

Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

DOI: 10.30906/0023-1134-2022-56-3-3-7
© Коллектив авторов, 2022

Е. Е. Карманова^{1,2,*}, А. В. Черников¹, В. Е. Иванов¹,
А. М. Усачева¹, В. И. Брусков¹

АНТИОКСИДАНТНЫЕ И ГЕНОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА α -ЛИПОВОЙ (ТИОКТОВОЙ) КИСЛОТЫ ПРИ РЕНТГЕНОВСКОМ ОБЛУЧЕНИИ

¹ Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Россия, 142290, Московская обл., г. Пущино, ул. Институтская, 3.

² Федеральный исследовательский центр Пущинского научного центра биологических исследований Российской академии наук, Институт биофизики клетки РАН, Россия, 142290, Московская обл., г. Пущино, ул. Институтская, 3.

* e-mail: silisti@bk.ru

Установлено, что α -липоевая (тиоктовая) кислота (ЛК), используемая для лечения диабетической и алкогольной невропатии и в комплексной терапии ряда заболеваний, эффективно нейтрализует продукты радиолиза воды, индуцируемого рентгеновским излучением. Влияние ЛК на образование и распад долгоживущих активных форм глобулинов и альбуминов сыворотки крови различно. Этот процесс сопровождается генерацией пероксида водорода и продлением окислительного стресса после облучения. ЛК в диапазоне концентраций от 0,05 до 0,4 мМ устраняет окислительные повреждения ДНК *in vitro*, но с повышением концентрации ее эффективность снижается. ЛК проявляет генопротекторные и радиомитигаторные (терапевтические) свойства *in vivo*, снижая образование микроядер в полихроматофильных эритроцитах красного костного мозга мышей после облучения. Полученные результаты и литературные данные свидетельствуют, что ЛК, при соблюдении эффективного фармацевтического окна, является перспективным лекарственным препаратом для предотвращения последствий нарушения редокс-гомеостаза, вызванного радиационным окислительным стрессом.

Ключевые слова: липоевая (тиоктовая) кислота; радиация; антиоксидант; генопротектор; радиомитигатор.

Основной первичной мишенью повреждающего действия ионизирующего излучения на живые системы являются водные растворы. Это ведет к радиолизу биологических водных сред и образованию активных форм кислорода (АФК) [1]. Увеличение АФК сверх возможностей их нейтрализации антиоксидантными системами клеток приводит к окислительному стрессу. Он сопровождается различными пагубными последствиями, в основе которых лежит повреждающее действие АФК на биологические макромолекулы (белки, ДНК, агрегаты липидов), клеточные структуры и метаболические процессы. Окислительный стресс приводит к многочисленным патологиям в живых организмах. Поэтому поиск эффективных радиозащитных средств — радиомитигаторов [2 – 5] для ранней и экстренной терапии радиационных повреждений является актуальной задачей.

При этом использование ионизирующего излучения является удобным методом изучения природы окислительного стресса и возможности нейтрализации его негативных последствий, так как позволяет регулировать уровень стрессового воздействия путем изменения дозы облучения. Применение в качестве радиомитигаторов химических веществ требует предварительного исследования их токсичности для организма, в том числе в отдаленные от облучения сроки. Одним из

способов преодоления этой проблемы является поиск радиозащитных средств среди лекарственных препаратов, уже используемых в медицинской практике для лечения различных заболеваний. В этом случае нет необходимости в проведении длительных и дорогостоящих клинических испытаний. В данной работе исследована способность α -липоевой кислоты (ЛК) снижать образование АФК и развитие окислительного стресса после рентгеновского облучения. Показаны радиомитигаторные (терапевтические) свойства этого препарата, устраняющие пагубные последствия воздействия ионизирующего излучения.

