
МОДИФИКАЦИЯ РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ

УДК 615.84906:615.015:57.084.1:615.2/.3.099:615.849.1.015.25

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СРЕДСТВА ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ РАДИОТЕРАПИИ Т1082. ОЦЕНКА ТОКСИЧЕСКИХ И РАДИОЗАЩИТНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРИ ЭНТЕРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ

© 2025 г. М.В. Филимонова^{1,*}, В.А. Рыбачук¹, А.О. Косаченко¹,
К.А. Николаев¹, А.Ю. Горбачев¹, Д.И. Филатова¹, О.В. Солдатова¹,
А.А. Шитова¹, Г.А. Демяшкин¹, Е.В. Литун¹, В.О. Сабуров¹,
С.Н. Корякин¹, А.А. Панкратов², С.А. Иванов¹, П.В. Шегай²,
А.Д. Каприн², А.С. Филимонов¹

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Россия

*E-mail: vladimirovna.fil@gmail.com

Поступила в редакцию 10.10.2025 г.

После доработки 12.11.2025 г.

Принята к публикации 12.11.2025 г.

В рамках доклинических исследований проведено токсикологическое и радиобиологическое обоснование средства для энтеральной профилактики осложнений радиотерапии на основе ингибитора NOS T1082. Установлено, что T1082 при внутрижелудочном введении является безопасным: показатели ЛД10/14 и ЛД50/14 для мышей и крыс близки, и составили 2040–2090 мг/кг и 2600–2650 мг/кг (5 класс по ГОСТ 32419–2022 – малотоксичные). Сопоставление этих показателей с ранее полученными оценками радиозащитных доз T1082 для мышей при внутрижелудочном введении (ED50 – 88 мг/кг; диапазон оптимальных радиозащитных доз ED 84–98 – 220 мг/кг) свидетельствует о безопасности энтерального пути введения T1082: при этом терапевтический индекс ЛД50/ED50 равен 30, а значения оптимальных радиозащитных доз на порядок ниже максимально переносимых (1/15–1/10 ЛД10). Исследования местного раздражающего действия показали, что T1082 только в высоких концентрациях (10%) может вызывать слабую и транзиторную реакцию слизистых желудочно-кишечного тракта, в то время как при кратном внутрижелудочном введении в оптимальных радиозащитных дозах и умеренных концентрациях (1–2%) раздражающее действие отсутствует. На модели лучевой реакции кожи у подсвинков T1082 в дозе 23.3 мг/кг продемонстрировало высокую эффективность, статистически значимо ограничивая тяжесть кожных поражений и снижая частоту ключевых патоморфологических изменений в облученной коже. Это подтверждает адекватность используемой модели для межвидового переноса доз. Полученные данные свидетельствуют о потенциальной безопасности разрабатываемого средства и целесообразности создания готовой лекарственной формы на основе T1082 для энтерального применения.

Ключевые слова: лучевая терапия, профилактика осложнений, доклинические исследования, энтеральное введение, радиозащитное действие, местное раздражающее действие, фармакологическая безопасность.

DOI: 10.7868/S3034590125060063

Используемые сокращения: в/ж — внутрижелудочно; в/м — внутримышечно; ГЛФ — готовая лекарственная форма; ДКИ — доклинические исследования; ЖКТ — желудочно-кишечный

тракт; ЛРК — лучевая реакция кожи; ЛТ — лучевая терапия; МРД — местное раздражающее действие; ОРД — оптимальная радиозащитная доза; ФС — фармацевтическая субстанция.

Открытия рентгеновского излучения и радиоактивности создали в начале 20 века основу для использования радиации в лечении рака [1, 2]. И сегодня, спустя более чем век, лучевая терапия (ЛТ), наряду с хирургией, остается основным методом лечения онкологических заболеваний – не менее 50% таких пациентов получают различные виды лучевых воздействий [3, 4]. Вместе с тем, несмотря на постоянное совершенствование, ЛТ по-прежнему сопряжена с высокими рисками негативных эффектов [5]. У 10–20% онкологических больных (а при некоторых локализациях – у 40–80%) такое лечение сопровождается токсическими эффектами, обусловленными лучевым поражением нормальных тканей [6, 7]. Осложнения ЛТ, особенно отдаленные, в основе которых лежат хронические иммунные и воспалительные реакции, и процессы фиброгенеза, характеризуются торpidным течением и слабо поддаются консервативному лечению [7, 8]. Такие осложнения не только приносят страдания больным и затрудняют лечение онкологических заболеваний, но при тяжелом течении могут привести к недостаточности внутренних органов и смерти [9, 10]. Для преодоления угроз, связанных с ЛТ, необходимы разносторонние усилия, направленные как на дальнейшее совершенствование медицинских радиологических технологий и методов планирования, так и на развитие новых подходов к фармакологической профилактике и лечению лучевых поражений [11, 12].

Осознание реальности разработки противолучевых лекарственных средств (ЛС) сформировалось еще 75 лет назад, когда в августе 1949 года Харви Милтон Патт с соавторами сообщили, что цистеин защищает крыс при воздействии рентгеновского излучения [13]. Последующие исследования механизмов лучевого поражения и патогенеза лучевых синдромов, скрининг тысяч соединений принесли значительные результаты. В современных обзорах описаны десятки перспективных агентов с различными механизмами действия, на разных стадиях разработки, являющихся радиопротекторами, митигаторами или средствами терапии лучевых патологий [14–17]. Вместе с тем, перечень лекарственных средств (ЛС), одобренных для противодействия лучевым поражениям человека, остается ограниченным [18]. Особенно это касается радиопротекторов и средств профилактики осложнений ЛТ. За все эти годы ни один радиопротектор не был одобрен USFDA к экстренному применению для профилактики ОЛБ человека [14, 17]. А для профилактики осложнений ЛТ регулирующими органами ряда стран одобрены лишь

амифостин и палефермин, но их клиническое применение также ограничено существенными рисками и противопоказаниями [19, 20].

Такое положение во многом обусловлено сложностями испытаний и утверждения средств лечения патологий, вызванных высоко токсичными воздействиями. Однако основным препятствием остается неудовлетворительный уровень безопасности многих известных противолучевых средств [14, 21, 22]. Эти обстоятельства стимулируют продолжение интенсивного поиска более безопасных подходов к противодействию лучевым патологиям.

В последние годы было показано, что модификаторы NO-зависимых сигнальных путей способны влиять на радиочувствительность и развитие лучевых поражений. В частности, ранее в своих исследованиях мы показали, что некоторые тиоамидиновые ингибиторы NOS (N, S-замещенные изотиомочевины), блокируя в эндотелии NOS/sGC/cGMP-путь, способны индуцировать транзиторную гипоксию и повышать радиорезистентность биологических тканей [23]. Радиобиологический скрининг в этой химической области позволил нам обосновать перспективность 1-изобутаноил-2-изопролизотиомочевины в виде солей гидробромида (соединение T1023) и фосфата (соединение T1082) в качестве основы нового противолучевого средства с NOS-ингибирующим, гипоксическим механизмом действия. Было установлено, что эти соединения в достаточно безопасных дозах (T1023: 1/5–1/4 ЛД_{10/15}; T1082: 1/12–1/4 ЛД_{10/15}) обеспечивают эффективную профилактику ОЛБ у мелких лабораторных животных (ФИД – 1.6–1.9), не уступая действию известных радиопротекторов [24–26]. Также была показана способность этих соединений к эффективной профилактике осложнений ЛТ. На моделях ЛТ опухолей животных T1023 и T1082 выраженно (ФИД – 1.4–1.7) снижали частоту и тяжесть острых и отдаленных лучевых повреждений нормальных тканей, не ослабляя противоопухолевые эффекты радиотерапии [26–28].

Данные, полученные на этапах НИР, явились основанием для проведения доклинических исследований (ДКИ) средства профилактики осложнений ЛТ солидных опухолей на основе 1-изобутаноил-2-изопролизотиомочевины фосфата (шифр T1082). Важным аспектом ДКИ является фармацевтическая разработка фармацевтической субстанции (ФС) и готовой лекарственной формы (ГЛФ) – конечного вида лекар-

ственного средства, готового для применения человеком. В рамках ДКИ предусмотрены разработка и исследование как фармацевтической субстанции, так и готовой лекарственной формы для энтерального применения. В данной работе приведены результаты токсикологических и радиобиологических исследований первых этапов ДКИ, направленных на обоснование прототипа готовой лекарственной формы разрабатываемого противолучевого средства.

Цель исследований. Токсикологическое и радиобиологическое обоснование средства профилактики осложнений радиотерапии для энтерального применения на основе ингибитора NOS T1082 в рамках доклинических исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Лабораторные животные. Исследование выполнено на 98 мышах линии BALB/c (самцы и самки, возраст 9–10 недель, масса тела 20–24 г), на 97 крысах Wistar (самцы и самки, возраст 10–13 недель, масса тела 180–230 г), на 12 кроликах породы Советская шиншилла (самки, возраст 11–12 недель, масса тела 2.4–2.9 кг) и на 18 подсвинках F₁ Датского гибрида (самцы, возраст 7–9 недель, масса тела 17–21 кг). Животные получены из питомников ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (грызуны), ООО “КроЛинфо” (РФ) (кролики), ООО “Эко ферма Климовская” (РФ) (свиньи), имели ветеринарные сертификаты и прошли карантин в виварии МРНЦ. Содержание и уход за животными соответствовали требованиям и нормативам СанПин 3.3686-21, ГОСТ 33215-2014, ГОСТ 33216-2014, и правилам Европейской Конвенции ETS123. Работы с животными были одобрены Комиссией по биоэтическому контролю за содержанием и использованием лабораторных животных в научных целях ФГБУ “НМИЦ Радиологии” Минздрава России (протокол 1-ГЗ-00050). Животных содержали в виварии МРНЦ в условиях естественного освещения с принудительной 10-кратной в час вентиляцией, при температуре 18–20°C и относительной влажности воздуха 40–70%. Грызунов содержали по 5–10 особей в клетках Т-3 (мыши) и Т-4 (крысы) на подстиле из древесных стружек; кроликов — по 1 особи в клетках из нержавеющей стали без подстила; свиней — по 1 особи в вольерах (2.5 м²) на подстиле из сухого сена. Животные имели свободный доступ к питьевой воде. Грызуны и кролики имели свободный доступ к кормам ПК-120-1 и К-122 (ООО Лабораторкорм, РФ), свиньи 2 раза в сутки получали корм СК-4 согласно нормам. Животных лишили

корма на ночь перед плановыми воздействиями и эвтаназией, доступ к воде сохранялся. Эвтаназию грызунов проводили в CO₂-камере AVTech (ООО Инпрен, РФ), эвтаназию свиней — путем быстрой каротидной артериотомии.

