

Ю.Б. Дешевой, Т.А. Насонова, О.А. Добрынина, В.Г. Лебедев, Т.А. Астрелина, А.С. Самойлов

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, НОРМАЛИЗУЮЩИХ КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ И ТРОФИКУ ОБЛУЧЕННЫХ ТКАНЕЙ, А ТАКЖЕ АНТИБИОТИКА ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ НА ТЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛЫХ МЕСТНЫХ ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ У КРЫС

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Юрий Борисович Дешевой, e-mail: iury.deshevoi@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Изучить в эксперименте лечебную эффективность лекарственных средств, нормализующих кровоснабжение и трофику облученных тканей, а также комплексного антибиотика широкого спектра действия, на течение тяжелых местных лучевых поражений для обоснования клинического использования этих препаратов при данной патологии.

Материал и методы: Крысы инбредной линии Wistar-Kyoto подвергали локальному воздействию рентгеновского излучения в подвздошно-поясничной области спины в дозе 110 Гр (напряжение на трубке 30 кВ, ток 6,1 мА, фильтр Al толщиной 0,1 мм), при мощности дозы 20,1 Гр/мин. Площадь поля облучения составляла 8,5 см². Радиационное воздействие вызывало образование длительно (до 3,5–4 мес) не заживающих лучевых язв кожи без критической лучевой нагрузки на подлежащие ткани. Для лечения лучевых поражений применяли антибиотик левотетрасульфид форте, а также препараты, влияющие на кровоснабжение и трофику облученных тканей, – пентоксифиллин и детралекс. Препараты вводили ежедневно как изолированно друг от друга, так и совместно в период (с 21-х по 42-е или с 28-х по 48-е сут после облучения), когда лучевая язва сформировалась и начиналась её постепенное заживление. Тяжесть лучевого поражения кожи и эффекты терапии оценивали в динамике по клиническим проявлениям и с помощью планиметрии.

Результаты: Раздельное применение препаратов при лечении тяжелых местных лучевых поражений оказалось мало эффективным. Однако при сочетании введении лекарственных средств выявлено заметное увеличение скорости заживления лучевых язв. Так, показано, что при совместном введении пентоксифиллина (в/бр, 50,0 мг/кг), детралекса (75,0 мг/кг, per os) и левотетрасульфид форте (в/бр в дозе 0,1 мл/кг) площадь лучевых язв у леченных животных в период с 98-е по 126-е сут после облучения была на 26–80 % меньше по сравнению облученным контролем.

Заключение: В эксперименте показана возможность успешного применения комплексного антибиотика в сочетании с препаратами, улучшающими кровоснабжение и трофику облученных тканей, при лечении тяжелых местных лучевых поражений.

Ключевые слова: локальное облучение, лучевая язва кожи, лекарственная терапия, антибиотик, пентоксифиллин, детралекс, крысы

Для цитирования: Дешевой Ю.Б., Насонова Т.А., Добрынина О.А., Лебедев В.Г., Астрелина Т.А., Самойлов А.С. Влияние лекарственных средств, нормализующих кровоснабжение и трофику облученных тканей, а также антибиотика широкого спектра действия на течение тяжелых местных лучевых поражений у крыс // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 2. С. 16–20. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-16-20

Yu.B. Deshevoi, T.A. Nasonova, O.A. Dobryнина, V.G. Lebedev, T.A. Astrelina, A.S. Samoylov

The Effect of Drugs for Normalize Blood Supply and Trophism of Irradiated Tissues, as well as a Broad-Spectrum Antibiotic on the Course of Severe Local Radiation Injuries in Rats

A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Yu.B. Deshevoi, e-mail: iury.deshevoi@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: To study in the experiment the therapeutic efficacy of drugs that normalize blood supply and trophism of irradiated tissues, as well as a complex broad-spectrum antibiotic, for the course of severe local radiation lesions to justify the clinical use of these drugs in this pathology.