ЛК (тиоктовая кислота, (R)-5-(1,2-дителиолан-3-ил)-пентановая кислота) используется в терапии многих заболеваний, сопровождающихся окислительным стрессом. Среди них — диабетическая [6] и алкогольная невропатия [7], сахарный диабет, болезни Альцгеймера и Паркинсона, заболевания печени, ожирение [8], рассеянный склероз [9], интоксикации тяжелыми металлами [10]. Согласно литературным данным, ЛК проявляет антиоксидантные эффекты благодаря стимуляции транскрипции генов белков, участвующих в антиоксидантном ответе [11] и хелатным свойствам [12]. Целью данной работы была оценка возможности использования ЛК как радиомитигаторного терапевти-

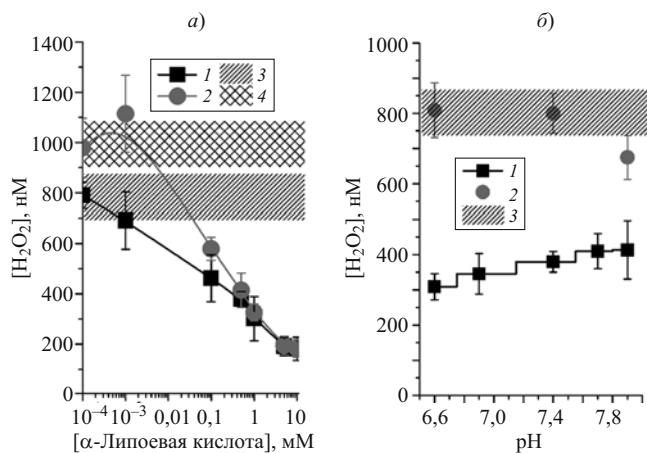


Рис. 1. Влияние ЛК на образование H_2O_2 при облучении в дозе 10 Гр. Зависимость от концентрации (а): 1 — в ФБ; 2 — в ФСБ; 3 — контроль (ФБ, 10 Гр); 4 — контроль (ФСБ, 10 Гр). Влияние рН на антиоксидантные свойства ЛК (б): 1 — ЛК в концентрации 0,5 мМ; 2 — ФБ с изменением рН; 3 — контроль (ФБ, рН 7,4, 10 Гр).

ческого средства для защиты от радиационных повреждений, индуцированных рентгеновским излучением.

Экспериментальная часть

В работе использована α -липоевая кислота (\pm), бычий сывороточный альбумин (БСА), коммерческая высокополимерная ДНК из спермы лосося (Sigma-Aldrich, США); бычий γ -глобулин (БГГ) (Serva, Germany). Для приготовления фосфатного (ФБ) и фосфатно-солевого (ФСБ) буферов использовали натрий хлористый (NaCl), натрий фосфорнокислый одно- и двузамещенный ($NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ и $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$) (Panreac, Испания). Характеристика других реактивов представлена в ссылках на методы исследований.

Методы исследования изложены в работах [14–19].

Определение H_2O_2 проводилось высокочувствительным методом усиленной хемиллюминесценции в системе люминол — 4-йодофенол — пероксидаза хрена [14–19]. В качестве люминометра был использован жидкостной сцинтилляционный счетчик Бета-1 (“Мед-аппаратура”, Украина) при работе в режиме счета одиночных фотонов (без схемы совпадений). После облучения образцы раствора (3 мл) помещали в полипропиленовые флаконы (Vesckman, США) и добавляли по 150 мкл свежеприготовленного “счетного раствора” содержащего: Трис-НСl буфер, рН 8,5, 4-йодфенол (Sigma-Aldrich, США), люминол (AppliChem, Германия) в соотношении 10:3:1 и 0,3–0,7 мкл концентрированного раствора пероксидазы хрена (Sigma-Aldrich, США). При работе с растворами долгоживущих активных форм белка (ДАФБ) [17] методика измерения H_2O_2 была модифицирована для малых объемов проб и высоких концентраций белка с целью повышения чувствительности метода и нивелирования искажения результатов из-за вязкости раствора. Интенсивность хемиллюминесценции растворов белка, содержащих 1 мМ фосфатный буфер, рН 7,4 и 150 мМ NaCl, измеряли в полипропиленовых пробирках типа

