

УДК 57.02:57.04:57.05:577:615.2

РАДИОМОДУЛЯТОРЫ КАК СРЕДСТВА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ОТ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ

© 2020 г. М. В. Васин^{1, *}, И. Б. Ушаков^{2, 3}

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

²Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Москва, Россия

³Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: mikhail-v-vasin@yandex.ru

Поступила в редакцию 07.10.2019 г.

После доработки 07.10.2019 г.

Принята к публикации 07.10.2019 г.

Рассмотрены потенциальные механизмы противолучевого эффекта радиомодуляторов как средств биологической защиты от радиационного окислительного стресса при остром или хроническом облучении в условиях высоко- или низкоинтенсивного ионизирующего излучения. Радиомодуляторы как природные антиоксиданты, препятствуя липопероксидации мембран клеток, снижают интенсивность проявления радиационной токсемии. Противолучевые и радиомитигирующие свойства антиоксидантов ограничены величиной фактора уменьшения дозы 1.15–1.2. Зависимость доза–эффект для антиоксидантов носит куполообразный характер, и при определенных условиях они могут быть прооксидантами. Они также способны по данному механизму снижать острую токсичность лекарственных соединений и ядов. Длительное низкоинтенсивное облучение при более 100 мЗв в год вызывает развитие окислительного стресса с активацией механизмов антиоксидантной защиты при явлениях ее дальнейшего истощения со снижением содержания в тканях аскорбиновой кислоты и эндогенных восстановленных тиолов. Применение природных антиоксидантов в качестве средств субстратной терапии позволяет снижать проявления окислительного стресса, компенсируя недостаток в организме витаминов или поставляя экзогенные пуриновые нуклеозиды для синтеза ДНК и РНК в процессе их пострadiационной репарации. В основе механизма адаптационных сдвигов в антиоксидантной системе при окислительном стрессе в конечном счете лежит активация ядерного фактора Nrf2 и НАД-зависимых гистоновых деацетилаз сиртуинов. По механизму гормезиса растительные полифенолы, кумарины, пуриновые нуклеозиды и мелатонин через модуляцию Nrf2 и активности сиртуинов способны снижать последствия хронического облучения – сокращение продолжительности жизни человека за счет замедления развития атеросклероза, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, метаболического синдрома, сахарного диабета и риска канцерогенеза.

Ключевые слова: радиомодуляторы, радиационный окислительный стресс, радиационная токсемия, природные антиоксиданты, аскорбиновая кислота, растительные полифенолы, ксеногормезис

DOI: 10.31857/S0042132420010081

ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени по механизму реализации противолучевого действия лекарственных средств, помимо радиопротекторов и радиомитигаторов, можно выделить группу радиомодуляторов (Васин, 2013). Радиопротекторы (radioprotectors, chemical protection) – противолучевые препараты, которые осуществляют противолучевое действие на физико-химическом и биохимическом уровне, препятствуя реализации кислородного эффекта – радиобиологического феномена, возникающего в процессе поглощения энергии ионизирующего излучения, прежде всего, при радиоллизе ДНК.

Радиомитигаторы (radiomitigators) – противолучевые вещества, которые реализуют свой эффект на системном уровне путем ускорения пострadiационного восстановления радиочувствительных тканей через активацию ряда провоспалительных сигнальных путей и усиление секреции гемопоэтических ростовых факторов. Они применяются, в том числе, в ранние сроки после облучения до развития клинических проявлений острого лучевого поражения как лекарственные средства неотложной и ранней терапии радиационных поражений. В отличие от первых двух групп радиомодуляторы (radiomodulators, biological protection) – лекар-

ственные средства и пищевые добавки, повышающие резистентность организма к действию неблагоприятных факторов среды, включая ионизирующее излучение, посредством модуляции генной экспрессии, в том числе через субстратное обеспечение адаптационных сдвигов, влекущих за собой повышение уровня антиоксидантной защиты организма.

Радиомодуляторы как отдельное семейство противолучевых средств ранее под термином “средства биологической защиты от поражающего действия низкоинтенсивного ионизирующего излучения” были выделены в классификации, предложенной П.П. Саксоновым (Саксонов и др., 1976; Saksonov, 1975). Сам термин “радиомодуляторы” был предложен для обладающих противолучевым действием природных соединений, прежде всего, растительного происхождения (Aroga et al., 2008). Впервые наиболее всесторонне фармакодинамика радиомодуляторов на примере аминотетравита изучена в условиях низкоинтенсивного излучения (Рогозкин, 1967; Рогозкин и др., 1971). В дальнейшем разрабатывались показания и обоснование применения радиомодуляторов космонавтами в комплексе противорадиационных мероприятий в условиях длительного межпланетного полета (Чертков, Петров, 1993; Ушаков, Васин, 2017, 2019; Ushakov, Vasin, 2014).

К средствам, повышающим неспецифическую резистентность организма к низкоинтенсивному ионизирующему излучению – радиомодуляторам, относят: природные антиоксиданты (витамины С, Е, А, биофлавоноиды, микроэлементы и др.), стимуляторы синтеза белка и нуклеиновых кислот (нуклеотиды, нуклеозиды, рибоксин), аминокислоты, пищевые добавки в виде белковых гидролизатов, антигипоксанты (мелатонин, мексидол и др.). Важным источником флавоноидов и других витаминов являются чай, особенно зеленый, красное вино, ягоды, фрукты, а также огородная зелень (салаты, петрушка и т.д.). Богатым источником омега-ненасыщенных кислот являются морепродукты из группы ракообразных, моллюсков, отдельные сорта рыбы (Васин, 2010).

На современном этапе развития научных знаний представляет интерес анализ существующих гипотез о механизмах реализации противолучевого действия радиомодуляторов и обоснование выделения среди противолучевых средств данной группы, имеющей специфические особенности фармакологического действия и свою тактику практического применения. В настоящем обзоре внимание сосредоточено на анализе механизмов действия природных антиоксидантов, позволяющих им выступать в роли радиомодуляторов. К природным антиоксидантам относятся: аскорбиновая кислота (АК), токоферолы, каротиноиды и растительные полифенолы.

ПЕРВИЧНЫЙ РАДИАЦИОННЫЙ ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС, ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ И РАДИАЦИОННАЯ ТОКСЕМИЯ ПРИ СМЕРТЕЛЬНЫХ ДОЗАХ ОСТРОГО ЛУЧЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ

Воздействие ионизирующего излучения на биологические объекты влечет за собой поглощение его энергии во всех тканях организма с развитием процессов радиолитического распада воды и органических соединений, образования свободных радикалов и при наличии в среде кислорода потенцирования продукции активных форм кислорода (АФК). Эти процессы при определенной интенсивности и дозах облучения вызывают повреждение радиочувствительных субпопуляций клеток (стволовых клеток) тканей с проявлением лучевой патологии (детерминированные эффекты радиации в виде развития острой лучевой болезни (ОЛБ) и местных лучевых поражений).

Первичные перекисные пострадиационные процессы в клеточных мембранах вызывают вследствие их повреждения высвобождение из тканей биогенных аминов и антигенов различной природы. В их состав входит высокомолекулярная группа белков, поврежденные ядерные и митохондриальные ДНК, внеклеточный АТФ и окисленные липопротеиды низкой плотности (Venereau et al., 2015). Данные вещества вызывают стресс-сигнальную активацию и через паттерн распознающих рецепторов индуцируют воспалительные реакции в поврежденных тканях. Радиационное поражение тканей организма вызывает генерацию митохондриальных АФК, которые запускают каскад индуцированных р53 и ядерным фактором каппа би (NF-κB) провоспалительных путей, вызывающих экспрессию провоспалительных генов и стимулирующих синтез цитокинов семейства ИЛ-1, в том числе, через активацию макрофагов, способных усиливать тканевое повреждение за счет индукции апоптоза клеток (Linard et al., 2004). Воспалительные реакции в облученных тканях через выброс провоспалительных цитокинов способны самостоятельно усиливать лучевое повреждение. Активированные радиацией инфламмосомы высвобождают каспазу-1. Каспаза-1 путем протеолиза переводит предшественники ИЛ-1 и ИЛ-18 в активную форму. Интерлейкины ИЛ-1 и ИЛ-18 через сигнальную систему толл-подобных (toll-like) рецепторов могут вызывать патологические воспалительные реакции и индуцировать апоптоз и некроз клеток через специфическую форму литической гибели клетки, называемую пироптозом (Stoecklein et al., 2015). Экспрессия циклооксигеназы COX-2 под влиянием ИЛ-1 усиливает эти процессы. Дозозависимое повышение в крови ИЛ-18 было обнаружено через 1–2 дня и про-

должалось до двух недель после облучения в смертельных дозах в опытах на мышках, мини-свинках и обезьянах.

Существуют механизмы, препятствующие развитию воспалительной реакции на апоптоз. Апоптотические клетки в ответ на генотоксическое повреждение способны выделять антагонисты рецептора ИЛ-1 и осуществлять иммуносупрессивное действие, препятствуя индукции ИЛ-1 и ИЛ-6 (Chwee et al., 2016). Развитие апоптоза может быть заблокировано антагонистами рецептора ИЛ-1. Чрезмерная активация провоспалительных путей под действием радиационного стресса в природе ограничивается синтезом противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, -10, -11, -13, антагонистами рецептора ИЛ-1 и трансформирующим ростовым фактором бета (TGF- β). Активность ИЛ-18 ограничивается природным антагонистом ИЛ-18, препятствующим его взаимодействию с рецептором. Большую роль играют мезенхимальные стволовые клетки, которые мигрируют в очаги воспаления и секретируют локально противовоспалительные цитокины и трофические факторы. Под воздействием провоспалительного цитокина ИЛ-1 они увеличивают секрецию гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и ИЛ-10. В свою очередь Г-КСФ обладает противовоспалительными и антиапоптотическими свойствами, понижая содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и альфа-фактора некроза опухолей (ФНО- α) (Redondo-Castro et al., 2017). Максимального уровня Г-КСФ в крови мышей достигает через 8 ч после облучения (Singh et al., 2012).

Помимо противовоспалительных механизмов, существует антиоксидантный путь ограничения последствий лучевого поражения. Ядерный эритроидный фактор 2 (Nrf2) – транскрипционный фактор, отвечающий за экспрессию антиоксидантных генов. Он ограничивает по механизму обратной связи окислительный стресс, вызывая детоксикацию супероксида, благоприятствует восстановлению поврежденной радиацией ДНК и повышает выживаемость облученных клеток (Sekhar, Freeman, 2015). Одновременно Nrf2 регулирует интенсивность воспалительного процесса через блокаду NF- κ B-пути и продукции провоспалительных цитокинов (Ahmed et al., 2017).