Material and methods: Wistar-Kyoto inbred rats were exposed to local X-rays in the ilio-lumbar region of the back at a dose of 110 Gy (tube voltage 30 kV, current 6.1 mA, Al filter 0.1 mm thick), at a dose rate of 20.1 Gy / min. Irradiation field area was 8.5 cm². Radiation exposure caused the formation of long-term (up to 3.5–4 months) non-healing radiation ulcers of the skin without a critical radiation load on the underlying tissues. For the treatment of radiation lesions, an antibiotic was used – levotetrasulfid forte, as well as drugs that affect the blood supply and trophism of irradiated tissues – pentoxifylline and detralex. The drugs were administered daily both in isolation from each other and together during the period (from the 21st to the 42nd or from the 28th to the 48th day after irradiation), when the radiation ulcer formed and its gradual healing began. The severity of radiation skin lesions and the effects of therapy were assessed in dynamics by clinical manifestations and using planimetry.

Results: It was found that the separate use of drugs in the treatment of severe local radiation lesions was not very effective. However, with the combined administration of drugs, a noticeable increase in the rate of healing of radiation ulcers was revealed. Thus, it was shown that with the joint administration of pentoxifylline (intraperitoneal, 50.0 mg / kg), detralex (75.0 mg / kg, per os) and levotetrasulfid forte (intraperitoneal, 0.1 ml / kg), the area of radiation ulcers in treated animals in the period from 98 to 126 days after irradiation was 26–80 % less compared to irradiated controls.

Conclusion: The experiments show the possibility of successful use of a complex antibiotic in combination with drugs that improve blood supply and trophism of irradiated tissues, in the treatment of severe local radiation lesions.

Keywords: local irradiation, radiation ulcer of the skin, drug therapy, antibiotic, pentoxifylline, detraleks, rats

For citation: Deshevoi YuB, Nasonova TA, Dobryina OA, Lebedev VG, Astrelina TA, Samoylov AS. The Effect of Drugs for Normalize Blood Supply and Trophism of Irradiated Tissues, as well as a Broad-Spectrum Antibiotic on the Course of Severe Local Radiation Injuries in Rats. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2023;68(2):16–20. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-16-20

Введение

Радиационные поражения кожных покровов и подлежащих тканей являются частым осложнением лечебных процедур и манипуляций, связанных с применением в клинической практике источников ионизирующего излучения. Тяжелые местные лучевые поражения сопровождаются развитием длительно незаживающих язв [1, 2].

Основное значение в патогенезе развития лучевой язвы кожи, наряду с гибелью эпидермиса отводится патологическим изменениям в стенке сосудов и нарушениям микроциркуляции, что приводит к значительному ухудшению трофики облученных тканей [1–5]. Поэтому применение лекарственных препаратов, улучшающих кровоснабжение и трофику облученных тканей, может оптимизировать состояние тканевого микроокружения и способствовать тем самым заживлению лучевых язв. С этой целью в наших опытах использовали пентоксифиллин, который оказывает сосудорасширяющее действие, способствует усилению снабжения тканей кислородом, ингибирует фосфодиэстеразу и вызывает накопление в тканях циклического АМФ, тормозит агрегацию тромбоцитов и уменьшает вязкость крови. В клинике он используется при нарушениях периферического кровоснабжения и цереброваскулярной патологии [6, 7]. В сочетании с пентоксифиллином применяли детралекс. Это средство обладает венотонизирующими и ангиопротекторными свойствами. Он уменьшает растяжимость вен, венозный застой, снижает проницаемость капилляров и повышает их резистентность. Показаниями для применения детралекса в клинических условиях являются трофические изменения кожи и подкожной клетчатки, а также венозные трофические язвы [8, 9].

Местные радиационные поражения часто сопровождаются развитием в ранах инфекционного процесса, который отягощает клиническую картину лучевой язвы и замедляет ее заживление. Для борьбы с инфицированием облученных тканей в наших экспериментах использовали комплексный антибиотик широкого спектра действия левотетрасульфид форте, который используется в ветеринарии [10].

Следует отметить, что пентоксифиллин и детралекс включены в схему лечения местных лучевых поражений у человека. Причем они могут применяться как в острый период [2], так и в отдаленные сроки для терапии поздних фиброзов мягких тканей [11, 12]. Однако в литературе мы не встретили четких данных, полученных в эксперименте, о лечебной эффективности пентоксифиллина и детралекса при тяжелых местных лучевых поражениях. Имеются лишь единичные исследования, в которых показана возможность применения пентоксифиллина и детралекса для коррекции последствий от воздействия ионизирующего излучения на различные органы и ткани, в том числе и на кожу [13–17]. По-видимому, использование этих препаратов в клинике радиационных поражений опиралось, в большей степени, на опыт успешного использования пентоксифиллина и детралекса у людей при лечении термических, химических ожогов и трофических язв.

