

М.В. Васин¹, Л.А. Ильин², И.Б. Ушаков²

ФЕНОМЕН ПРОТИВОЛУЧЕВОЙ ЗАЩИТЫ ИНДРАЛИНОМ КРУПНЫХ ЖИВОТНЫХ (СОБАК) И ЕГО ЭКСТАПОЛЯЦИЯ НА ЧЕЛОВЕКА

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва²Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: М.В. Васин, e-mail: mikhail-v-vasin@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Испытание эффективности радиопротекторов на крупных животных является важным этапом внедрения лекарственных средств в медицинскую практику. Проведены уникальные по своим масштабам в мировой практике, всесторонние исследования радиопротектора экстренного действия препарата Б-190 (индралина) в опытах на собаках. Установлена его высокая противолучевая эффективность при гамма-, гамма-нейтронном и протонном (высоких энергий) облучении. При гамма-облучении фактор уменьшения дозы (ФУД) индралина при оптимальной дозе 30 мг/кг на собаках был равен 3 – результат который не был зарегистрирован на крупных животных ни по одному из известных радиопротекторов. Важно, что при неравномерном облучении (экранирование живота, головы или таза) защитный эффект индралина удваивается. Препарат активен также при пероральном применении. Проведен анализ экстраполяции экспериментальных данных по противолучевым свойствам индралина с крупных животных (собак) на человека по изменению активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в лимфоцитах периферической крови. Активация СДГ при стресс-реакции на острую гипоксию, в том числе, под воздействием индралина связана с выбросом адреналина и норадреналина. Катехоламины реализуют свое действие через бета-адренорецепторы на лимфоцитах. Установлена тесная корреляционная связь между дозой и противолучевым эффектом индралина и ростом активности СДГ лимфоцитов ($r = 0,99$ $p < 0,01$). Экстраполяция ожидаемого противолучевого эффекта индралина на человека проводили по формуле: $\text{ФУД} = 0,3988e^{0,009181x}$ [$r = 0,995$ (0,78–0,9999), $p < 0,01$], где x – активность СДГ. ФУД индралина (100 мг в/м) для человека составил 1,6, при его пероральном применении в дозе 450 мг – 1,3.

Ключевые слова: гамма-, гамма-нейтронное, протонное облучение, индралин, собаки, ФУД, СДГ, экстраполяция

Для цитирования: Васин М.В., Ильин Л.А., Ушаков И.Б. Феномен противолучевой защиты индралином крупных животных (собак) и его экстраполяция на человека // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 3. С. 5–12. DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-5-12

DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-3-5-12

M.V. Vasin¹, L.A. Ilyin², I.B. Ushakov²

The Phenomenon of Radiation Protection of Large Animals (Dogs) with Indralin and its Extrapolation to Humans

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia²A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: M.V. Vasin, e-mail: mikhail-v-vasin@yandex.ru

CONTENT

Testing the effectiveness of radioprotectors in large animals is an important stage in the introduction of drugs into the practice of medicine. Unique in scale and world practice, comprehensive studies of the radioprotector of emergency action of the drug B-190 (indralin) in experiments on dogs were carried out. Its high radioprotective efficiency was established with gamma, gamma-neutron and proton high energy irradiation. Under gamma irradiation of dogs indralin at an optimal dose of 30 mg/kg had DRF equal 3, the result of which was not recorded in large animals by any of known radioprotectors. It is important that under non-uniform radiation (shielding of abdomen, head or pelvis), protective effect of indralin doubles. The drug is also active in peroral use. Analysis of extrapolation of experimental data on radioprotective properties of indralin from large animals (dogs) to humans on measurement of succinate dehydrogenase (SDH) activity in lymphocytes of peripheral blood is carried out. Activation of SDH during stress response to acute hypoxia, including under the influence of indralin, is associated with the release of adrenaline and noradrenaline. Catecholamines realize their effect through beta-adrenoceptors on lymphocytes. A close correlation was established between the dose and radioprotective effect of indralin and the growth of SDH lymphocyte activity ($r = 0,99$ $p < 0,01$). Extrapolation of expected radioprotective effect of indralin per person was carried out according to the formula: $\text{DRF} = 0,3988e^{0,009181x}$ [$r = 0,995$ (0,78–0,9999) $p < 0,01$], where x is the activity of SDH. DRF of indralin (100 mg intramuscularly) for humans was 1.6. When orally administered indralin at a dose of 450 mg DRF was 1.3.