Nrf2 хранится в цитоплазме в виде кластера белков не более 20 мин после его синтеза, поскольку быстро подвергается разрушению путем убиквитинации под контролем Келч-подобного E3N-связанного протеина 1 (Keap1). Окислительный стресс разрушает белок Keap1 путем окисления остатков цистеина в его молекуле. Вследствие этого Nrf2, освобожденный от связи с Keap1, перемещается из цитоплазмы в ядро, где связывается с ДНК в зоне промотора генов анти-

оксидантных ферментов и активирует их транскрипцию. При чрезмерной активации Nrf2 происходит стимуляция синтеза белка Keap1 с последующим ограничением действия ядерного фактора (Ma, 2013).

При развитии первичного радиационного стресса имеет место активация проокислительных процессов за счет повышенной продукции провоспалительных цитокинов, которые ограничиваются вызванной ими индукцией противовоспалительных цитокинов, а также блокаторами их рецепторов и антиоксидантными механизмами Nrf2. Соотношение интенсивности и продолжительности данных процессов предопределяет конечный результат клинических проявлений радиационного поражения (Васин и др., 2018).

ПРОТИВОЛУЧЕВЫЕ И РАДИОМИТИГИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА РАДИОМОДУЛЯТОРОВ НА ОСНОВЕ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ДАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Выделение радиомодуляторов из группы противолучевых средств было основано на отличиях в механизме и фармакодинамике данных средств от радиопротекторов и радиомитигаторов. Первое отличие – радиомодуляторы существенно уступают по своим противолучевым свойствам радиопротекторам. Если фактор уменьшения дозы (ФУД) радиопротекторов в пределах от 1.3 до 2, то данная величина у радиомодуляторов кверцетина и рутина не превышает 1.11–1.15 (Patil et al., 2012). Подобный эффект выявлен у пуриновых нуклеозидов (Gudkov et al., 2009). ФУД АК в максимальной переносимой дозе (3 г/кг) при ее применении через 1 сут после облучения составил 1.14 (Sato et al., 2015). При ее повторном введении в дозах 200–800 мг/кг в течение пяти дней до облучения в условиях облучения в дозах, близких к средне-смертельной дозе (ЛД₅₀), выживаемость лабораторных животных увеличивалась на 30–40% (Mortazavi et al., 2015a,b). Противолучевой эффект радиомодуляторов связывают с антиоксидантной активностью молекул данных соединений (Uma Devi et al., 2000; Jeong et al., 2005; Gudkov et al., 2006; Mathew et al., 2007; Patil et al., 2013). В культуре тканей они способны снижать частоту индуцированных радиацией хромосомных нарушений и повышать выживаемость облученных клеток (Castillo et al., 2001; Begum et al., 2012; Fan et al., 2012; Haskins et al., 2018).

Полифенолы также обладают антиоксидантными свойствами, основанными на их антиоксидантной активности (Васин и др., 2012; Francescato et al., 2004; Jandaz et al., 2004; Vijayarghavan et al., 2008; Vidhya, Indira, 2009). Механизм их антиоксидантного действия позволяет снизить окис-

лительный стресс при отравлении лекарственными средствами и ядами, возникающий вследствие реализации первой фазы метаболизма ксенобиотиков, сопровождаемой активацией НАДФ-оксидазы и фермента Р-450 с повышенной продукцией АФК и липопероксидацией мембран клеток. Зависимость доза—эффект для антиоксидантов носит куполообразный характер (Васин, Ушаков, 2018; Mortazavi et al., 2015a,b), и при определенных условиях они могут быть прооксидантами (Bouayed, Bohn, 2010).

Интересно сопоставить потенциальную возможность антиоксидантов снижать токсичность лекарств по фактору смещения ЛД₅₀. В опытах на мышах и собаках данный фактор для АК был равен 1.2–1.5 при отсутствии ее существенного влияния на противолучевые свойства радиопротектора цистамина (Васин и др., 2018). Снижение токсичности цистамина под влиянием АК отмечается при дозе витамина, начиная с 0.5 мМ/кг, и достигает плато при 1–2.5 мМ/кг. АК сохраняет свою активность при проявлении кумулятивной токсичности радиопротектора амифостина в условиях его повторного применения. Такими же свойствами в этих условиях обладает нейрого르몬 мелатонин (Васин и др., 2004б).

Второе отличие радиомодуляторов от радиопротекторов заключается в особенностях механизма реализации их противолучевого эффекта. Противолучевой эффект АК и полифенолов основан на свойственной им антиоксидантной активности, а у радиопротекторов — в основном на частичной нейтрализации кислородного эффекта (Васин, 2010). Радиомодуляторы значительно уступают радиопротекторам по противолучевым свойствам из-за того, что, во-первых, устранение из радиочувствительных тканей кислорода — более кардинальная и действенная мера для повышения радиорезистентности организма, во-вторых, антирадикальная активность природных антиоксидантов не выдерживает в целом конкуренции с продуктами радиолиза воды АФК за радикалы ДНК. Причина в значительно большей скорости взаимодействия АФК (на несколько порядков) с образовавшимися под действием радиации радикалами макромолекул, прежде всего ДНК, чем подобная скорость у природных антиоксидантов. Образовавшиеся стабильные пероксиды макромолекул в дальнейшем не подлежат восстановлению по антирадикальному механизму. Вследствие этого существующие большие различия между радиомодуляторами по антиоксидантной активности (Макарова и др., 2004) практически не отражаются в проявлении их относительно низкой противолучевой активности. Кроме того, есть также ограничения в увеличении дозы антиоксидантов, поскольку при больших концентрациях они по реакции Фентона могут увеличивать

продукцию гидроксильного радикала и в конечном итоге АФК.

Третье отличие радиомодуляторов от радиопротекторов связано с их высокой антирадикальной активностью, недостижимой для радиопротекторов, и способностью прерывать цепные реакции липопероксидации в мембранах. Флаванолы, флавонолы и флаваноны обладают подобными свойствами, начиная с концентрации 10 мкМ/л. Антиоксиданты положительно влияют на ускорение элиминации первичной радиационной токсемии, вызванной снижением гистогематического барьера вследствие липопероксидации в мембранах в том числе, связанной с развитием воспалительной реакции в поврежденных облученных тканях с повышенной продукцией АФК. Это ведет к снижению тяжести лучевого поражения и повышению выживаемости животных при смертельных дозах облучения (Васин и др., 2018).

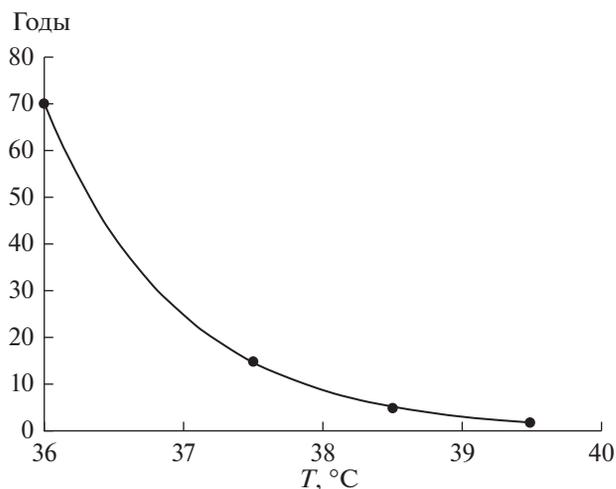
Потенциальное действие природных антиоксидантов по снижению ранней пострадиационной токсемии (в период первичной реакции ОЛБ) подтверждается наличием радиомитигирующего эффекта при применении АК в течение суток после облучения (ФУД = 1.1–1.4). По этой причине применение АК и пуриновых нуклеозидов после облучения в ряде случаев более эффективно, чем их профилактическое введение до облучения (Gudkov et al., 2009; Ito et al., 2013; Sato et al., 2015). Близким радиомитигирующим эффектом обладает рецептура, состоящая из селенометионина, аскорбата натрия, N-ацетилцистеина, альфа-липоевой кислоты, сукцината альфа-токоферола и коэнзима Q10 при применении через 1 сут после облучения (Wambi et al., 2008; Brown et al., 2010). В случае сочетанного применения АК с трансплантацией костного мозга через сутки после облучения в области живота (14 Гр) выживаемость мышей достигала 42% при отсутствии эффективности каждого мероприятия при изолированном применении (Yamamoto et al., 2010). Снижение течения первичной радиационной токсемии под действием витамина С могло способствовать более благоприятным условиям для приживания и размножения трансплантированного костного мозга. Аналогично: кверцетин потенцирует радиомитигирующее воздействие радиопротектора индралина на кроветворную ткань, при том, что изолировано сам флавонол таким свойством не обладает (Васин и др., 2011). Ежедневное применение после облучения антиоксиданта мелатонина снижает радиационную токсемию, что благотворно влияет на состояние больших животных, страдающих ОЛБ (Васин и др., 2013). Слабые противолучевые свойства мелатонина при острых местных лучевых поражениях компенсируются выраженным снижением пострадиационного фиброза облученных тканей, свя-

занным с подавлением воспалительных процессов (Васин и др., 2004а).

Основой механизма антиоксидантного действия экзогенных антиоксидантов является ингибирование цепных перекисных реакций липидов в мембранах жирорастворимыми витаминами Е и А. После передачи атома водорода радикалам ненасыщенных жирных кислот образовавшиеся радикалы токоферолов восстанавливаются АК. В свою очередь, образовавшаяся дегидроаскорбиновая кислота восстанавливается в АК более мощными антиоксидантами из ряда биофлавоноидов (Fabre et al., 2015). В данных реакциях принимают участие эндогенные антиоксиданты. По своей антирадикальной активности АК превышает способности восстановленного глутатиона в 2 раза, а кверцетин – в 10 раз (Макарова и др., 2004).

Для обеспечения отмеченных выше противолучевых свойств АК у человека нужно поддерживать ее концентрацию в радиочувствительных тканях не менее 2 мМ/кг при учете ее двукратно большей антирадикальной активности по отношению к эндогенному восстановленному глутатиону, содержание которого в костном мозге составляет 2–3 мМ. Для достижения противолучевого эффекта АК у человека при ее внутривенном введении доза витамина должна составить 5–10 г, что повышает ее концентрацию в плазме крови до 2–4 мМ/л (Сагг, Cook, 2018). Известно, что четверем участникам ликвидации аварии на Фукусиме (11.03.2011 г.) однократно перед началом работы внутривенно вводили 25 г АК (50%-ный раствор) с витаминами группы В с последующим применением в течение всего периода работы (5–6 недель) АК (1 г), альфа-липоевой кислоты (300 мг), селена (200 мкг) и витамина Е (200 мг) дважды в день. Планируемая доза облучения (200 мЗв) вызывала только единичные случаи повышения концентрации свободной ДНК и маркеров онкогенов в плазме крови. В случаях однократного профилактического внутривенного применения витамина С изменений данных показателей не было выявлено (Schuitemaker, 2011; Yanagisawa et al., 2012).

