DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-2-37-45

УДК 615.849.015.25

Исследование способности нового ингибитора синтаз оксида азота INOS1 селективно защищать нормальные ткани на модели лучевой терапии карциномы Эрлиха

Филимонова М.В., Самсонова А.С., Корнеева Т.С., Шевченко Л.И., Филимонов А.С.

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Целью исследования являлось изучение способности нового ингибитора NOS из класса N,S-замещённых изотиомочевин (соединение INOS1) к селективной противолучевой защите немалигнизированных соматических тканей. Методы исследования включали изучение на моделях радиотерапии солидной карциномы Эрлиха (КЭ) у мышей влияния INOS1 на развитие острых лучевых повреждений кожи и противоопухолевые эффекты при локальном однократном (30 Гр) и гипофракционированном (20+20 Гр) воздействии γ -излучения. Результаты проведённых экспериментов показали, что при обоих вариантах лучевого воздействия соединение INOS1 в дозе 75 мг/кг (1/4 ЛД₅₀), введённое за 30 мин до облучения, выраженно ограничивает альтерацию немалигнизированных тканей и клинико-морфологическую тяжесть лучевого ожога, но не модифицирует эффекты γ -излучения в отношении солидной КЭ, растущей на облучённой конечности животных, и не снижает терапевтическую эффективность радиотерапии. Транзиторное подавление эндогенного синтеза NO выраженно повышает радиорезистентность нормальных тканей, но не модифицирует радиочувствительность тканей солидных неоплазий. В этой связи, ингибиторы NOS и, в частности, соединение INOS1 можно рассматривать в качестве перспективной основы для разработки фармакологических средств профилактики осложнений лучевой терапии.

Ключевые слова: карцинома Эрлиха, солидная форма, экспериментальная модель, лучевая терапия, лучевые повреждения, осложнения радиотерапии, селективная защита нормальных тканей, оксид азота, транзиторное подавление синтеза, ингибиторы синтаз оксида азота.

Введение

Проблемы профилактики и лечения осложнений лучевой терапии злокачественных новообразований остаются актуальными как для России, так и для всего мирового сообщества. В Российской Федерации в настоящее время на учёте с различными онкологическими заболеваниями состоит около 3 млн больных [1]. И не менее 50% из них получают радиотерапевтические воздействия, которые во многих случаях позволяют излечить заболевание или добиться значимой регрессии новообразования и длительной ремиссии. Однако у части таких больных в ходе или после окончания лечебных мероприятий развиваются осложнения, обусловленные лучевым повреждением различных органов и систем в поле облучения.

В настоящее время, несмотря на совершенствование радиологической аппаратуры, методов радиотерапии и её дозиметрического и топологического планирования, в России и развитых странах мира частота осложнений лучевой терапии остаётся на стабильно высоком уровне – от 10-15% до 40% [2]. Осложнения лучевой терапии, особенно поздние лучевые повреждения, отличающиеся торпидным, во многом необратимым течением, слабо поддаются консервативной терапии и не только приносят страдания пациентам, являются причиной инвалидности и потери социальной активности, но и способны даже при излечении основного заболевания самостоятельно определять негативный прогноз таких больных на постгоспитальном этапе. Со-

Филимонова М.В.* – зав. лаб., д.б.н.; Самсонова А.С. – мл. науч. сотр.; Корнеева Т.С. – мл. науч. сотр.; Шевченко Л.И. – вед. науч. сотр., к.х.н.; Филимонов А.С. – науч. сотр. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

*Контакты: 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королёва, 4. Тел.: (484) 399-71-36; e-mail: mari_fil@mail.ru.

временное развитие подходов к лечению и реабилитации поздних лучевых повреждений, протекающее по пути максимальной индивидуализации на всех этапах с объединением усилий широкого круга различных специалистов, пока не привело к удовлетворительному решению этих вопросов.