Keywords: gamma-, gamma-neutron-, proton radiation, indralin, dogs, DRF, SDH, extrapolation

For citation: Vasin MV, Ilyin LA, Ushakov IB. The Phenomenon of Radiation Protection of Large Animals (Dogs) with Indralin and its Extrapolation to Humans. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(3):5–12. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-5-12

Введение

Испытания эффективности радиопротекторов на крупных животных является важным этапом внедрения лекарственных средств в медицинскую практику. Это необходимо, прежде всего, для более адекватной экстраполяции экспериментальных данных на человека. Экстраполяция данных по противолучевым свойствам радиопротекторов является весьма непростой и ответственной научной задачей, поскольку по ней проводится в основном расчет эффективности средств защиты от поражающего действия ионизирующей радиации, в том числе, для конкретных аварийных ситуаций [1, 2]. Это имеет прямое отношение к отечественному радиопротектору экстренного действия препарату Б-190, входящему в состав ряда аптечек для персонала атомной энергетики и силовых ведомств России.

В отношении экстраполяции экспериментальных данных на человека по препарату Б-190 были представлены расчеты в ранее изданной монографии [3]. Тем не менее, этот вопрос вновь и вновь поднимается на научных форумах, предполагая дальнейшее теоретическое обоснование применяемых инструментальных для точного прогнозирования практических результатов научных изысканий в этой области знаний. Дело в том, клинические испытания радиопротекторов в практике лучевой терапии онкологических больных при фракционированном локальном облучении опухолей дают неточный, как правило, заниженный результат потенциальных противолучевых свойств препарата.

Противолучевые свойства индралина на собаках

Первые исследования на крупных животных (собаках и обезьянах) показали, что известные в 1950–60 гг. радиопротекторы из ряда аминотиолов и тионизирующая – цистамин, цистеамин, АЭТ [4–10], и производное серотонина мексамин [11–15] обладают противолучевыми свойствами, однако выявленная активность препаратов была более скромной по сравнению с результатами, наблюдаемыми на мелких лабораторных животных и, как правило, не превышала 50 % для серосодержащих соединений и 20–30 % для мексамина. В 1970-е годы поиск новых эффективных радиопротекторов завершился открытием наиболее активных к настоящему времени противолучевых соединений, которые в опытах на крупных животных (собаки, обезьяны) обладали 100 %-ным радиозащитным действием при облучении в дозах, близких к LD_{100} . Это относится, прежде всего, к препарату амифостин (WR-2721), который был разработан в Научно-исследовательском институте им. Уолтера Рида (Walter Reed Army Institute of Research, Washington, США) и представляет собой 3-аминопропил-2-аминоэтилтиофосфат [16–22]. Амифостин обладает выраженными противолучевыми свойствами на собаках и обезьянах при парентеральном введении, но не защищает крупных животных при пероральном применении [23–25].

Общей чертой у изученных радиопротекторов было сокращение ширины защитного действия при переходе от мелких к крупным животным [26, 27] (табл. 1). Это связано, прежде всего, с механизмом реализации противолучевых свойств радиопротекторов, в основе которого лежит частичная нейтрализация кислородного эффекта как радиобиологического феномена, в том числе, за счет их гипоксического фармакологического эффекта. Проведенное нами сравнительное исследование противолучевых свойств гипоксической гипоксии в опытах на мышцах, крысах и собаках позволило установить, что снижение эффективности гипоксии в данном ряду от

мышей к собакам связано со снижением интенсивности потребления кислорода при увеличении массы животного, сопряженным со снижением отношения площади поверхности животного, как главного источника теплоотдачи организма в окружающую среду, к его массе (табл. 2) [28, 29]. Исходный уровень потребления кислорода животным и человеком предопределяет степень развития тканевой гипоксии при проявлении в организме гипоксической или циркуляторной гипоксии. Более низкий исходный уровень потребления кислорода, например, при гипотермии, предоставляет большие возможности для адаптивных процессов в клетке к воздействию острой гипоксии [30]. Этим объясняется снижение противолучевых свойств гипоксической гипоксии и мексамина на крупных животных и их потенциально низкая эффективность как средств защиты у человека.