Тем не менее, в настоящее время не получено на крупных животных убедительных экспериментальных данных о противолучевых свойствах природных антиоксидантов, включая АК, в условиях острого облучения (Васин, Ушаков, 2018). Умеренный противолучевой эффект изофлавона генистеина и производного витамина Е гамма-токоотриенола в опытах на обезьянах может быть обусловлен, в том числе, их фитоэстрогенным действием (Васин, Ушаков, 2019).



Взаимосвязь между температурой тела животных и средней продолжительностью жизни (в ряду слон, собака, крыса и мышь). По оси абсцисс – температура тела животных, T , °C; по оси ординат – средняя продолжительность жизни животных, годы.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И КОМПЕНСАТОРНЫЕ АДАПТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ НИЗКОИНТЕНСИВНОМ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

При низкой интенсивности и малых дозах радиации невозможно развитие типичной формы ОЛБ, но сохраняется повышенный риск развития рака и наследственных заболеваний (стохастические эффекты радиации). В качестве отдаленных ее последствий имеют место увеличение общей заболеваемости, связанной с возрастными изменениями в организме, и сокращение продолжительности жизни животных и человека. Понятие окислительного стресса связано с проявлением дисбаланса окислительно-восстановительной (редокс) системы клеток и в целом организма, с преобладанием образования АФК и процессов липопероксидации клеточных мембран. Окислительный стресс имеет место при смертельных и при малых дозах радиации; при отравлении организма ядами и лекарствами; в условиях стресс-реакции и воспалительного процесса. Окислительный стресс при низкоинтенсивном облучении организма развивается при превышении 100 мЗв годовой дозы ионизирующего излучения.

Необходимо отметить, что свободно-радикальные процессы с образованием АФК постоянно происходят в организме и связаны с тканевым дыханием при физиологическом расщеплении окислительного фосфорилирования, а также с фагоцитозом и активностью НАДФ-оксидазы и Р-450 в процессах детоксикации ксенобиотиков и эндогенных продуктов распада. Потенциальная величина продолжительности жизни биологиче-

ского вида напрямую связана со скоростью потребления кислорода на единицу массы тела, что в основном предопределяет интенсивность продукции АФК в организме (Paital et al., 2016). У теплокровных животных скорость потребления кислорода обеспечивает необходимую температуру тела. Существует тесная обратная связь между интенсивностью метаболизма и массой тела или прямая связь с отношением поверхности тела к массе тела. Чем больше отношение поверхности тела к массе тела, что характерно для мелких животных, тем большая температура тела требуется для поддержания гомеостаза. На рисунке представлен график зависимости средней продолжительности жизни (СПЖ) животных (слон, собака, крыса и мышь) от температуры тела животных. В итоге, чем больше потребляется кислорода на единицу массы тела и, соответственно, больше образуется АФК, тем короче СПЖ биологического вида. Наибольшая СПЖ среди пресмыкающихся наблюдается у черепах (до 100–200 лет), интенсивность метаболизма у которых низкая и определяется температурными условиями обитания и образом их жизни.

Человек по представленному графику должен иметь СПЖ, близкую к 50 годам, что в общем было характерно для населения средневековья, когда возможности медицинской помощи были весьма сомнительны и медицинские знания находились в зачаточном состоянии. Люди редко в то время доживали до 60 лет. Помимо неоспоримой роли достижений медицинской науки и практики, в увеличение СПЖ людей большой вклад внесло также развитие национальной культуры народов, включая традиции в характере питания.

Помимо влияния интенсивности окислительных процессов в клетках и связанной с ними кумуляции повреждений в ДНК с течением времени, на продолжительность жизни влияют изменение утилизации глюкозы, увеличение чувствительности к инсулину, повышенная стресс-реактивность, феномен гормезиса и изменения в генной экспрессии и нейроэндокринной системе. Старение организма связано с неизбежными биологическими изменениями в структуре клеток и снижением их функциональных возможностей: с укорочением теломеры, аккумуляцией мутаций ДНК при снижении с возрастом иммунологического надзора, биологическими часами, предопределяющими время жизни различных типов клеток и другими еще недостаточно изученными процессами.

В нормальных условиях продукция АФК служит полезным целям. Окислители сформировались как важные сигнальные молекулы, регулирующие процессы клеточного деления, воспаления, аутофагии и стресс-ответа. Неконтролируемая продукция АФК приводит к окислительному

стрессу, который влечет за собой ослабление клеточных функций и способствует развитию хронических заболеваний. Хронический окислительный стресс как предтеча развития сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, метаболического синдрома, а также повышения риска заболеваемости раком в конечном итоге неизбежно приводит к сокращению биологического возраста человека, в том числе, из-за истощения адаптивных возможностей организма. Сокращение продолжительности жизни при профессиональном облучении зафиксировано при пожизненной дозе более 1 Гр (Нормы..., 2009).

Важно подчеркнуть, что организм отвечает на лучевое поражение, как на любое стрессорное воздействие, мобилизацией антиоксидантной системы (McDonald et al., 2010; Paraswani et al., 2018). В организме существует система регуляции редокс-системы с отрицательной обратной связью, связанной с ядерным фактором Nrf2 и белком Keap1. Nrf2 – критический транскрипционный фактор для повышения выживаемости облученных клеток млекопитающих. Nrf2 способствует репарации поврежденной ДНК и стимулирует детоксификацию супероксида в первые часы и дни после облучения. Nrf2 также регулирует транскрипцию генов, вовлеченных в углеводный и жировой обмен, регенерацию НАД(Ф)Н и метаболизм железа и гема. Nrf2 обеспечивает транскрипцию генов и синтез большой группы антиоксидантных ферментов через общую последовательность ДНК, определяемую как элементы антиоксидантного ответа ARE (antioxidant response element) (Ma, 2013).

Синтез одного из самых важных эндогенных антиоксидантов – восстановленного глутатиона – осуществляется через глутаматцистеин лигазу под контролем ядерного фактора Nrf2, регулирующего адаптивный ответ на окислители и электрофилы через ARE. К ним также относятся некаталитические антиокислительные белки тиоредоксин, глутаредоксин и металлотионеины, которые вместе с пероксиредоксином образуют регуляторную защитную клеточную систему, поддерживающую антиоксидантный гомеостаз. Этим процессам помогают индуцированные Nrf2 ферменты дисмутаза супероксида, каталаза и пероксидаза глутатиона, нейтрализующие последствие АФК. Модификация критических тиолов цистеина Keap1 и Nrf2 окислителями и электрофилами – основной механизм, которым индукторы активируют Nrf2 (Chen, Maltagliati, 2018).

В окислительно-восстановительных реакциях необходимы пары никотинамида НАД(Ф)/НАД(Ф)Н и НАД/НАДН. НАД(Ф)Н помогает восстановить окисленный тиоредоксин и глутатион через редуктазу тиоредоксина и S-редуктазу глутатиона (Go, Jones, 2013). При рассмотрении процессов

антиокислительного регулирования представляют интерес реактивные цистеиновые редокс-сигналы как анионы тиолята S^- . Многосторонность и обратимость реактивных тиолов цистеина служат основанием для специфики и разнообразия многих окислительно-восстановительных сигнальных путей. Реактивные тиолы взаимодействуют с АФК и реактивными NO-соединениями, в результате чего возникает широкий диапазон продуктов окисления цистеина, включая сульфеновую, сульфиновую и сульфоновую кислоты, S-нитрозотиол, тионитраты и продукты S-глутатиоляции. Сульфиредоксин уменьшает воздействие со стороны сульфиновой и сульфеновой кислот. Сульфиредоксин, тиоредоксин редуктаза и НАД(Ф)Н квинон оксиредуктаза поддерживают восстановление пероксиредоксинов и принимают участие в детоксификации реактивных пероксидов, включая перекись водорода и пероксинитрит (Abbas et al., 2013).

Существует определенная грань, когда малые дозы ионизирующего излучения способны активировать множество сигнальных путей, в том числе антиоксидантную систему с ростом радиорезистентности организма, и когда при определенном ее перенапряжении происходит срыв адекватного функционирования данной системы на клеточном и организменном уровне.

Под действием окислительного стресса, прежде всего, страдают тиолы, цистеиновые компоненты митохондриальных белков, что приводит к нарушению переноса электронов в дыхательной цепи со снижением синтеза АТФ (Иваненко, Бурлакова, 2017). Показателями окислительного стресса являются также образование в процессе окисления белков: белковых карбониллов, 3-нитротирозина, сульфоксида метионина, дисульфидов, а также в процессе липопероксидации образование ковалентных связей 4-гидрокси-2-ноненала (Breitzig et al., 2016), что приводит к нарушению функции убиквитин-протеосомной системы — основного регулятора белкового пула клеток.

Декомпенсация антиоксидантной системы на клеточном уровне может формироваться за счет необратимой пероксидации активных сайтов важного для поддержания радиорезистентности организма пероксиредоксина (Sharapov et al., 2019) под действием сульфоновой кислоты (Lim et al., 2008). 4-гидрокси-2-ноненал как критический индикатор липопероксидации и окислительного стресса в микродозах, подобно другим реактивным окислителям, осуществляет сигнальную функцию, однако при увеличении концентрации является токсичным, вызывает повреждение клеток вплоть до апоптоза и некроза, способствует развитию хронических заболеваний, включая метаболический синдром, диабет, атеро-

склероз и сердечно-сосудистые заболевания (Breitzig et al., 2016).

Возрастные изменения на уровне генома при воздействии низкоинтенсивного ионизирующего излучения характеризуются накоплением нарушений функционирования транскрипционного механизма, его реорганизации с формированием геномной нестабильности и увеличением числа хромосомных aberrаций. В числе защитных механизмов, препятствующих данным процессам, можно выделить действие ядерных сиртуинов (SIRT1–7) — НАД-зависимых гистонных деацетилаз, которые поддерживают гомеостаз генома при возрастных изменениях на фоне воздействия окислительного стресса, способствуя репарации, в том числе, двухнитевых разрывов ДНК (Barjaktarovic et al., 2017; O'Callaghan, Vassilopoulos, 2017; Vazquez et al., 2017).

Функционирование сиртуинов тесно связано с регуляцией активности АМФ-регулируемой киназы АМПК (AMP activated protein kinase) (Corbi et al., 2013). Повышение отношения АМФ/АТФ (например, при физических нагрузках) активизирует АМПК с последующим увеличением синтеза НАД и активности сиртуинов, которые, деацетилируя гамма-коактиватор пероксисомом активированных рецепторов 1-альфа (PGC-1 α), тем самым обеспечивают митохондриальный биогенез, необходимую интенсивность метаболизма и клеточного дыхания и ограничивают процессы гликолиза и воспаления (Ruderman et al., 2010; Satoh et al., 2011). SIRT1, SIRT3 и β_2 -адренорецепторы через сигнальный путь фосфоинозитид-3-киназа — Akt-киназа (PI3K—Akt) участвуют в регуляции энергетического метаболизма, окислительного стресса и продукции АФК (Spadari et al., 2018). АФК способны ослаблять функцию сиртуинов через окисление его цистеинового сайта (Salminen et al., 2013). В этих условиях реализация подавления сиртуинами окислительного стресса и воспалительных процессов снижается (Vazquez et al., 2017).