Очевидно, что преодоление сложившейся картины крайне затруднительно без эффективных методов и средств профилактики. По нашему убеждению, а также по мнению многих специалистов в данной области, наряду с развитием методов оптимизации физико-дозиметрических и пространственно-временных параметров лучевых воздействий, новые возможности в профилактике осложнений радиотерапии способны создать и фармакологические средства [3, 4].

В лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба в последние годы было показано, что некоторые линейные и циклические N,S-замещённые изотиомочевины, являющиеся эффективными субстрат-подобными ингибиторами синтазы оксида азота (NOS), оказывают сильное сосудосуживающее действие и проявляют свойства вазоактивных гипоксических радиопротекторов – повышают радиорезистентность биологических тканей путём индукции транзиторной циркуляторной гипоксии [5, 6].

Вместе с тем, наличие хронической внутриопухолевой гипоксии и функциональная недостаточность сосудистой сети в солидных новообразованиях способны ограничивать возрастание радиорезистентности в малигнизированных тканях по такому механизму. В частности, ранее на экспериментальной модели лучевой терапии саркомы М1 у крыс нами было показано, что ингибитор NOS данного химического класса способен защищать нормальные ткани в значительной мере селективно [7].

Объектом данного исследования является новое оригинальное N,S-замещённое производное изотиомочевины – соединение INOS1, проявляющее высокую NOS-ингибирующую и противолучевую активность, и, по нашему мнению, перспективное для дальнейшей фармакологической разработки. Целью данного исследования являлось изучение на моделях лучевой терапии экспериментальных неоплазий способности соединения INOS1 к селективной противолучевой защите нормальных, немалигнизированных тканей.

Материалы и методы

Изучаемое соединение. Производное изотиомочевины INOS1 является водорастворимым, умеренно токсичным соединением (LD_{16} и LD_{50} для мышей при в/б введении составляют 275 и 380 мг/кг), проявляет высокую ингибирующую активность, преимущественно, к индуцибельной и эндотелиальной изоформам NOS (IC_{50} для nNOS, iNOS и eNOS – 47,5, 3,2 и 5,1 мкмоль). Методы синтеза INOS1 разработаны в лаборатории радиационной фармакологии МРНЦ, здесь же и была проведена наработка этого соединения для исследований. В работе соединение INOS1 использовали в виде 0,75% растворов, которые изготавливали непосредственно перед введением на основе 0,9% асептического раствора натрия хлорида (Дальхимфарм, РФ).

Лабораторные животные. Исследование проведено на 105 самках белых аутбредных мышей в возрасте 2-2,5 месяцев с массой тела 23-25 г. Животные содержались в виварии МРНЦ в клетках Т-3 в условиях естественного освещения, при температуре 18-20 °С и относительной влажности воздуха 40-70%, на подстилке из простерилизованных древесных стружек со свободным доступом к питьевой воде и корму для мелких лабораторных животных ПК-120-1 (Лабораторснаб, РФ).

Опухолевая модель. В работе использована перевиваемая асцитная карцинома Эрлиха (КЭ). Для индукции солидной формы неоплазии у подопытных животных удаляли шерстный покров на латеральной поверхности правого бедра и п/к вводили $2,5 \cdot 10^6$ клеток КЭ в 0,1 мл суспензии на основе среды 199 (Пан-Эко, Россия).

Лучевое воздействие. Локальное воздействие γ -излучения на конечность подопытных животных с КЭ проводили на установке «Луч-1» (РФ) с источником ^{60}Co при мощности дозы 21,6 мГр/с. Каждую особь помещали в пластиковый контейнер, из которого выводили и фиксировали в поле облучения конечность с перевитой неоплазией. Тело животных покрывали свинцовыми пластинами.