Таблица 1

Токсичность и терапевтический индекс $[LD_{50}/ED_{50}]$ аминотиолов, мексамина и индралина при парентеральном применении [26, 27]
Toxicity and therapeutic index $[LD_{50}/ED_{50}]$ of aminothiols, mexamine and indralin in parenteral use [26, 27]

Препарат	Мыши		Крысы		Собаки	
	LD_{50}	LD_{50}/ED_{50}	LD_{50}	LD_{50}/ED_{50}	LD_{50}	LD_{50}/ED_{50}
Цистамин	400	4	135	1,5	73,3	1,5
МПА	850	4	400	2	125	1,4
АЭТ	470	5	322	3	100	1,6
Цистафос	950	6	260	4	–	–
Амифостин	525	9	360	5	321	4
Мексамин	262	54	135	6	–	–
Индралин	519	24	1039	17	187	31

Таблица 2

ФУД газовой гипоксической смеси (ГГС) в опытах на мышцах и крысах [25]
Hypoxic gas mixture DRF in mice and rats [25]

Группы	Содержание кислорода в ГГС, %					
	15	12	10	8	7	5
Мыши	1,11	1,20	1,31	1,42	1,55	–
Крысы	1,03	1,08	1,16	1,29	1,42	1,71

Исключением из перечисленных наблюдений является защита препаратом Б-190 (индралин), при которой отмечена обратная ситуация: большая эффективность и большая широта действия на крупных животных, чем на мышцах и крысах [26, 27]. В табл. 3 представлены уникальные данные, полученные Г.А. Черновым с сотр., о противолучевых свойствах индралина в опытах на собаках при сверхсмертельных дозах гамма-облучения при мощности 2,7–3,0 Гр/мин (табл. 3) [3]. При внутримышечном применении индралина в дозе 30 мг/кг ФУД препарата достигает максимальное теоретически возможное значение, равное 3. Это следует из расчетной зависимости доза–эффект индралина на собаках, представленной на рис. 1 и описываемой экспоненциальным уравнением: $Y = 3,244 (1 - e^{-0,08259x})$ при $R^2 = 0,96$, $S_y = 0,34$, где Y – ФУД, x – доза индралина, мг/кг.

Расчет ФУД был произведен по дозовым зависимостям эффекта препарата при гамма-облучении собак в дозе 3,8 ($LD_{90/45}$) и 4,0 Гр ($LD_{100/45}$), описываемыми полиномами: $Y = 3,34x^2 + 0,77x + 1,04$ (3,8 Гр) и $Y = 0,56x^2 + 4,75x - 12,15$ (4 Гр) (рис. 2) [3], при учете, что LD_{50} гамма-облучения для собак по литературным данным соответствует 2,6–2,7 Гр [32–34]. При оптимальной дозе 30 мг/кг индралин сохраняет высокие противолучевые свойства при повторном трехкратном гамма-облучении в 4 Гр (суммарная доза 12 Гр) с интервалом через 2 мес (табл. 4) [32].