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ПРОТИВОЛУЧЕВОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ РАДИОМОДУЛЯТОРОВ В УСЛОВИЯХ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ОБЛУЧЕНИЯ В НЕСМЕРТЕЛЬНЫХ ДОЗАХ

При воздействии низкоинтенсивного постоянного излучения в несмертельных дозах возможно развитие хронического окислительного стресса. Этот пограничный уровень достигается при дозах, превышающих 100 мЗв/год. Последствием данных процессов является сокращение биологического возраста человека с развитием в дальнейшем сердечно-сосудистых заболеваний (гипертензии, ишемической болезни сердца), метаболического синдрома, онкозаболеваемости.

В повседневной жизни человек постоянно употребляет в пищу растительные продукты, содержащие природные антиоксиданты: витамины С, Е, каротиноиды и флавоноиды, необходимые для его жизнедеятельности, которые способны поддерживать наряду с эндогенными антиоксидантами (восстановленный глутатион, цистеин и др.) антиоксидантную систему организма. Наиболее мощные природные антиоксиданты по химической структуре – полифенолы. Они представлены особенно широко во фруктах и овощах, в чае и кофе. Потребность человека в флавоноидах (витамины Р) – несколько сот миллиграмм в сутки.

В отличие от витаминов, являющихся важными и необходимыми веществами для функционирования отдельных систем организма, растительные полифенолы, куркумины, кумарины и другие биологически активные соединения могут в принципе не присутствовать в обменных процессах, но обладая определенными свойствами, необходимыми для жизнедеятельности растений особенно в экстремальных условиях произрастания, также способны оказывать благотворное влияние на человека и животных.

Описано около 4000 флавоноидов. Важнейшие из них флаван-3-олы (катехины), флавонолы, флавоны, флавононы, антоцианидины, лейкоантоцианидины (флавандиолы-3,4), а также производные халкона и дегидрохалкона. Из флавонолов наиболее широко представлен в растительном мире кверцетин, из флаванолов известен эпикатехин в зеленом чае, из флавононов – гесперидин из апельсинового сока. Антоцианидинами богаты ягоды и виноград. Известен также из изофлавонов генистеин из сои. Помимо флавоноидов к растительным фенолам относятся стильбены (ресвератрол в сухом вине), феноловые кислоты, танины и куркумины. В растениях флавоноиды существуют в виде глюкозидов и рутинозидов и защищают фотосинтезирующий аппарат клетки от АФК при коротковолновом УФ-излучении и других проявлениях окислительного стресса (заморозки, засуха, резкие колебания температуры среды и др.). Флавоноиды являются также защитными агентами от патогенов для растений. Необходимо отметить, что на радиоактивно загрязненной местности по Чернобыльскому следу растения имеют повышенную продукцию антоцианидинов (Гуща и др., 2002).

Характерной особенностью флавоноидов является (при их относительно ограниченных противолучевых свойствах) хорошая переносимость, а также возможность повторного их применения в виде отдельных курсов, поливалентность действия, сопровождающаяся благоприятными изменениями в организме с повышением его неспецифической резистентности не только к радиации,

но и к инфекционным, стрессорным и гипоксическим воздействиям. Применение природных антиоксидантов весьма полезно в условиях длительного воздействия ионизирующего излучения низкой интенсивности, например, в случае проживания на загрязненной радионуклидами местности, когда другие противолучевые препараты неэффективны и в виду собственных им побочных и токсических эффектов могут только ослабить природную устойчивость организма к экстремальным условиям среды обитания (Weiss, Landauer, 2003).

Потенциальный механизм действия экзогенных и эндогенных антиоксидантов на уровне регуляции клеточного гомеостаза в условиях хронического окислительного стресса еще недостаточно изучен. Регуляция экспрессии генов, ответственных за синтез глутатиона и антиоксидантных ферментов, связана с взаимодействием ядра, митохондрий и пероксисом. Большая часть эндогенных клеточных антиоксидантов представлена в виде восстановленного глутатиона, концентрация которого в печени и почках достигает 5–10 мМ/кг, в костном мозге – 2–3 мМ/кг (Smaaland et al., 1991). Лимитирующим скоростью биосинтеза глутатиона является фермент глутамат цистеин лигаза, которая активизируется под действием ядерного фактора NF-κB. Содержание восстановленного глутатиона во многом предопределяет радиорезистентность клеток и восстановление поврежденных ДНК под действием радиации (Chatterjee, 2013). Глутатион функционально тесно взаимосвязан с содержащейся в тканях АК в процессе обеспечения антиоксидантной защиты клеток, принимая участие в поддержке восстановленного состояния токоферолов в мембранах клеток (Montecinos et al., 2007). АК содержится в наибольшей концентрации в ткани головного мозга и надпочечников. Стабильность антиоксидантной защиты биомембран витаминами Е и С повышается растительными флавоноидами, поступающими с пищей, которые способны образовывать конъюгаты с глутатионом (Meyers et al., 2008; Fabre et al., 2015; Kerimi, Williamson, 2018). Поддержка антиоксидантной системой осуществляется такими эндогенными источниками как мелатонин, который, помимо гормональной, проявляет антиоксидантную и противовоспалительную активность (Vriend, Reiter, 2015).

В условиях острого или хронического стресса при болезнях или воздействии ионизирующего излучения, когда нагрузки на антиоксидантную систему человека чрезмерны, потребность в витамине увеличивается. При эмоциональном стрессе содержание АК в головном мозге снижается вместе с антиоксидантной резистентностью его ткани (Maurice et al., 2007; Paidi et al., 2014). В этом случае профилактическое применение АК оказывает антистрессовый эффект (Kumar et al., 2009;

Kawabata et al., 2010; Tamari et al., 2013; Ferdows et al., 2016). У пациентов после операции на желудочно-кишечном тракте окислительный стресс подавляется ежедневным приемом АК в дозе 500 мг при отсутствии ее эффекта в дозе 100 мг (Fukushima, Yamazaki, 2010).

Антистрессовым действием также обладает флавонол кверцетин, в том числе, при воздействии ионизирующей радиации (Kawabata et al., 2010; Marina et al., 2015). Он снижает токсичность свободных радикалов прямым путем или опосредованно через стимуляцию ядерного фактора Nrf2 и антиоксидантной и противовоспалительной активности параоксоназы 2 (Costa et al., 2016).

Через сутки после облучения у животных также отмечено снижение содержания АК в надпочечниках и костном мозге (Umegaki et al., 1995). Пониженное содержание АК в тканях сохраняется в течение несколько суток после облучения. Применение АК компенсирует ее недостаток в организме, снижает активацию p53 после облучения и проявления последствий радиационного окислительного стресса в виде ускорения старения клеток (Kobashigawa et al., 2015).

За счет реализации субстратного обеспечения природные антиоксиданты могут поддерживать антиоксидантную систему организма и функционирование нейроиммуноэндокринной системы в условиях хронического окислительного стресса под действием длительной низкоинтенсивной радиации, тем самым снижая проявления неблагоприятных последствий (Patak et al., 2004; Costa et al., 2016). Поставляя экзогенные пуриновые нуклеозиды, можно поддерживать синтез ДНК и РНК в процессе их пострадиационной репарации на фоне продолжительного окислительного стресса (Легеза и др., 1993).

С теоретической и практической точки зрения, весьма интересна и важна вероятность существования тренировочного режима в индукции реактивных соединений, прежде всего АФК, весьма малой интенсивности, позволяющей поддерживать оптимальную активацию антиоксидантной системы. Этим можно объяснить эффект гормезиса при очень низких дозах облучения, который можно рассматривать как один из механизмов, благоприятно влияющих на продолжительность жизни млекопитающих и человека (Vaiserman, 2010; Baldwin, Grantham, 2015; Shibamoto, Nakamura, 2018). Суть гормезиса заключается в характере дозовой зависимости: при слабых воздействиях исследуемый фактор оказывает благоприятное влияние на организм, а при увеличении его силы или дозы возникает повреждающий эффект. В природе существует токсический гормезис (ксеногормезис) при повторном воздействии на организм микродоз яда или лекарств (Mattson,

2008; Menendez et al., 2013). Перефразируя тезис Парацельса, яд в микродозах – лекарство.

Гормезис представляет собой проявление реализации жизненно важных механизмов адаптивных процессов в клетке и организме как основы эволюции животного и растительного мира. Эффект гормезиса возможен при определенном ритме слабых, но информационно важных многообразных стрессовых стимуляциях различной природы (умеренная гипоксия, сопровождающая физические нагрузки; пищевые ограничения и диеты; прием в пищу фитопродуктов, обогащенных природными антиоксидантами; применение, например, гомеопатических или других лекарственных средств; колебания уровня природных факторов: температуры среды обитания, атмосферного давления, солнечной протонной активности, геомагнитной активности и т.д.).

Роль адаптивных режимов со сменой информационной составляющей стрессорных стимулов в повышении радиорезистентности было впервые обосновано в работах Л.Х. Гаркави (Гаркави и др., 1990). Экспериментальные и клинические исследования автора были основаны на повторном применении широкого диапазона микродоз адреналина, последовательность воздействия которых определялась случайным путем, что одновременно исключало десенситизацию адренорецепторов. Регистрация формирования адаптивных фаз проводилась по активации клеточного иммунитета (по росту относительного содержания лимфоцитов в периферической крови). Ранее была обнаружена (Орбели, 1949) исключительная роль трофической функции адренергической системы в формировании адаптивных процессов. Катехоламины вызывают активацию тканевого дыхания с частичным разобщением окислительного фосфорилирования, в конечном итоге, с увеличением скорости синтеза АТФ и продукции АФК для обеспечения адаптивных сдвигов при стрессорных воздействиях (Corbi et al., 2013). Образующиеся АФК играют сигнальную функцию в реализации феномена гормезиса.

Помимо АФК, в отдельных случаях сигнальную роль в этих процессах могут играть окись углерода (для головного мозга), атомы железа и селена (в процессах энергетического стресса). Передача данных сигналов ведет, в частности, к активации транскрипционных факторов NF-κB, CREB (cAMP response element-binding protein) и Nrf2 с последующей экспрессией цитопротективных белков-хAPERонов: белков теплового шока и антиоксидантных ферментов супероксид дисмутазы, глутатион пероксидазы; ростовых факторов: инсулин-подобного ростового фактора и нейротрофических факторов; белков, регулирующих клеточный энергетический метаболизм (Mattson et al., 2002; Kensler et al., 2007; Mattson, 2008).

Ядерный фактор Nrf2 занимает исключительную роль в регуляции функции митохондрий (Dinkova-Kostova, Abramov, 2015).

