

MEDLINE.RU, ТОМ 21, ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА, 20 МАЯ 2020

**ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭДАРАВОНА ПРИ ОСТРОМ
РАДИАЦИОННОМ ПОРАЖЕНИИ**

Супрунова Е.Б., Данилова О.А., Якунчикова Е. А., Драчев И.С.

*Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной
медицины Министерства обороны Российской Федерации,
195043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д.4, 8-812-775-02-41, gniiivm_2@mil.ru*

Резюме. Изучено влияние профилактического введения эдаравона на показатели выживаемости белых беспородных мышей-самцов, подвергнутых воздействию гамма-излучения в сублетальных дозах. Установлено, что противолучевая активность эдаравона наиболее эффективно проявляется при его профилактическом введении за 30 мин до облучения. Однократное внутрибрюшинное введение препарата в дозе 450 мг/кг повышает выживаемость мышей, облучённых в дозе 7 Гр ($LD_{90-100/30}$), на 80 % ($p \leq 0,05$). Ведущую роль в радиозащитном действии препарата играет защита стволовых кроветворных клеток. Количество эндогенных колониеобразующих единиц в селезенке при введении эдаравона в четыре раза превышает исследуемый показатель в контрольной группе ($19,3 \pm 5,5$ и $2,7 \pm 0,9$ соответственно). Полученные результаты подтверждают перспективность проведения дальнейших исследований указанного препарата в качестве средства химической защиты от облучения.

Ключевые слова: эдаравон, острое радиационное поражение, радиозащитная эффективность.

PROPHYLACTIC EFFICACY OF EDARAVONE IN ACUTE RADIATION INJURY

Suprunova E.B., Danilova O.A., Yakunchikova E.A., Drachev I.S.

State research and testing Institute of military medicine of the Ministry of defense of the
Russian Federation

Abstract. The effect of prophylactic administration of edaravone on survival rates of white outbred male mice exposed to sublethal doses of gamma radiation was studied. It was established that the anti-radiation activity of edaravone is most effective when prophylactically administered 30 minutes before irradiation. A single intraperitoneal injection of the drug at a dose of 450 mg/kg increases the survival rate of mice irradiated at a dose of 7 Gy ($LD_{90-100/30}$) by 80 % ($p \leq 0.05$). The leading role in the radioprotective effect of the drug is played by the protection of hematopoietic stem cells. The number of endogenous colony forming units of the spleen with the introduction of edaravone is four times higher than the studied parameter in the control group (19.3 ± 5.5 and 2.7 ± 0.9 respectively). The results confirm the prospect of further

research, aimed at developing means of chemical protection against radiation damage based on the specified drug.

Key words: edaravone, acute radiation syndrome, radioprotective activity.

Введение.

Проблема химической защиты организма от воздействия ионизирующих излучений (ИИ) сохраняет свою актуальность в связи с возможностью чрезвычайных ситуаций на радиационно опасных объектах, а также связанных с радиационным терроризмом и применением ядерного оружия. В последние годы в качестве перспективных радиозащитных средств рассматриваются препараты, обладающие антиоксидантной активностью [16,18, 21]. Как известно, особенности биологического действия ИИ заключаются в первоначальных процессах возбуждения и ионизации атомов и молекул с последующим образованием высокоактивных радикалов и перекисей, которые приводят к повреждению клеточных структур [1]. Вместе с тем активные формы кислорода оказывают отрицательное влияние на механизмы антиоксидантной защиты, снижая уровень содержания восстановленного глутатиона в клетках и ингибируя активность ферментов антиоксидантной системы [4]. Поэтому, связывание свободных радикалов и модификация процессов перекисного окисления липидов может являться ключевым звеном в противолучевом механизме действия радиопротекторов, что важно учитывать при дальнейшем поиске радиозащитных препаратов.

Одним из препаратов, обладающих выраженной антиоксидантной активностью, является 3-метил-1-фенил-5-пиразолон под торговым названием «Эдаравон». Данное средство, известное в качестве нейропротектора, было разработано и используется в клинической практике в Японии с 2001 года. [7-19] Кроме того, эдаравон обладает антиапоптотическими, противоопухолевыми, противовоспалительными свойствами, а также свойствами некоторых цитокинов [14-10].