Таблица 3

Противолучевая эффективность индралина (в/м) в опытах на собаках при смертельных дозах гамма-облучения
Radioprotective efficacy of indralin (IM) in dog experiments at lethal doses of gamma-radiation [3]

Группа	Доза облучения, Гр	Доза индралина, мг/кг	Количество животных	Выживаемость %
Контроль	4,0	—	10	0
Индралин	4,0	10	62	90,3
	6,0	10	10	60,0
	6,0	30	10	100,0
	7,0	30	10	100,0
	8,0	30	20	55,0

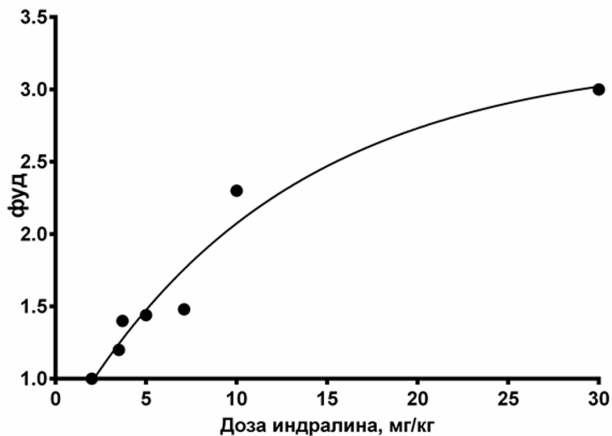


Рис. 1. ФУД индралина при его внутримышечном введении собакам в зависимости от дозы препарата при гамма-облучении (2,7–3,0 Гр/мин)

Fig. 1. DRF of indralin (im) in dogs depending on the dose of the drug at gamma-irradiation (2,7–3,0 Gy/min)

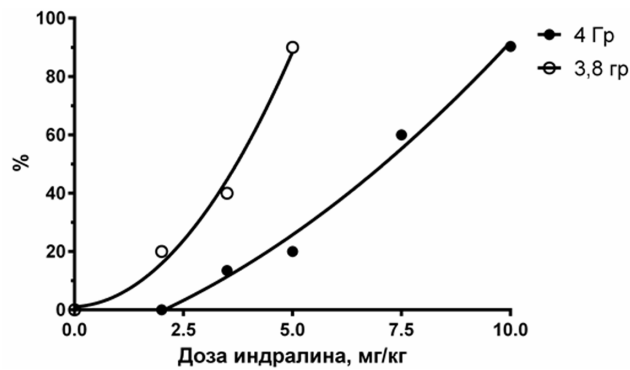


Рис. 2. Зависимость доза-эффект противолучевых свойств индралина при его внутримышечном введении собакам при гамма-облучении в дозе 3,8 и 4,0 Гр (2,7–3,0 Гр/мин)

Fig. 2. Dose-response relationship of radioprotective properties of indralin (im) in dogs with gamma irradiation at a dose of 3.8 and 4.0 Gy (2,7–3,0 Gy/min)

Таблица 4

Радиозащитная эффективность индралина (30 мг/кг, в/б) при повторном гамма-облучении
Radioprotective efficacy of indralin (30 mg/kg, iv) at repeated gamma-exposure of dogs at a dose of 4 Gy [33]

Кратность облучения	Суммарная доза, Гр	Количество собак	Выживаемость, %
Контроль	4,0	10	0
1-кратное	4,0	15	100*
2-кратное	8,0	15	93,3*
3-кратное	12,0	10	70*

Примечание: * $p < 0,05$

Индралин также обладает выраженными противолучевыми свойствами при гамма-нейтронном и протонном

облучении собак (табл. 5 и 6) [3, 36]. ФУД индралина в дозе 20 мг/кг при гамма-нейтронном облучении собак был близок к 2,2–2,6, что соответствует эффекту препарата при дозе 10 мг/кг при гамма-облучении. При протонном облучении собак ФУД индралина в дозе 10–20 мг/кг был равен 1,5–1,7. По всей вероятности, он был ниже при корпускулярном облучении примерно в 1,5 раза.