Индукция адаптивных процессов флавоноидами и другими природными полифенолами при реализации положительного влияния на радиорезистентность и увеличение СПЖ животных и человека в условиях низкоинтенсивного ионизирующего излучения теоретически вероятно и является ключевым вопросом для исследователей. Полифенолы растений, вырабатываемые ими в ответ на экстремальные воздействия внешней среды, могут играть сигнальную роль urgentного характера для человека и животных, стимулируя каскад неспецифических адаптивных реакций, лежащих в основе ксеногормезиса. Принципиальная возможность радиомодуляторов увеличить продолжительность жизни облученных животных была экспериментально установлена (Erperly et al., 2011) при применении диеты с пищевыми добавками из большого числа известных компонентов антиоксидантной системы.

Природные полифенолы могут участвовать в генной регуляции антиоксидантной системы организма через торможение редокс-чувствительных транскрипционных факторов (активационный белок 1 (AP-1), NF-κB), прооксидантных ферментов (индуцибельная изоформа синтазы оксида азота (iNOS), циклооксигеназы, ксантиноксидаза), через индукцию антиоксидантных ферментов. Флавоноиды блокируют различные протеинкиназы, моделируют активность митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK-пути), могут изменять сигнальную передачу, генную экспрессию и метаболизм тканей и всего организма (Mansuri et al., 2014).

Полифенолы, кумарины и мелатонин могут повышать антиоксидантную функцию Nrf2 через различные еще полностью не изученные механизмы активации его транскрипционных и посттранскрипционных сайтов (Chang et al., 2015; Vriend, Reiter, 2015; Matzinger et al., 2018). Индукция антиокислительной системы через сигнальный путь Nrf2–Keap1–ARE может достигаться за счет модификации цистеина в белке Keap1 или фосфорилирования Nrf2, что освобождает Nrf2 от связи с ним, через блокаду протеасом, разрушающих Nrf2, посредством влияния на функцию нуклеопорина p62, в также благодаря эпигенетической активации гена ядерного фактора Nrf2 (Nam et al., 2001; Fujii, Hou, 2007; Khor et al., 2011; Vriend, Reiter, 2015; Qiu et al., 2017; Sun et al., 2017). Флавоноиды могут накапливаться в митохондриях и ДНК клеток (Janjua et al., 2009) и повышать экспрессию генов глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы, подавлять синтез iNOS через торможение ядерного фактора NF-κB и сигнального трансдьюсера и активатора тран-

скрипции 1 (STAT1) (Ullmann et al., 2008; Qureshi et al., 2012). Пуриновые нуклеотиды активируют Nrf2/гемоксигеназа-1-путь, блокирующий через пуриновые рецепторы P2Y13 функцию цАМФ и АФК-зависимую гибель клеток (Espada et al., 2010; Woods et al., 2016). Пуриновые метаболиты в интегральной сети контроля метаболизма хроматина и генной экспрессии могут нести сигнальную функцию, обеспечивающую гомеостаз в меняющихся условиях жизнедеятельности организма (van der Knaap, Verrijzer, 2018).

Растительные полифенолы влияют на активность ядерных сиртуинов, играющих одну из ключевых ролей в регуляции адаптивного стрессорного клеточного ответа (Santos et al., 2016). Сиртуины входят в семейство витагенов, поддерживающих программное обеспечение жизни клеток (Allard et al., 2009; Singh et al., 2018). К витагенам относятся, помимо сиртуинов, белки теплового шока, гемоксигеназа-1 и тиоредоксин/тиоредоксин редуктазная система (Calabrese et al., 2010). Сиртуины – семейство НАД-зависимых гистоновых деацетилаз (SIRT1–7) играют важную роль в реализации гормезиса, участвуя в регуляции клеточного энергетического метаболизма и редокс-системы, апоптоза и клеточного цикла, восстановления ДНК и тем самым повышая клеточную стресс-устойчивость и выживаемость (Jing, Lin, 2015; Grabowska et al., 2017).

Полифенолы могут воздействовать на функционирование сиртуинов, стимулируя или подавляя их активность. Имеет место определенная полимодальность широкого спектра их действия в зависимости от структуры конкретного соединения и применяемой дозы вещества. Ресвератрол через стимуляцию SIRT1 повышает функцию AMPK, тем самым увеличивая уровень НАД⁺ и биогенез митохондрий (Price et al., 2012; Bonkowski, Sinclair, 2016). Цианидины, стимулируя AMPK, активируют SIRT6 (Rahnasto-Rilla et al., 2018). Через коактиватор PGC-1α ряд полифенолов стимулируют ядерные сиртуины SIRT1 и SIRT6, вызывая экспрессию генов антиоксидантной системы, в частности, через деацетиляцию сиртуинами транскрипционного фактора FoxO3 активируют гены Mn супероксиддисмутазы (MnSOD) и каталазы (Singh et al., 2018). Противовоспалительная активность растительных полифенолов также связана с активацией AMPK и сиртуинов (Campbell et al., 2019). Разнонаправленность и выборочность действия полифенолов подчеркивает важность их сочетанного применения в регуляции слаженности “оркестрового” взаимодействия в жизнедеятельности организма.

Одна из главных причин старения клеток – замедление восстановления поврежденных ДНК с последующим увеличением накопления клеток с потенциальными повреждениями, что сопровож-

дается снижением функции тканей и систем организма, включая регуляцию иммунитета. Сиртуины участвуют в процессах репарации ДНК непосредственно или косвенно, осуществляя контроль за антиоксидантной защитой клеток (Vazquez et al., 2017). Сиртуины регулируют конденсацию ДНК, обеспечивая ее стабильность, влияют на экспрессию генов, вовлекаемых в биогенез митохондрий, тем самым поддерживая гомеостаз данных органелл (van de Ven et al., 2017).

Ресвератрол, куркумин, кумарины, а также мелатонин, стимулируя сиртуины, участвуют в реализации гормезиса через регуляцию витагенов в профилактике и лечении атеросклероза, метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний, возникших в результате реализации хронического окислительного стресса, в том числе радиационной природы (Calabrese et al., 2010; Hung et al., 2015; Mayo et al., 2017; Chen, Maltagliati, 2018; Kane, Sinclair, 2018; Zendedel et al., 2018). Мелатонин через мелатониновые рецепторы M1 и M2 способен подавлять длительные воспалительные процессы и развитие фиброза тканей под воздействием хронического окислительного стресса при воздействии ионизирующего излучения (Najafi et al., 2017).

Особенностью фармакодинамики радиомодуляторов является то, что радиорезистентность организма под их воздействием изменяется не сразу, а постепенно, в течение повторного курса их применения, чаще в пределах двух недель, и может поддерживаться на повышенном уровне в течение всего лечебно-профилактического курса. При хорошей переносимости профилактических мероприятий их можно повторять без потери эффективности. Для реализации действия природных антиоксидантов требуется определенное время, эффект усиливается при повторном приеме витаминов. Благоприятное действие природных антиоксидантов при хроническом окислительном стрессе проявляется в снижении интенсивности и продолжительности отдаленных последствий лучевого поражения отдельных систем и тканей и прежде всего связано с важной их ролью в функционировании сосудистой системы. Они препятствуют развитию ожирения, атеросклероза, нарушению микроциркуляции в тканях, их фиброзу, проявлению хронических воспалительных процессов, предморбидных состояний, приводящих к сердечно-сосудистым, эндокринным и нейродегенеративным заболеваниям, к повышению риска канцерогенеза (Izzi et al., 2012; Treviño-Saldaña, García-Rivas, 2017; Vernarelli, Lambert, 2017; Zhao et al., 2017; Abotaleb et al., 2019).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрены потенциальные механизмы противолучевого эффекта радиомодуляторов как

средств биологической защиты при радиационном окислительном стрессе в условиях острого и хронического низкоинтенсивного радиационного облучения. Радиомодуляторы как природные антиоксиданты снижают интенсивность проявления радиационной токсемии, препятствуя прежде всего липидной перекисидации мембран клеток и тем самым снижая тяжесть лучевого поражения организма с ФУД 1.15–1.2. В тех же пределах можно ожидать противолучевой эффект аскорбиновой кислоты у человека при внутривенном введении витамина до и после облучения в дозе 5–10 г. Природные антиоксиданты также способны по данному механизму снижать острую токсичность лекарственных соединений и ядов. Длительное низкоинтенсивное облучение при более 100 мЗв в год вызывает развитие окислительного стресса с активацией механизмов антиоксидантной защиты при дальнейшем ее истощении, связанном со снижением содержания в тканях аскорбиновой кислоты и эндогенных восстановленных тиолов. Применение аскорбиновой кислоты в данном случае в качестве средства субстратной терапии позволяет снизить проявления окислительного стресса, компенсируя недостаток в организме витамина в условиях повышенной потребности в нем. Флавоноиды, кумарины, пуриновые нуклеозиды и мелатонин в соответствии с механизмом гормезиса способны снижать отдаленные последствия хронического излучения путем замедления развития атеросклероза, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, метаболического синдрома, сахарного диабета и уменьшения риска канцерогенеза, что позволяет избежать сокращения продолжительности жизни. Пути реализации эффекта гормезиса под действием природных полифенолов предполагают дальнейшие исследования. Установлено, что в основе механизма вызванных ими адаптационных сдвигов в антиоксидантной системе в конечном итоге лежит активация ядерного фактора Nrf2 и НАД-зависимых гистоновых деацетилаз сиртуинов.