Исследуемое соединение впервые синтезировано и исследовано в МРНЦ им. А.Ф. Цыба [29]. Способ синтеза T1082 и его физико-химические характеристики опубликованы в [25, 26]. На начальном этапе выполняемых ДКИ были разработаны лабораторная технология получения, методики контроля качества и спецификации качества фармацевтической субстанции T1082. Изучаемая ФС получена по разработанной технологии, соответствует требованиям спецификации и имеет высокое качество: содержание действующего вещества составляет 99.2%, общее содержание примесей не превышает 0.3%. ФС T1082 легко растворима в воде и во всех исследованиях применялась в виде водных растворов, которые изготавливали *ex tempore* на основе воды для инъекций (ОАО Дальхимфарм, РФ). Грызунам растворы ФС T1082 вводили в/ж с помощью стальных изогнутых желудочных зондов (ГК Виварий, РФ). Объемы растворов свыше 10 мл/кг грызунам вводили дробно (2–4 введения через 30 мин) [30]. Подсвинкам растворы ФС T1082 вводили медленно через желудочный зонд CH/FR8, 76 (Arexmed Int., Нидерланды).

Исследование острой токсичности T1082 при в/ж введении проведено на самцах и самках мышей линии BALB/c и крыс Wistar по 2-этапному методу [31]. На первом этапе у 8 равных групп мышей (по 2 особи каждого пола) оценивали ориентировочное LD_{50/14} по методу Дейхмана-Лебланка. На втором, по ориентировочному LD_{50/14} выбирали шкалу 4–5 испытуемых доз, по которым проводили развернутое исследование по методу Литч菲尔да и Уилкоксона. Для этого формировали 5 групп мышей и 4 группы крыс по 5–8 особей каждого пола, которым в/ж вводили T1082 в испытуемых дозах, и при 14-суточном наблюдении оценивали летальные эффекты T1082 в группах. Далее путем пробит-анализа полученных данных оценивали токсикометрические показатели (LD_{10/14}, LD_{16/14}, LD_{50/14}, LD_{84/14}) для T1082 при в/ж введении самцам и самкам мышей и крыс.

Местное раздражающее действие фармацевтической субстанции T1082 исследовано в 4 экспериментах. В первом, на самках кроликов породы Советская шиншилла (4 группы по 3 особи) изучалась зависимость местного раздражающего

действия (МРД) T1082 от концентрации раствора. Кроликам закапывали в конъюнктивальный мешок правого глаза по одной капле 1–10% водного раствора ФС. После чего на 1 мин прижимали слезоносовой канал у внутреннего угла глаза. Реакцию оценивали сразу при внесении раствора, через 1 час, и далее каждые сутки в течение 14 дней. Регистрировали гиперемию, отечность слизистых оболочек, инъекцию сосудов склеры, прозрачность роговицы. Контролем служил левый глаз.

Во втором, на самках крыс Wistar (2 группы по 10 особей) исследовано местное раздражающее действие на ЖКТ при 1-кратном в/ж введении T1082 в высокой концентрации. Крысам контроля ввели 0.4 мл 0.9% раствора NaCl, крысам опытной группы — 0.4 мл 10% раствора ФС T1082. Проявления МРД изучали на 3 и 14 сутки на 5 особях из каждой группы: макроскопически исследовали брюшную полость, выделяли фрагменты большой кривизны желудка и проводили гистологическую оценку тканевых реакций в слизистой оболочке.

В третьем, на самцах крыс Wistar (3 группы по 7 особей) исследовано местное раздражающее действие на ЖКТ у мелких лабораторных животных при 1-кратном и 6-кратном (через 24 часа) в/ж введении фармацевтической субстанции T1082 в оптимальной радиозащитной дозе (ОРД) для этого вида (200 мг/кг [25, 26]). Крысам контрольной группы ввели 0.9% раствор NaCl в объеме 10 мл/кг, а крысам опытных групп — 2% раствор T1082 в объеме 10 мл/кг. Проявления МРД изучали при исследовании гистоструктуры стенки желудка и стенки тощей кишки на 11 сутки после последнего введения.

В четвертом, на самцах подсвинков F₁ Датского гибрида (3 группы по 4 особи) исследовано местное раздражающее действие на ЖКТ крупных лабораторных животных при 1-кратном и 5-кратном (через 24 часа) в/ж введении фармацевтической субстанции T1082 в экстраполированной ОРД для этого вида 23.3 мг/кг (эквивалентная ОРД 200 мг/кг для мышей с учетом видовых площадей поверхности тела [31]). Свиньям контрольной группы ввели 5-кратно 0.9% раствор NaCl в объеме 2.5 мл/кг, а свиньям опытных групп — 1-кратно и 5-кратно 0.93% раствор T1082 в объеме 2.5 мл/кг. Местное раздражающее действие изучали при исследовании гистоструктуры стенки желудка и стенки тощей кишки на 25–32 сутки после последнего введения.

Модели острого лучевого ожога кожи у подсвинков

Острую лучевую реакцию кожи (ЛРК) у свиней индуцировали локальным облучением участка 50×50 мм в верхней части правой латеральной поверхности холки γ-излучением ⁶⁰Со на конвергентной гамма-установке Рокус-М (АО Равенство, РФ). Дозиметрию γ-излучения провели с использованием водного фантома PTW MP3-Р и веб-линии PRW Unidos с ионизационной камерой PTW Farmer Chamber Type 30,010 (Германия). Расчеты выполнили с использованием программного пакета PTW МЕРНСТО (Германия) согласно рекомендациям МАГАТЭ TRS-398.

Животное фиксировали в X-образной станине, удаляли шерстный покров в области облучения, и в/м вводили анестетики ксиланит (Нита-Фарм, РФ) в дозе 1 мг/кг и везотил (ФГУП МЭЗ, РФ) в дозе 4 мг/кг. Через 3–5 мин по желудочно-му зонду вводили 0.9% раствор NaCl или 0.93% раствор T1082 в объеме 2.5 мл/кг. Через 10 мин, после развития глубокого наркоза, животное фиксировали на столе гамма-установки в горизонтальном положении на левом боку. Устанавливали головку излучателя на расстоянии 200 мм от поверхности поля облучения в положении, обеспечивающем нормальный к поверхности наклон пучка с осью в центре поля облучения. Перед началом облучения повторно вводили везотил в дозе 4 или 10 мг/кг (по требуемой длительности наркоза). Воздействие γ-излучением в боковой геометрии с мощностью дозы 1.2 Гр/мин проводили 1-кратно в дозе 50 Гр и фракционировано (12 Гр × 5 через 24 часа) в суммарной очаговой дозе 60 Гр.

Эффекты T1082 при энтеральном введении на моделях лучевой реакции кожи у свиней

Исследование выполнено на 16 самцах подсвинков F₁ Датского гибрида, распределенных в 4 равные группы — 2 контрольные и 2 опытные, и на 2 интактных животных. Свиньи групп “контрольная 1” и “опытная 1” в первые сутки получили по описанной методике 1-кратное локальное облучение в дозе 50 Гр. Свиньи групп “контрольная 2” и “опытная 2” в первые 5 суток по этой методике получили фракционированное локальное облучение в суммарной дозе 60 Гр. Свиньям контрольных групп за 30 мин до облучения вводили в/ж 0.9% раствор NaCl в объеме 2.5 мл/кг (при фракционировании — перед каждой фракцией), а свиньям опытных групп — 0.93% раствор фармацевтической субстанции T1082 в объеме 2.5 мл/кг (доза 23.3 мг/кг — экстраполированная ОРД для подсвинков [31].)

В группах животных фиксировали динамику клинических проявлений ЛРК. Эффекты Т1082 оценивали при сопоставлении клинического течения и при статистическом сравнении тяжести ЛРК у животных контрольных и опытных групп по шкале RTOG/EORTC-1995 [32], а также при сравнительных гистологических исследованиях облученной кожи. Для патоморфологических исследований на 32 сутки после 1-кратного и на 25 сутки после 5-кратного облучения выводили 1 интактное животное из всех особей контрольной и опытной групп, и выделяли по два поперечных фрагмента кожи размером 2×3 см на границе наиболее поврежденной и неизмененной кожи.

Гистологические исследования. Выделенные в ткани фрагменты желудка, тощей кишки и облученной кожи фиксировали в 10% нейтральном формалине (ООО БиоВитрум, РФ) и подвергали стандартной проводке на карусельном гистопроцессоре Leica TP1020 (Leica Biosystems Inc., США) с последующим заключением на станции заливки HistoStar (Thermo Fisher Scientific, США) в парафин (Sakura Finetek USA, США). Из парафиновых блоков на микротоме Leica RM2235 (Leica Biosystems Inc.) делали срезы толщиной 5 мкм и стандартно окрашивали их гематоксилином и эозином (БиоВитрум). Гистологические препараты исследовали в световом микроскопе Leica DM 1000 (Leica Microsystems CMS GmbH, Германия) с микрофотосъемкой на цифровую камеру Leica ICC50 HD (Leica Microsystems). Патоморфологический анализ проводился с учетом критериев вариантов нормы и патологии, и артифициальных, суправитальных и реактивных изменений, способных развиваться при выделении органов и их фиксации [33, 34].

