

АНАЛИЗ РОЛИ БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ АЛЬФА1-АДРЕНЕРГЕТИЧЕСКИХ АГОНИСТОВ В РЕАЛИЗАЦИИ ИХ ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СВОЙСТВ

© 2021 г. М.В. Васин*, И.Б. Ушаков**

*Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ,
123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

**Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА
России, 123182, Москва, Живописная ул., 46

E-mail: mikhail-v-vasin@yandex.ru

Поступила в редакцию 13.07.2020 г.

После доработки 13.07.2020 г.

Принята к публикации 12.08.2020 г.

Проведен анализ современных представлений о механизме противолучевого действия альфа1-адренергических агонистов, представляющих большой интерес в клинической практике радиохимиотерапии онкологических больных. Первое объяснение механизма их действия основано на роли циркуляторной гипоксии в радиочувствительных тканях за счет вазоконстрикторного эффекта альфа-адреноагонистов. При дальнейшем изучении реального снижения напряжения кислорода в ткани при циркуляторной гипоксии было установлено, что его недостаточно для полного обеспечения отмечаемого роста радиорезистентности организма под их воздействием. Вторым важным фактом является то, что в ходе снижения базового потребления кислорода на единицу массы тела при переходе от мелких до крупных животных противолучевой эффект циркуляторной и гипоксической гипоксии снижается из-за больших адаптивных возможностей в поддержании кислородного гомеостаза клетки в этих условиях. Данное положение имеет прямое отношение к человеку. Для объяснения высокой противолучевой защиты на крупных животных под действием альфа1-адреноагонистов предложена гипотеза о развитии острой тканевой гипоксии за счет интенсификации потребления кислорода при стимуляции альфа1-адренорецепторов. Третье положение – альфа1-адреноагонисты могут стабилизировать митохондриальный гомеостаз при воздействии радиации, тем самым, снижая вероятность радиационного апоптоза клеток и сохранения оптимального функционирования ткани. Все три отмеченных компонента механизма противолучевого эффекта альфа1-адреноагонистов могут взаимодействовать между собой, позволяя достигнуть высоких результатов защиты. Роль каждого компонента может меняться и доминировать при каждом конкретном сценарии их практического применения.

Ключевые слова: циркуляторная и тканевая гипоксия, потребление кислорода, альфа1-адренорецепторы, альфа1-адренергические агонисты, индралин, фенилэфрин.

DOI: 10.31857/S0006302921030200

Впервые противолучевые свойства адреналина были обнаружены в начале 50-х гг. прошлого века [1, 2], практически одновременно с открытием первого радиопротектора цистамина [3]. Радио-защитный эффект норадреналина и дофамина

был подтвержден позже [4, 5]. Выявленные противолучевые свойства катехоламинов были крайне ограничены, прежде всего, как выяснилось позже, из-за весьма кратковременного из действия [6, 7]. Повышенное внимание к адреномиметикам появилось значительно позже, когда были обнаружены высокоэффективные их аналоги (метоксамин, фенилэфрин, нафазолин, индралин) [8–16]. Большое значение имеет факт высокой противолучевой эффективности альфа1-агониста индралина на крупных животных (собаки, обезьяны) [15, 17–21]. Установлены выраженные противолучевые свойства индралина на кровеносной системе, кишечнике, коже, семенниках

Сокращения: PPAR – рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (peroxisome proliferator-activated receptors), AMPK – 5'-АМФ-активируемая протеинкиназа (AMP activated protein kinase), PGC-1 α – рецептор пероксисом, активируемый пролифератором гамма-коактиватор 1-альфа (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1-alpha), PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа (phosphoinositide 3-kinases), NAMPT – никотинамидфосфорибозилтрансфераза (nicotinamide phosphoribosyltransferase).

и слюнных желез [15, 22–28] и фенилэфрина на кроветворной системе, коже и слюнных желез [9, 29–31]. Защитные свойства индралина подтверждены на шести видах животных (мыши, крысы, хомячки, кролики, собаки и обезьяны) [15, 21]. Проводимые в настоящее время клинические испытания альфа1-агонистов при радиотерапии онкологических больных свидетельствуют о достаточно выраженных их противолучевых свойствах с фактором уменьшения дозы (отношение LD_{50} подопытной группы к LD_{50} контрольной группы), по нашим подсчетам превышающим 1.4 [32, 33]. Лекарственный препарат Б-190 (индралин) является средством медицинской защиты для персонала атомной энергетики [15], по своей эффективности у человека близкой по фактору уменьшения дозы к 1.5 [34]. Адренергические альфа1-агонисты являются перспективными высокоэффективными радиопротекторами, механизм действия которых еще недостаточно изучен и заслуживает тщательного углубленного анализа.