Эдаравон является синтетическим антиоксидантом, обладающим хорошей переносимостью. Препарат способен перехватывать свободные радикалы (гидроксил-, нитроксил, пероксил-радикал и др.), и таким образом препятствовать дальнейшему развитию оксидативного стресса [22–17].

У препарата также выявлено и радиозащитное действие. Так, Anzai K. et al. (2004 г.) в экспериментах установили оптимальную радиозащитную дозу препарата для мышей, которая составляет 450 мг/кг. В этом исследовании также была показана способность эдаравона понижать температуру тела мышей на 3-6 ° С. Понижение температуры тела

снижало общий обмен веществ организма, что вероятно обуславливало радиозащитный эффект препарата [6].

Цель исследования. В экспериментах на мелких лабораторных животных изучить противолучевые свойства эдаравона в условиях его профилактического (до облучения) применения по критериям выживаемости, а также влияние препарата на экстрамедуллярное и костномозговое кроветворение у облученных животных.

Материалы и методы. Исследование радиозащитного действия эдаравона проводили в опытах на 200 беспородных мышах-самцах массой тела 20-25 г, полученных из питомника ФГУП «ПЛЖ «Рапполово» (пос. Рапполово Ленинградской обл.). После поступления из питомника животные в течение 14 сут содержались в карантине, затем были рандомизированы по группам, включающим 10 или 24 особи, и до окончания опыта находились в одинаковых условиях содержания и кормления. Кормление животных проводилось 1 раз в сут в первой половине дня без ограничения доступа к воде. Все манипуляции осуществлялись с соблюдением правил биоэтики при работе с лабораторными животными [3]. Для моделирования острого радиационного поражения (ОРП) лабораторных животных подвергали однократному относительно равномерному гамма-облучению на установке «ИГУР-1». Оценивали течение и исходы ОРП по влиянию на 30-суточную выживаемость и среднюю продолжительность жизни (СПЖ) облучённых мышей. Для оценки механизмов специфической активности эдаравона исследовали экстрамедуллярное кроветворение по методике эндогенного колониеобразования [5, 20]. Определяли количество эндогенных колониеобразующих единиц селезенки (КОЕс) на 9-е сутки после облучения. Влияния эдаравона на показатели костномозгового кроветворения облученных мышей оценивали с помощью количественного определения состава костного мозга по общепринятым методам [2].

В работе использовали субстанцию 3-метил-1-фенил-5-пиразолон (эдаравон), производства фирмы Labotec (Токио, Япония). Суспензию эдаравона готовили *ex tempore* перед экспериментами. В качестве эмульгатора применяли Твин-80. Приготовленную суспензию препарата вводили мышам внутрибрюшинно в дозе 450 мг/кг в объеме 0,2 мл за 30 и 60 мин до радиационного воздействия. Животным контрольных групп в те же сроки и в том же объеме внутрибрюшинно вводили эмульсию Твина-80 на воде.

Полученные экспериментальные данные подвергали статистической обработке с вычислением среднего значения показателя по группе и его стандартной ошибки. Достоверность различий значений показателей выживаемости и СПЖ оценивали с

использованием критерия Гехана-Вилкоксона; количества эндогенных колоний и клеточности костного мозга – с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. На первом этапе исследования проведена оценка радиозащитной эффективности эдаравона по критериям выживаемости и СПЖ облучённых мышей. Кроме того, на этом же этапе решалась задача выбора оптимального времени введения препарата – срока, когда радиозащитный эффект был максимально выражен.

Как видно из данных, приведенных на рисунке 1, в контрольной группе животных смертность составила $95 \pm 5 \%$, СПЖ – $9,8 \pm 1,0$ сут. Профилактическое введение эдаравона в дозе 450 мг/кг улучшало течение и исходы ОРП. При введении препарата за 30 мин до облучения выживаемость составила $80 \pm 12,6 \%$, СПЖ – $26,6 \pm 2,5$ сут. В случае профилактического введения эдаравона за 60 мин до облучения выживаемость составила $40 \pm 15,5 \%$, СПЖ – $17 \pm 3,6$ сут.