Экспериментальные группы, дозы, схемы воздействий. Проведено два независимых эксперимента, моделирующих лучевую терапию КЭ. В обоих опытах мышей-опухоленосителей брали в эксперимент на 7-е сутки после трансплантации КЭ, когда опухолевый узел у всех животных развился и достигал надёжно измеряемого размера, и методом рандомизации распределяли в три экспериментальные группы: контрольную и две опытных. Животные контрольных групп в дальнейшем не получали каких-либо воздействий. В первом эксперименте животные опытных групп на 7-е сутки роста КЭ получали локальное воздействие γ -излучения в дозе 30 Гр на конечность с опухолью. При этом мышам второй опытной группы за 30 мин до облучения в/б вводили INOS1 в дозе 75 мг/кг. Во втором эксперименте животные опытных групп дважды, на 7-е и 9-е сутки роста КЭ получали локальное воздействие γ -излучения в дозе 20 Гр на конечность с опухолью. При этом мышам второй опытной группы за 30 мин до каждого облучения в/б вводили INOS1 в дозе 75 мг/кг.

Оценка эффектов. Лучевое повреждение нормальных тканей у подопытных животных изучали по клинко-морфологической картине и течению острой лучевой реакции кожи и прилежающих тканей на облучённой конечности. При этом тяжесть лучевого повреждения количественно оценивали по классификации RTOG/EORTC-95 (табл. 1).

Таблица 1

Оценка тяжести развивающегося местного лучевого повреждения (RTOG/EORTC-95)

Степень тяжести	Лучевые реакции
0	Нет изменения по сравнению с исходным состоянием
1	Фолликулярные слабые или невыраженные эритема, эпипляция; сухой эпидермит
2	Болезненная или яркая эритема, островковый влажный эпидермит, умеренный отёк
3	Сливной влажный эпидермит вне кожных складок, отёк с вдавливанием
4	Язва, кровотечение, некроз

Радиомодифицирующее влияние соединения INOS1 в отношении нормальных тканей оценивали путём статистического сравнения тяжести острого лучевого ожога у животных опытных групп на различных сроках наблюдения. Противоопухолевое действие γ -излучения и радиомодифицирующее влияние соединения INOS1 в отношении малигнизированных тканей оценивали по динамике роста КЭ и числу излеченных животных в экспериментальных группах. Для оценки роста опухоли с 7-х суток после трансплантации у всех животных периодически измеряли размеры опухолевого узла и оценивали его объём в приближении $V = (L \times W^2) \times (\pi/6)$, где L и W – максимальный и минимальный диаметр. Излеченными полагались животные, у которых наблюдались выраженный регресс опухолевого узла после лучевого воздействия и отсутствие рецидивного роста неоплазии в течение 60 суток.

Статистическая обработка. Оценку значимости межгрупповых различий проводили: при множественном сравнении – путём дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса с применением критерия Данна; при парном сравнении – с помощью U-критерия Манна-Уитни и точного критерия Фишера.

Результаты и обсуждение

Результаты первого эксперимента показали, что после локального воздействия γ -излучения в дозе 30 Гр на облучённой конечности мышей первой опытной группы быстро развивался выраженный лучевой ожог, картина которого свидетельствовала о значительном, местами полном, поражении эпидермиса, дермы и подлежащих тканей. На второй неделе после облучения у большей части этих животных резко усиливалась эритема, отёк и распространённый сухой эпидермит приобретал характер островкового экссудативного. У части этих мышей (около 15%) на фоне выраженного отёка влажный эпидермит приобретал сливной характер и осложнялся кровотечениями и развитием глубоких дефектов, репарация которых в дальнейшем протекала с развитием рубцовой ткани. К концу четвёртой недели после лучевого воздействия у 20% этих мышей наблюдалась деформация и атрофия облучённой конечности.

Соединение INOS1, введённое однократно в дозе 75 мг/кг перед лучевым воздействием, объективно выраженно ослабляло степень лучевой альтерации в тканях облучённой конечности подопытных животных. У подавляющей части мышей второй опытной группы проявления лучевого ожога были ограничены частичной эпиляцией шерстного покрова на внутренней поверхности лапы, умеренной эритемой и сухим эпидермитом. Лишь у одной мыши этой группы наблюдалась яркая эритема и ограниченный островковый влажный эпидермит. Что, в целом, отражало значительную сохранность и функциональную состоятельность эпидермиса у этих животных.