РОЛЬ ЦИРКУЛЯТОРНОЙ ГИПОКСИИ В МЕХАНИЗМЕ ПРОТИВОЛУЧЕВОГО ДЕЙСТВИЯ БИОГЕННЫХ АМИНОВ

Изменение радиорезистентности животных и человека тесно связано с модуляциями в реализации окислительного стресса при поглощении энергии ионизирующего излучения. Практически значимое повышение устойчивости организма к поражающему действию радиации имеет место при применении радиопротекторов, частично нейтрализующих «кислородный эффект» как важнейший радиобиологический феномен. Противолучевые свойства радиопротекторов, прежде всего, обусловлены развитием в радиочувствительных тканях острой гипоксии вследствие нарушения в них кровоснабжения и клеточного дыхания как итога их фармакологического действия. Резкое снижение напряжения кислорода в клетке в условиях острой гипоксии снижает интенсивность продукции активных форм кислорода — индукторов перекисных процессов в органических веществах. Наиболее интенсивно они происходят в виде цепных перекисных реакций в ненасыщенных жирных кислотах, составляющих основу клеточных мембран. При смертельных дозах радиации наиболее значимы повреждения ДНК в процессе ее радиолитического распада. Токсическое действие ионизирующего излучения завершается исчезновением в клетках АТФ и гибелью клеток вследствие индукции процессов апоптоза, некроза, пироптоза и аутофагии. Для кроветворных клеток доминирующее место занимают процессы апоптоза. Радиационный стресс и сопряженные с ним воспалительные реакции являются одновременно индукторами противовоспалительных и ан-

тиаоптических адаптивных процессов, лимитирующих по механизму обратной связи чрезмерную их активность [35].

Механизм противолучевого действия биогенных аминов (серотонин, гистамин, катехоламины), выявленного в ранних работах на мелких лабораторных животных, связывали с циркуляторной гипоксией под действием вызываемой ими вазоконстрикции или вазодилатации [7, 36–39]. При облучении животных в условиях гипероксии противолучевой эффект серотонина и альфа1-адреномиметика индралина снижается [22, 34, 40, 41].

Позже было выявлено, что циркуляторная и гипоксическая гипоксия при переходе от мелких грызунов к более крупным животным теряет свои потенциальные противолучевые свойства [17, 18, 42]. Это связано с тем, что базисный исходный уровень потребления кислорода при переходе к более крупным животным и, тем более, к человеку уменьшается, по крайней мере, из-за снижения отношения поверхности тела к его массе, и что предопределяет большие возможности по времени для мобилизации адаптивных возможностей организма в условиях острой гипоксии.

БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОЛУЧЕВОГО ДЕЙСТВИЯ АЛЬФА1-АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ АГОНИСТОВ

Впервые высокоаффинные альфа1-адренорецепторы на лимфоидных клетках костного мозга обнаружил Дж. Маэстрини [43, 44]. Альфа1-адренорецепторы есть также на мезенхимальных стволовых клетках костного мозга и фибробластах кожи, при стимуляции которых происходит активация синтеза ДНК [45, 46]. Реализация противолучевого эффекта альфа1-адреноагонистов может осуществляться *in vitro* при непосредственном воздействии на клетку через альфа1-адренорецепторы клетки [47, 48]. При физиологических концентрациях норадреналина этот процесс завершается ускорением дифференцировки гемопоэтических полипотентных предшественников костного мозга и их миграции в новые ниши организма [49–53].

Альфа1-адренорецепторы представляют собой $G_q/11$ рецепторы из семейства G-протеин-связанных рецепторов, при стимуляции которых активизируется фосфолипаза $C\beta_1$ на плазматической мембране, которая расщепляет фосфатидилинозитол на инозитолтрифосфат и диацилглицерол. Инозитолтрифосфат воздействует на инозитолтрифосфат-рецепторы эндоплазматического ретикулума и тем самым высвобождает внутриклеточный кальций из депо. При участии свободного кальция через вовлечение PPAR-AMPK-PGC-1 α -пути (PPAR — рецепторы, акти-

вируемые пероксисомными пролифераторами (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors), AMPK — 5'-АМФ-активируемая протеинкиназа (AMP Activated Protein Kinase), PGC-1 α — рецептор пероксисом, активируемый пролифератором гамма-коактиватор 1-альфа (Peroxisome proliferator-activated receptor — Gamma Coactivator 1-alpha)) и экспрессию глюкозного транспортера типа 4 альфа1-адреноагонисты усиливают окислительное фосфорилирование и синтез АТФ, которые сопровождаются повышенным потреблением кислорода в клетке [54]. Одновременно с циркуляторной гипоксией альфа1-адреноагонисты продолжают поддерживать функцию клетки и ее метаболический гомеостаз. При большой функциональной нагрузке это может привести к острому снижению напряжения кислорода в клетке с развитием в целом острой тканевой гипоксии. В больших дозах альфа1-адреноагонисты воздействуют также и на бета-адренорецепторы, при блокаде которых противолучевой эффект альфа-агонистов возрастает, что свидетельствует о антагонистических взаимодействиях между ними в реализации, в том числе, радиозащитного действия [55, 56].