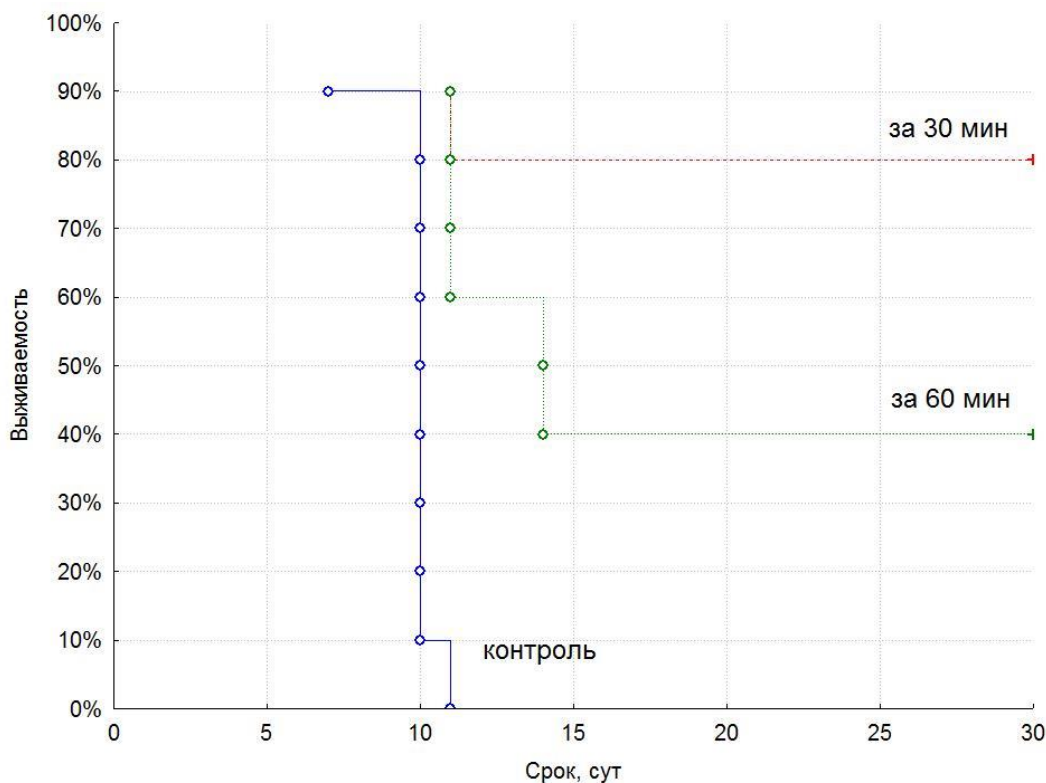


Рисунок 1. – Влияние эдаравона (450 мг/кг внутривенно) на течение и исходы острого радиационного поражения мышей, облученных в дозе 7 Гр ($n = 10$ в каждой группе)

Таким образом эдаравон обладает относительно высокой радиозащитной активностью, а оптимальное время его профилактического введения составляет не более 30 мин. На следующем этапе с целью выяснения механизмов радиозащитной активности

препарата было изучено его влияние на экстрамедуллярное и костномозговое кроветворение облучённых животных. Данные, приведенные в табл. 1, свидетельствуют о том, что острое радиационное воздействие вызывало гибель стволовых кроветворных клеток что, как следствие, выражалось в низком образовании КОЕс. У мышей контрольной группы этот показатель составлял $2,7 \pm 0,9$ шт. Профилактическое применение эдаравона способствовало защите стволовых кроветворных клеток. Об этом свидетельствует увеличение количества КОЕс. Так, после введения препарата за 30 мин количество КОЕс у облученных мышей составляло $19,3 \pm 5,5$ шт., что в 7 раз больше, чем в контрольной группе. Применение препарата за 60 мин до облучения показало менее выраженную защиту стволовых кроветворных клеток. В этом варианте защиты количество КОЕс увеличивалось лишь в 2,4 раза по сравнению с показателем в контрольной группе и составляло $6,5 \pm 2,0$ шт.