Целью исследования являлось изучение в эксперименте совместного применения лекарственных средств, нормализующих кровоснабжение и трофику облученных тканей, а также антибиотиков широкого спектра действия, на течение тяжелых местных лучевых поражений для обоснования клинического использования этих препаратов при данной патологии.

Материал и методы

Опыты были проведены на крысах-самцах инбредной линии Wistar-Kyoto массой тела 250–280 г, приобретенных в питомнике ФИБХ РАН (г. Пущино). Процедуры и манипуляции с животными проводили в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации». Предварительно фиксированных крыс локально облучали в подвздошно-поясничной области спины на рентгеновской установке ЛНК-268 (РАП 100-10) в дозе 110 Гр (напряжение на трубке 30 кВ, сила тока 6,1 мА, фильтр 0,1 мм Al), при мощности дозы 20,1 Гр/мин. Поверхность кожи животных облучалась на площади 8,5 см². Радиационное воздействие приводило к развитию тяжелых поражений кожи с длительно (до 3,5–4 мес.) незаживающими лучевыми язвами, причем без критической лучевой нагрузки на подлежащие ткани [18].

Для лечения тяжелых местных лучевых поражений применяли комплексный антибиотик широкого спектра действия – левотетрасульфид форте, а также препараты, влияющие на микроциркуляцию и трофику тканей – пентоксифиллин и детралекс.

Комплексный антибиотик левотетрасульфид форте в виде раствора для инъекций вводился крысам внутривенно (в/в). В его состав входят левомицетин, стрептоцид и метронидазол. Он применяется в ветеринарии и выпускается ЗАО НПП «Агрофарм» (Россия). Пентоксифиллин (2,0 % раствор для инъекций – ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», Белоруссия) также вводили в/в. Детралекс (комплекс флавоноидов – диосмина и гесперидина в виде суспензии для приема внутрь, фирма Servier, Франция) вводили внутривенно (per os) при помощи зонда-иглы для выпаивания грызунов. Препараты применяли в нетоксичных дозах. Острая токсичность левотетрасульфина форте (LD50) при в/в введении для мышей составляла 5,04 и для крыс 5,90 мг/кг. Многократное в/м введение крысам левотетрасульфина форте в дозах 0,1; 0,3 и 0,6 мг/кг (1/10 – 1/50 от LD50 для острой токсичности) не вызывало существенных изменений в клиническом состоянии животных [10]. Острая токсичность пентоксифиллина (LD50) при введении крысам per os была 1772,0 мг/кг и при в/в инъекциях для крыс составляла 288,0 мг/кг. В экспериментах для получения лечебного эффекта пентоксифиллин обычно вводят в/в в дозах 20,0–100,0 мг/кг [6, 7]. Острая токсичность (LD50) комплексных препаратов, содержащих биофлавоноиды диосмин и гесперидин (детралекс или его аналог – дафлон-50) при введении крысам per os была более 3000,0 мг/кг. В экспериментальных работах для полу-

чения лечебного эффекта детралекс применялся per os в дозах 25,0–100,0 мг/кг [19, 20].

Лечебная эффективность препаратов исследовалась в двух различных опытах. В каждой экспериментальной группе было по 8–10 животных.

Следует отметить, что при инъекциях препараты не смешивались друг с другом и вводились в разных шприцах. При сочетанном их применении каждое лекарственное средство использовалось последовательно один за другим. В качестве питья пентоксифиллин и детралекс давались (только в выходные дни) животным в разных флаконах. Дозы и схемы применения препаратов будут описаны ниже для каждого отдельного опыта.

Проведены патоморфологические исследования кожной раны в области локального облучения. Для этого язвенный дефект по площади и глубине иссекали с захватом здоровых тканей, фиксировали 10 %-формалином и заливали в парафин. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином.

Тяжесть течения лучевого поражения и эффективность терапии оценивали еженедельно в динамике по изменению клинической картины и скорости заживления лучевых язв. Площади лучевых язв вычисляли по их цифровым фотографиям при помощи компьютерной программы AutoCad 14.

