспективы разработки медицинских средств защиты от поражающих факторов радиационной, химической и биологической природы*. 2019. С. 30–7.

Rozhdestvensky LM. Development of anti-radiation agents in Russia as a basis for medical support of various scenarios of radiation exposure to humans. In: *The state and prospects of the development of medical means of protection against damaging factors of radiation, chemical and biological nature*. 2019. P. 30–7 (in Russian).

23. Гребенюк АН, Лерега ВИ, Тарумов РА. Радиомитигаторы: перспективы использования в системе медицинской противорадиационной защиты. *Военно-медицинский журнал*. 2014;335(6):39–43. <https://doi.org/10.17816/RMMJ74184>

Grebenyuk AN, Legeza VI, Tarumov RA. Radiomitigators: prospects for use in the medical radiation protection system. *Military Medical Journal*. 2014;335(6):39–43 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/RMMJ74184>

24. Alibakhsh Kasaeian, Seyed Mohsen Hosseini, Mojgan Sheikhpour, Omid Mahian, Wei-Mon Yan, Somchai Wongwises. Applications of eco-friendly refrigerants and nanorefrigerants: A review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*. 2018;96:91–99. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2018.07.033>

25. Obrador E, Salvador R, Villaescusa JI, Soriano JM, Estrela JM, Montoro A. Radioprotection and Radiomitigation: From the Bench to Clinical Practice. *Biomedicines*. 2020;8(11):461. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8110461>

26. Mortazavi SMJ, Sharif-Zadeh S, Mozdarani H, Foadi M, Haghani M, Sabet E. Future role of vitamin C in radiation mitigation and its possible applications in manned deep space missions: survival study and the measurement of cell viability. *Phys Med*. 2014;30:e97. <https://doi.org/10.7508/ijrr.2015.01.007>

27. Sato T, Kinoshita M, Yamamoto T, Ito M, Nishida T, Takeuchi M, et al. Treatment of irradiated mice with high-dose ascorbic acid reduced lethality. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117020>

Вклад авторов / Authors contributions

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **Н.М. Кебец** – планирование и научное руководство экспериментом, сбор и анализ данных научной литературы, написание текста рукописи, работа с табличными данными; анализ сравнительной динамики показателей перераспределительных сдвигов в картине крови, признаков прямого радиационного повреждения лимфоидной и кроветворной ткани, реакции сосудистой и нервной систем; **А.П. Кебец** – планирование и научное руководство экспериментом, формирование концепции статьи, критический пересмотр и коррекция текста рукописи; получение экспериментальных данных по течению и исходу острой лучевой болезни у контрольных и опытных групп мышей **Г.А. Пригорелов** – коррекция текста рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации / All authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship. The most significant contributions are as follows. **N.M. Kebets** has planned the experiment and has acted as an academic advisor, has collected and analyzed the data, retrieved from academic sources, has written the text of the paper, has compiled the tables; has made a comparative analysis of changes in values of redistributive shifts in blood samples. Also has conducted a comparative analysis of direct radiation damage signs for lymphoid and blood forming tissues and compared the reactions of vascular and nervous systems to such damages **A.P. Kebets** has planned the experiment and has acted as an academic advisor, has formulated the concept of the study, has made a recension for the text, has made necessary amendments to the paper, has obtained the experimental data, regarding the development and the

outcomes of acute radiation syndrome in test and experimental groups of mice. **G.A. Prigorelov** has made necessary amendments to the paper, has approved a final version of the article for publication.

Сведения о рецензировании / Peer review information

Статья прошла двустороннее анонимное «слепое» рецензирование двумя рецензентами, специалистами в данной области. Рецензии находятся в редакции журнала и в РИНЦе / The article has been doubleblind peer reviewed by two experts in the respective field. Peer reviews are available from the Editorial Board and from Russian Science Citation Index database.

Об авторах / Authors

Федеральное государственное казенное военное образовательное учреждение высшего образования «Военная академия радиационной, химической и биологической защиты имени Маршала Советского Союза С.К. Тимошенко (г. Кострома)» Министерства обороны Российской Федерации. 156015, Российская Федерация, г. Кострома, ул. Горького, д. 16.

Кебец Нинэль Мансуровна, д-р биол. наук, профессор.

Кебец Александр Павлович, д-р с/х наук, профессор.

Пригорелов Геннадий Алексеевич, канд. хим. наук, доцент.

Контактная информация для всех авторов: varhbz@mil.ru
Контактное лицо: Кебец Нинэль Мансуровна; varhbz@mil.ru

Nuclear Biological Chemical Defence Military Academy Named after Marshal of the Soviet Union S.K. Timoshenko (Kostroma) of the Ministry of Defence of the Russian Federation. Gorkogo Street, 16, Kostroma 156015, Russian Federation.

Ninel M. Kebets, Dr Sci. (Biol.), Professor.

Alexander P. Kebets, Dr Sci. (Agricult.), Professor.

Gennadiy A. Prigorelov, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor.

Contact information for all authors: varhbz@mil.ru
Contact person: Ninel M. Kebets: varhbz@mil.ru