По изложенным выше причинам применение природных антиоксидантов имеет патогенетическое обоснование при низкоинтенсивном длительном облучении. Снижение последствий длительного воздействия низкоинтенсивного ионизирующего излучения может достигаться обеспечением полноценного рациона, обогащенного витаминами-антиоксидантами, растительными полифенолами, пищевыми волокнами и полноценными животными белками.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием животных и людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Васин М.В.* Противолучевые лекарственные средства. М.: РМАПО, 2010. 180 с.
- Васин М.В.* Классификация противолучевых средств как отражение современного состояния и перспективы развития радиационной фармакологии // Радиационная биология. 2013. Т. 53. № 5. С. 459–467.
- Васин М.В., Ушаков И.Б.* Влияние аскорбиновой кислоты на острую токсичность и противолучевые свойства цистамина в опытах на мелких и крупных животных // Эксперим. клин. фармакол. 2018. Т. 81. № 8. С. 23–25.
- Васин М.В., Ушаков И.Б.* Потенциальные пути повышения устойчивости организма к поражающему действию ионизирующего излучения с помощью радиомитигаторов // Успехи соврем. биол. 2019. Т. 139. № 3. С. 235–253.
- Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и др.* Сравнительная эффективность антиоксиданта мелатонина и радиопротекторов индралина и мезатона при местных лучевых поражениях // Радиационная биология. 2004а. Т. 44. № 1. С. 68–71.
- Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и др.* Эффект мелатонина, аскорбиновой кислоты и янтарной кислоты на кумулятивный токсический эффект гаммафоса (амифостина) // Бюл. эксперим. биол. мед. 2004б. Т. 137. № 5. С. 450–452.
- Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и др.* Влияние сочетанного применения кверцетина и индралина на процессы пострадиационного восстановления системы кроветворения при острой лучевой болезни // Радиационная биология. 2011. Т. 51. № 2. С. 247–251.
- Васин М.В., Ковтун В.Ю., Комарова С.Н. и др.* Эффективность кверцетина и радиопротектора Б-190 при сочетанном применении: снижение гемотоксичности карбоплатины // Вопр. онкол. 2012. Т. 58. № 1. С. 77–80.
- Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и др.* Терапевтический эффект длительного применения мелатонина на течение и летальный исход экспериментальной острой лучевой болезни // Бюл. эксперим. биол. мед. 2013. Т. 156. № 12. С. 738–740.
- Васин М.В., Соловьев В.Ю., Мальцев В.Н. и др.* Первичный радиационный стресс, воспалительная реакция и механизм ранних пострадиационных репаративных процессов в облученных тканях // Мед. радиол. радиац. безопас. 2018. Т. 63. № 6. С. 71–81.
- Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А.* Адаптационные реакции и резистентность организма. Р. н/Д: РГУ, 1990. 223 с.
- Гуща Н.А., Перковская Г.Ю., Дмитриев А.П., Гродзинский Д.М.* Действие хронического облучения на адаптивный потенциал растений // Радиационная биология. 2002. Т. 42. № 2. С. 155–158.
- Иваненко Г.Ф., Бурлакова Е.Б.* Влияние ионизирующего излучения с низкой мощностью дозы на состояние тиолдисульфидной системы и липидных антиоксидантов в плазме крови // Радиационный риск. 2017. Т. 26. № 4. С. 111–123.
- Лебеза В.И., Абдуль Ю.А., Антушевич А.Е. и др.* Влияние рибоксина на резистентность мышей к пролонгированному гамма-облучению в нелетальной дозе // Радиобиология. 1993. Т. 33. № 5. С. 658–664.
- Макарова М.Н., Макаров В.Г., Зенкевич И.Г.* Антирадикальная активность флавоноидов и их комбинаций с другими антиоксидантами // Фармация. 2004. № 2. С. 30–32.
- Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). 07.07.2009.
- Орбели Л.А.* Адаптационно-трофическая роль симпатической нервной системы и мозжечка и высшая нервная деятельность // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. 1949. Т. 35. № 5. С. 594–605.
- Рогозкин В.Д.* Применение витаминно-аминокислотного комплекса при воздействии протонов в нелетальных дозах // Биологическое действие протонов высоких энергий. М.: Атомиздат, 1967. С. 417–433.
- Рогозкин В.Д., Гвоздева Н.И., Сбитнева М.Ф. и др.* Влияние аминотетравита и АТФ на гемопоэз у собак при повторном воздействии на фоне хронического гамма-облучения // Косм. биол. мед. 1971. Т. 5. № 2. С. 42–46.
- Саксонов П.П., Шашков В.С., Сергеев П.В.* Радиационная фармакология. М.: Медицина, 1976. 255 с.
- Ушаков И.Б., Васин М.В.* Лекарственные средства и природные антиоксиданты как компоненты противорадиационных контрмер в космических полетах // Мед. радиол. радиац. безопасность. 2017. Т. 62. № 4. С. 66–78.
- Ушаков И.Б., Васин М.В.* Фармакохимическая защита в дальнем космосе: современный взгляд // Радиационная биология. 2019. Т. 59. № 2. С. 150–160.
- Чертков К.С., Петров В.М.* Фармакохимическая защита и заместительное лечение как составные части системы радиационной безопасности космонавтов при экспедиции к Марсу // Авиакосм. экол. мед. 1993. Т. 27. № 5–6. С. 27–32.
- Abbas K., Riquier S., Drapier J.C.* Peroxiredoxins and sulfiredoxin at the crossroads of the NO and H₂O₂ signaling pathways // Meth. Enzymol. 2013. V. 527. P. 113–128.
- Abotaleb M., Samuel S.M., Varghese E.* Flavonoids in cancer and apoptosis // Cancers. 2019. V. 11. № 1. P. 28.
- Ahmed S.M.U., Luo L., Namani A. et al.* Nrf2 signaling pathway: pivotal roles in inflammation // Biochim. Biophys. Acta Mol. Bas. Dis. 2017. V. 1863. № 2. P. 585–597.
- Allard J.S., Perez E., Zou S., de Cabo R.* Dietary activators of Sirt1 // Mol. Cell. Endocrinol. 2009. V. 299. № 1. P. 58–63.
- Arora R., Kumar R., Sharma A., Tripathi R.P.* Herbal radiomodulators. Applications in medicine, homeland defence and space / Ed. R. Arora. Wallingford, UK; Cambridge, MA: CABI, 2008. P. 1–24.

- Baldwin J., Grantham V.* Radiation hormesis: historical and current perspectives // *J. Nucl. Med. Technol.* 2015. V. 43. № 4. P. 242–246.
- Barjaktarovic Z., Merl-Pham J., Azimzadeh O. et al.* Low-dose radiation differentially regulates protein acetylation and histone deacetylase expression in human coronary artery endothelial cells // *Int. J. Radiat. Biol.* 2017. V. 93. № 2. P. 156–164.
- Begum N., Prasad N.R., Kanimozhi G., Hasan A.O.* Apigenin ameliorates gamma radiation-induced cytogenetic alterations in cultured human blood lymphocytes // *Mutat. Res.* 2012. V. 747. № 1. P. 71–76.
- Bonkowski M.S., Sinclair D.A.* Slowing ageing by design: the rise of NAD⁺ and sirtuin-activating compounds // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2016. V. 17. № 11. P. 679–690.
- Bouayed J., Bohn T.* Exogenous antioxidants – double-edged swords in cellular redox state. Health beneficial effects at physiologic doses *versus* deleterious effects at high doses // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2010. V. 3. № 4. P. 228–237.
- Breitzig M., Bhimineni C., Lockey R., Kolliputi N.* 4-hydroxy-2-nonenal: a critical target in oxidative stress? // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2016. V. 311. № 4. P. C537–C543.
- Brown S.L., Kolozsvary A., Liu J. et al.* Antioxidant diet supplementation starting 24 hours after exposure reduces radiation lethality // *Radiat. Res.* 2010. V. 173. P. 462–468.
- Calabrese V., Cornelius C., Dinkova-Kostova A.T. et al.* Cellular stress responses, the hormesis paradigm, and vitamins: novel targets for therapeutic intervention in neurodegenerative disorders // *Antioxid. Redox Signal.* 2010. V. 13. № 11. P. 1763–1811.
- Campbell N.K., Fitzgerald H.K., Fletcher J.M., Dunne A.* Plant-derived polyphenols modulate human dendritic cell metabolism and immune function *via* AMPK-dependent induction of heme oxygenase-1 // *Front. Immunol.* 2019. V. 10. P. 345.
- Carr A.C., Cook J.* Intravenous vitamin C for cancer therapy – identifying the current gaps in our knowledge // *Front. Physiol.* 2018. V. 9. P. 1182.
- Castillo J., Benavente-Garcia O., Lorente J. et al.* Antioxidant activity and radioprotective effects against chromosomal damage induced *in vivo* by X-rays of flavan-3-ols (procyanidins) from grape seeds (*Vitis vinifera*): comparative study *versus* other phenolic and organic compounds // *J. Agricult. Food Chem.* 2001. V. 46. № 5. P. 738–745.
- Chang K.M., Chen H.H., Wang T.C. et al.* Novel oxime-bearing coumarin derivatives act as potent Nrf2/ARE activators *in vitro* and in mouse model // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. V. 106. P. 60–74.
- Chatterjee A.* Reduced glutathione: a radioprotector or a modulator of DNA-repair activity? // *Nutrients.* 2013. V. 5. № 2. P. 525–542.
- Chen Q.M., Maltagliati A.J.* Nrf2 at the heart of oxidative stress and cardiac protection // *Physiol. Genomics.* 2018. V. 50. № 2. P. 77–97.
- Chwee J.Y., Khatoor M., Tan N.Y.J., Gasser S.* Apoptotic cells release IL1 receptor antagonist in response to genotoxic stress // *Cancer Immunol. Res.* 2016. V. 4. № 4. P. 294–302.
- Corbi G., Conti V., Russomanno G.* Adrenergic signaling and oxidative stress: a role for sirtuins? // *Front. Physiol.* 2013. V. 4. P. 324.
- Costa L.G., Garrick J.M., Roque P.J., Pellacani C.* Mechanisms of neuroprotection by quercetin: counteracting oxidative stress and more // *Oxidat. Med. Cell. Long.* 2016. V. 7. P. 1–10.
- Dinkova-Kostova A.T., Abramov A.Y.* The emerging role of Nrf2 in mitochondrial function // *Free Radic. Biol. Med.* 2015. V. 88. Pt. B. P. 179–188.
- Epperly M.W., Wang H., Jones J.A. et al.* Antioxidant-chemoprevention diet ameliorates late effects of total-body irradiation and supplements radioprotection by Mn-SOD-plasmid liposome administration // *Radiat. Res.* 2011. V. 175. № 6. P. 759–765.
- Espada S., Ortega F., Molina-Jijon E. et al.* The purinergic P2Y13 receptor activates the Nrf2/HO-1 axis and protects against oxidative stress-induced neuronal death // *Free Radic. Biol. Med.* 2010. V. 49. № 3. P. 416–442.
- Fabre G., Bayach I., Berka K. et al.* Synergism of antioxidant action of vitamins E, C and quercetin is related to formation of molecular associations in biomembranes // *Chem. Commun.* 2015. V. 51. № 36. P. 7713–7716.
- Fan Z.L., Wang Z.Y., Zuo L.L., Tian S.Q.* Protective effect of anthocyanins from lingonberry on radiation-induced damages // *Int. J. Environ. Res. Publ. Health.* 2012. V. 9. № 12. P. 4732–4743.
- Ferdows K., Hatami H., Dehghan G.* Investigation the protective effect of vitamin C on anxiety and oxidative stress modulation in male rats treated with progesterone // *Trakia J. Sci.* 2016. № 2. P. 115–125.
- Francescato H.D., Coimbra T.M., Costa R.S., de Bianchi M.L.* Protective effect of quercetin on the evolution of cisplatin-induced acute tubular necrosis // *Kidney Blood Press Res.* 2004. V. 27. P. 148–158.
- Fujii M., Hou D.* Action of Nrf2 and Keap1 in ARE-mediated NQO1 expression by quercetin // *Free Radic. Biol. Med.* 2007. V. 42. P. 1690–1703.
- Fukushima R., Yamazaki E.* Vitamin C requirement in surgical patients // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2010. V. 13. № 6. P. 669–676.
- Go Y.-M., Jones D.P.* Thiol/disulfide redox states in signaling and sensing // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2013. V. 48. № 2. P. 173–181.
- Grabowska W., Sikora E., Bielak-Zmijewska A.* Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process // *Biogerontology.* 2017. V. 18. № 4. P. 447–476.
- Gudkov S.V., Shtarkman I.N., Smirnova V.S. et al.* Guanosine and inosine display antioxidant activity, protect DNA *in vitro* from oxidative damage induced by reactive oxygen species, and serve as radioprotectors in mice // *Radiat. Res.* 2006. V. 165. № 5. P. 538–545.
- Gudkov S.V., Gudkova O.Y., Chernikov V.A., Bruskov V.I.* Protection of mice against X-ray injuries by the post-radiation administration of guanosine and inosine // *Int. J. Radiat. Biol.* 2009. V. 85. № 2. P. 116–125.
- Haskins A.H., Buglewicz D.J., Hirakawa H.* Palmitoyl ascorbic acid 2-glucoside has the potential to protect mammalian cells from high-LET carbon-ion radiation // *Sci. Reports.* 2018. V. 8. P. 13822.
- Hung C.H., Chan S.H., Chu P.M., Tsai K.L.* Quercetin is a potent anti-atherosclerotic compound by activation of SIRT1 signaling under oxLDL stimulation // *Mol. Nutr. Food Res.* 2015. V. 59. № 10. P. 1905–1917.
- Ito Y., Kinoshita M., Yamamoto T. et al.* A combination of pre- and post-exposure ascorbic acid rescues mice from radiation-induced lethal gastrointestinal damage // *Int. J. Mol. Sci.* 2013. V. 14. № 10. P. 19618–19635.