Полученный цифровой материал обрабатывался методом вариационной статистики. Достоверность различий оценивали по *t* критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Клиническая картина течения лучевого поражения кожи крыс, облученных локально в дозе 110 Гр, развивалась по стандартному сценарию, описанному ранее в работе [18]. Латентный период длился 7–9 сут. Затем появлялась небольшая гиперемия и нарушался нормальный тонус кожи. На 10–13-е сут после облучения у крыс регистрировали проявления сухого дерматита. К 14–16-м сут появлялась экссудация, и сухой дерматит переходил во влажный. Спустя 3–3,5 нед после облучения в коже крыс (в центре зоны облучения) образовывался язвенный дефект, покрытый струпом. Затем происходило медленное, постепенное заживление язв с образованием атрофического рубца к 110–130-м сут после облучения или процесс переходил в хроническое течение.

Морфологические исследования показали, что зона некроза кожи (с максимумом в центре зоны облучения) полностью формируется к 23–27-м сут после локального облучения. Картина поражения соответствовала язвенно-некротическим реакциям и характеризовалась наличием выраженных патологических изменений во всех слоях кожи. В период с 28-х по 42-е сут в периферийных зонах поражения (ближе к границам нормальных тканей) появлялись признаки активизации регенерации пораженных тканей: постепенно восстанавливалась митотическая активность клеток базального слоя эпидермиса, начинала увеличиваться численность функционирующих мелких сосудов и уменьшались воспалительные явления в дерме. Именно в этот период (когда лучевая язва сформирована и начинается ее постепенное заживление) мы и начинали проводить медикаментозное лечение тяжелых местных лучевых поражений, направленное на улучшение условий для регенерации облученных тканей.

В первом эксперименте применяли только два препарата: пентоксифиллин и левотетрасульфид форте, которые использовали как изолированно друг от друга, так и совместно. Они вводились в период с 21-х по 42-е сут после облучения. Схема применения препаратов: левотетрасульфид форте (изолированно) вводили один раз в

день внутрибрюшинно в дозе 0,2 мл/кг (ежедневно кроме выходных дней) и пентоксифиллин (изолированно) один раз в день внутрибрюшинно в дозе 100,0 мг/кг в будние дни и в виде питья (в той же дозе) в выходные дни. При сочетанном применении лекарственных средств обе схемы раздельного их введения совмещались.

На рис. 1(а и б) представлены данные о течении тяжелого местного лучевого поражения у облученных животных. В контрольных группах (в двух опытах) крыс к 3–4-ой нед после облучения образовались обширные лучевые язвы, площадь которых в период с 28-х по 84-е сут колебалась от 2,9 до 2,2 см². В дальнейшем наблюдалось постепенное, вяло текущее заживление.

Показано, что изолированное введение лекарственных средств существенно не влияло на изменение площади лучевого поражения. Совместное применение препаратов достоверно ($p < 0,05$) ускоряло скорость заживления лучевых язв кожи в период с 56-х по 84-е сут после облучения. Так, в этот период площадь язв у леченных животных была на 15–23 % меньше, чем у облученного контроля. В последующие сроки темп заживления лучевых язв у этих двух групп животных был примерно одинаковым.

Таким образом, было установлено, что пентоксифиллин и левотетрасульфид форте при лечении тяжелых местных лучевых поражений должны использоваться только в сочетании друг с другом, так как их изолированное применение было неэффективным.

Следует подчеркнуть, что во втором эксперименте препараты начинали вводить на 1 нед позже, чем в первом опыте, а именно с 28-х по 48-е сут после облучения (то есть в период, когда регенераторные процессы в облученных тканях более активны). В этих условиях мы использовали только схему сочетанного применения препаратов, в которую был добавлен детралекс. Кроме того, изменили дозировку комплексного антибиотика и пентоксифиллина. Это было связано с тем, что в первом опыте при применении одного левотетрасульфида форте в дозе 0,2 мл/кг была обнаружена тенденция к замедлению (с 91 по 119-е сут после облучения) заживления лучевых язв (рис. 1 а). Также сочетанное введение лекарств приводило к временному (только в период применения препаратов) снижению массы тела леченных крыс по сравнению с контрольными. Поэтому во втором эксперименте мы уменьшили дозу комплексного антибиотика с 0,2 до 0,1 мл/кг, а дозу пентоксифиллина – со 100,0 до 50,0 мг/кг (все дозы фармакологически активны). Схема сочетанного применения препаратов: левотетрасульфид форте вводили один раз в день внутрибрюшинно в дозе 0,1 мл/кг (ежедневно кроме выходных дней), пентоксифиллин один раз в день внутрибрюшинно в дозе 50,0 мг/кг в будние дни и в виде питья (в той же дозе) в выходные дни. Детралекс применяли per os один раз в день в дозе 75,0 мг/кг в будние дни и в виде питья (в той же дозе) в выходные дни. Следует отметить, что в этом опыте не было отмечено негативного влияния препаратов на массу тела леченных животных.