Начиная с ранних работ, ставилась под сомнение роль циркуляторной гипоксии как фактора, определяющего противолучевой эффект альфа1-адреноагонистов [57, 58]. Данный факт был подтвержден в исследованиях на крупных животных. При одинаковом практически двукратном снижении кровотока в костном мозге за счет вазоконстрикторного действия интралина или производного серотонина мексамина интралин защищал 100% собак при абсолютно смертельной дозе облучения, мексамин в тех же условиях был неэффективен [17]. Действительно, при снижении поступления в организм кислорода в два раза при дыхании газовой гипоксической смесью с 10%-м содержанием кислорода радиорезистентность крупных животных (собак) существенно не меняется [17]. Об отсутствии определяющей роли циркуляторной гипоксии в механизме противолучевого действия альфа1-адреноагонистов также свидетельствуют данные о том, что вазодилататор монооксид азота, снижающий вазоконстрикторный эффект интралина, не оказывал существенного влияния в тех же дозах на его радиозащитный эффект [59]. Важно отметить, что есть различия при реализации вазоконстрикторного эффекта между норадреналином и серотонином. Норадреналин при этом повышает потребление кислорода, а серотонин его снижает [60].

Предложена рабочая гипотеза о том, что усиление тканевого дыхания под действием симпатомиметиков может индуцировать острую тканевую гипоксию [17, 57, 61]. Возможно ли вследствие усиления тканевого дыхания проявление острой тканевой гипоксии, приводящей к росту

радиорезистентности организма? Действительно, в опытах на мышах при разобщении окислительного фосфорилирования с помощью динитрофенола имеет место рост потребления кислорода и развитие острой тканевой гипоксии, вызывающей 100% радиозащитный эффект [62, 63]. Адреномиметики не вызывают разобщение окислительного фосфорилирования [64], но, тем не менее, трофическая функция катехоламинов по Л.А. Орбели [65] проявляется в том, что при истощении функциональных возможностей ткани симпатическая нервная система способна поддерживать эту функцию при сохранении интенсивности потребления кислорода в клетке в условиях гипоксии. Катехоламины осуществляют противолучевое действие через альфа1-адренорецепторы путем усиления тканевого дыхания при стимуляции окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ [54, 60, 64, 66–68]. Что касается альфа1-адреноагониста интралина [16], то в опытах *in vitro* на клетках костного мозга мышей он повышал потребление кислорода клетками в полтора раза в случае снижения напряжения кислорода в среде ниже 10 мкМ, т.е. в условиях гипоксии, не влияя на скорость метаболизма при нормоксии [69]. Необходимо отметить, что при отсутствии стимуляции со стороны норадреналина при снижении напряжения кислорода в ткани в условиях гипоксии интенсивность тканевого дыхания снижается за счет адаптивной реакции со стороны митохондриального монооксида азота, подавляющего активность цитохром *c*-оксидазы, последней стадии синтеза АТФ [70].

РОЛЬ АНТИАПОПТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА АЛЬФА1-АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ АГОНИСТОВ В РЕАЛИЗАЦИИ ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СВОЙСТВ

Сведения о противолучевом эффекте адреномиметиков в опытах *in vitro* невозможно объяснить развитием острой тканевой гипоксии при обычном содержании кислорода в окружающей среде. Возможной причиной данного факта может быть выраженные антиоксидантные свойства катехоламинов, превышающие активность аскорбиновой кислоты и способствующие тем самым проявлению противолучевых свойств в этих условиях. Что касается их синтетического производного альфа1-адреноагониста фенилэфрина, то он как антиоксидант мало активен [71], но тем не менее проявляет противолучевые свойства при прямом взаимодействии с альфа1-адренорецепторами в опытах *in vitro* [48].