Таблица 1. – Влияние профилактического введения эдаравона (450 мг/кг) на показатели экстрамедуллярного кроветворения после облучения мышей в дозе 7 Гр (n = 24 в каждой группе)

Экспериментальная группа	Срок профилактического введения препаратов, мин	Количество КОЕс, шт.
Контроль облучения	-	$2,7 \pm 0,9$
Эдаравон	30	$19,3 \pm 5,5^*$
	60	$6,5 \pm 2,0^*$
* – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с группой «Контроль облучения»		

Также было исследовано влияния эдаравона на показатели костномозгового кроветворения у облученных мышей. Воздействие ИИ приводит к существенному снижению количества ядродержащих клеток костного мозга. Так, у интактных животных их количество составляет $1053,0 \pm 1,8 \times 10^9$ /л, а после облучения в дозе 7 Гр снижается в 6,2 раза и составляет $168,9 \pm 11,1 \times 10^9$ /л. Введение эдаравона за 30 мин до облучения приводит к увеличению миелокариоцитов в костном мозге в 3,6 раза по сравнению с показателем в контроле облучения. Количество ядродержащих клеток в этом случае составляло $618,9 \pm 18,2 \times 10^9$ /л. В случае профилактического введения препарата за 60 мин количество ядродержащих клеток костного мозга было в 2,9 раза выше, чем у животных группы «Контроль облучения» и составляло $498,4 \pm 10,0 \times 10^9$ /л

Таблица 2. – Влияние профилактического введения эдаравона (450 мг/кг) на показатели костномозгового кроветворения после облучения мышей в дозе 7 Гр (n = 24 в каждой группе)

Экспериментальная группа	Срок профилактического введения препарата, мин	Количество ядросодержащих клеток, $\times 10^9$ /л
Биоконтроль	-	$1053,0 \pm 1,8$
Контроль облучения	-	$168,9 \pm 11,1^{\#}$
Эдаравон	30	$618,9 \pm 18,2^{*, \#}$
	60	$498,4 \pm 10,0^{*, \#}$
* – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с группой «Контроль облучения»; # – различия достоверны ($p \leq 0,05$) по сравнению с группой «Биоконтроль»;		

Таким образом, результаты исследований показали, что эдаравон оказывает защитное действие на стволовые кроветворные клетки и стимулирует экстрамедуллярное и костномозговое кроветворение. Более эффективным вариантом времени профилактического введения препарата, по данным гематологических исследований являлось не более 30 мин.

Полученные результаты не противоречат данным литературы: одним из возможных механизмов радиозащитного действия эдаравона является ингибирование радиационно-индуцированного апоптоза облученных стволовых клеток крови [22], что свидетельствует о перспективности проведения дальнейших исследований, направленных на более детальное изучение механизмов радиозащитного действия эдаравона при его профилактическом применении.

Выводы

1. Эдаравон оказывает выраженное радиозащитное действие при его введении мышам в дозе 450 мг/кг за 30 мин до облучения.
2. Профилактическое введение эдаравона оказывает благоприятное влияние на экстрамедуллярное кроветворение, увеличивая количество КОЕс у облученных животных в 2,4–7 раза.
3. Профилактическое введение эдаравона оказывает положительное влияние на костномозговое кроветворение, увеличивая число ядросодержащих клеток костного мозга в 2,9–3,6 раза.