Необходимо подчеркнуть, что во втором эксперименте выявлена более четкая лечебная эффективность сочетанного введения препаратов при лечении тяжелых местных лучевых поражений по сравнению с первым опытом. Данные, представленные на рис. 1, показывают, что в период с 63 по 77-е сут после облучения во втором опыте, так же как и в первом эксперименте, была отмечена кратковременная тенденция улучшения состояния лучевых язв. Но в последующие сроки (в отличие от первого опыта) во втором эксперименте выявлялся четкий лечебный эффект. Так, в период с 98 по 126-е сут после облучения

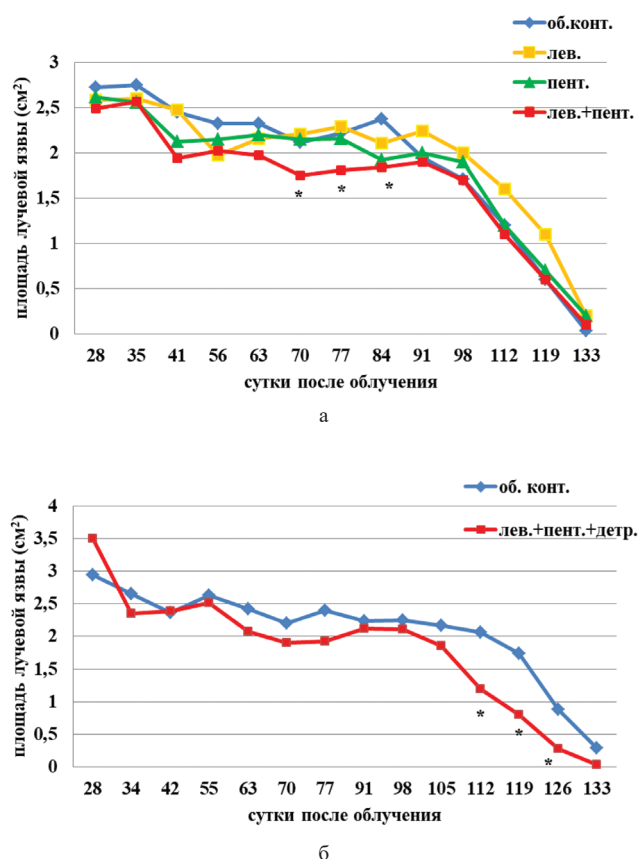


Рис. 1. Динамика заживления лучевых язв у крыс, локально облученных в дозе 110 Гр, при применении левотетрасульфидина форте, пентоксифиллина и детралекса в условиях их раздельного или сочетанного использования в первом (а) и во втором опыте (б); обозначения: об. конт. – облученный контроль, лев. – левотетрасульфидин форте, пент. – пентоксифиллин, лев.+пент. или лев.+пент.+детр. – сочетанное введение различных препаратов; * – статистически значимые ($p < 0,05$) различия по сравнению с облученным контролем

Fig. 1. Dynamics of healing of radiation ulcers in rats locally irradiated at a dose of 110 Gy, with the use of levotetrasulfine forte, pentoxifylline and detralex under conditions of their separate or combined use in the first (a) and in the second experiment (b); Designations: ir. cont. – Irradiated Control, lev. – levotetrasulfine forte, pent. – pentoxifylline, lev.+pent. or lev.+pent.+detr. – combined administration of different drugs; * – statistically significant ($p < 0.05$) differences compared to irradiated controls

площадь лучевых язв у этих животных была на 26–80 % меньше по сравнению облученным контролем, причем на 112, 119 и 126-е сут эта разница была достоверной.