Таблица 2

Влияние соединения INOS1 на тяжесть лучевого ожога у мышей при однократном воздействии γ -излучения в дозе 30 Гр

Время, сутки	Тяжесть острой лучевой реакции кожи ($M \pm \sigma$); число животных	
	30 Гр (n=16-15)	INOS1 + 30 Гр (n=16)
15	$1,1 \pm 0,7$	$0,8 \pm 0,4$
19	$1,8 \pm 0,7$	$0,9 \pm 0,5^*$
23	$1,8 \pm 0,6$	$0,9 \pm 0,4^*$
27	$1,7 \pm 0,8$	$0,9 \pm 0,4^*$
31	$1,8 \pm 0,9$	$1,0 \pm 0,5^*$

Примечание: * – статистически значимое различие ($p < 0,01$) по критерию Манна-Уитни.

Результаты количественного анализа тяжести острой лучевой реакции кожи у животных подопытных групп в этом эксперименте подтверждали радиозащитное действие соединения INOS1. Как показано в табл. 2, на всех сроках наблюдения клинко-морфологическая тяжесть лучевого ожога у мышей, получавших INOS1, была статистически значимо ниже.

Следует отметить, что соединение INOS1 в данном эксперименте не оказывало влияния на течение воспалительных и регенераторных процессов в облучённой конечности подопытных животных. Сходные по характеру и масштабу лучевые ожоги у мышей этих групп протекали на всех

сроках наблюдения без каких-либо отличий и особенностей. И наблюдаемые в этом эксперименте межгрупповые различия являются клиническим отражением повышения радиорезистентности и снижения лучевой альтерации нормальных соматических тканей под влиянием INOS1.

В то же время, изменения радиочувствительности в тканях КЭ, растущей на этой же конечности подопытных животных, практически не наблюдалось. Как показано в табл. 3, независимо от применения INOS1, воздействие γ -излучения в дозе 30 Гр оказывало выраженное, равное по эффективности противоопухолевое действие, и на всех этапах наблюдения развитие КЭ у мышей опытных групп статистически не различалось. В обеих опытных группах лучевое воздействие вызывало задержку роста КЭ на 7-9 суток, и в дальнейшем темп развития неоплазии у этих мышей существенно замедлялся – время 5-кратного увеличения объёма опухоли в 2-2,3 раза превышало показатели контроля.

Таблица 3

Динамика роста солидной карциномы Эрлиха в контрольной и экспериментальных группах

Время, сутки	Объём опухоли, отн. ед. ($M \pm \sigma$); число животных		
	Контроль (n=15)	30 Гр (n=16-15)	INOS1 + 30 Гр (n=16)
7	1,0	1,0	1,0
10	$2,2 \pm 1,2$	$1,3 \pm 1,0$ *	$1,2 \pm 0,3$ *
14	$4,4 \pm 2,8$	$1,7 \pm 2,2$ *	$1,2 \pm 0,4$ *
18	$9,4 \pm 6,7$	$1,7 \pm 2,2$ *	$2,4 \pm 2,3$ *
22	$22,0 \pm 14,8$	$3,7 \pm 5,3$ *	$5,1 \pm 7,2$ *
26	$40,5 \pm 22,8$	$6,4 \pm 9,6$ *	$8,2 \pm 11,0$ *

Примечание: * – статистически значимое различие с контролем ($p < 0,05$) по критерию Данна.

Не наблюдалось влияния INOS1 и на конечную «терапевтическую» эффективность применённой радиотерапии. В обеих опытных группах у 38-44% особей отмечался существенный регресс опухолевых узлов КЭ и в дальнейшем в течение 60 суток отсутствовал рецидивный рост неоплазии (табл. 4).