Известно, что фенилэфрин снижает ишемическое реперфузионное повреждение миокарда путем снижения нагрузки кальцием митохондрий и подавления пути апоптоза «цитохром *c*/каспаза 9», которое устраняется блокадой фосфатидилинози-

тол-3-киназ (PI3K — phosphoinositide 3-kinases) [72]. Бета-адреноагонисты усиливают тканевое дыхание, но не обладают антиапоптотическим действием [73–74]. Стимуляция альфа1-адренорецепторов играет важную адаптивную роль в поддержке митохондриального гомеостаза и сохранении функциональной активности клетки.

При радиационном поражении слюнных желез в клинически значимых дозах имеет место разрушение структуры мембран митохондрий, снижение их мембранного потенциала и запуск процессов апоптоза. На фоне данных процессов экспрессия сиртуина 1, никотинамидфосфорибозилтрансферазы (NAMPT — nicotinamide phosphoribosyltransferase) и PGC-1 α , а также уровни НАД и АТФ снижались. Противолучевой эффект фенилэфрина на слюнных железах связан со снижением радиационного поражения митохондрий [75]. Фенилэфрин был способен снизить выраженность структурных лучевых поражений митохондрий и стимулировать функцию клеток в условиях ее ослабления под действием радиации. Он устранял отрицательное действие радиации на экспрессию NAMPT и при этом увеличивал ее активность в два раза [76]. NAMPT катализирует конденсацию никотинамида с 5-фосфорибозил-1-пирофосфатом с образованием никотинамид-мононуклеотида, первой ступени синтеза НАД⁺, ключевого субстрата цикла Кребса. NAMPT является лимитирующим фактором синтеза НАД и функционирования НАД-зависимых ферментов [77]. К ним относятся НАД-зависимые ядерные деацетилазы — сиртуины. Фенилэфрин устраняет подавление радиацией функции сиртуина 1, увеличивая ее в два раза [78]. Сиртуин 1 стимулирует функцию АМРК, тем самым повышая уровень НАД⁺ и биогенез митохондрий, а деацетилируя PGC-1 α , обеспечивает митохондриальный биогенез, необходимую интенсивность метаболизма и клеточного дыхания и ограничивает процессы гликолиза и воспаления [79]. Сиртуин 1 через PI3K/Akt-сигнальный путь участвует в регуляции энергетического метаболизма, окислительного стресса и продукции индуцированных радиацией активных форм кислорода [80, 81].

Все эти процессы играют позитивную роль в реализации антиапоптотической активности альфа1-адреноагонистов. До последнего времени привлечено внимание к анализу противолучевых свойств альфа1-адреноагонистов при радиационных поражениях слюнных желез в связи с позитивными результатами клинических испытаний радиопротекторов для снижения побочных эффектов (ксеростомии) от радиотерапии опухолей головы и шеи [82–84]. В отличие от радиочувствительных тканей (кроветворная система, кишечник, кожа) слюнные железы не имеют стволовых клеток, наиболее чувствительных к

действию радиации, и относятся к радиорезистентным тканям.

Альфа1-адреноагонисты, воздействуя на расположенные на слюнных железах альфа1В-адренорецепторы, через активацию ERK1/2 усиливают их секрецию [85, 86]. Фармакодинамика противолучевого действия альфа1-адреноагонистов на слюнных железах по временным параметрам ее проявления совпадает с реализацией их влияния на секреторную функцию желез с максимальным эффектом через 30–60 мин, т.е. когда вазоконстрикторный и гипоксический эффекты альфа1-адреноагонистов завершаются [27, 87]. На этом основании можно исключить роль гипоксического механизма в противолучевом действии альфа1-адреноагонистов на слюнных железах. Важно подчеркнуть, что потенциальная возможность снижения лучевого поражения слюнных желез под действием альфа1-агонистов достаточно высокая и соответствует индралину по фактору уменьшения дозы 1.5, что сопоставимо с его защитным эффектом на костном мозге и коже [16, 23, 27].

Одна из причин этого эффекта, возможно, связана с тем, что альфа1-адреноагонисты, усиливая секрецию желез, тем самым удаляют большую часть их секрета из ткани слюнных желез, в том числе немалую долю содержащихся в нем атомов железа и меди, что в принципе снижает поглощенную дозу лучевой нагрузки на ткань железы, но не известно насколько это снижение значимо [88].

Во-вторых, при десенситизации альфа1-адренорецепторов под действием радиации альфа1-адреноагонисты способны усилить секреторную функцию, тем самым, частично снижая проявление пострadiационной ксеростомии. Однако это не объясняет защитный эффект альфа1-адреноагонистов по поздним проявлениям лучевого поражения слюнных желез вследствие их пострadiационного фиброза.