Статистическая обработка. Значимость различий степени клинической тяжести острой лучевой реакции кожи по шкале RTOG-95 у контрольных и Т1082-леченных свиней оценивали по непараметрическому *U*-критерию Манна–Уитни, приемлемому для порядковых случайных величин. Различия полагали статистически значимыми при $p < 0.05$. Расчеты выполнены с помощью программного пакета Statistica 10 (StatSoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Острая токсичность субстанции Т1082 при энтеральном введении

Исследование острой токсичности ФС Т1082 при 1-кратном в/ж введении проведено на мы-

шах линии BALB/c и крысах Wistar. На первом этапе на 16 самцах и 16 самках мышей, распределенных в 8 равных групп (по 2 самца и 2 самки), провели оценку ориентировочной $\text{LD}_{50/14}$ по Дейхману–Лебланку при в/ж введении ФС Т1082 в дозах 400–2900 мг/кг. Минимальная доза, при которой в течение 14 суток наблюдений отмечена гибель мышей, для самцов составила 2200 мг/кг, а для самок — 2900 мг/кг. В качестве ориентировочной $\text{LD}_{50/14}$ был принят диапазон 2200–2900 мг/кг. С учетом этой оценки, на втором этапе на 5 группах мышей (по 5–8 особей каждого пола) провели развернутое исследование при в/ж введении Т1082 в дозах 1650–3200 мг/кг. Результаты этого исследования приведены в Таблице 1, а параметры токсикометрии ФС Т1082 для самцов и самок мышей, рассчитанные по этим данным методом Литчфилда и Уилкоксона, отражены в Таблице 2. Развернутое исследование ФС Т1082

Таблица 1. Оценки летального эффекта фармацевтической субстанции Т1082 при однократном энтеральном введении мышам линии BALB/c и крысам Wistar

Table 1. Evaluation of the lethal effect of the pharmaceutical substance T1082 after a single enteral administration to BALB/c mice and Wistar rats

Доза Т1082, мг/кг	Эффект: число погибших в группе / общее число в группе			
	Мыши		Крысы	
	Самцы	Самки	Самцы	Самки
1650	0/5	0/5		
2100	1/8	1/8	1/7	0/8
2400	2/6	2/7	2/7	2/7
2800	4/6	4/6	4/7	4/7
3200	6/7	7/8	6/7	5/6

Таблица 2. Показатели острой токсичности фармацевтической субстанции Т1082 при однократном энтеральном введении мышам линии BALB/c и крысам Wistar

Table 2. Acute toxicity indices of the pharmaceutical substance T1082 after a single enteral administration to BALB/c mice and Wistar rats

Пол животных	Показатели токсичности, мг/кг			
	$\text{LD}_{10/14}$	$\text{LD}_{16/14}$	$\text{LD}_{50/14} \pm m$	$\text{LD}_{84/14}$
Мыши				
Самцы	2044	2157	2601 ± 169	3137
Самки	2077	2187	2611 ± 153	3117
Крысы				
Самцы	2056	2175	2652 ± 194	3230
Самки	2089	2200	2640 ± 188	3169

при в/ж введении крысам Wistar провели в диапазоне доз 2100–3200 мг/кг. Оценки летально-го эффекта ФС Т1082 на крысах представлены в Таблице 1, а рассчитанные по ним параметры токсикометрии ФС Т1082 для самцов и самок крыс отражены в Таблице 2.

Местное раздражающее действие Т1082 при энтеральном введении

Исследование зависимости МРД фармацевтической субстанции Т1082 на слизистые оболочки от концентрации провели на кроликах породы Советская шиншилла (4 группы по 3 особи) при закапывании в конъюнктивальный мешок правого глаза по одной капле 1–10% растворов. Результаты показали, что 1–3% растворы фармацевтической субстанции не оказывали МРД. При внесении 5% раствора отмечено умеренное МРД, проявившееся небольшой гиперемией и инициированием сосудов склеры в течение первых 1–2 суток. Более выраженное МРД отмечено при внесении 10% раствора фармацевтической субстанции. В этом случае через 1 час после внесения у всех кроликов наблюдали слезотечение и выраженную гиперемию конъюнктивы. Через 2, 3 и 4 часа конъюнктива оставалась гиперемированной. Через сутки отмечалось нагное-

ние конъюнктивы, которое с 3 суток постепенно регрессировало. На 7 сутки видимых изменений на слизистой оболочке глаз кроликов уже не наблюдали.

Исследование местного раздражающего действия на ЖКТ при 1-кратном в/ж введении фармацевтической субстанции Т1082 в высокой концентрации проведено на крысах Wistar (2 группы по 10 особей). Крысам контроля ввели 0.4 мл 0.9% раствора NaCl, крысам опытной группы — 0.4 мл 10% раствора фармацевтической субстанции Т1082. МРД изучали на 3 и 14 сутки после введения. При клиническом осмотре и макроскопическом исследовании брюшной полости крыс обеих групп на 3 и 14 сутки отклонений и патологических изменений не отмечено. При гистологическом исследовании умеренное МРД Т1082 проявилось на 3 сутки у 60% крыс опытной группы слабой очаговой альтеративно-воспалительной реакцией: в стенке дна определялись несколько непротяженных участков эрозии покровного эпителия, и в подлежащих участках собственной пластинки слизистой выявлялись небольшие диффузные скопления лимфоцитов (рис. 1а). На 14 сутки у всех крыс, получивших 10% раствор фармацевтической суб-

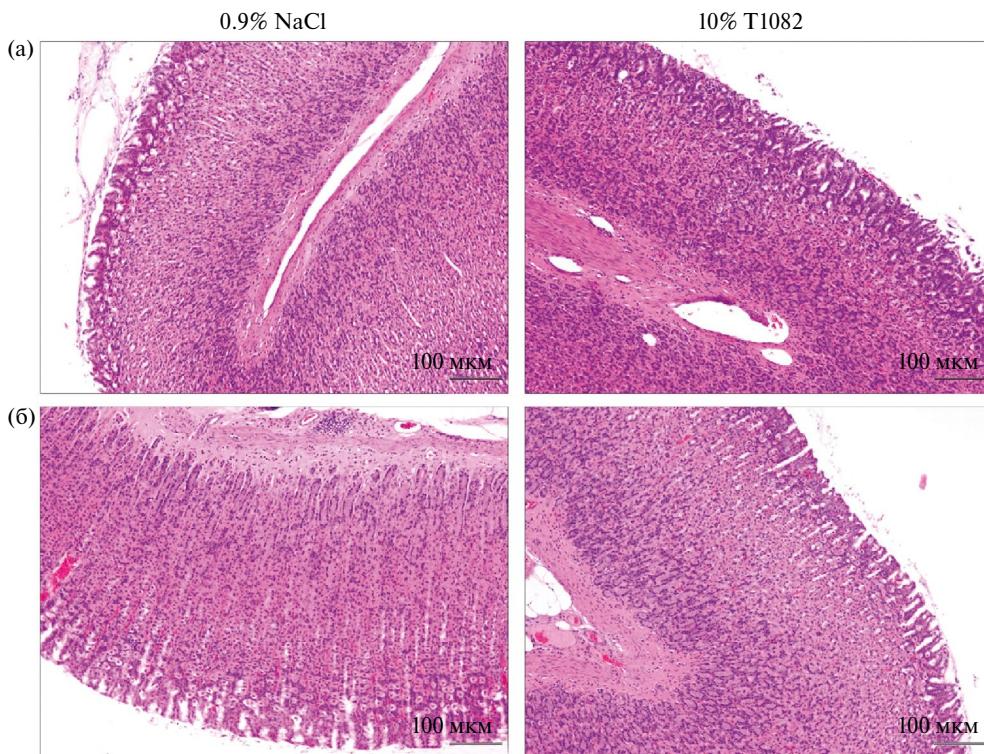


Рис. 1. Гистологическая картина стенки дна желудка крыс Wistar на 3-и (а) и 14-е (б) сутки после однократного в/ж введения 0.4 мл 0.9% раствора NaCl и 10% раствора ФС Т1082. Увеличение ×140; окраска H&E.

Fig. 1. Histological picture of the fundus wall of the stomach of Wistar rats on the 3rd (a) and 14th (б) days after a single intragastric injection of 0.4 ml of 0.9% NaCl solution and 10% FS T1082 solution. Magnification ×140; H&E staining.

станции Т1082, гистоструктура желудка не отличалась от таковой у контроля и соответствовала вариантам видовой нормы [34, 35] (рис. 1б).

Исследование местного раздражающего действия на ЖКТ у мелких лабораторных животных при 1-кратном и 6-кратном в/ж введении ФС Т1082 в оптимальной радиозащитной дозе проведено на самцах крыс Wistar (3 группы по 7 особей) при дозе Т1082 200 мг/кг [26]. Крысам контроля 1-кратно ввели 0.9% раствор NaCl в объеме 10 мл/кг, а крысам опытных групп — 1-кратно и 6-кратно (через 24 часа) 2% раствор ФС Т1082 в объеме 10 мл/кг. При микроскопическом исследовании на 11 сутки после последнего введения гистологическое строение всех слоев стенки желудка и стенки тощей кишки у крыс всех групп не имело патологических изменений и соответствовало вариантам видовой нормы [34, 35] (рис. 2).

Аналогичный результат получен и на самцах подсвинках F₁ Датского гибрида (3 группы по 4 особи) в исследовании местного раздражающего действия на ЖКТ у крупных лабораторных животных при в/ж введении ФС Т1082 в экстраполированной оптимальной радиозащитной дозе на этот вид 23.3 мг/кг [31]. Свиньям кон-

троля 5-кратно (через 24 часа) ввели 0.9% раствор NaCl в объеме 2.5 мл/кг, а свиньям опытных групп — 1-кратно и 5-кратно 0.93% раствор ФС Т1082 в объеме 2.5 мл/кг. На 25–32 сутки после введений гистологическое строение всех слоев стенок желудка и тощей кишки у свиней всех групп соответствовало вариантам видовой нормы [34] (рис. 3).