Таким образом, в этих экспериментах показана возможность успешного применения комплексного антибиотика в сочетании с препаратами, улучшающими кровоснабжение и трофику облученных тканей, при лечении тяжелых местных лучевых поражений.

Назначение тех или иных лекарственных средств четко зависит от остроты течения и стадии развития патологического процесса. При этом эффективность лю-

бой терапии зависит от выбора препаратов, дозировки и схемы их применения. Более того, надо учитывать возможность сочетанного использования различных препаратов.

В двух экспериментах мы отработывали тактику применения лечебных препаратов при тяжелых местных лучевых поражениях. По-видимому, успешность лечения во втором опыте (по сравнению с первым) связана с изменением доз лекарственных средств и включением в схему детралекса – препарата, влияющего на венозное русло. Следует подчеркнуть, что во втором эксперименте препараты начинали вводить на 1 нед позже, чем в первом опыте, а именно с 28-х по 48-е сут после облучения. Такой временной сдвиг начала лечения также оказался полезным. Видимо, это связано с тем, что изменения в сосудистом русле после воздействия радиации на кожу происходят постепенно. В ранний период после локального облучения возникают функциональные изменения сосудов (дилатация, повышенная проницаемость, атония). Предполагается, что эти эффекты являются следствием воздействия гуморальных факторов – продуктов клеточного распада, ферментов, vasoактивных веществ. В более поздние сроки в патогенезе сосудистых нарушений главную роль играет гибель эндотелия и морфологические изменения сосудистой стенки. В этот период наблюдаются сужение просвета сосудов, деформация стенок, запустение и их гибель. Считается, что если в фазу деструкции облученной ткани нарушения кровоснабжения не играют определяющей патогенетической роли, то в стадию восстановления при развитии регенеративных процессов в зоне облучения они приобретают большое значение. Установлено, что факторы, влияющие на кровоснабжение кожи, существенным образом меняют характер формирования грануляционной ткани в облученной ране. Так, обнаружено, что образование и созревание очага соединительной ткани с последующим развитием волокнистых структур возможны лишь в условиях хорошей васкуляризации, обеспечивающей поступление в пораженную зону мигрирующих клеток, регуляторных молекул и питательных факторов [1–5]. Поэтому и терапия препаратами, влияющими на сосудистое русло и улучшающими кровоснабжение облученных тканей, должна начинаться именно в восстановительный период.

Полученные данные позволяют говорить о возможности применения изученных лекарственных средств для усиления эффективности клеточной терапии тяжелых местных лучевых поражений. В этих условиях препараты могут использоваться для подготовки облученных тканей к приживлению и дальнейшему функционированию трансплантированных стволовых клеток.

Заключение

В экспериментах на крысах показана возможность успешного применения комплексного антибиотика и препаратов, улучшающих кровоснабжение и трофику облученных тканей, при лечении тяжелых местных лучевых поражений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Радиационная медицина: Руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения / Под ред. Ильина Л.А. М.: ИздАТ, 2001. Т.2. 432 с.
2. Надежина Н.М., Галстян И.А. Лечение местных лучевых поражений / Под ред. проф. Котенко К.В., проф. Бушманова А.Ю. М.: ФГБУ ГНЦ-ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2013. 99 с.
3. Африканова Л.А. Острая лучевая травма кожи. М.: Медицина, 1975. 192 с.
4. Воробьев Е.И., Степанов Р.П. Ионизирующее излучение и кровеносные сосуды. М.: Энергоатомиздат. 1985. 296 с.
5. Satyamitra M.M., DiCarlo A.L. Understanding the Pathophysiology and Challenges of Development of Medical Countermeasures for Radiation-Induced Vascular/Endothelial Cell Injuries: Report of NIAID Workshop, August 20, 2015 // Radiation Research. 2016. V.186, No 2. P. 99-111.