Наиболее обосновано положение, что защитный механизм альфа1-адреноагонистов на слюнных железах связан с его антиапоптотическим эффектом. Более детально это явление исследовано по механизму действия фенилэфрина [78, 83, 84]. Фенилэфрин через экспрессию транскрипционного ядерного фактора PPAR и индукцию фосфорилирования АМРК повышает выживаемость клеток, сохраняет мембранный потенциал митохондрий и путем активации PI3K/Akt- и ERK1/2-пути подавляет проапоптотические белки Bad, благодаря стимуляции их фосфорилирования, тем самым, усиливая антиапоптотическое действие семейства Bcl-2 [89, 90]. Процессы, связанные с экспрессией PPAR, происходят относительно медленно, достигая максимума через 3–6 ч после воздействия фенилэфрина.

Все три отмеченных компонента механизма противолучевого эффекта альфа1-адреноагонистов могут взаимодействовать между собой, позволяя достигнуть высоких результатов защиты, роль каждого из них может меняться и доминировать при радиационном поражении различных тканей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Механизм противолучевого действия альфа1-адренергических агонистов норадреналина, фенилэфрина и индралина представляет большой интерес для анализа клинических перспектив применения противолучевых средств в практике радиохимиотерапии онкологических больных. Первые представления о механизме их действия были связаны с ролью циркуляторной гипоксии в радиочувствительных тканях за счет вазоконстрикторного эффекта альфа1-адреноагонистов. При изучении реального снижения напряжения кислорода в ткани при циркуляторной гипоксии было установлено, что его недостаточно для обеспечения отмечаемого роста радиорезистентности организма под воздействием альфа-адреноагониста индралина.

Вторым важным фактом является то, что при снижении базового потребления кислорода при переходе от мелких к крупным животным противолучевой эффект циркуляторной и гипоксической гипоксии снижается из-за больших адаптивных возможностей в поддержке кислородного гомеостаза в клетке в этих условиях. Данное положение полностью справедливо при экстраполяции экспериментальных данных на человека. Для объяснения высокой противолучевой защиты на крупных животных под действием индралина была предложена гипотеза о развитии острой тканевой гипоксии за счет интенсификации потребления кислорода при стимуляции альфа1-адренорецепторов. Тем не менее данный механизм действия альфа-адреноагонистов исключается при анализе противолучевого действия фенилэфрина на слюнных железах. По фармакодинамике данного эффекта он имеет место, когда завершается его вазоконстрикторное действие и имеет место реализация воздействия фенилэфрина на секреторную функцию железы. Третье положение по механизму действия альфа1-адреноагонистов связано с их способностью стабилизировать митохондриальный гомеостаз при воздействии радиации через PPAR-AMPK-PGC-1 α -путь, что приводит к снижению радиационного апоптоза клеток и обеспечения оптимального функционирования ткани.

Все три отмеченных выше компонента потенциального механизма противолучевого эффекта альфа1-адреноагонистов могут взаимодействовать между собой, позволяя достигнуть высоких

результатов защиты, роль каждого которого может меняться и приобретать доминирование при радиационном поражении каждой конкретной ткани. Например, циркуляторная гипоксия может потенцировать эффект тканевой гипоксии за счет интенсификации тканевого дыхания. Антиапоптотическое действие альфа1-адреноагонистов снижает радиационное поражение как радиорезистентных, так и радиочувствительных тканей аддитивно по отношению к реализации противолучевого действия адреномиметиков по механизму острой гипоксии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. L. Gray, E. J. Moulden, J. T. Tew, and H. Jensen, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. **79** (3), 384 (1952).
2. Z. M. Bacq, Acta Radiol. **41** (2), 47 (1954).
3. Z. M. Bacq, A. Herve, J. Lecomte, et al., Arch. Intern. Physiol. **59** (4), 442 (1951).
4. H. Nakatsuka, Y. Shakudo, and M. Fujino, Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi **26**, 437 (1966).
5. K. N. Prasad and M. H. Van Woert, Radiat. Res. **37** (2), 305 (1969).
6. Л. Ф. Семенов, и Е. А. Прокудина, Мед. радиол. **2** (3), 35 (1957).
7. М. М. Константинова, и Э. Я. Граевский, Докл. АН СССР **133**, 1427 (1960).
8. A. D. Smith, M. J. Ashwood-Smith, and D. Lowman, Nature **184** (Suppl. 22), 1729 (1959).
9. H. Nakatsuka, and H. Ochi, Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi **26** (8), 993 (1966).
10. C. Prouillac, B. Célariès, P. Vicendo, et al., Comptes Rendus Biol. **329**, 196 (2006).
11. A. Mourret, C. Agnius-Delord, and R. Rinaldi, C. R. Acad. Sci. Hebd. Seances Acad. Sci. D **275**, 1575 (1972).
12. A. Mourret, C. Agnius-Delord, C. Martinet, et al., Comptes Rendus Acad. Sci. Hebd, Seances Acad. Sci. D **279**, 1963 (1974).
13. J. P. Caravel and C. Luu Duc, Farmaco Prat. **36**, 49 (1981).
14. В. И. Кулинский и А. Д. Климова, Радиационная биология. Радиоэкология **33** (5), 681 (1993).
15. Л. А. Ильин, Н. М. Рудный, Н. Н. Суворов и др. *Индралин — радиопротектор экстренного действия. Противолучевые свойства, фармакология, механизм действия, клиника.* (МЗ РФ, М., 1994).