Эффекты Т1082 при энтеральном введении на моделях лучевой реакции кожи у свиней

Исследование выполнено на 16 самцах подсвинков F₁ Датского гибрида, распределенных в 4 равные группы — 2 контрольные и 2 опытные, и 2 интактных животных. Особям групп “контрольная 1” и “опытная 1” в первый день эксперимента провели локальное воздействие γ -излучения в дозе 50 Гр на участок размером 50×50 мм в верхней части правой латеральной поверхности холки. Особям групп “контрольная 2” и “опытная 2” в первые 5 суток на такой же участок провели 5-кратное воздействие γ -излучения (12 Гр × 5 через 24 часа) в суммарной очаговой дозе 60 Гр. Свиньям контролей за 30 мин до облучения вводили в/ж 0.9% раствор NaCl в объеме 2.5 мл/кг (при фракционировании — перед каждой фракцией), а свиньям опытных групп

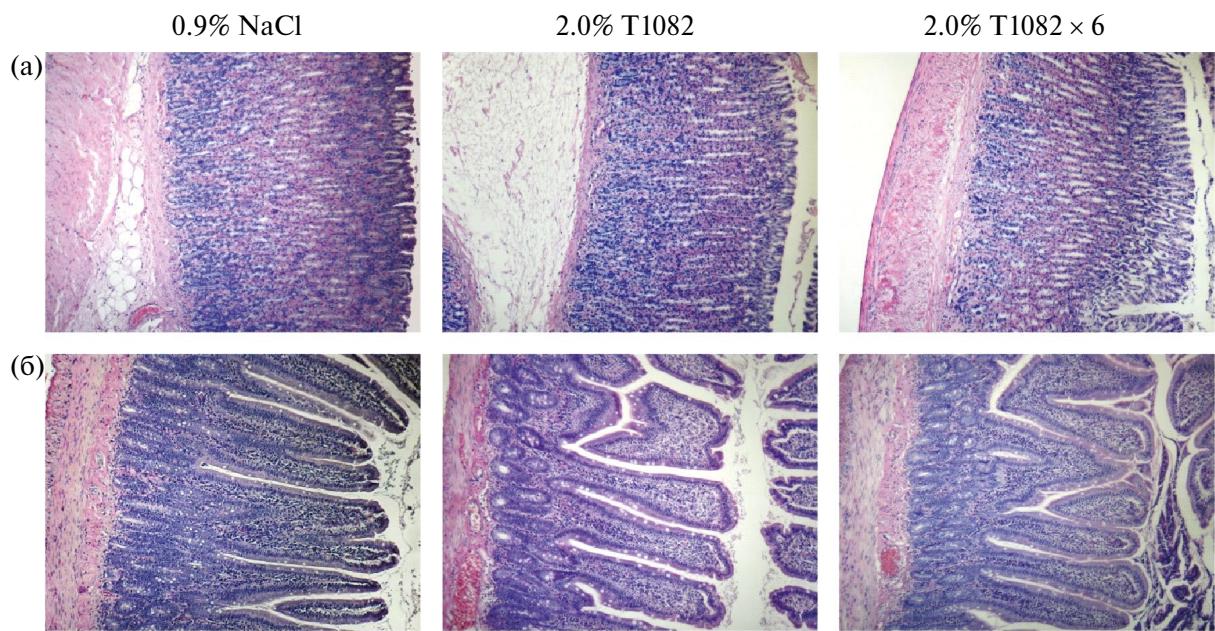


Рис. 2. Гистологическая структура стенки большой кривизны желудка (а) и тощей кишки (б) крыс Wistar на 11-е сутки после однократного в/ж введения 10 мл/кг 0.9% раствора NaCl и однократного и 6-кратного (через 24 ч) в/ж введения 10 мл/кг 2% раствора фармацевтической субстанции Т1082 (доза 200 мг/кг). Увеличение ×100; окраска H&E.

Fig. 2. Histological structure of the wall of the greater curvature of the stomach (a) and jejunum (b) of Wistar rats on the 11th day after a single intragenital administration of 10 ml/kg of a 0.9% NaCl solution and a single and 6-fold (after 24 hours) intragenital administration of 10 ml/kg of a 2% solution of the pharmaceutical substance T1082 (dose 200 mg/kg). Magnification ×100; H&E staining.

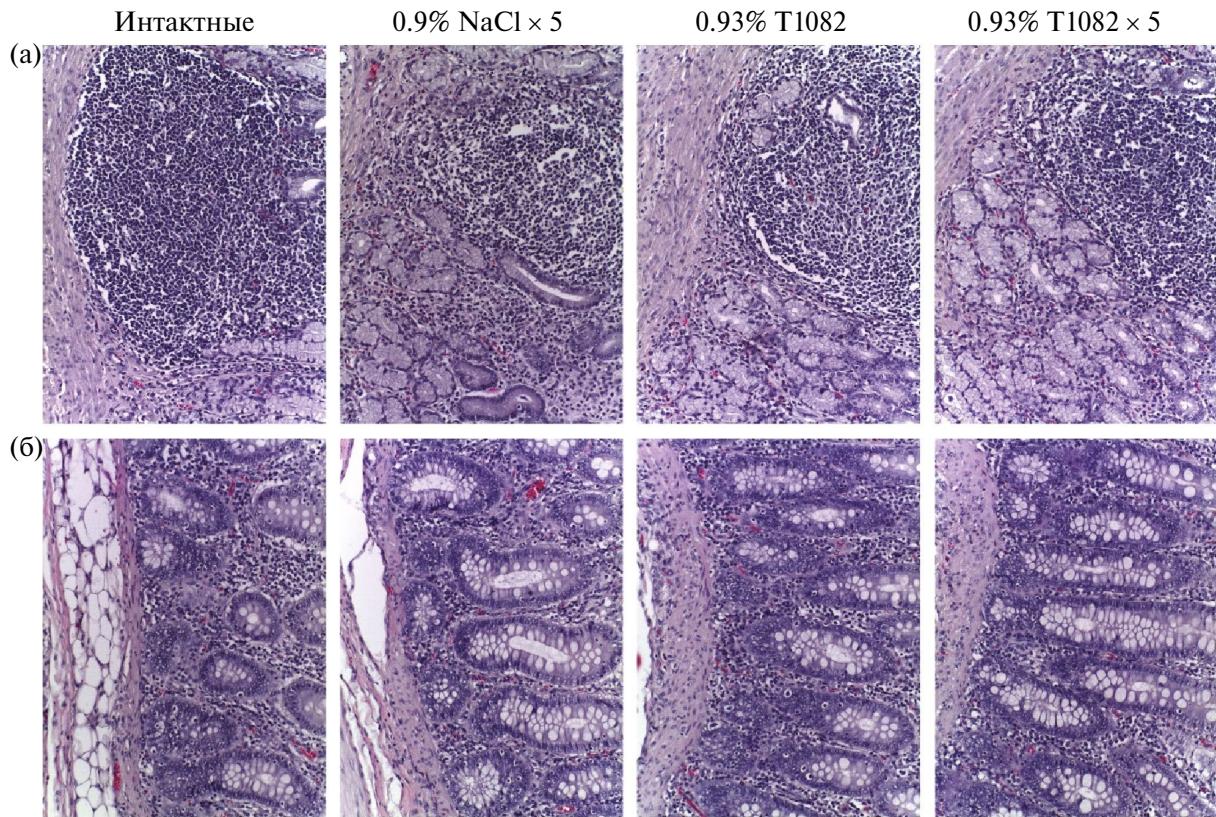


Рис. 3. Гистологическая структура стенки желудка (а) и тощей кишки (б) самцов подсвинков F1 Датского гибрида на 25–32-е сутки после 5-кратного (с интервалом 24 ч) в/ж введения 2.5 мл/кг 0.9% раствора NaCl и однократного и 5-кратного (с интервалом 24 ч) в/ж введения 2.5 мл/кг 0.93% раствора фармацевтической субстанции T1082 (доза 23.3 мг/кг). Увеличение ×200; окраска H&E.

Fig. 3. Histological structure of the stomach wall (a) and jejunum (b) of male F1 Danish hybrid pigs on days 25–32 after 5-fold (with an interval of 24 hours) intravenous administration of 2.5 ml/kg of 0.9% NaCl solution and a single and 5-fold (with an interval of 24 hours) intravenous administration of 2.5 ml/kg of 0.93% pharmaceutical substance T1082 solution (dose 23.3 mg/kg). Magnification ×200; H&E staining.

аналогичным образом ввели 0.93% раствор фармацевтической субстанции T1082 в объеме 2.5 мл/кг (доза 23.3 мг/кг — экстраполированная ОРД [31]).

По клиническим данным начальное развитие ЛРК у свиней обеих групп после 1-кратного облучения в дозе 50 Гр было сходным — к 5–7 суткам у этих животных развивалась эритема и сухая десквамация кожи. Но в дальнейшем тяжесть ЛРК у контрольных свиней выраженно нарастала (табл. 3). К 14 суткам развивался островковый влажный эпидермит (2 степень), к 24 суткам он переходил в сливную форму (3 степень), а к 28–32 суткам у 75% контроля наблюдалась крайне тяжелая ЛРК — сливной влажный эпидермит с язвенно-некротическими осложнениями (4 степень) [36] (рис. 4а). В то же время, у T1082-леченных свиней возрастание тяжести ЛРК после облучения было ограниченным.

К 28–32 суткам у них наблюдалась умеренная ЛРК в пределах 2 степени тяжести — отмечалась эпиляция, сухая десквамация с ограниченными зонами островкового влажного эпидермита [36] (рис. 4б). Значимость различий течения ЛРК в этих группах подтверждалась статистически: с 14 суток и до конца наблюдений тяжесть ЛРК у T1082-леченных животных была статистически значимо ниже, чем у животных контроля (табл. 3).