6. Kolev M., Donchev N., Borov M. Experimental Research on the Toxicity of Pharmapentoxifylline // Exp. Med. Morphol. 1990. V.29, No. 4. P. 57-61.
7. Product Monograph. [®]TRENTAL[®]. ATC Code: C04AD03. Sanofi-Aventis Canada Inc, 2011. 21 p.
8. Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Туркин П.Ю. Сравнительная эффективность различных методов лечения хронического венозного отека в реальной клинической практике // Ангиология и сосудистая хирургия. 2021. Т.21, № 3. С. 77-83.
9. Man M.Q., Yang B., Elias P.M. Benefits of Hesperidin for Cutaneous Functions // Hindawi Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2019. V.2019, No. 2676307. 19 p. URL: <https://doi.org/10.1155/2019/2676307>.
10. Гуник А.В., Паршин П.А., Востроилова Г.А. Параметры токсичности комплексного антимикробного препарата Левотерасульфин форте // Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях: Материалы международной научно-практической конференции, Воронеж, 23-25 сентября 2002 г. Воронеж, 2002. С. 11.
11. Nieder C., Zimmermann F.B., Adam M., Molls M. The Role of Pentoxifylline as a Modifier of Radiation Therapy // Cancer Treatment Reviews. 2005. V.31, P. 448-455.
12. Delanian S., Lefaix J. Current Management for Late Normal Tissue Injury: Radiation-Induced Fibrosis and Necrosis // Semin. Radiat. Oncol. 2007. No. 17. P. 99-107.
13. Boerma M., Roberto K.A., Hauer-Jensen M. Prevention and Treatment of Functional and Structural Radiation Injury in the Rat Heart by Pentoxifylline and Alpha-Tocopherol // Int. J. Radiol. Oncol. Biol. Phys. 2008. V.72, No. 1. P. 170-177.
14. Sezer A., Ustra U., Kosak Z., Yagci M.A. The Effect of Flavonoid Fractions Diosmin + Hesperidin on Radiation-Induced Acute Proctitis in Rat Model // J. Can. Res. Ther. 2011. V.7, No. 2. P. 152-156.
15. Jagetia G.C., Rao K.V.N.M. Topical Application of Hesperidin, a Citrus Bioflavonone Accelerates Healing of Full Thickness Dermal Excision Wounds of Mice Exposed to 6 Gy of Whole Body γ -Radiation // SM J. Nutr. Metab. 2017. V.3, No. 2. P. 1021.
16. Dion M.W., Hussey D.H., Osborne J.W. The Effect of Pentoxifylline on Early and Late Radiation Injury Following Fractionated Irradiation in C3H Mice // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1989. V.17, No. 1. P. 101-107.
17. Olascoaga A., Vilar-Compte D., Poitevin-Chacon A., Contreras-Ruis J. Wound Healing in Radiation Skin Pathophysiology and Treatments Options // Int. Wound J. 2008. V.2008, No. 2. P. 246-257.
18. Котенко К.В., Мороз Б.Б., Насонова Т.А. и др. Экспериментальная модель тяжелых местных лучевых поражений кожи после действия рентгеновского излучения // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2013. № 4. С. 121-123.
19. Li Y., Kandhare A.D., Mukherjee A.A., Bodhankar S.L. Acute and Sub-Chronic Oral Toxicity Studies of Hesperidin Isolated from Orange Peel Extract in Sprague Dawley Rats // Regular Toxicology and Pharmacology. 2019. No. 105. P. 77-85.
20. Meyer O.C. Safety and Security Daflon 500 mg in Venus Insufficiency and Hemorrhoidal Diseases // Angiology. 1994. V.45, No. 6. Suppl. 2. P. 579-584.