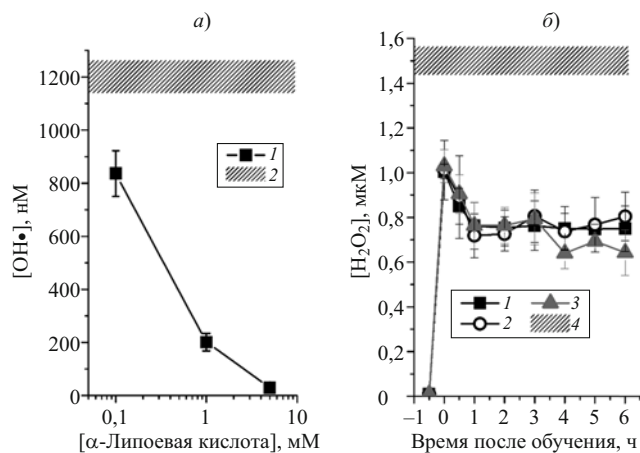


Рис. 2. Влияние ЛК на образование ОН-радикалов в ФБ при облучении в дозе 5 Гр (а): 1 — ЛК; 2 — контроль (ФБ, 5 Гр). Ось абсцисс представлена в логарифмическом виде. Образование H_2O_2 в растворе БСА в ФСБ (10 мг/мл) под действием облучения в дозе 15 Гр в зависимости от времени после облучения и влияние на этот процесс ЛК (б): 1 — БСА; 2 — БСА и ЛК 5 мкМ; 3 — БСА и ЛК 500 мкМ; 4 — контроль (ФСБ, 15 Гр).

Erpendorf (SSI, США) объемом 0,65 мл. В пробы объемом 300 мкл добавляли по 300 мкл “счетного раствора”, содержащего Трис-НСl буфер, рН 8,5, 4-йодфенол, люминол в соотношении 40:1,2:1 и 0,3–0,7 мкл концентрированного раствора пероксидазы хрена.

Определение ОН-радикалов проводили с использованием специфичного для ОН-радикалов флуоресцентного зонда — кумарин-3-карбоновой кислоты (Sigma-Aldrich, США) [14–19]. После реакции с ОН-радикалом она образует флуоресцентный продукт — 7-ОН-кумарин-3-карбоновую кислоту. Интенсивность флуоресценции измеряли на спектрофлуориметре Cary Eclipse (Varian, Австралия) с $\lambda_{ex} = 400$ нм, $\lambda_{em} = 450$ нм.

Определение 8-оксогуанина в ДНК проводили методом иммуноферментного анализа [15, 16, 19]. Были использованы полученные нами ранее моноклональные антитела к 8-оксогуанину (8-ОГ). Характеристика антител и методика их получения детально описаны в работе [20].

Рентгеновское облучение проводили в Центре коллективного пользования ИБК РАН на рентгеновской терапевтической установке РУТ-15 (“МосРентген”, Россия) при мощности дозы 1 Гр/мин.

Животные. Для микроядерного теста использовали самцов мышей Кv:SHK в возрасте 5–6 недель весом 29 ± 4 г (питомник Крюково, РАН). Все процедуры с мышами проводили с учетом международных правил работы с лабораторными животными и национальных требований комиссии по биологической безопасности и биоэтике ИТЭБ РАН (протокол 25/2021 от 09.02.2021 г.).

Микроядерный тест. Повреждения клеток красного костного мозга мышей *in vivo* определяли по образованию микроядер (МЯ) в полихроматофильных эритроцитах (ПХЭ) [15]. Мышей умерщвляли методом цервикальной дислокации через 28 ч после облучения в дозе 1,5 Гр [21]. Определяли не менее 2000