Литература

1. Барабой В.А. Биоантиоксиданты / Киев: Книга плюс. 2006. С. 462.
2. Бутомо Н.В., Софронов Г.А. Практикум по военной токсикологии, радиобиологии и медицинской защите. Часть I. / Военная радиобиология. СПб.: ВМедА, 1992. 109 с.
3. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. / СПб.: Rus-LASA «НП объединение специалистов по работе с лабораторными животными», рабочая группа по переводам и изданию тематической литературы. 2012. С. 4-8.
4. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / М.: Фирма “Слово”, 2006. С. 556.
5. Методические рекомендации по вопросам определения численности кроветворных колониеобразующих единиц (КОЕ) с помощью тестов экзогенных и эндогенных селезеночных колоний / Обнинск. 1975. С. 11.
6. Anzai K., Furuse M., Yoshida A., Matsuyama A., Moritake T., Tsuboi K., Ikota N. In vivo radioprotection of mice by 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one (edaravone; Radicut), a clinical drug / J Radiat Res. 2004. Vol. 45. № 2. P. 319-323. doi: 10.1269/jrr.45.319
7. Kawahara K., Miyagi N., Uchikado H., Kuramoto T., Morimoto Y., Tancharoen S., Miura N., Takenouchi K., Oyama Y., et al. Edaravone: A new therapeutic approach for the treatment of acute stroke / Med. Hypotheses. 2010. Vol. 75. P. 583–585.
8. Kawai H., Nakai H., Suga M., Yuki S., Watanabe T., Saito K. Effects of a novel free radical scavenger, MCI-186, on ischemic brain damage in the rat distal middle cerebral artery occlusion model / J Pharmacol Exp Ther. 1997. Vol. 281. №. 2. P. 921-927.
9. Kikuchi K., Kawahara K., Tancharoen S., Matsuda F., Morimoto Y., Ito T., Biswas K.K., Takenouchi K., Miura N., Oyama Y., et al. The free radical scavenger edaravone rescues rats from cerebral infarction by attenuating the release of high-mobility group box-1 in neuronal cells. / J. Pharmacol. Exp. Ther. 2009. Vol. 329. P. 865–874.
10. Kikuchi K., Kawahara K., Uchikado H., Miyagi N., Kuramoto T., Miyagi T., Morimoto Y., Ito T., Tancharoen S., Miura N., et al. Potential of edaravone for neuroprotection in neurologic diseases that do not involve cerebral infarction. / Exp. Ther. Med. 2011. Vol. 2. P. 771-775.
11. Kikuchi K., Miura N., Morimoto Y., Ito T., Tancharoen S., Miyata K., Kikuchi C., Iida N., Takeshige N., Uchikado H., et al. Beneficial effects of the free radical scavenger

edaravone (radicut) in neurologic diseases / J. Neurol. Neurophysiol. 2011. Vol. 1. P. 1–5. doi: 10.4172/2155-9562.S1-001

12. Kikuchi K., Takeshige N., Miura N., Morimoto Y., Ito T., Tancharoen S., Miyata K., Kikuchi C., Iida N., Uchikado H., et al. Beyond free radical scavenging: Beneficial effects of edaravone (radicut) in various diseases (review) / Exp. Ther. Med. 2012. Vol. 3. P. 3–8.

13. Kikuchi K., Tancharoen S., Matsuda F., Biswas K.K., Ito T., Morimoto Y., Oyama Y., Takenouchi K., Miura N., Arimura N., et al. Edaravone attenuates cerebral ischemic injury by suppressing aquaporin-4./ Biochem. Biophys. Res. Commun. 2009. Vol. 390. P. 1121-1125.

14. Kikuchi K., Uchikado H., Miyagi N., Morimoto Y., Ito T., Tancharoen S., Miura N., Miyata K., Sakamoto R., Kikuchi C., et al. Beyond neurological disease: New targets for edaravone (review) / Int. J. Ml. Med. 2011. Vol. 28. P. 899–906.

15. Kikuchi K., Miura N., Kawahara K., Murai Y., Morioka M., Lapchak P., Tanaka E. Edaravone (radicut), a free radical scavenger, is a potentially useful addition to thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke (review) / Biomed. Rep. 2013. Vol. 1. P. 7–12.