Выраженный радиозащитный эффект T1082 подтверждали и данные патоморфологии. При гистологическом исследовании облученной кожи свиней контроля на 32 сутки после 1-кратного облучения дозе 50 Гр наблюдалась картина выраженного влажного радиодерматита с реактивными изменениями (воспаление в дерме и гиподерме, нарушения гемодинамики), осложненного поверхностными лучевыми язва-

Таблица 3. Влияние фармацевтической субстанции Т1082 при энтеральном введении в дозе 23.3 мг/кг на тяжесть ЛРК у свиней при локальном однократном воздействии γ -излучения в дозе 50 Гр и фракционированном воздействии в суммарной очаговой дозе 60 Гр ($M \pm SD$; в группах $n = 4$)

Table 3. The effect of the pharmaceutical substance T1082 administered enterally at a dose of 23.3 mg/kg on the severity of pulmonary renal failure in pigs with local single exposure to γ -radiation at a dose of 50 Gy and fractionated exposure at a total focal dose of 60 Gy ($M \pm SD$; in groups $n = 4$)

Время, сутки	Степень ЛРК		Время, сутки	Степень ЛРК	
	50 Гр	T1082+50 Гр		12 Гр \times 5	T1082+12 Гр \times 5
5	1.0	0.8 \pm 0.5	3	1.0	0.5 \pm 0.6
7	1.0	0.8 \pm 0.5	5	1.0	0.8 \pm 0.5
11	1.5 \pm 0.6	0.8 \pm 0.5	7	1.3 \pm 0.5	0.8 \pm 0.5
14	2.3 \pm 0.5	1.0 *	10	1.5 \pm 0.6	0.8 \pm 0.5
17	2.5 \pm 0.6	1.0 *	12	1.8 \pm 0.5	1.0 *
19	2.5 \pm 0.6	1.3 \pm 0.5 *	14	2.0	1.0 *
21	2.8 \pm 0.5	1.3 \pm 0.5 *	17	2.3 \pm 0.5	1.3 \pm 0.5 *
24	3.0 \pm 0.8	1.5 \pm 0.6 *	19	2.5 \pm 0.6	1.3 \pm 0.5 *
26	3.3 \pm 0.5	1.5 \pm 0.6 *	22	3.0	1.5 \pm 0.6 *
28	3.5 \pm 0.6	1.8 \pm 0.5 *	25	3.3 \pm 0.5	1.5 \pm 0.6 *
32	3.8 \pm 0.5	1.8 \pm 0.5 *			

Примечание: * — статистически значимое различие по сравнению с облученным контролем ($p < 0.05$)

ми (4 степень) [34, 36]. У этих свиней эпидермис практически полностью разрушен (рис. 4г). Дерма утолщена за счет набухания коллагеновых волокон, папиллярный слой сглажен. Остатки эпидермиса и папиллярного слоя инфильтрированы лейкоцитами, остатки волоссяных фолликулов представлены группами полиморфных эпидермальных клеток. Подкожная клетчатка отечна. Сосуды гиподермы полнокровны, содержат сладжированные эритроциты, отмечается периваскулярный отек и полиморфизм клеток эндотелия. А при исследовании на этом сроке облученной кожи свиней, получавших Т1082, наблюдалась гистологическая картина умеренного радиодерматита 2 степени [34, 36]. Отмечалась практически полная сохранность эпидермиса и его неравномерное регенераторное утолщение (рис. 4д). Очаговое разрыхление рогового слоя и нарушения эпидермиса отмечались только в зонах островкового влажного эпидермита. В слабо отечной дерме просматривались сохранные сальные железы и волоссяные фолликулы. Гиподерма без изменений.

Аналогичная динамика и различия клинического течения ЛРК в группах наблюдалась и при фракционированном облучении. К 5–7 суткам

после окончания облучений у свиней обеих групп развивалась эритема и сухой эпидермит (1 степень). В дальнейшем тяжесть ЛРК в контроле быстро нарастала (табл. 3). На фоне усиления отека кожи к 14 суткам у свиней этой группы развивался островковый влажный эпидермит (2 степень), к 22 суткам он приобретал сливной характер (3 степень) (рис. 5а), а к 25 суткам у 25% контроля развивались язвенно-некротические нарушения (4 степень) [36]. У Т1082-леченных свиней, после начальной манифестации ожога, тяжесть ЛРК нарастала слабо (табл. 3). К концу наблюдения у этих животных отмечалась умеренная ЛРК в пределах 1–2 степени — отмечалась эпилияция, сухая десквамация с небольшими зонами островкового эпидермита [36] (рис. 5б). В этой группе также с 14 суток и до конца наблюдений тяжесть ЛРК у Т1082-леченных животных была статистически значимо ниже, чем в контроле (табл. 3).

Клинически выраженные радиозащитные эффекты Т1082 подтверждали патоморфологические данные. При исследовании облученной кожи свиней контроля на 25 сутки после фракционированного облучения в дозе 60 Гр наблюдалась гистологическая картина выраженного влажного радиодерматита (3 степень) [34, 36].

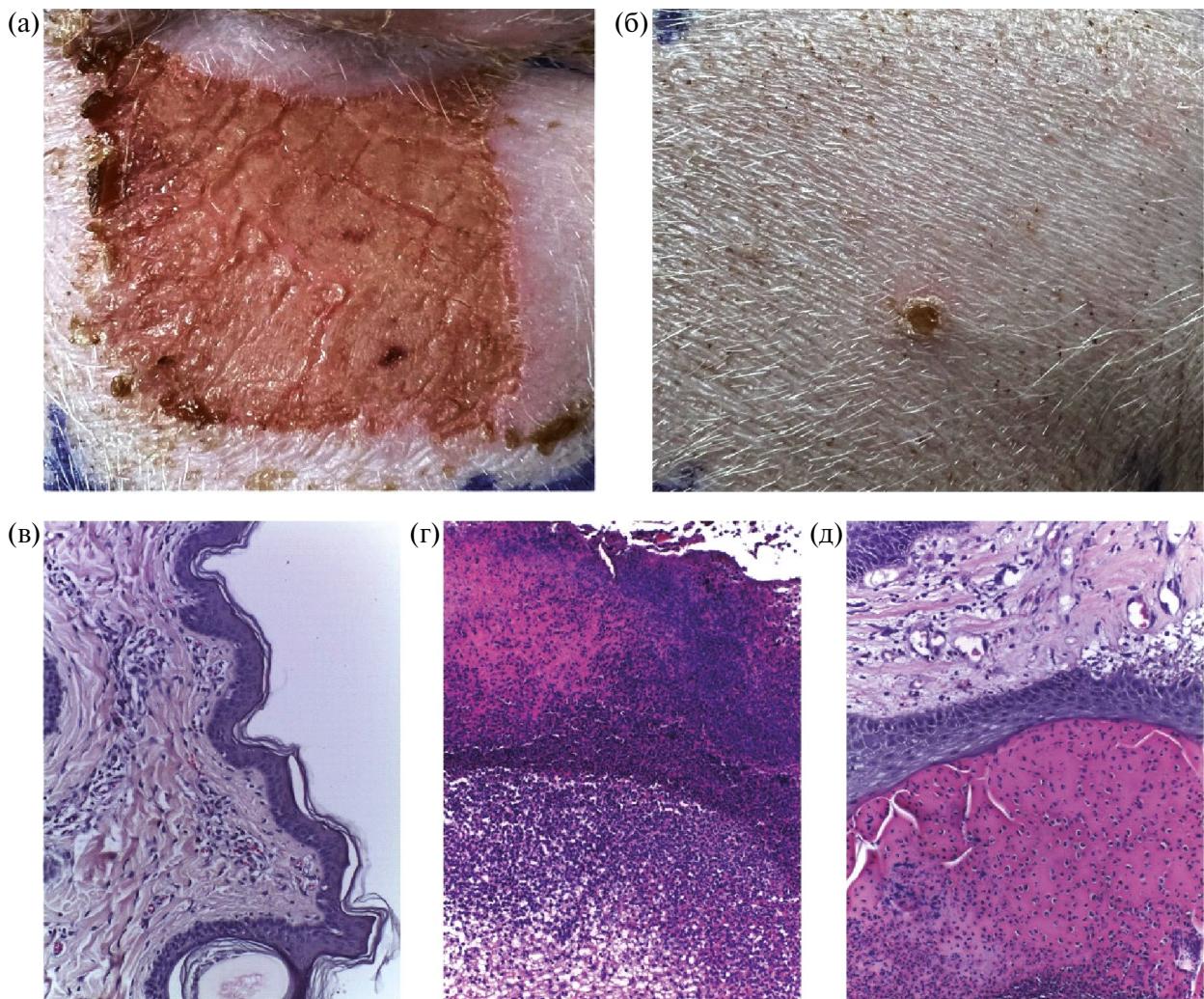


Рис. 4. Влияние фармацевтической субстанции Т1082 при в/ж введении в дозе 23.3 мг/кг на развитие острой лучевой реакции кожи у подсвинков F1 Датского гибрида при однократном локальном воздействии γ -излучения в дозе 50 Гр. (а, б) Типичная клиническая картина лучевой реакции кожи на 32-е сутки после облучения у животных контрольной (а) и опытной групп (б). (в–д) Гистологическая структура кожи интактного животного (в) и облученной кожи у животных контрольной (г) и опытной групп (д). Увеличение $\times 200$; окраска H&E.

Fig. 4. Effect of the pharmaceutical substance T1082 administered intravenously at a dose of 23.3 mg/kg on the development of acute pulmonary renal failure in F1 Danish hybrid piglets after a single local exposure to γ -radiation at a dose of 50 Gy. (a, b) Typical clinical picture of pulmonary renal failure on the 32nd day after irradiation in animals of the control (a) and experimental (b) groups. (v–d) Histological structure of the skin of an intact animal (v) and irradiated skin in animals of the control (r) and experimental (g) groups. Magnification $\times 200$; H&E staining.