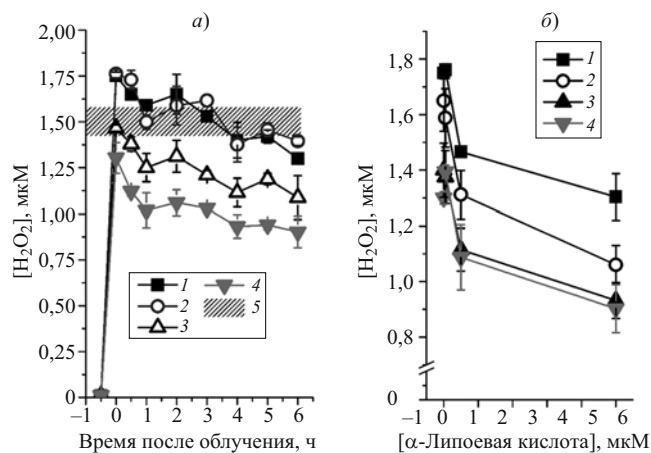


Рис. 3. Образование H_2O_2 в растворе БГГ (33 мкМ) в ФСБ (5 мг/мл) под действием облучения в дозе 15 Гр и влияние на этот процесс ЛК. В зависимости от времени после облучения (а): 1 — БГГ; 2 — БГГ и ЛК 5 мкМ; 3 — БГГ и ЛК 50 мкМ; 4 — БГГ и ЛК 500 мкМ; 5 — контроль (ФСБ, 15 Гр). В зависимости от концентрации ЛК после облучения (б): 1 — 0 ч; 2 — 2 ч; 3 — 4 ч; 4 — 6 ч.

ПХЭ на мышь, по 5 животных в группе. ЛК для инъекций готовили в физиологическом растворе (150 мМ NaCl) в концентрациях 5, 40, 100 мг/кг и вводили мышам внутривенно в объеме 0,3 мл через 15 мин после облучения.

Статистическая обработка результатов. Данные *in vitro* представлены как средние значения и их стандартные отклонения ($n = 10$). Данные *in vivo* представлены в виде «ящичковых» диаграмм ($n = 5$). Для определения статистической достоверности различий между группами применяли однофакторный ANOVA с апостериорным критерием Бонферрони ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Антиоксидантные свойства ЛК исследованы *in vitro* путем определения ее влияния на образование H_2O_2 и ОН-радикалов при радиоллизе 1 мМ фосфатного буфера, pH 7,4 (ФБ) или фосфатно-солевого буфера, pH 7,4, содержащего 150 мМ NaCl (ФСБ), под действием рентгеновского излучения (рис. 1 и 2, а). Радиационно-химический выход пероксида водорода в растворе ФСБ, использовавшегося в качестве среды для белков, равен ~100 нМ/Гр [22]. Результаты показывают, что ЛК снижает уровень H_2O_2 как в ФБ, так и в ФСБ (рис. 1, а). ЛК снижает образование H_2O_2 на 45 % при концентрации 100 мкМ и на 50 % — при 500 мкМ. С увеличением концентрации ЛК от 500 мкМ до 10 мМ наблюдается насыщение ее антиоксидантных свойств на уровне 20 – 25 % от контрольных значений (концентрации H_2O_2 в облученном буфере). Изучено влияние величины pH ФБ на антиоксидантную активность 500 мкМ ЛК в диапазоне pH от 6,6 до 7,9 (рис. 1, б). При pH 6,6 проявляет максимальную антиоксидантную активность (на 20 % больше, чем при pH 7,4), тогда как при pH 7,9 ее антиоксидантная активность снижается на 10 % (с учетом уменьшения образования H_2O_2 на 15 % при pH 7,9).

При облучении в дозе 5 Гр ЛК уменьшает содержание ОН-радикалов в ФБ на 30 % уже при концентра-

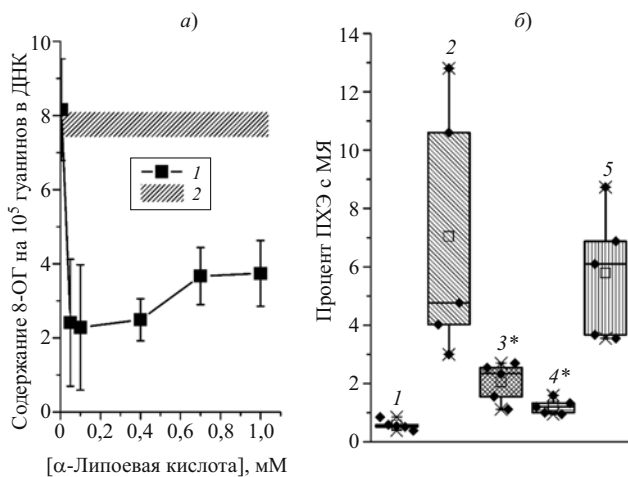


Рис. 4. Влияние ЛК на образование 8-ОГ в растворе ДНК спермы лосося в ФБ под действием рентгеновского излучения в дозе 10 Гр (а): 1 — ЛК; 2 — контроль (ФБ, 10 Гр). Влияние ЛК на частоту образования микроядер в полихроматофильных эритроцитах красного костного мозга мышей SHK под действием рентгеновского излучения при внутривенном введении после облучения (б): 1 — интактный контроль (0 Гр); 2 — облученный контроль (1,5 Гр); 3 — 1,5 Гр и ЛК 5 мг/кг; 4 — 1,5 Гр и ЛК 40 мг/кг; 5 — 1,5 Гр и ЛК 100 мг/кг. * — отличие от облученного контроля (2) статистически достоверно (ANOVA, $p < 0,05$).