16. М. В. Васин, Г. А. Чернов, Л. В. Королева и др., Радиационная биология. Радиоэкология **36** (1), 36 (1996).
17. М. В. Васин, В. В. Антипов, Г. А. Чернов и др., Радиационная биология. Радиоэкология **37** (1), 46 (1997).
18. М. В. Васин, Г. А. Чернов и В. В. Антипов, Радиационная биология. Радиоэкология **37** (6), 896 (1997).
19. И. С. Колесниченко, Л. С. Михайлов, А. С. Бояринов и А. В. Гришин, Ветеринария, № 12, 52 (2005).
20. В. С. Шашков, В. И. Ефимов, М. В. Васин, и др. Авиакосмич. эколог. мед. **44** (1), 15 (2010).
21. M. V. Vasin, L. F. Semenov, N. N. Suvorov, et al., J. Radiat. Res. **55** (6), 51049 (2014). DOI: 10.1093/jrr/rgu046
22. М. В. Васин, Г. А. Чернов, Л. В. Королева и др., Радиационная биология. Радиоэкология **36** (2), 168 (1996).
23. М. В. Васин, И. Б. Ушаков и Н. Н. Суворов, Радиационная биология. Радиоэкология **38** (1), 42 (1998).
24. М. В. Васин, И. Б. Ушаков, Л. А. Семенова и др., Радиационная биология. Радиоэкология **39** (2–3), 249 (1999).
25. М. Д. Померанцева, Л. К. Рамайя, М. В. Васин и В. В. Антипов, Генетика **39** (9), 1293 (2003).
26. М. В. Васин, И. Б. Ушаков, В. Ю. Ковтун и др., Радиационная биология. Радиоэкология **44** (1), 68 (2004).
27. М. В. Васин, И. Б. Ушаков, Э. П. Коровкина и В. Ю. Ковтун, Радиационная биология. Радиоэкология **44** (3), 333 (2004).
28. М. В. Васин, И. Б. Ушаков и В. Ю. Ковтун, Вопросы онкологии **62** (3), 406 (2016).
29. I. Aoki, N. Abe, and K. Toyama, Nihon Ketsueki Gakkaï Zasshi **48** (5), 1154 (1985).
30. A. Graul-Conroy, E. J. Hicks, and W. E. Fahl, Int. J. Cancer **138** (12), 3011 (2016). DOI:10.1002/ijc.30037
31. W. E. Fahl, Arch. Dermatol. Res. **308** (10), 751 (2016). DOI: 10.1007/s00403-016-1691-2
32. A. Graul-Conroy, M. Hoover-Regan, K. B. DeSantes, et al., Integr. Cancer Sci. Ther. **5** (6), 10 (2018). DOI: 10.15761/ICST.1000293
33. J. F. Cleary, A. M. Anderson, J. C. Eickhoff, et al., Radiat. Oncol. **12** (1), 201 (2017). DOI: 10.1186/s13014-017-0940-7
34. М. В. Васин, И. Б. Ушаков, Л. В. Королева и В. В. Антипов, Радиационная биология. Радиоэкология **39** (2–3), 238 (1999).
35. М. В. Васин, В. Ю. Соловьев, В. Н. Мальцев и др., Мед. радиология. Радиационная безопасность **63** (6), 71 (2018).
36. C. van der Meer and D. W. van Bekkum, Int. J. Radiat. Biol. **1** (1), 5 (1959).
37. П. Г. Жеребченко и Н. Н. Суворов, Радиобиология **3** (4), 595 (1963).
38. С. П. Ярмоненко, Ю. И. Рампан, Б. Б. Карочкин и др. Радиобиология **10** (5), 700 (1970).
39. R. L. Prewitt and X. J. Musacchia, Int. J. Radiat. Biol. **27**, 181 (1975). DOI: 10.1080/09553007514550181
40. H. van den Brenk and D. Jamieson, Int. J. Radiat. Biol. **4** (4), 379 (1962).
41. H. van den Brenk and R. Moore, Nature **183** (4674), 1530 (1959).
42. М. В. Васин, Радиобиология **26** (4), 563 (1986).
43. G. J. Maestroni, and A. Conti, Exp. Hematol. **22** (3), 313 (1994).
44. G. J. M. Maestroni, Neuroimmune Pharmacol. **15** (1), 82 (2020). DOI: 10.1007/s11481-019-09840-7
45. J. Han, Z. Zou, C. Zhu, et al., Arch. Biochem. Biophys. **490** (2), 96 (2009). DOI: 10.1016/j.abb.2009.08.009
46. L. Sterin-Borda, C. Furlan, B. Orman, and E. Borda, Biochem. Pharmacol. **74** (9), 1401 (2007).
47. И. Б. Смирнова, Г. В. Донцова, М. И. Янушевская и Э. Я. Граевский, Радиобиология **15** (5), 680 (1975).
48. Е. И. Ярцев, В. И. Кулинский, С. Д. Новосельцева и В. Г. Яшунский, Радиобиология **19** (2), 229 (1979).
49. Е. Г. Скурихин, Е. С. Хмелевская, О. В. Першина, и др., Бюл. эксперим. биологии и медицины **10** (3), 128 (2010).
50. A. Spiegel, S. Shvitiel, A. Kalinkovich, et al., Nat. Immunol. **8** (10), 1123 (2007).
51. Y. Katayama, M. Battista, W. M. Kao, et al., Cell. **124** (2), 407 (2006). DOI: 10.1016/j.cell.2005.10.041.
52. A. Récalde, A. Richart, C. Guérin, et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. **32** (3), 643 (2012). DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.244392.
53. K. Lapid, T. Itkin, G. D'Uva, et al., J. Clin. Invest. **123** (4), 1705 (2013). DOI: 10.1172/JCI64149
54. Y.-J. Lee, H. S. Kim, H. S. Seo, et al., PPAR Res. **2020**, 3785137 (2020). DOI: 10.1155/2020/3785137
55. В. И. Кулинский и В. Г. Яшунский, Радиобиология **18** (5), 667 (1978).
56. M. Nakaoka, E. Iwai-Kanai, and M. Katamura, Biochem. Biophys. Res. Commun. **456** (1), 250 (2015). DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.11.067
57. В. И. Кулинский и Л. И. Золочевская, Радиобиология **13** (3) 373 (1973).
58. А. А. Орловский и Л. М. Рождественский, Радиобиология **25** (2) 230 (1985).
59. M. V. Vasin, I. B. Ushakov, V. Yu. Kovtun, et al., J. Radioprotection Res. **2** (2), 3 (2014).
60. K. A. Dora, S. M. Richards, S. Rattigan, et al., Am. J. Physiol. **262** (3, Pt 2), H698 (1992). DOI: 10.1152/ajpheart.1992.262.3.H698
61. Л. И. Золочевская, Радиобиология **13** (6), 926 (1973).
62. M. Praslicka, M. Hill, and L. Novak, Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med. **4**, 567 (1962). DOI: 10.1080/09553006214550381
63. A. Vacek, and D. Rotkova, Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med. **8**, 285 (1964). DOI: 10.1080/09553006414550301
64. M. Okuda, H. C. Lee, C. Kumar, and B. Chance, Acta Physiol. Scand. **145** (2), 159 (1992).
65. Л. А. Орбели, Физиол. журн. СССР **35** (5), 594 (1949).
66. В. И. Кулинский, А. Д. Климова, В. Г. Яшунский и др. Радиобиология **26** (1), 11 (1986).
67. В. И. Кулинский, А. К. Кунцевич, и Л. В. Труфанова, Бюл. эксперим. биологии и медицины **92** (3), 33 (1981).