Таблица 4

Доля излеченных животных в контрольной и экспериментальных группах

Контроль	30 Гр	INOS1 + 30 Гр
0/15	7/16 *	6/16 *

Примечание: * – статистически значимое различие с контролем ($p < 0,05$) по точному критерию Фишера.

Близкая картина наблюдалась и во втором эксперименте. После локального воздействия двух фракций γ -излучения в суммарной дозе 40 Гр на облучённой конечности мышей первой опытной группы, в целом, развивался менее тяжёлый лучевой ожог в сравнении с первым экспериментом при однократном воздействии в дозе 30 Гр. В этом случае у большинства мышей лучевая реакция кожи была ограничена тотальной эпиляцией, эритемой и стойким распространённым сухим эпидермитом. Только у 25-30% особей на фоне умеренного отёка развивался влажный островковый эпидермит, но геморрагических и язвенно-некротических осложнений при этом не наблюдалось. В то же время, несмотря на «мягкость» лучевой травмы, на 2-м месяце наблюдения у 10% этих мышей отмечалась деформация и атрофия облучённой конечности.

Как и в первом эксперименте, применение INOS1 перед каждой фракцией лучевого воздействия так же отчётливо ослабляло степень лучевой альтерации в тканях облучённой конечности. У 15-20% мышей этой группы полностью отсутствовали какие-либо проявления лучевого ожога в течение всего срока наблюдения. У большей же части этих животных лучевая реакция была ограничена умеренной эритемой и эпизодами сухого эпидермита. Эпиляции и нарушений роста шерстного покрова при этом не наблюдалось.

Результаты количественного анализа тяжести острой лучевой реакции кожи у животных подопытных групп и в этом эксперименте подтверждали радиозащитное действие соединения INOS1. Как показано в табл. 5, на всех сроках наблюдения клинико-морфологическая тяжесть лучевого ожога у мышей, получавших INOS1, была статистически значимо ниже.

Таблица 5

Влияние соединения INOS1 на тяжесть лучевого ожога у мышей при фракционированном воздействии γ -излучения в суммарной дозе 40 Гр

Время, сутки	Тяжесть острой лучевой реакции кожи ($M \pm \sigma$); число животных	
	20+20 Гр (n=16)	INOS1 + 20+20 Гр (n=16-15)
21	0,6 $\pm$ 0,5	0,2 $\pm$ 0,4
25	1,4 $\pm$ 0,5	0,9 $\pm$ 0,3 *
28	1,5 $\pm$ 0,5	0,9 $\pm$ 0,3 *
32	1,4 $\pm$ 0,5	0,8 $\pm$ 0,4 *
36	1,5 $\pm$ 0,9	0,4 $\pm$ 0,5 *

Примечание: * – статистически значимое различие ($p < 0,05$) по критерию Манна-Уитни.

Так же, как и в первом эксперименте, влияния INOS1 на радиочувствительность тканей неоплазии и модификации лучевых эффектов в отношении КЭ практически не наблюдалось. Как показано в табл. 6, независимо от применения INOS1, воздействие γ -излучения в суммарной дозе 40 Гр оказывало выраженное, равное по эффективности противоопухолевое действие, и на всех этапах наблюдения рост КЭ у мышей опытных групп статистически не различался.

Таблица 6

Динамика роста солидной карциномы Эрлиха в контрольных и экспериментальных группах

Время, сутки	Объём опухоли, отн. ед. ($M \pm \sigma$); число животных		
	Контроль (n=26-17)	20+20 Гр (n=16)	INOS1 + 20+20 Гр (n=16-15)
7	1,0	1,0	1,0
10	2,1 $\pm$ 0,8	1,1 $\pm$ 0,3 *	1,2 $\pm$ 0,5 *
14	5,9 $\pm$ 2,6	1,6 $\pm$ 1,1 *	1,6 $\pm$ 0,9 *
18	7,6 $\pm$ 3,7	2,4 $\pm$ 2,3 *	2,5 $\pm$ 2,7 *
21	9,3 $\pm$ 4,3	2,7 $\pm$ 2,8 *	2,9 $\pm$ 2,9 *
25	12,6 $\pm$ 7,3	3,7 $\pm$ 4,5 *	4,9 $\pm$ 6,0 *
28	17,5 $\pm$ 10,3	5,1 $\pm$ 6,3 *	6,7 $\pm$ 8,1 *
32	23,4 $\pm$ 11,4	6,6 $\pm$ 8,4 *	7,9 $\pm$ 7,8 *

Примечание: * – статистически значимое различие с контролем ($p < 0,05$) по критерию Данна.