ции 0,1 мМ (рис. 2, а). В концентрации 1 мМ ЛК снижает уровень ОН-радикалов на 85 %, в концентрации 5 мМ — на 98 %. Необходимо отметить, что в интервале использованных доз облучения наблюдается линейная зависимость образования H_2O_2 и ОН-радикалов при радиоллизе исследуемых растворов [14 – 17, 23].

Влияние ЛК на образование H_2O_2 в растворах ДАФБ БСА и БГГ после воздействия облучения. Помимо короткоживущих АФК, индуцируемых ионизирующим излучением, в клетках и в растворах различных белков образуются долгоживущие активные формы белков (ДАФБ) [14, 16 – 18]. Установлено, что ДАФБ при распаде вызывают продление окислительного стресса, длительно генерируя АФК. Альбумины и γ -глобулины — основные белки сыворотки крови [17, 18, 24], для которых ранее было показано образование ДАФБ при низких концентрациях [14, 17, 18]. В этой работе исследовано влияние ЛК на протяжении 6 ч после облучения на изученный нами ранее [22] процесс генерации пероксида водорода долгоживущими активными формами БСА и БГГ при концентрациях белков, сравнимых с физиологическими. Были использованы растворы с концентрациями БСА 10 мг/мл и БГГ 5 мг/мл, которая лишь в 2 – 3 раза ниже физиологической нормы для альбуминов и глобулинов крови. Влияние ЛК на образование пероксида водорода в растворах БСА и БГГ в различные промежутки времени после облучения в дозе 15 Гр представлено на рис. 2, б и рис. 3, а соответственно.

Облучение раствора БСА (рис. 2, б) приводит к уменьшению концентрации пероксида водорода (кривая 1) до величин, в 1,5 раза меньших, чем в контроле без белка. ЛК (5 мкМ и 500 мкМ) не влияет на данный процесс. Эти результаты позволяют предполагать, что

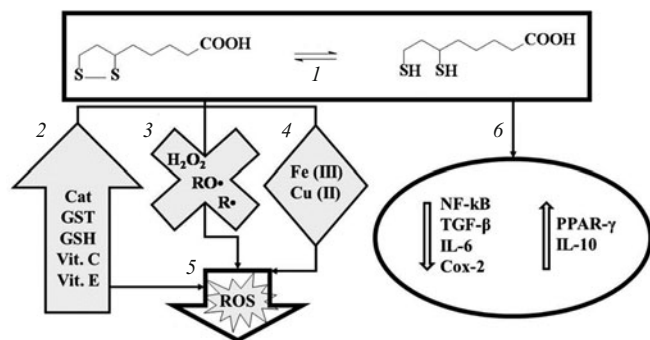


Рис. 5. Возможные механизмы радиозащитного действия ЛК [25, 28 – 31]: 1 — ЛК в организме восстанавливается до дигидроЛК; 2 – 5 — снижение уровня АФК и окислительных повреждений молекул; 6 — сигнальные радиомитигаторные эффекты ЛК (подробное описание в тексте).

в конкуренции между БСА и ЛК, являющимися прямыми перехватчиками АФК, БСА более активен.

На рис. 3, а представлены результаты для раствора БГГ. В этом случае ЛК влияет на образование H_2O_2 , индуцированное облучением, существенно иначе, чем в растворе БСА. Уровень H_2O_2 сразу после облучения превышает контрольные значения без белка и составляет $\sim 1,75$ мкМ [22]. ЛК в концентрации 5 мкМ не влияет на данный процесс (кривая 2), однако в концентрациях 50 мкМ (кривая 3) и 500 мкМ (кривая 4) к 6 ч после облучения уменьшает образование H_2O_2 на 15 и 25 % соответственно. Такая концентрационная зависимость (рис. 3, б) предполагает насыщение данного эффекта. Поскольку имеет место пропорциональное снижение H_2O_2 , можно полагать, что влияние ЛК обусловлено конкурентным перехватом АФК в начальный период эксперимента. В этом случае эффект насыщения коррелирует с образованием H_2O_2 и ОН-радикалов.