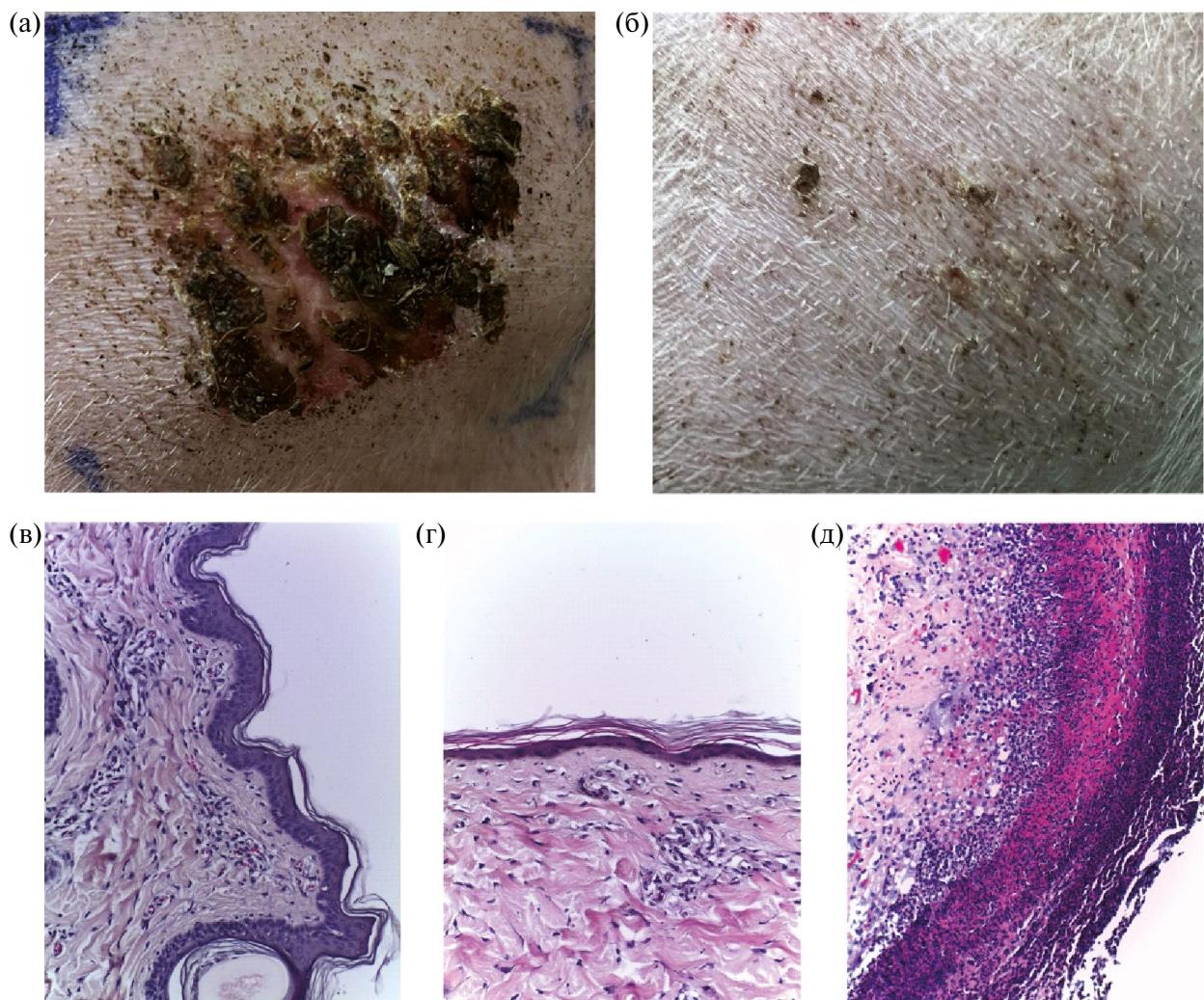


Рис. 5. Влияние фармацевтической субстанции Т1082 при в/ж введении в дозе 23.3 мг/кг на развитие острой лучевой реакции кожи у подсвинков F1 Датского гибрида при фракционированном локальном воздействии γ -излучения в суммарной дозе 60 Гр (12 Гр \times 5 с интервалом 24 часа). (а, б) Типичная клиническая картина лучевой реакции кожи на 25-е сутки после окончания облучения у животных контрольной (а) и опытной группы (б). (в–д) Гистологическая структура кожи интактного животного (в) и облученной кожи у животных контрольной (г) и опытной группы (д). Увеличение $\times 200$; окраска Н&Е.

Fig. 5. Effect of the pharmaceutical substance T1082 administered intravenously at a dose of 23.3 mg/kg on the development of acute pulmonary renal failure in F1 Danish hybrid piglets exposed to fractionated local γ -radiation at a total dose of 60 Gy (12 Gy \times 5 with an interval of 24 hours). (а, б) Typical clinical picture of pulmonary renal failure on the 25th day after the end of irradiation in animals of the control (а) and experimental (б) groups. (в–д) Histological structure of the skin of an intact animal (в) and irradiated skin in animals of the control (г) and experimental (д) groups. Magnification $\times 200$; H&E staining.

У этих свиней эпидермис практически полностью разрушен (рис. 5г). Дерма утолщена за счет набухания коллагеновых волокон, папиллярный слой сглажен, интенсивно инфильтрирован лейкоцитами. Подкожный соединительнотканый слой отечен. Сосуды гиподермы полнокровны и содержат сладжированные эритроциты. А у животных, получавших перед каждой фракцией Т1082, на этом сроке наблюдалась гистологическая картина умеренного радиодерматита 1–2 степени [34, 36] (рис. 5г). Отмечалась значительная сохранность и регенераторное утолщение эпидермиса. Разрыхление рогового слоя и очаговое разрушение эпидермиса отмечалось только в зонах островкового влажного эпидермита. В дерме слабый отек, сальные железы и волоссяные фолликулы сохранны. Гиподерма изменений не имеет.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследованиях острой токсичности ФС Т1082 при 1-кратном энтеральном введении мышам и крысам установлено, что это соединение при таком способе введения является достаточно безопасным. Показатели ЛД_{10/14} и ЛД_{50/14} ФС Т1082 для самцов и самок мышей и крыс значительно не различались и составили 2040–2090 мг/кг и 2600–2650 мг/кг. В этой связи, по классификации ОЭС [37] и по ГОСТ 32419-2022 для ЕАЭС соединение Т1082 при энтеральном введении относится к пятому классу опасности (вещества малотоксичные: 2000 < ЛД₅₀ < 5000 мг/кг). При этом сопоставления установленных показателей токсичности с показателями радиозащитных доз Т1082 для этих животных и таком же введении (ED₅₀–88 мг/кг; диапазон оптимальных радиозащитных доз ED_{84–98}–140–220 мг/кг [32, 33]) свидетельствуют о приемлемости и безопасности энтерального пути введения ГЛФ разрабатываемого противолучевого лекарственного средства: в этом случае терапевтический индекс ЛД₅₀/ED₅₀ равен 30, а диапазон оптимальных радиозащитных доз на порядок ниже максимально переносимых доз — составляет 1/15–1/10 ЛД₁₀ [14, 20, 31].

В пользу этого вывода свидетельствовали и результаты исследований местного раздражающего действия. Установлено, что Т1082 имеет низкий местно повреждающий потенциал. При энтеральном введении Т1082 способно оказывать умеренное местное раздражающее действие на слизистые ЖКТ только при высоких концентрациях (порядка 10%), и индуцированная при этом слабая, очаговая тканевая реакция имеет

транзиторный, полностью обратимый характер. А при кратном энтеральном введении Т1082 в умеренных, физиологических концентрациях (2% и 0.9%) в оптимальной радиозащитной дозе мелким и крупным лабораторным животным (200 и 23.3 мг/кг) морфологические признаки местного раздражающего действия в органах ЖКТ полностью отсутствуют.

Важным аспектом разработки оптимального прототипа ГЛФ является адекватность модели межвидового переноса доз испытуемого лекарственного средства, что необходимо как для прогнозирования эффективности и токсических эффектов, так и для обоснования рекомендуемых доз для человека и содержания действующего вещества в ГЛФ. Мы использовали стратегию переноса, основанную на связи эквивалентных доз со скоростью основного метаболизма (площадью поверхности тела), которая была успешной в исследованиях ряда радиопротекторов. С целью подтверждения корректности этой модели для разрабатываемого лекарственного средства проведено исследование эффектов ФС Т1082 при энтеральном введении на моделях лучевой реакции кожи у подсвинков, в котором испытывалась доза 23.3 мг/кг, рассчитанная путем переноса мышью оптимальной радиозащитной дозы 200 мг/кг на подсвинков по коэффициентам, учитывающим площади поверхности тела [31]. Результаты свидетельствуют, что Т1082 в этой дозе обеспечило эффективную профилактику лучевых повреждений кожи у свиней, что проявлялось клинически выраженным и статистически значимым ограничением тяжести ЛРК, и снижением частоты и масштаба ключевых патоморфологических изменений, характерных для этой патологии [36]. Кроме того, адекватность модели межвидового переноса доз для разрабатываемого лекарственного средства подтверждало сходство клинических и морфологических эффектов Т1082 в дозе 23.3 мг/кг на моделях ЛРК у свиней и аналогичных эффектов Т1082 в дозе 160 мг/кг (диапазон ОРД грызунов) на сходных моделях ЛРК у крыс [26]. В рамках данной модели межвидового переноса доз [31], максимальная начальная рекомендуемая доза для человека этого радиопротектора составляет 16.7 мг/кг. Такая доза должна учитываться при клинических исследованиях ГЛФ этого лекарственного средства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследований системной токсичности и местного раздражающего средства фармацевтической субстанции Т1082 при эн-