Причём, если повреждение нормальных тканей при таком варианте лучевого воздействия ощутимо ослабевало, то противоопухолевый эффект γ -излучения несколько возрастал. В обеих опытных группах наблюдалась задержка роста КЭ на 19-21 сутки, и развитие неоплазии значи-

тельно замедлялось – время 5-кратного увеличения объёма в 4-4,4 раза превышало показатели контроля. И применение соединения INOS1 в этом эксперименте не только не ослабляло, но даже ощутимо повышало конечную «терапевтическую» эффективность лучевого воздействия на неоплазию (табл. 7).

Таблица 7

Доля излеченных животных в контрольной и экспериментальных группах

Контроль	20+20 Гр	INOS1 + 20+20 Гр
0/26	6/16 *	9/16 *

Примечание: * – статистически значимое различие с контролем ($p < 0,01$) по точному критерию Фишера.

Заключение

Таким образом, результаты проведённых экспериментов свидетельствуют, что транзиторное подавление эндогенного синтеза оксида азота позволяет в значительной мере селективно защищать нормальные, немалигнизированные ткани при однократном и гипофракционированном воздействии γ -излучения на солидные новообразования без снижения терапевтической, противоопухолевой эффективности. И в этой связи, ингибиторы NOS и, в частности, соединение INOS1 можно рассматривать как перспективную основу для разработки эффективных фармакологических средств профилактики осложнений лучевой терапии.

Данная работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ № 16-16-40010а(р) и № 16-44-400256р_а.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) /под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, В.Г. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с.
2. Радиационная медицина. Том 2. Радиационные поражения человека /под ред. Л.А. Ильина. М.: Изд. АТ, ГНЦ Институт биофизики, 2001. 432 с.
3. **Prasanna P.G., Stone H.B., Wong R.S., Capala J., Bernhard E.J., Vikram B., Coleman C.N.** Normal tissue protection for improving radiotherapy: Where are the gaps? //Transl. Cancer Res. 2012. V. 1, N 1. P. 35-48.
4. **Kim J.H., Jenrow K.A., Brown S.L.** Mechanisms of radiation-induced normal tissue toxicity and implications for future clinical trials //Radiat. Oncol. J. 2014. V. 32, N 3. P. 103-115.
5. **Филимонова М.В., Шевченко Л.И., Трофимова Т.П., Макаrchук В.М., Шевчук А.С., Лушников Г.А.** К вопросу о механизме радиозащитного действия ингибиторов NO-синтаз //Радиац. биология. Радиоэкология. 2014. Т. 54, № 5. С. 500-506.
6. **Филимонова М.В., Шевченко Л.И., Макаrchук В.М., Чеснакова Е.А., Измestьева О.С., Корнеева Т.С., Филимонов А.С.** Радиозащитные свойства ингибитора NO-синтаз T1023: I. Показатели противолучевой активности и взаимодействие с другими радиопротекторами //Радиац. биология. Радиоэкология. 2015. Т. 55, № 3. С. 250-259.
7. **Филимонова М.В., Ульянов С.Е., Шевченко Л.И., Кузнецова М.Н., Макаrchук В.М., Чеснакова Е.А., Самсонова А.С., Филимонов А.С.** Радиозащитные свойства ингибитора NO-синтаз T1023: II. Способность к селективной защите нормальных тканей при лучевой терапии новообразований //Радиац. биология. Радиоэкология. 2015. Т. 55, № 3. С. 260-266.