Влияние ЛК на окислительные повреждения ДНК *in vitro* и *in vivo*. Для оценки генопротекторных свойств ЛК при облучении *in vitro* был использован ИФА для определения образования 8-ОГ — ключевого биомаркера окислительных повреждений ДНК [15, 16]. ЛК в диапазоне концентраций 0,05 – 0,4 мМ при облучении раствора ДНК в дозе 10 Гр уменьшает образование 8-ОГ в ДНК на 67 % (рис. 4, а). Это максимально эффективные концентрации ЛК в данной системе. В концентрации 0,005 мМ эффект ЛК отсутствует, а при повышении концентрации до 0,7 – 1 мМ наблюдается понижение эффективности до 50 % от контрольных значений.

Микродерный тест красного костного мозга позволяет проводить анализ повреждений ядерной ДНК *in vivo* после облучения животных. На рис. 4, б представлены результаты исследования влияния ЛК при внутрибрюшинном введении мышам на частоту образования ПХЭ с МЯ после облучения в дозе 1,5 Гр. Установлено, что ЛК в дозах 5 и 40 мг/кг снижает частоту образования МЯ в ПХЭ костного мозга мышей на 70 и 75 % соответственно. В дозе 100 мг/кг ЛК не оказывает статистически значимого влияния на частоту образования МЯ.

Таким образом, *in vitro* ЛК снижает образование 8-ОГ — ключевого биомаркера окислительных повре-

ждений ДНК. Показаны генопротекторные и радиомитигаторные свойства ЛК *in vivo*, позволяющие уменьшить количество повреждений хромосом клеток красного костного мозга мышей после облучения, при которых образуются МЯ в ПХЭ. Однако данные эффекты сильно зависят от концентрации ЛК, которая в избыточном количестве оказывает слабое токсическое и радиосенсибилизирующее действие *in vivo*. Отсутствие положительного эффекта ЛК в дозе 100 мг/кг на мышцах хорошо согласуется с литературными данными о токсичности высоких (от 50 мг/кг) доз ЛК, наблюдающейся при многократном приеме препарата [25 – 27].

Радиомитигаторное (терапевтическое) действие лекарственных средств, вводимых в организм после облучения, обусловлено несколькими процессами, детально рассмотренными нами ранее в статье, посвященной мексидолу [22]. В ряде работ ранее было показано радиомитигаторное действие ЛК после воздействия ионизирующего излучения и исследованы некоторые клеточные механизмы её действия [28 – 31]. ЛК как *in vitro*, так и *in vivo* проявляла антиоксидантную [28] и генопротекторную [29] активность, а также радиомитигаторное действие *in vivo* как при монотерапии [30, 31], так и в комплексе с другими антиоксидантами [28]. При этом в работе, где ЛК вводили до облучения [29], она также показала определенное радиозащитное действие, однако не влияла на итоговую выживаемость в 30-дневном тесте. На основании ранее опубликованного нами обзора [25] и упомянутых выше работ можно предположить, что это обусловлено возможными механизмами её радиозащитного действия (рис. 5):

1 — На клеточном уровне ЛК восстанавливается до дигидроЛК для проявления физиологических эффектов [25]. Существенна именно экзогенно вносимая лекарственная форма ЛК.

2 — ЛК может повышать внутриклеточные уровни глутатиона (GSH) [25, 28, 29, 31], каталазы и глутатион-S-трансферазы (GST) [31] и рассматривается как пероральный эквивалент глутатиона [28]. Поэтому при избытке ЛК может вызвать восстановительный стресс в митохондриях и регенерировать низкомолекулярные антиоксиданты, в том числе витамины Е и С [25].

3 — ЛК обладает прямой антиоксидантной активностью и подавляет образование АФК и других радикалов [29].