- Izzi V., Masuelli L., Tresoldi I. et al. The effects of dietary flavonoids on the regulation of redox inflammatory networks // *Front. Biosci.* 2012. V. 17. № 7. P. 2396–2418.
- Jandaz K.H., Saeed S.A., Gilani A.H. Studies on the protective effects of caffeic acid and quercetin on chemical-induced hepatotoxicity in rodents // *Phytomedicine.* 2004. V. 11. P. 424–430.
- Janjua N.K., Siddiqi A., Yaqub A. et al. Spectrophotometric analysis of flavonoid-DNA binding interactions at physiological conditions // *Spectrochim. Acta. Pt. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* 2009. V. 74. № 5. P. 1135–1137.
- Jeong Y.J., Choi Y.J., Kwon H.M. Differential inhibition of oxidized LDL-induced apoptosis in human endothelial cells treated with different flavonoids // *Br. J. Nutr.* 2005. V. 93. № 5. P. 581–591.
- Jing H., Lin H. Sirtuins in epigenetic regulation // *Chem. Rev.* 2015. V. 115. № 6. P. 2350–2375.
- Kane A.E., Sinclair D.A. Sirtuins and NAD⁺ in the development and treatment of metabolic and cardiovascular diseases // *Circulat. Res.* 2018. V. 123. P. 868–885.
- Kawabata K., Kawai Y., Terao J. Suppressive effect of quercetin on acute stress-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis response in Wistar rats // *J. Nutr. Biochem.* 2010. V. 21. № 5. P. 374–380.
- Kensler T.W., Wakabayashi N., Biswal S. Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2007. V. 47. P. 89–116.
- Kerimi A., Williamson G. Differential impact of flavonoids on redox modulation, bioenergetics, and cell signaling in normal and tumor cells: a comprehensive review // *Antioxid. Red. Signal.* 2018. V. 29. № 16. P. 1633–1659.
- Khor T.O., Huang Y., Wu T.-Y. et al. Pharmacodynamics of curcumin as DNA hypomethylation agent in restoring the expression of Nrf2 via promoter CpGs demethylation // *Biochem. Pharmacol.* 2011. V. 82. P. 1073–1078.
- Kobashigawa S., Kashino G., Mori H., Watanabe M. Relief of delayed oxidative stress by ascorbic acid can suppress radiation-induced cellular senescence in mammalian fibroblast cells // *Mech. Ageing Dev.* 2015. V. 146. P. 65–71.
- Kumar R.S., Narayanan S.N., Nayak S. Ascorbic acid protects against restraint stress-induced memory deficits in Wistar rats // *Clinics.* 2009. V. 64. № 12. P. 1211–1217.
- Lim J.C., Choi H.I., Park Y.S. et al. Irreversible oxidation of the active-site cysteine of peroxiredoxin to cysteine sulfonic acid for enhanced molecular chaperone activity // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. № 43. P. 28873–28880.
- Linard C., Marquette C., Mathieu J. et al. Acute induction of inflammatory cytokine expression after gamma-irradiation in the rat: effect of an NF-kappa B inhibitor // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004. V. 58. № 2. P. 427–434.
- Ma Q. Role of Nrf2 in oxidative stress and toxicity // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2013. V. 53. P. 401–426.
- Mansuri M.L., Parihar P., Solanki I., Parihar M.S. Flavonoids in modulation of cell survival signalling pathways // *Genes Nutr.* 2014. V. 9. № 3. P. 400.
- Marina R., Gonzalez P., Ferreras C. et al. Hepatic Nrf2 expression is altered by quercetin supplementation in X-irradiated rats // *Mol. Med. Rep.* 2015. V. 11. P. 539–546.
- Mathew D., Nair C.K., Jacob J.A. et al. Ascorbic acid monoglucoside as antioxidant and radioprotector // *J. Radiat. Res.* 2007. V. 48. № 5. P. 369–376.
- Mattson M.P. Hormesis defined // *Ageing Res. Rev.* 2008. V. 7. № 1. P. 1–7.
- Mattson M.P., Duan W., Chan S.L. et al. Neuroprotective and neurorestorative signal transduction mechanisms in brain aging: modification by genes, diet and behavior // *Neurobiol. Aging.* 2002. V. 23. P. 695–705.
- Matzinger M., Fischhuger K., Heiss E.H. Activation of Nrf2 signaling by natural products can it alleviate diabetes? // *Biotechnol. Adv.* 2018. V. 36. № 6. P. 1738–1767.
- Maurice D., Lightsey S.F., Toler J.E., Canty S. Effect of chronic oxidative/corticosterone-induced stress on ascorbic acid metabolism and total antioxidant capacity in chickens (*Gallus gallus domesticus*) // *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 2007. V. 91. № 7–8. P. 355–360.
- Mayo J.C., Sainz R.M., González Menéndez P. et al. Melatonin and sirtuins: a “not-so unexpected” relationship // *J. Pineal Res.* 2017. V. 62. № 2. P. 1–17.
- McDonald J.T., Kim K., Norris A.J. et al. Ionizing radiation activates the Nrf2 antioxidant response // *Canc. Res.* 2010. V. 70. № 21. P. 8886–8895.
- Menendez J.A., Joven J., Aragones G. et al. Xenohormetic and anti-aging activity of secoiridoid polyphenols present in extra virgin olive oil: a new family of gerosuppressant agents // *Cell Cycle.* 2013. V. 12. № 4. P. 555–578.
- Meyers K.J., Rudolf J.L., Mitchell A.E. Influence of dietary quercetin on glutathione redox status in mice // *J. Agric. Food Chem.* 2008. V. 56. № 3. P. 830–836.
- Montecinos V., Guzmán P., Barra V. et al. Vitamin C is an essential antioxidant that enhances survival of oxidatively stressed human vascular endothelial cells in the presence of a vast molar excess of glutathione // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. P. 15506–15515.
- Mortazavi S.M.J., Rahimi S., Mosleh-Shirazi M.A. et al. A comparative study on the life-saving radioprotective effects of vitamins A, E, C and over-the-counter multivitamins // *J. Biomed. Phys. Eng.* 2015a. V. 5. № 2. P. 59–66.
- Mortazavi S.M.J., Foadi M., Mozdaran H. et al. Future role of vitamin C in radiation mitigation and its possible applications in manned deep space missions: survival study and the measurement of cell viability // *Int. J. Radiat. Res.* 2015b. V. 13. № 1. P. 55–60.
- Najafi M., Shirazi A., Motevaseli E. et al. The melatonin immunomodulatory actions in radiotherapy // *Biophys. Rev.* 2017. V. 9. № 2. P. 139–148.
- Nam S., Smith D.M., Dou Q.P. Ester bond-containing tea polyphenols potentially inhibit proteasome activity *in vitro* and *in vivo* // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. P. 13322–13330.
- O’Callaghan C., Vassilopoulos A. Sirtuins at the crossroads of stemness, aging, and cancer // *Aging Cell.* 2017. V. 16. № 6. P. 1208–1218.
- Paidi M.D., Schjoldager J.G., Lykkesfeldt J., Tveden P. Chronic vitamin C deficiency promotes redox imbalance in the brain but does not alter sodium-dependent vitamin C transporter 2 expression // *Nutrients.* 2014. V. 6. P. 1809–1822.
- Paital B., Panda S.K., Hati A.K. et al. Longevity of animals under reactive oxygen species stress and disease suscep-