Study of the ability of a new nitric oxide synthase inhibitor INOS1 to selectively protect the normal tissue in the Ehrlich carcinoma radiotherapy model

Filimonova M.V., Samsonova A.S., Korneeva T.S., Shevchenko L.I., Filimonov A.S.

A. Tsyb MRRC, Obninsk

The article presents the ability of the new NOS inhibitor named INOS1, N,S-substituted isothioureia derivative, to selectively protect the normal tissues on the model of Ehrlich solid carcinoma radiotherapy in mice. A single injection of INOS1 (75 mg/kg, $\frac{1}{4}$ LD₅₀) 30 min before local single-dose (30 Gy) or hypofractionated (20+20 Gy) radiation exposure significantly reduced the radiation alteration of normal tissues and the clinical and morphological severity of acute radiation reactions. The substance did not modify the effects of gamma-radiation on the tumor, grafted on mouse limb, and did not reduce therapeutic effect. Transient suppression of endogenous NO synthesis led to protection of normal tissues exposed to radiation, however, it did not change the radiosensitivity of solid tumor tissues. The results allow authors to consider NOS inhibitors, in particular INOS1, as the promising basis for development of pharmaceuticals for prevention of radiotherapy-induced complications.

Key words: *Ehrlich carcinoma, solid form, experimental model, radiotherapy, radiation injuries, complications of radiotherapy, selective protection of normal tissues, nitric oxide, transient suppression of synthesis, inhibitors of nitric oxide synthase.*

Filimonova M.V.* – Head of Lab., D. Sc., Biol.; **Samsonova A.S.** – Researcher; **Korneeva T.S.** – Researcher; **Shevchenko L.I.** – Lead. Researcher., C. Sc., Chem.; **Filimonov A.S.** – Researcher. A. Tsyb MRRC.

*Contacts: 4 Korolyov str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249036. Tel.: +7 (484) 399-71-36; e-mail: mari_fil@mail.ru.

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, V.G. Petrova. Moscow, P. Herzen MROI, 2017. 250 p. (In Russian).
2. *Radiation medicine*. Vol. 2. Radiation damage to humans. Ed.: L.A. Il'in. Moscow, AT, 2001. 432 p. (In Russian).
3. **Prasanna P.G., Stone H.B., Wong R.S., Capala J., Bernhard E.J., Vikram B., Coleman C.N.** Normal tissue protection for improving radiotherapy: Where are the gaps? *Transl. Cancer Res.*, 2012, vol. 1, no. 1, pp. 35-48.
4. **Kim J.H., Jenrow K.A., Brown S.L.** Mechanisms of radiation-induced normal tissue toxicity and implications for future clinical trials. *Radiat. Oncol. J.*, 2014, vol. 32, no. 3, pp. 103-115.
5. **Filimonova M.V., Shevchenko L.I., Trofimova T.P., Makarchuk V.M., Shevchuk A.S., Lushnikova G.A.** On the mechanism of radioprotective effect of NO-synthase inhibitors. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation Biology. Radioecology*, 2014, vol. 54, no. 5, pp. 500-506. (In Russian).
6. **Filimonova M.V., Shevchenko L.I., Makarchuk V.M., Chesnakova E.A., Izmet'seva O.S., Korneeva T.S., Filimonov A.S.** Radioprotective properties of NO-synthase inhibitor T1023: I. Indicators of radioprotective activity and interaction with other radioprotectors. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation Biology. Radioecology*, 2015, vol. 55, no. 3, pp. 250-259. (In Russian).
7. **Filimonova M.V., Ul'janenko S.E., Shevchenko L.I., Kuznecova M.N., Makarchuk V.M., Chesnakova E.A., Samsonova A.S., Filimonov A.S.** Radioprotective properties of NO-synthase inhibitor T1023: II. The ability for selective protection of normal tissue during radiotherapy of tumors. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation Biology. Radioecology*, 2015, vol. 55, no. 3, pp. 260-266. (In Russian).