16. Kumar K.S., Singh V.K., Jackson W., Seed T.M. Inhibition of LPS-induced nitric oxide production in RAW cells by radioprotective thiols / Exp Mol Pathol. 2003. Vol.74, N.1. P. 68-73. doi: 10.1016/s0014-4800(03)80010-2

17. Shichinohe H., Kuroda S., Yasuda H., Ishikawa T., Iwai M., Horiuchi M., Iwasaki Y. Neuroprotective effects of the free radical scavenger Edaravone (MCI-186) in mice permanent focal brain ischemia / Brain Res. 2004. Vol. 1029. №2. P. 200-206. doi 10.1016/j.brainres.2004.09.055

18. Singh V.K., Parekh V.I., Brown D.S., Kao T.C., Mog S.R. Tocopherol succinate: modulation of antioxidant enzymes and oncogene expression, and hematopoietic recovery / Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Vol. 79 P. 571-578. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.08.019. 13.

19. Tanaka E., Niiyama S., Sato S., Yamada A., Higashi H.J.. Arachidonic acid metabolites contribute to the irreversible depolarization induced by *in vitro* ischemia. / Neurophysiol. 2003. Vol. 90. P. 3213–3223.

20. Till J.E., McCulloch E.A. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells / Rad. Res. 1961. Vol. 14. P. 213-222.

21. Vijay K. Singh, Lindsay A. Beattie, Thomas M. Seed Vitamin E: tocopherols and tocotrienols as potential radiation countermeasures / Journal of Radiation Research. 2013. Vol. 54, N 6. P 973–988. doi.org/10.1093/jrr/rrt048

22. Watanabe T., Yuki S., Egawa M., Nishi H. Protective effects of MCI-186 on cerebral ischemia: possible involvement of free radical scavenging and antioxidant actions / J. Pharmacol Exp Ther. 1994. Vol. 268, № 3. P. 1597-1604.
23. Yamamoto Y. Antioxidant activity of 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one. / Redox Rep. 1996. Vol. 2. P. 333–338. doi: 10.1080/13510002.1996.11747069.

References

1. Baraboy V.A. Bioantioxidants Kiev.: Book Plus, 2006. P. 446. [In Russian].
2. Butomo N.V., Sofronov G.A. Workshop on military toxicology, radiobiology and medical protection. Part I. Military radiobiology. SPb.: VMedA, 1992. 109 p. [In Russian].
3. Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and of the Council of the European Union for the protection of animals used for scientific purposes. - SPb.: Rus-LASA "NP Association of Experts on the Work with Laboratory Animals", working group on translation and publication of subject literature, 2012. P. 4-8 p. [In Russian].
4. Menshikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K. Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants. M.: The company "Word", 2006. 556 p. [In Russian].
5. Guidelines for determining the number of hematopoietic colony forming units (CFU) using tests of exogenous and endogenous splenic colonies. Obninsk, 1975. P. 11 [In Russian].
6. Anzai K., Furuse M., Yoshida A., Matsuyama A., Moritake T., Tsuboi K., Ikota N. In vivo radioprotection of mice by 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one (edaravone; Radicut), a clinical drug / J Radiat Res. 2004. Vol. 45. № 2. P. 319-323. doi: 10.1269/jrr.45.319
7. Kawahara K., Miyagi N., Uchikado H., Kuramoto T., Morimoto Y., Tancharoen S., Miura N., Takenouchi K., Oyama Y., et al. Edaravone: A new therapeutic approach for the treatment of acute stroke / Med. Hypotheses. 2010. Vol. 75. P. 583–585.
8. Kawai H., Nakai H., Suga M., Yuki S., Watanabe T., Saito K. Effects of a novel free radical scavenger, MCI-186, on ischemic brain damage in the rat distal middle cerebral artery occlusion model / J Pharmacol Exp Ther. 1997. Vol. 281. №. 2. P. 921-927.
9. Kikuchi K., Kawahara K., Tancharoen S., Matsuda F., Morimoto Y., Ito T., Biswas K.K., Takenouchi K., Miura N., Oyama Y., et al. The free radical scavenger edaravone rescues rats from cerebral infarction by attenuating the release of high-mobility group box-1 in neuronal cells. / J. Pharmacol. Exp. Ther. 2009. Vol. 329. P. 865–874.
10. Kikuchi K., Kawahara K., Uchikado H., Miyagi N., Kuramoto T., Miyagi T., Morimoto Y., Ito T., Tancharoen S., Miura N., et al. Potential of edaravone for neuroprotection

in neurologic diseases that do not involve cerebral infarction. / *Exp. Ther. Med.* 2011. Vol. 2. P. 771-775.