REFERENCES

1. *Radiatsionnaya Meditsina = Radiation Medicine. A Guide for Medical Researchers and Health Care Organizers.* Ed. Ilin L.A. Moscow, Izdat Publ., 2001. V.2. 432 p. (In Russ.).
2. Nadezhina N.M., Galstyan I.A. *Lecheniye Mestnykh Luchevykh Porazheniy = Treatment of Local Radiation Lesions.* Ed. Kotenko R.V., Bushmanov A., Yu. Moscow, A.I. Burnasyan FMBC Publ., 2013. 99 p. (In Russ.).
3. Afrikanova L.A. *Ostraya Luhevaya Travma Kozhi = Acute Radiation Trauma of the Skin.* Moscow, Meditsina Publ., 1975. 192 p. (In Russ.).
4. Vorobyev Ye.I., Stepanov R.P. *Ioniziruyushcheye Izlucheniye i Krovenosnyye Sosudy = Ionizing Radiation and Blood Vessels.* Moscow, Energoatomizdat Publ., 1985. 296 p. (In Russ.).
5. Satyamitra M.M., DiCarlo A.L. Understanding the Pathophysiology and Challenges of Development of Medical Countermeasures for Radiation-Induced Vascular/Endothelial Cell Injuries: Report of NIAID Workshop, August 20, 2015. Radiation Research. 2016;186;2:99-111.
6. Kolev M., Donchev N., Borov M. Experimental Research on the Toxicity of Pharmapentoxifylline. Exp. Med. Morphol. 1990;29;4:57-61.
7. Product Monograph. [®]TRENTAL[®]. ATC Code: C04AD03. Sanofi-Aventis Canada Inc, 2011. 21 p.
8. Bogachev V.Yu., Boldin B.V., Turkin P.Yu. Comparative Effectiveness of Various Methods of Treatment of Chronic Venous Edema in Real Clinical Practice. *Angiologiya i Sosudistaya Khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery.* 2021;21;3:77-83 (In Russ.).
9. Man M.Q., Yang B., Elias P.M. Benefits of Hesperidin for Cutaneous Functions. Hindawi Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2019;2019;2676307:19. URL: <https://doi.org/10.1155/2019/2676307>.
10. Gunik A.V., Parshin P.A., Vostroilova G.A. Parameters of Toxicity of the Complex Antimicrobial Drug Levoterasulfine Forte. *Aktualnyye Problemy Bolezney Molodnyaka v Sovremennykh Usloviyakh = Actual Problems of Diseases of Young Animals in Modern Conditions.* The Materials of the International Scientific and Practical Conference. Voronezh, September 23-25, 2002. Voronezh Publ., 2002. P. 11 (In Russ.).
11. Nieder C., Zimmermann F.B., Adam M., Molls M. The Role of Pentoxifylline as a Modifier of Radiation Therapy. Cancer Treatment Reviews. 2005;31:448-455.
12. Delanian S., Lefaix J. Current Management for Late Normal Tissue Injury: Radiation-Induced Fibrosis and Necrosis. Semin. Radiat. Oncol. 2007;17:99-107.
13. Boerma M., Roberto K.A., Hauer-Jensen M. Prevention and Treatment of Functional and Structural Radiation Injury in the Rat Heart by Pentoxifylline and Alpha-Tocopherol. Int. J. Radiol. Oncol. Biol. Phys. 2008;72;1:170-177.
14. Sezer A., Ustra U., Kosak Z., Yagci M.A. The Effect of Flavonoid Fractions Diosmin + Hesperidin on Radiation-Induced Acute Proctitis in Rat Model. J. Can. Res. Ther. 2011;7;2:152-156.
15. Jagetia G.C., Rao K.V.N.M. Topical Application of Hesperidin, a Citrus Bioflavonone Accelerates Healing of Full Thickness Dermal Excision Wounds of Mice Exposed to 6 Gy of Whole Body γ -Radiation. SM J. Nutr. Metab. 2017;3;2:1021.
16. Dion M.W., Hussey D.H., Osborne J.W. The Effect of Pentoxifylline on Early and Late Radiation Injury Following Fractionated Irradiation in C3H Mice. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1989;17;1:101-107.
17. Olascoaga A., Vilar-Compte D., Poitevin-Chacon A., Contreras-Ruis J. Wound Healing in Radiation Skin Pathophysiology and Treatments Options. Int. Wound J. 2008;2008;2:246-257.
18. Kotenko K.V., Moroz B.B., Nasonova T.A., et al. Experimental model of severe local radiation injuries of the skin after x-rays. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy.* 2013;57;4:121-123 (In Russ.).
19. Li Y., Kandhare A.D., Mukherjee A.A., Bodhankar S.L. Acute and Sub-Chronic Oral Toxicity Studies of Hesperidin Isolated from Orange Peel Extract in Sprague Dawley Rats. Regular Toxicology and Pharmacology. 2019;105:77-85.
20. Meyer O.C. Safety and Security Daflon 500 mg in Venus Insufficiency and Hemorrhoidal Diseases. Angiology. 1994;45;6(Suppl. 2):579-584.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.11.2022. Принята к публикации: 25.01.2023.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.11.2022. Accepted for publication: 25.01.2023.