68. В. И., Кулинский и Л. В. Труфанова, Докл. АН СССР **224** (6), 1439 (1975).
69. М. В. Васин, И. Б. Ушаков, Э. П. Коровкина и В. Ю. Ковтун, Бюл. эксперим. биологии и медицины **155** (3), 337 (2013).
70. E. Nisoli and M. O. Carruba, J. Cell Sci. **119**, 2855 (2006). DOI: 10.1242/jcs.03062
71. C. Sârbu, and D. Casoni, Cent. Eur. J. Chem. **11** (5) 679 (2013). DOI: 10.2478/s11532-013-0210-y
72. H. Zhu, S. McElwee-Witme, and M. Perrone, Cell Death Differentiation **7**, 773 (2000).
73. H. Gao, L. Chen, and H. T. Yang, Cardiovasc. Res. **75**, 584 (2007).
74. R. Naderi, A. Imani, M. Faghihi, and M. Moghimian, J. Surg. Res. **164** (1), e37 (2010). DOI: 10.1016/j.jss.2010.04.060
75. X. Y. Wang, J. Yu, F. Y. Zhang, et al., Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. **104** (3) 644 (2019). DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.02.048
76. Z. Ju, H. Li-chi, W. Yi-fei, and Y. Xiao-xu, Chinese J. Tissue Engineer. Res. **22** (8), 1161 (2018). DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.0814
77. A. Garten, S. Schuster, M. Penke, et al., Nat. Rev. Endocrinol. **11** (9), 535 (2015). DOI: 10.1038/nrendo.2015.117
78. B. Xiang, L. Han, X. Wang, et al., Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. **96** (3), 538 (2016). DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.06.2442
79. N. B. Ruderman, X. J. Xu, L. Nelson, et al., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. **298** (4), E751 (2010) DOI: 10.1152/ajpendo.00745.2009
80. A. Kauppinen, T. Suuronen, and J. Ojala, Cell Signal. **25** (10), 1939 (2013) DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.06.007
81. C. K. Singh, G. Chhabra, and A. Ndiaye, Antioxid. Redox Signal. **28** (8), 643 (2018). DOI: 10.1089/ars.2017.7290
82. R. M. Nagler and D. Laufer, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. **40**, 477 (1998).
83. B. Xiang, Y.-J. Lim., and X.-B. Zhao, Exp. Ther. Med. **5** (3), 875 (2013).
84. B. Xiang, Y.-J. Lim., and X.-B. Zhao, Radiat. Res. **183** (6), 693 (2015). DOI: 10.1667/RR13890.1
85. J. C. Elverdin, M. O. Kaniucki, F. J. Stefano, and V. J. Percec, Acta Odontol. Latinoam. **5** (1), 31 (1990).
86. N. R. Bruchas, N. L. Toews, C. S. Bockman, and P. W. Abel, Eur. J. Pharmacol. **578** (2–3), 349 (2008). DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.09.029
87. М. В. Васин, Т. С. Ганьшина, Р. С. Мирзоян и др., Бюл. эксперим. биологии и медицины **165** (3), 340 (2018).
88. R. Nagler, Y. Marmar, P. C. Fox, et al., Radiat. Res. **147**, 468 (1997).
89. J.-S. Wu, T.-N. Lin, and K. K. J. Wu, Cell Physiol. **220** (1), 58 (2009). DOI: 10.1002/jcp.21730.
90. D. M. Valks, S. A. Cook, F. H. Pham, et al., Mol. Cell Cardiol. **34** (7), 749 (2002). DOI: 10.1006/jmcc.2002.2014\