теральном введении свидетельствуют о приемлемости и безопасности для разрабатываемого лекарственного средства такого способа применения. Результаты исследований эффектов Т1082 на моделях лучевой реакции кожи у свиней подтверждают корректность использованной модели межвидового переноса доз. На основании этого принято решение о фармацевтической реализации и последующем ДКИ готовой лекарственной формы в виде капсул с содержанием 150 мг 1-изобутоноил-2-изопролизотиомочевины фосфата.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России (соглашение от 30.05.2025 г. № 075-15-2025-462).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lederman M. The early history of radiotherapy: 1895–1939. *Int. J. Radiat. Oncol.* 1981;7(5):639–648. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(81\)90379-5](https://doi.org/10.1016/0360-3016(81)90379-5)
2. Saenger E.L., Adamek G.D. Marie Curie and nuclear medicine: closure of a circle. *Med. Phys.* 1999; 26(9):1761–1765. <https://doi.org/10.1118/1.598720>
3. Thompson M.K., Poortmans P., Chalmers A.J., et al. Practice-changing radiation therapy trials for the treatment of cancer: where are we 150 years after the birth of Marie Curie? *Br.J. Cancer* 2018; 119(4):389–407. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0201-z>
4. Sonkin D., Thomas A., Teicher B.A. Cancer treatments: Past, present, and future. *Cancer Genet.* 2024; 286–287:18–24. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2024.06.002>
5. Gonzalez-Viguera J., Martinez-Perez E., Perez-Montero H., et al. Hype or hope? A review of challenges in balancing tumor control and treatment toxicity in breast cancer from the perspective of the radiation oncologist. *Clin. Transl. Oncol.* 2024; 26(3):561–573. <https://doi.org/10.1007/s12094-023-03287-2>
6. De Ruysscher D., Niedermann G., Burnet N.G., et al. Radiotherapy toxicity. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2019; 5(1):13. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0064-5>
7. Wang K., Tepper J.E. Radiation therapy-associated toxicity: Etiology, management, and prevention. *CA Cancer J. Clin.* 2021; 71(5):437–454. <https://doi.org/10.3322/caac.21689>
8. Wang B., Wei J., Meng L., et al. Advances in pathogenic mechanisms and management of radiation-induced fibrosis. *Biomed. Pharmacother.* 2020; 121:109560. <https://doi.org/10.1016/j.bioph.2019.109560>
9. Fliedner T.M., Dorr D.H., Meineke V. Multi-organ involvement as a pathogenetic principle of the radiation syndromes: A study involving 110 case histories documented in SEARCH and classified as the bases of haematopoietic indicators of effect. *Br.J. Radiol.* 2005; 78(Suppl. 27):1–8. <https://doi.org/10.1259/bjr/77700378>
10. Dainiak N., Gent R.N., Carr Z., et al. Literature review and global consensus on management of acute radiation syndrome affecting nonhematopoietic organ systems. *Disaster Med. Public Health Prep.* 2011; 5(3): 183–201. <https://doi.org/10.1001/dmp.2011.73>
11. Moding E.J., Kastan M.B., Kirsch D.G. Strategies for optimizing the response of cancer and normal tissues to radiation. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2013; 12(7):526–542. <https://doi.org/10.1038/nrd4003>
12. Montay-Gruel P., Meziani L., Yakkada C., Voznenin M. Expanding the therapeutic index of radiation therapy by normal tissue protection. *Br.J. Radiol.* 2019; 92(1093):20180008. <https://doi.org/10.1259/bjr.20180008>
13. Patt H.M., Tyree E.B., Straube R.L., Smith D.E. Cysteine protection against X irradiation. *Science* 1949; 110(2852):213–214. <https://doi.org/10.1126/science.110.2852.213>
14. Singh V.K., Seed T.M. A review of radiation countermeasures focusing on injury-specific medicinals and regulatory approval status: part I. Radiation sub-syndromes, animal models and FDA-approved countermeasures. *Int. J. Radiat. Biol.* 2017; 93(9): 851–869. <https://doi.org/10.1080/09553002.2017.1332438>
15. Liu L., Liang Z., Ma S., et al. Radioprotective countermeasures for radiation injury (review). *Mol. Med. Rep.* 2023; 27(3):1–24. <https://doi.org/10.3892/mmr.2023.12953>
16. Grebenyuk A.N., Gladkikh V.D. Modern condition and prospects for the development of medicines towards prevention and early treatment of radiation damage. *Biol. Bull.* 2019; 46(11):1540–1555. <https://doi.org/10.1134/S1062359019110141>
17. Kiang J.G., Cannon G., Singh V.K. An overview of radiation countermeasure development in Radiation Research from 1954 to 2024. *Radiat. Res.* 2024; 202(2): 420–431. <https://doi.org/10.1667/RADE-24-00036.1>
18. National stockpiles for radiological and nuclear emergencies: policy advice. Geneva: World Health Organization; 2023, 66 p. ISBN 978-92-4-006788-2

19. King M., Joseph S., Albert A., et al. Use of amifostine for cytoprotection during radiation therapy: a review. *Oncology* 2020; 98(2):61–80. <https://doi.org/10.1159/000502979>
20. Colella G., Boschetti C.E., Vitagliano R., et al. Interventions for the prevention of oral mucositis in patients receiving cancer treatment: Evidence from randomised controlled trials. *Curr. Oncol.* 2023; 30(1):967–980. <https://doi.org/10.3390/curoncol30010074>
21. Vasin M.V., Ushakov I.B. Comparative efficacy and the window of radioprotection for adrenergic and serotonergic agents and aminothiols in experiments with small and large animals. *J. Radiat. Res.* 2014; 56(1):1–10. <https://doi.org/10.1093/jrr/rru087>
22. MacVitte T.J. Where are the medical countermeasures against the ARS and DEARE? A current topic relative to an animal model research platform, radiation exposure context, the acute and delayed effects of acute exposure, and the FDA animal rule. *Int. J. Radiat. Biol.* 2023; 99(7):994–1008. <https://doi.org/10.1080/09553002.2023.2181999>
23. Филимонова М.В., Прокуряков С.Я., Шевченко Л.И. и др. Радиозащитные свойства производных изотиомочевины с NO-ингибирующим механизмом действия. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2012; 52(6):593–601. [Filimonova M.V., Proskuriakov S.Y., Shevchenko L.I., et al. Radioprotective properties of isothiourea derivatives with NO-inhibitory mechanism of action. *Radiatsionnaia biologija, radioecologija = Radiation Biology. Radioecology* 2012; 52(6):593–601. (in Russ.)]. PMID: 23516890
24. Filimonova M.V., Makarchuk V.M., Shevchenko L.I., et al. Radioprotective activity of nitric oxide synthase inhibitor T1023. Toxicological and biochemical properties, cardiovascular and radioprotective effects. *Radiat. Res.* 2020; 194(5):532–543. <https://doi.org/10.1667/RADE-20-00046.1>
25. Филимонова М.В., Шевченко Л.И., Макарчук В.М. и др. Противолучевые эффекты T1082 — фосфата 1-изобутил-2-изопропилитиомочевины, в сравнении сего аналогом T1023. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2021; 61(6):632–644. [Filimonova M.V., Shevchenko L.I., Makarchuk V.M., et al. Radioprotective effects of T1082 — phosphate 1-isobutanyl-2-isopropylisothiourea in comparison with its analogue T1023. *Radiatsionnaia biologija, radioecologija = Radiation Biology. Radioecology* 2021; 61(6):632–644. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31857/S0869803121060059>
26. Filimonova M., Saburova A., Shevchenko L., et al. 1-Isobutanoyl-2-isopropylisothiourea phosphate, T1082 — A safe and effective prevention of radiotherapy complications in oncology. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(5): 2697. <https://doi.org/10.3390/ijms23052697>
27. Сабурова А.С., Филимонова М.В., Южаков В.В. и др. Влияние ингибитора синтаз оксида азота T1023 на развитие лучевого пневмофиброза у крыс. *Радиационная гигиена* 2020; 13(1):60–67. [Saburova A.S., Filimonova M.V., Yuzhakov V.V., et al. The influence of nitric oxide synthases inhibitor T1023 on the development of radiation pneumofibrosis in rats. *Radiatsionnaya Gygiene = Radiation Hygiene* 2020; 13(1):60–67. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2020-13-1-60-67>
28. Filimonova M., Saburova A., Makarchuk V., et al. The ability of the nitric oxide synthase inhibitor T1023 to selectively protect the non-malignant tissues. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(17):9340. <https://doi.org/10.3390/ijms22179340>
29. Филимонова М.В., Шевченко Л.И., Филимонов А.С. и др. Патент № 2733883 Российская Федерация, МПК A61K, A61R, C07C. *Радиозащитное фармакологическое средство*. № 2020113581, заявл. 15.04.2020, опубл. 07.10.2020 Бюл. № 28. 12 с. [Filimonova M.V., Shevchenko L.I., Filimonov A.S., i dr. Patent № 2733883 Rossijskaya Federaciya, MPK A61K, A61R, S07S. *Radiozashchitnoe farmakologicheskoe sredstvo = Radioprotective pharmacological agent*. № 2020113581, Appl. 15.04.2020, Publ. 07.10.2020 Bull. 28. 12 p.].
30. Diehl K.-H., Hull R., Morton D. A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. *J. Appl. Toxicol.* 2001; 21(1):15–23. <https://doi.org/10.1002/jat.727>
31. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. 944 с. [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. Chast' pervaya. = Guidelines for preclinical drug research. Part 1. Mironov A.N. Ed., Moscow: Grif & Co., 2012. p. 944].
32. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31(5):1341–1346. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00060-C](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00060-C)
33. Greaves P. Histopathology of preclinical toxicity studies: interpretation and relevance in drug safety evaluation. 4th ed. Amsterdam: Elsevier AP, 2012. 1248 p. ISBN: 9780444538567
34. Background Lesions in Laboratory Animals. A Color Atlas. Eds. E.F. McInnes, P. Mann. Saunders Ltd., 2012. 247 p. ISBN: 978-0-7020-3519-7 <https://doi.org/10.1016/C2009-0-41283-2>
35. The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster and Other Rodents. Eds. M.A. Suckow, K.A. Stevens, R.P. Wilson. Academic Press, Elsevier, London, 2012. 1268 p. ISBN: 9780123809209

36. Wells M., MacBride S. Radiation skin reactions. In *Supportive care in radiotherapy*. Churchill Livingstone: Edinburgh, UK, 2003. pp. 135–159. ISBN: 0443064865
37. Harmonized integrated hazard classification system for human health and environmental effects of chemical substances. Paris. OECD, 1998.
<http://www.oecd.org/ehs/Class/HCL6.htm>

Pre-Clinical Studies Preventive Means for Complications of Radiotherapy T1082. Assessment of Toxic and Radioprotective Effects for Enteral Administration

M. V. Filimonova^{1*}, V. A. Rybachuk¹, A. O. Kosachenko¹, K. A. Nikolaev¹, A. Y. Gorbachev¹, D. I. Filatova¹, O. V. Soldatova¹, A. A. Shitova¹, G. A. Demyashkin¹, E. V. Litun¹, V. O. Saburov¹, S. N. Koryakin¹, A. A. Pankratov², S. A. Ivanov¹, P. V. Shegai², A. D. Kaprin², A. S. Filimonov¹

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia

²National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia

*E-mail: vladimirovna.fil@gmail.com

Preclinical studies conducted a toxicological and radiobiological study of a drug for enteral prophylaxis of radiation therapy complications based on the NOS inhibitor T1082. It was established that T1082 is safe when administered intragastrically: the LD10/14 and LD50/14 values for mice and rats are similar, amounting to 2040–2090 mg/kg and 2600–2650 mg/kg (class 5 according to GOST 32419–2022 – low toxicity). Comparison of these parameters with previously obtained estimates of radioprotective doses of T1082 for mice with intragastric administration (ED50 – 88 mg/kg; range of optimal radioprotective doses ED 84–98 – 140–220 mg/kg) indicates the safety of the enteral route of T1082 administration: the therapeutic index LD50/ED50 is 30, and the values of optimal radioprotective doses are an order of magnitude lower than the maximum tolerated ones (1/15–1/10 LD10). Studies of local irritant effect have shown that only in high concentrations (10%) T1082 can cause a weak and transient reaction of the gastrointestinal mucosa, while with multiple intragastric administration in optimal radioprotective doses and moderate concentrations (1–2%) there is no irritating effect. In a skin radiation reaction model in piglets, T1082 at a dose of 23.3 mg/kg demonstrated high efficacy, statistically significantly limiting the severity of skin lesions and reducing the incidence of key pathological changes in irradiated skin. This confirms the adequacy of the model used for interspecies dose transfer. The obtained data demonstrate the potential safety of the developed agent and the feasibility of developing a finished dosage form based on T1082 for enteral administration.