4 — ЛК связывает металлы, уменьшая генерацию свободных радикалов в биосистемах [25].

5 — Молекулярные процессы 2 – 4 в совокупности уменьшают содержание АФК (ROS, Reactive Oxygen Species) и окислительных повреждений биомолекул, ослабляя интенсивность окислительного стресса.

6 — Сигнальный путь радиомитигаторного действия ЛК связывают с подавлением передачи сигналов окислительного стресса через ядерный фактор В / трансформирующий фактор роста β (NF- κ B/TGF- β) [30, 31], снижением уровня интерлейкина-6 (IL-6) и циклооксигеназы-2 (Cox-2) и повышением содержания γ -рецептора, активируемого пролифератором пе-

роксином (PPAR- γ) и противовоспалительного интерлейкина-10 (IL-10), подавляющих окислительный стресс [31].

Эта схема подтверждает радиомитигаторные свойства ЛК, в частности, сигнальный компонент, который возможно [11] является основным *in vivo*. Наши результаты подтверждают эти данные и уточняют некоторые существенные детали этого сложного процесса. Наблюдаемые эффекты насыщения и слабой антиоксидантной конкуренции с белками предполагают, что ЛК может выступать как прямой перехватчик АФК, однако не самый эффективный. Исходя из полученных результатов *in vivo* и данных литературы, в том числе изложенных в обзоре [25], можно заключить, что эффективность действия ЛК проявляется при строгом соблюдении необходимых “фармакологических (терапевтических) окон”. Превышение применяемых доз ЛК может приводить к негативным последствиям, поэтому необходимо проведение дальнейших фундаментальных и медицинских исследований для определения окон эффективности ЛК (концентрационных, временных, кратности применения и длительности использования при курсовом введении).

Таким образом, ЛК является перспективным терапевтическим радиомитигатором для нейтрализации пагубного воздействия, обусловленного нарушением клеточного редокс-гомеостаза при радиационном окислительном стрессе.

Работа выполнена по госзаданию ИТЭБ РАН (тема № 05, направление 59).

ЛИТЕРАТУРА

1. E. I. Azzam, J. P. Jay-Gerin, and D. Pain, *Cancer Lett.*, **327**(1–2), 48–60 (2012).
2. С. В. Гудков, Н. Р. Попова, В. И. Брусков, *Биофизика*, **60**(4), 801–811 (2015).
3. G. E. Nanumakumar, M. Balaji, and R. S. Karunakaran, *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, **9**(7), 2656–2668 (2018).
4. М. В. Васин, И. Б. Ушаков, *Усп. совр. биол.*, **139**(3), 235–253 (2019).
5. М. В. Васин, И. Б. Ушаков, *Усп. совр. биол.*, **140**(1), 3–18 (2020).
6. Л. Ю. Моргунов, *Мед. совет*, № 17, 90–94 (2014).
7. О. В. Курушина, А. Е. Барулин, Е. П., *Мед. совет*, № 1, 58–63 (2019).