Analysis of the Role of Bioenergetic Processes under the Radioprotective Effects Mediated by Alpha-1-Adrenergic Agonists

M.V. Vasin* and I.B. Ushakov**

*Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

**State Research Center - Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical-Biological Agency of the Russian Federation, Zhivopisnaya ul. 46, Moscow, 123182 Russia

The analysis of modern concepts on the mechanism of radiation protective action of alpha-1-adrenergic agonists, which are gaining popularity as chemoradiotherapy for oncological patients in clinical practice was carried out. The first explanation of the mechanism of their action is based on a role of circulatory hypoxia in radiosensitive tissues due to the vasoconstrictive effect of alpha-1-adrenergic agonists. Our further study of continuing reduction in tissue oxygen tension in circulatory hypoxia showed that insufficient supply of oxygen results in an inability to ensure efficient delivery of oxygen to cells around the body in response to an increase in radioresistance caused by agonists. The second important fact is that large animals use less oxygen per unit of body weight than small ones do, so the radioprotective effect of circulatory and hypoxic hypoxia is reduced due to great adaptive ability to support oxygen homeostasis in the cell under these conditions. This explanation can also be applied to humans. In order to explain high radiation protection in large animals under the action of alpha-1-adrenoceptor, a hypothesis is proposed that the development of acute tissue hypoxia is due to intensification of oxygen consumption during stimulation of alpha-1-adrenoceptors in tissues. The third point is that alpha-1-adrenergic agonists can stabilize mitochondrial homeostasis when exposed to radiation, thereby reducing the probability of radiation-induced apoptosis and maintaining optimal tissue functioning. These three aspects of the radioprotective mechanism of alpha-1-adrenergic agonists may supplement each other leading to high protection against damage to healthy cells. A part these aspects are assigned to in a particular scenario may depend on practical application of treatment strategy.

Keywords: circulatory hypoxia, tissue hypoxia, oxygen consumption, alpha-1-adrenoceptors, alpha-1-adrenergic agonists, indraline, phenylephrine