Keywords: radiation therapy, prevention of complications, preclinical studies, enteral administration, radioprotective effect, local irritant effect, pharmacological safety.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Филимонова Марина Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9690-4746> доктор биологических наук, заведующая лабораторией радиационной фармакологии, Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, Обнинск, Россия. Адрес для переписки: 249036, Россия, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4, e-mail: vladimirovna.fil@gmail.com

Filimonova Marina V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9690-4746> Dr. Sci. (Biology), Head of the Radiation Pharmacology Laboratory, A. Tsyb Medical Radiological Research

Centre — the branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia. Correspondence address: 249036, 4 Koroleva Street, Obninsk, Kaluga Oblast, Russia, e-mail: vladimirovna.fil@gmail.com

Рыбачук Виталий Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8820-9965> младший научный сотрудник лаборатории радиационной фармакологии, Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, г. Обнинск, Россия, e-mail: rybachukvitaliy@gmail.com

Rybachuk Vitaly A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8820-9965> Junior Re-

searcher, Radiation Pharmacology Laboratory, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — the branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ochninsk, Russia,
e-mail: rybachukvitaliy@gmail.com

Косаченко Александр Олегович, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0003-2173-388X> биолог лаборатории радиационной фармакологии, Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал “Национального медицинского исследовательского центра радиологии” Минздрава России, г. Обнинск, Россия, e-mail: br.shepard@list.ru

Kosachenko Aleksandr O, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0003-2173-388X> — Biologist, Laboratory of Radiation Pharmacology, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — the branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ochninsk, Russia, e-mail: br.shepard@list.ru

Николаев Кирилл Анатольевич, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0003-0518-8228> лаборант лаборатории радиационной фармакологии, Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, г. Обнинск, Россия, e-mail: nireallki@gmail.com

Nikolaev Kirill A., ORCID:
<https://orcid.org/0000-0003-0518-8228> Laboratory Assistant, Radiation Pharmacology Laboratory, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — the branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ochninsk, Russia, e-mail: nireallki@gmail.com

Горбачев Александр Юрьевич, ORCID:
<https://orcid.org/0009-0008-6475-9004> лаборант лаборатории радиационной фармакологии, Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, г. Обнинск, Россия, e-mail: axel.gorbach@gmail.com

Gorbachev Aleksandr Y., ORCID:
<https://orcid.org/0009-0008-6475-9004> Laboratory Assistant, Radiation Pharmacology Laboratory, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — the branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ochninsk, Russia, e-mail: axel.gorbach@gmail.com

Филатова Дарья Ивановна, ORCID:
<https://orcid.org/0009-0005-3866-2792> лаборант лаборатории радиационной фармакологии, Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, г. Обнинск, Россия, e-mail: filatovadaria.nik@gmail.com

Filatova Daria I., ORCID:
<https://orcid.org/0009-0005-3866-2792> Laboratorу Assistant, Radiation Pharmacology Laboratory, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — the branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ochninsk, Russia, e-mail: filatovadaria.nik@gmail.com

Солдатова Ольга Васильевна, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-1178-3560> младший научный сотрудник лаборатории радиационной фармакологии, Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, г. Обнинск, Россия, e-mail: olyasoldatt@yandex.ru

Soldatova Olga V., ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-1178-3560> Junior Researcher, Radiation Pharmacology Laboratory, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — the branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ochninsk, Russia, e-mail: olyasoldatt@yandex.ru

Шитова Анна Андреевна, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-5512-9096> младший научный сотрудник лаборатории радиационной фармакологии, Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, г. Обнинск, Россия, e-mail: annaredrose@mail.ru

Shitova Anna A., ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-5512-9096> Junior Researcher, Radiation Pharmacology Laboratory, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — the branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ochninsk, Russia, e-mail: annaredrose@mail.ru

Демяшкин Григорий Александрович, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-8447-2600> доктор медицинских наук, заведующий лабораторией экспериментальной морфологии и цифровой патологии, Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал Национального

медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, г. Обнинск, Россия, e-mail: dr.dga@mail.ru

Demyashkin Grigory A., ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-8447-2600> Dr. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory of Experimental Morphology and Digital Pathology, Tsyb Medical Radiological Research Centre — the branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia, e-mail: dr.dga@mail.ru

Литун Евгений Владимирович — инженер II категории лаборатории разработки и эксплуатации облучающей техники, Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, г. Обнинск, Россия, e-mail: evlitun@mail.ru

Litun Evgeny V., Engineer of the 2nd category, Laboratory of Development and Operation of Irradiation Equipment, Tsyb Medical Radiological Research Centre — the branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia. e-mail: evlitun@mail.ru

Сабуров Вячеслав Олегович, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-6907-2753> заведующий лабораторией разработки и эксплуатации облучающей техники, Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, г. Обнинск, Россия, e-mail: vosaburov@gmail.com

Saburov Vyacheslav O., ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-6907-2753> Head of the Laboratory for the Development and Operation of Irradiation Equipment, Tsyb Medical Radiological Research Centre — the branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia, e-mail: vosaburov@gmail.com

Корякин Сергей Николаевич, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0003-0128-4538> кандидат биологических наук, заведующий отделом радиационной биофизики, Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, г. Обнинск, Россия, e-mail: korsernic@mail.ru

Koryakin Sergey N., ORCID:
<https://orcid.org/0000-0003-0128-4538> Cand. Sci. (Biology), Head of the Radiation Biophysics De-

partment, Tsyb Medical Radiological Research Centre — the branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia, e-mail: korsernic@mail.ru

Панкратов Андрей Александрович ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-7291-9743> кандидат биологических наук, заведующий отделением экспериментальной фармакологии и токсикологии, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Россия, e-mail: andreymnoi@mail.ru

Pankratov Andrey A., ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-7291-9743> Cand. Sci. (Biology), Head of the Department of Experimental Pharmacology and Toxicology, National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia, e-mail: andreymnoi@mail.ru

Иванов Сергей Анатольевич, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-7689-6032> доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заслуженный врач Российской Федерации, директор Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба — филиала Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, г. Обнинск, Россия, e-mail: ivanov.obninsk@mail.ru

Ivanov Sergey A., ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-7689-6032> Dr. Sci. (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of the A Tsyb Medical Radiological Research Centre — the branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia, e-mail: ivanov.obninsk@mail.ru

Шегай Петр Викторович, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-9755-1164> кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России по науке, г. Обнинск, Россия, e-mail: dr.shegai@mail.ru

Shegai Petr V., ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-9755-1164> Cand. Sci. (Medicine), Deputy General Director for Science, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia, e-mail: dr.shegai@mail.ru

Каприн Андрей Дмитриевич, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-8784-8415> доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный врач Российской Федерации, генеральный директор Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России; директор Научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена — филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, г. Обнинск, Россия,
e-mail: kaprin@mail.ru

Kaprin Andrey D., ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-8784-8415> Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; Director of the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia,
e-mail: kaprin@mail.ru

Филимонов Александр Сергеевич, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-4398-1764> научный сотрудник лаборатории радиационной фармакологии, Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, г. Обнинск, Россия,
e-mail: filimonov_alex@mail.ru

Filimonov Aleksandr S., ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-4398-1764> Researcher, Laboratory of Radiation Pharmacology, A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russia, e-mail: filimonov_alex@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

М. В. Филимонова — химико-фармакологический дизайн соединения, планирование работы, составление рукописи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи. **В. А. Рыбачук** — планирование работы, проведение экспериментальных исследований по специфической активности соединения, обработка, графическое

представление полученных данных, составление рукописи. **А. О. Косаченко** — планирование работы, проведение экспериментальных исследований по специфической активности соединения, обработка, графическое представление полученных данных, составление рукописи. **К. А. Николаев** — планирование работы, проведение экспериментальных исследований по специфической активности соединения, обработка, графическое представление полученных данных, составление рукописи. **А. Ю. Горбачев** — планирование работы, проведение экспериментальных исследований по специфической активности соединения, обработка, графическое представление полученных данных, составление рукописи. **Д. И. Филатова** — химико-фармакологический дизайн и наработка необходимого количества субстанции для проведения исследований *in vivo*. **О. В. Солдатова** — планирование работы, проведение экспериментальных исследований по специфической активности соединения, обработка, графическое представление полученных данных, составление рукописи. **А. А. Шитова** — планирование работы, проведение экспериментальных исследований по специфической активности соединения, обработка, графическое представление полученных данных, составление рукописи. **Г. А. Демяшкин** — планирование работы, проведение гистологических исследований. **Е. В. Литун** — планирование работы на облучательской установке и физико-дозиметрическое сопровождение. **В. О. Сабуров** — планирование работы на облучательской установке и физико-дозиметрическое сопровождение. **С. Н. Корякин** — планирование работы на облучательской установке и физико-дозиметрическое сопровождение. **А. А. Панкратов** — планирование работы, проведение работ по оценке безопасности исследуемого соединения. **С. А. Иванов** — административное руководство, утверждение публикуемой версии рукописи. **П. В. Шегай** — административное руководство, утверждение публикуемой версии рукописи. **А. Д. Каприн** — административное руководство, утверждение публикуемой версии рукописи. **А. С. Филимонов** — планирование работы, обработка, статистический анализ и графическое представление полученных данных, составление, пересмотр и окончательное утверждение публикуемой версии рукописи