8. K. P. Shay, R. F. Moreau, E. J. Smith, et al., *Biochim. Biophys. Acta*, **1790**(10), 1149–1160 (2009).
9. C. Waslo, D. Bourdette, N. Gray, et al., *Curr. Treat. Options Neurol.*, **21**(6), 26 (2019).
10. B. Diesel, S. Kulhanek-Heinze, M. Hölftje, et al., *Biochemistry*, **46**(8), 2146–2155 (2007).
11. K. P. Shay, A. J. Michels, W. Li, et al., *Biochim. Biophys. Acta*, **1823**(6), 1102–1109 (2012).
12. S. Morkunaite, V. V. Teplova, and N. E. Saris, *IUBMB Life*, **49**(3), 211–216 (2000).
13. J. H. Suh, B. Z. Zhu, E. deSzoek, et al., *Redox Rep.*, **9**(1), 57–61 (2004).
14. С. В. Гудков, О. Э. Карп, С. А. Гармаш и др., *Биофизика*, **57**(1), 5–13 (2012).
15. V. I. Bruskov, O. E. Karp, S. A. Garmash, et al., *Free Radic. Res.*, **46**(10), 1280–1290 (2012).
16. И. Н. Штаркман, С. В. Гудков, А. В. Черников, В. И. Брусков, *Биохимия*, **73**(4), 576–586 (2008).
17. V. E. Ivanov, A. M. Usacheva, A. V. Chernikov, et al., *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*, **176**, 36–43 (2017).
18. В. Е. Иванов, А. В. Черников, С. В. Гудков, В. И. Брусков, *Биофизика*, **63**(5), 873–879 (2018).
19. E. E. Karmanova, S. A. Abdullaev, V. E. Ivanov, et al., *IOP Conference Series. Mat. Sci. and Eng.*, **487**, 012023 (2019).
20. В. И. Брусков, А. И. Газиев, Л. В. Малахова и др., *Биохимия*, **61**(4), 737–745 (1996).
21. A. Vral, M. Fenech, and H. Thierens, *Mutagenesis*, **26**(1), 11–17 (2011).
22. E. E. Карманова, А. В. Черников, А. М. Усачева, В. И. Брусков, *Хим.-фарм. журн.*, **54**(7), 10–14 (2020); *Pharm. Chem. J.*, **54**(7), 673–677 (2020).
23. V. I. Bruskov, A. V. Chernikov, V. E. Ivanov, et al., *Phys. Wave Phenom.*, **28**(2), 91–101 (2020).
24. M. Roche, P. Rondeau, N. R. Singh, et al., *FEBS Lett.*, **582**, 1783–1787 (2008).
25. А. М. Усачева, А. В. Черников, Е. Е. Карманова, В. И. Брусков, *Хим.-фарм. журн.*, **55**(11), 9–17 (2021); *Pharm. Chem. J.*, **55**(11), 1138–1146 (2022).
26. A. Piechota-Polanczyk, M. Zielińska, D. Piekilny, and J. Fichna, *Biomed. Pharmacother.*, **84**, 470–475 (2016).
27. F. Bhatti, R. W. Mankhey, L. Asico, et al., *Kidney Int.*, **67**(4), 1371–1380 (2005).
28. S. L. Brown, A. Kolozsvary, J. Liu, et al., *Radiat Res.*, **173**(4), 462–468 (2010).
29. L. Ramachandran, C. Krishnan, and K. Nair, *Mut. Res. Gen. Toxicol. and Environm. Mutagenesis*, **724**, 52–58 (2011).
30. S. H. Ryu, E. Y. Park, S. Kwak, et al., *Oncotarget*, **7**(13), 15554–15565 (2016).
31. R. S. Said, A. Mohamed, and D. H. Kassem, *Toxicology*, **442**, 152536 (2020).

Поступила 15.12.21

ANTIOXIDANT AND GENOPROTECTIVE PROPERTIES OF α -LIPOIC ACID IN BLOOD SERUM UNDER X-RAY EXPOSURE

E. E. Karmanova^{1,2,*}, A. V. Chernikov¹, V. E. Ivanov¹, A. M. Usacheva¹, and V. I. Bruskov¹

¹ Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow Oblast, 142290 Russia

² Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow Oblast, 142290 Russia

* e-mail: silisti@bk.ru

It has been established that α -lipoic (thioctic) acid (ALA), used as a drug for the treatment of diabetic and alcoholic neuropathy and a number of other diseases, is an effective antioxidant that effectively neutralizes the products of water radiolysis and reduces oxidative damage to DNA and proteins caused by X-ray exposure. The ALA effects on the formation and decay of long-lived reactive species of albumin and globulin in blood serum are different. This process is accompanied by the generation of hydrogen peroxide and prolongation of the post-exposure oxidative stress. In a range of concentrations within 0.05–0.4 mM, ALA eliminated oxidative damage of DNA *in vitro*, but the efficiency decreased with increasing concentration. ALA also exhibited genoprotective and radiomitigatory properties *in vivo* by reducing the formation of micronuclei in polychromatophilic erythrocytes of red bone marrow in mice after irradiation. The obtained results and available literature data indicate that, in the effective pharmaceutical window, ALA is a promising therapeutic radiomitigator capable of preventing harmful consequences caused by the disturbance of redox homeostasis caused by radiation induced oxidative stress.

Keywords: α -lipoic acid; X-ray radiation; antioxidant; genoprotector; radiomitigator.