- tibility due to global warming // *W. J. Biol. Chem.* 2016. V. 7. № 1. P. 110–127.
- Paraswani N., Thoh M., Bhilwade H.N., Ghosh A.* Early antioxidant responses via the concerted activation of NF- κ B and Nrf2 characterize the gamma-radiation-induced adaptive response in quiescent human peripheral blood mononuclear cells // *Mutat. Res.* 2018. V. 831. P. 50–61.
- Patak P., Willenberg H.S., Bornstein S.R.* Vitamin C is an important cofactor for both adrenal cortex and adrenal medulla // *Endocr. Res.* 2004. V. 30. № 4. P. 871–875.
- Patil S.L., Somashekarappa H., Rajashekhar K.* Radiomodulatory role of rutin and quercetin in Swiss albino mice exposed to the whole body gamma radiation // *Indian J. Nucl. Med.* 2012. V. 27. № 4. P. 237–242.
- Patil S.L., Mallaiah S.H., Patil R.K.* Antioxidative and radioprotective potential of rutin and quercetin in Swiss albino mice exposed to gamma radiation // *J. Phys. Med.* 2013. V. 38. № 2. P. 87–92.
- Price N.L., Gomes A.P., Ling A.J. et al.* SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function // *Cell Metab.* 2012. V. 15. № 5. P. 675–690.
- Qiu P., Dong Y., Li B. et al.* Dihydropyridinyl modulates p62 and autophagy crosstalk with the Keap1/Nrf2 pathway to alleviate ethanol-induced hepatic injury // *Toxicol. Lett.* 2017. V. 274. P. 31–41.
- Qureshi A.A., Guan X.Q., Reis J.C. et al.* Inhibition of nitric oxide and inflammatory cytokines in LPS-stimulated murine macrophages by resveratrol, a potent proteasome inhibitor // *Lip. Health Dis.* 2012. V. 11. P. 76.
- Rahnasto-Rilla M., Tyni J., Huovinen M. et al.* Natural polyphenols as sirtuin 6 modulators // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. P. 4163.
- Redondo-Castro E., Cunningham C., Miller J. et al.* Interleukin-1 primes human mesenchymal stem cells towards an anti-inflammatory and pro-trophic phenotype *in vitro* // *Stem Cell Res. Ther.* 2017. V. 8. № 1. P. 79.
- Ruderman N.B., Xu X.J., Nelson L. et al.* AMPK and SIRT1: a long-standing partnership? // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010. V. 298. № 4. P. e751–760.
- Saksonov P.P.* Protection against radiation (biological, pharmacological, chemical, physical) // *Foundation of space biology and medicine* / Ed. P.P. Saksonov. Washington: NASA, 1975. V. 3. P. 316–347.
- Salminen A., Kaarniranta K., Kauppinen A.* Crosstalk between oxidative stress and SIRT1: impact on the aging process // *Int. J. Mol. Sci.* 2013. V. 14. № 2. P. 3834–3859.
- Santos L., Escande C., Denicola A.* Potential modulation of sirtuins by oxidative stress // *Oxidat. Med. Cell. Longev.* 2016. V. 12. P. 1–12.
- Sato T., Kinoshita M., Yamamoto T. et al.* Treatment of irradiated mice with high-dose ascorbic acid reduced lethality // *PLoS One.* 2015. V. 10. № 2. P. e0117020.
- Satoh A., Stein L., Imai S.* The role of mammalian sirtuins in the regulation of metabolism, aging, and longevity // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2011. V. 206. P. 125–162.
- Schuitmaker G.E.* Vitamin C as protection against radiation exposure // *J. Orthomol. Med.* 2011. V. 26. № 3. P. 141–145.
- Sekhar K.R., Freeman M.L.* Nrf2 promotes survival following exposure to ionizing radiation // *Free Radic. Biol. Med.* 2015. V. 88. Pt. B. P. 268–274.
- Sharapov M.G., Novoselov V.I., Gudkov S.V.* Radioprotective role of peroxiredoxin 6 // *Antioxidants.* 2019. V. 8. № 1. P. e15.
- Shibamoto Y., Nakamura H.* Overview of biological, epidemiological, and clinical evidence of radiation hormesis // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. № 8. P. 2387.
- Singh V.K., Fatanmi O.O., Singh P.K., Whitnall M.H.* Role of radiation-induced granulocyte colony-stimulating factor in recovery from whole body gamma-irradiation // *Cytokine.* 2012. V. 58. № 3. P. 406–414.
- Singh C.K., Chhabra G., Ndiaye M.A. et al.* The role of sirtuins in antioxidant and redox signaling // *Antioxid. Redox Signal.* 2018. V. 28. № 8. P. 643–661.
- Smaaland R., Svardal A.M., Lote K. et al.* Glutathione content in human bone marrow and circadian stage relation to DNA synthesis // *J. Nat. Cancer Inst.* 1991. V. 83. № 15. P. 1092–1098.
- Spadari R.C., Cavadas C., de Carvalho A.E.T.S. et al.* Role of beta-adrenergic receptors and sirtuin signaling in the heart during aging, heart failure, and adaptation to stress // *Cell Mol. Neurobiol.* 2018. V. 38. № 1. P. 109–120.
- Stoecklein V.M., Osuka A., Ishikawa S. et al.* Radiation exposure induces inflammasome pathway activation in immune cells // *J. Immunol.* 2015. V. 194. № 3. P. 1178–1189.
- Sun Y., Yang T., Leak R.K. et al.* Preventive and protective roles of dietary Nrf2 activators against central nervous system diseases // *CNS Neurol. Disord. Drug Targ.* 2017. V. 16. № 3. P. 326–338.
- Tamari Y., Nawata H., Inoue E. et al.* Protective roles of ascorbic acid in oxidative stress induced by depletion of superoxide dismutase in vertebrate cells // *Free Radic. Res.* 2013. V. 47. № 1. P. 1–7.
- Tipton C.M.* Determinants of VO₂ max: insights gained from non-human species // *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 1986. V. 556. P. 33–43.
- Treviño-Saldaña N., García-Rivas G.* Regulation of sirtuin-mediated protein deacetylation by cardioprotective phytochemicals // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2017. V. 2017. P. 1750306.
- Ullmann K., Wiencierz A.M., Müller C. et al.* A high-throughput reporter gene assay to prove the ability of natural compounds to modulate glutathione peroxidase, superoxide dismutase and catalase gene promoters in V79 cells // *Free Radic. Res.* 2008. V. 42. № 8. P. 746–753.
- Uma Devi P., Ganasoundari A., Vrinda B. et al.* Radiation protection by the *Ocimum* flavonoids orientin and vicenin: mechanisms of action // *Radiat. Res.* 2000. V. 154. № 4. P. 455–460.
- Umegaki K., Aoki S., Esashi T.* Whole body X-ray irradiation to mice decreases ascorbic acid concentration in bone marrow: comparison between ascorbic acid and vitamin E // *Free Radic. Biol. Med.* 1995. V. 19. № 4. P. 493–497.
- Ushakov I.B., Vasin M.V.* Radiation protective agents in the radiation safety system for longterm exploration missions // *Hum. Physiol.* 2014. V. 40. № 7. P. 1–9.
- Vaiserman A.M.* Radiation hormesis: historical perspective and implications for low-dose cancer risk assessment // *Dose Resp.* 2010. V. 8. № 2. P. 172–191.
- van de Ven R.A.H., Santos D., Haigis M.C.* Mitochondrial sirtuins and molecular mechanisms of aging // *Trends Mol. Med.* 2017. V. 23. № 4. P. 320–331.

- van der Knaap J.A., Verrijzer C.P.* Undercover: gene control by metabolites and metabolic enzymes // *Genes Dev.* 2016. V. 30. P. 2345–2369.
- Vazquez B.N., Thackray J.K., Serrano L.* Sirtuins and DNA damage repair: SIRT7 comes to play // *Nucleus.* 2017. V. 8. № 2. P. 107–115.
- Venereau E., Ceriotti C., Bianchi M.E.* DAMPs from cell death to new life // *Front Immunol.* 2015. V. 6. P. 422.
- Vernarelli J.A., Lambert J.D.* Flavonoid intake is inversely associated with obesity and C-reactive protein, a marker for inflammation, in US adults // *Nutr. Diabetes.* 2017. V. 7. № 5. P. e276.
- Vidhya A., Indira M.* Protective effect of quercetin in the regression of ethanol-incused hepatotoxicity // *Indian J. Pharm. Sci.* 2009. V. 71. P. 527–532.
- Vijayarghavan R., Gautam A., Sharma M.* Comparative evaluation of some flavonoids and tocopherol acetate against the systemic toxicity induced by sulphur mustard // *Indian J. Pharmacol.* 2008. V. 40. P. 114–120.
- Vriend J., Reiter R.J.* The Keap1-Nrf2-antioxidant response element pathway: a review of its regulation by melatonin and the proteasome // *Mol. Cell Endocrinol.* 2015. V. 401. P. 213–220.
- Wambi C., Sanzari J., Wan X.S. et al.* Dietary oxidants protect hematopoietic cells and improve animal survival after total-body irradiation // *Radiat. Res.* 2008. V. 169. № 4. P. 384–396.
- Weiss J.F., Landauer M.R.* Protection against ionizing radiation by antioxidant nutrients and phytochemicals // *Toxicology.* 2003. V. 189. № 1–2. P. 1–20.
- Woods L.T., Ajit D., Camden J.M. et al.* Purinergic receptors as potential therapeutic targets in Alzheimer's disease // *Neuropharmacology.* 2016. V. 104. P. 169–179.
- Yamamoto T., Kinoshita M., Shinomiya N. et al.* Pretreatment with ascorbic acid prevents lethal gastrointestinal syndrome in mice receiving a massive amount of radiation // *J. Radiat. Res.* 2010. V. 51. № 2. P. 145–156.
- Yanagisawa A., Iwata M., Akiyama S.* Effect of vitamin C and antioxidative nutrition on radiation-induced gene expression in Fukushima nuclear plant workers – a pilot study // *Jap. Coll. Intraven. Ther.* 2012.
- Zendedel E., Butler A.E., Atkin S.L., Sahebkar A.* Impact of curcumin on sirtuins: a review // *J. Cell Biochem.* 2018. V. 119. № 12. P. 10291–10300.
- Zhao Y., Chen B., Shen J. et al.* The beneficial effects of quercetin, curcumin, and resveratrol in obesity // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2017. V. 2017. P. 1459497.

Radiomodulators as Agents of Biological Protection against Oxidative Stress under the Influence of Ionizing Radiation

M. V. Vasin^{a, *} and I. B. Ushakov^{b, c}

^a*Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia*

^b*Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russia*

^c*Nikiforov All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine of Ministry of Emergency Situation of Russia, St. Petersburg, Russia*

*e-mail: mikhail-v-vasin@yandex.ru

Received October 7, 2019

Revised October 7, 2019

Accepted October 7, 2019

Potential mechanisms of radioprotective effect of radiomodulators as agents of biological protection against oxidative stress in the conditions of acute and chronic irradiation at high- and low-dose-rate ionizing radiation are considered. Interfering in lipid peroxidation of cell membranes radiomodulators as natural antioxidants reduce radiation toxemia. Radioprotective and radiomitigative properties of natural antioxidants are limited in terms of dose reduction factor of 1.15–1.2. Dose-effect interrelation of antioxidants has dome-shaped character, and under certain conditions they can be pro-oxidants. Through this mechanism they are also capable to reduce acute toxicity of medicines and poisons. Long low-intensive radiation at more than 100 mZv/year causes development of oxidative stress with activation of mechanisms of antioxidant protection at its further exhaustion with decrease of ascorbic acid content in tissues and endogenous reduced thiols. In this case use of natural antioxidants allows to reduce manifestations of oxidative stress as means of substrate therapy, compensating thereby a lack of vitamins in the conditions of intensive their consumption. At the same time exogenous purine nucleoside delivering favors synthesis of DNA and RNA in the course of their post-radiation reparation. In the condition of oxidative stress, the basis of adaptation shifts of antioxidant system eventually consists in activation of nuclear factor of Nrf2 and NAD-dependent histone deacetylases sirtuins. Through the mechanism of hormesis plant polyphenols, coumarins, purine nucleosides and melatonin are capable to modulate nuclear factor Nrf2 and sirtuins activity and reduce the remote consequences of chronic radiation exposure such as human lifespan reduction by delay of development of atherosclerosis, cardiovascular and neurodegenerative diseases, metabolic syndrome, diabetes and risk of carcinogenesis.

Keywords: radiomodulators, radiation oxidative stress, radiation toxemia, natural antioxidants, ascorbic acid, plant polyphenols, xenohormesis