11. Kikuchi K., Miura N., Morimoto Y., Ito T., Tancharoen S., Miyata K., Kikuchi C., Iida N., Takeshige N., Uchikado H., et al. Beneficial effects of the free radical scavenger edaravone (radicut) in neurologic diseases / *J. Neurol. Neurophysiol.* 2011. Vol. 1. P. 1–5. doi: 10.4172/2155-9562.S1-001

12. Kikuchi K., Takeshige N., Miura N., Morimoto Y., Ito T., Tancharoen S., Miyata K., Kikuchi C., Iida N., Uchikado H., et al. Beyond free radical scavenging: Beneficial effects of edaravone (radicut) in various diseases (review) / *Exp. Ther. Med.* 2012. Vol. 3. P. 3–8.

13. Kikuchi K., Tancharoen S., Matsuda F., Biswas K.K., Ito T., Morimoto Y., Oyama Y., Takenouchi K., Miura N., Arimura N., et al. Edaravone attenuates cerebral ischemic injury by suppressing aquaporin-4./ *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009. Vol. 390. P. 1121-1125.

14. Kikuchi K., Uchikado H., Miyagi N., Morimoto Y., Ito T., Tancharoen S., Miura N., Miyata K., Sakamoto R., Kikuchi C., et al. Beyond neurological disease: New targets for edaravone (review) / *Int. J. Ml. Med.* 2011. Vol. 28. P. 899–906.

15. Kikuchi K., Miura N., Kawahara K., Murai Y., Morioka M., Lapchak P., Tanaka E. Edaravone (radicut), a free radical scavenger, is a potentially useful addition to thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke (review) / *Biomed. Rep.* 2013. Vol. 1. P. 7–12.

16. Kumar K.S., Singh V.K., Jackson W., Seed T.M. Inhibition of LPS-induced nitric oxide production in RAW cells by radioprotective thiols / *Exp Mol Pathol.* 2003. Vol.74, N.1. P. 68-73. doi: 10.1016/s0014-4800(03)80010-2

17. Shichinohe H., Kuroda S., Yasuda H., Ishikawa T., Iwai M., Horiuchi M., Iwasaki Y. Neuroprotective effects of the free radical scavenger Edaravone (MCI-186) in mice permanent focal brain ischemia / *Brain Res.* 2004. Vol. 1029. №2. P. 200-206. doi 10.1016/j.brainres.2004.09.055

18. Singh V.K., Parekh V.I., Brown D.S., Kao T.C., Mog S.R. Tocopherol succinate: modulation of antioxidant enzymes and oncogene expression, and hematopoietic recovery / *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Vol. 79 P. 571-578. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.08.019. 13.

19. Tanaka E., Niiyama S., Sato S., Yamada A., Higashi H.J.. Arachidonic acid metabolites contribute to the irreversible depolarization induced by *in vitro* ischemia. / *Neurophysiol.* 2003. Vol. 90. P. 3213–3223.

20. Till J.E., McCulloch E.A. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells / *Rad. Res.* 1961. Vol. 14. P. 213-222.
21. Vijay K. Singh, Lindsay A. Beattie, Thomas M. Seed Vitamin E: tocopherols and tocotrienols as potential radiation countermeasures / *Journal of Radiation Research.* 2013. Vol. 54, N 6. P 973–988. doi.org/10.1093/jrr/rrt048
22. Watanabe T., Yuki S., Egawa M., Nishi H. Protective effects of MCI-186 on cerebral ischemia: possible involvement of free radical scavenging and antioxidant actions / *J. Pharmacol Exp Ther.* 1994. Vol. 268, № 3. P. 1597-1604.
23. Yamamoto Y. Antioxidant activity of 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one. / *Redox Rep.* 1996. Vol. 2. P. 333–338. doi: 10.1080/13510002.1996.11747069.