При пероральном введении собакам индралина в дозе 20–30 мг/кг ФУД препарата достигает 1,35–1,5, т.е. в этих условиях его эффект снижается в 2 раза по сравнению с парентеральным введением данных доз радиопротектора (табл. 7) [3]. Доза 25 мг/кг при пероральном применении индралина соответствует по эффекту препарата в дозе 4 мг/кг при его внутримышечном введении, что соответствует ФУД = 1,35. При пероральном применении продолжительность действия индралина увеличивается в 2 раза (с 30 мин до 1 ч) [3]. Более низкая эффективность индралина при пероральном применении связана с его более низкой достигаемой концентрацией в крови и тканях из-за более медленного его поступления в кровь по сравнению с парентеральным введением [35]. В случае неравномерного облучения (при частичном экранировании области живота, головы или таза собак) противолучевые свойства индралина увеличиваются в 2 раза (ФУД = 4,7 при дозе препарата 10 мг/кг) (табл. 6 и 8) [3, 36].

Таблица 5

Противолучевые свойства индралина (20 мг/кг, в/м) в условиях смешанного гамма-нейтронного облучения
Radioprotective properties of indralin (20 mg/kg, im) at mixed gamma-neutronal irradiation [3]

Группа	Доза, Гр	Количество собак	Выживаемость, %	СПЖ, сутки
Контроль	3,35	8	12,5	15,3
Индралин		6	83,3	11,0
Контроль	3,45–3,6	12	0	12,8
Индралин		12	58,3	15,0
Контроль	3,66–3,75	12	0	10,4
Индралин		12	75,0	14,3
Контроль	3,90–4,05	6	0	9,3
Индралин		11	54,5	12,0
Контроль	4,25–4,35	4	0	10,5
Индралин		12	8,3	10,4

Таблица 6

Противолучевые свойства индралина при внутримышечном введении в зависимости от дозы препарата при комбинированном применении с экранированием области таза в условиях облучения протонами с энергией 240 МэВ [32]

Radioprotective properties of indralin (im) depending on the dose of the drug when combined use with shielding of the pelvis under conditions of radiation with protons with energy of 240 MeV [32]

Группа	Доза, Гр	Доза индралина, мг/кг	Количество собак	Выживаемость, %	СПЖ, сутки
Контроль	4,0	—	23	0	13,4 ± 0,38
Индралин	4,0	10	8	50,0*	14,7 ± 3,0
		20	11	63,6*	17,0 ± 2,0
		40	9	66,7*	16,0 ± 1,26
		10	7	0	13,3 ± 0,49
		20	6	33,4*	12,2 ± 0,86
Экранирование области таза (за экраном 2,5 Гр)	4,0	—	16	12,5	15,4 ± 0,65*
		—	9	0	13,5 ± 0,36
Индралин + экран	4,0	40	4	100*	—
		10	11	54,5*	14,6 ± 1,05
		20	12	66,6*	15,2 ± 1,96

Примечание: * $p < 0,05$

Таблица 7

Противолучевые свойства индралина при пероральном введении в зависимости от дозы препарата до гамма-облучения (3,65 Гр) [3]

Группа	Доза препарата, мг/кг	Время введения до облучения, мин	Количество собак	Выживаемость, %
Контроль	–	–	35	5,7
	15	15	10	0
Индралин	20	15	46	47,8
	30	15	48	72,9

Таблица 8

Противолучевые свойства индралина (10 мг/кг, в/м) при комбинированном применении с экранированием области головы и живота в условиях облучения импульсным потоком электронов с энергией 8 МэВ

Radioprotective properties of indralin (10 mg/kg, im) in combined application with shielding of the head and abdomen under the conditions of irradiation with an electron stream with an energy of 8 MeV [3]

Группы	Количество собак	Доза, Гр	Доза за экраном		Выживаемость, %	СПЖ, сут
			голова	живот		
Контроль	7	9–11	–	–	0	5,2
Экранирование (Э)	6	9–11	2,7	3,2	0	15
Индралин + Э	16	9–11	2,6	3,3	75,0	16
	15	12–13	3,2	4,1	60,0	6,3

Экстраполяция экспериментальных данных по противолучевым свойствам индралина с животных на человека на основе изменения активности сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах периферической крови

Ранее предлагалось оценивать переносимость острой гипоксии различного генеза, в том числе, под действием радиопротекторов по повышению активности сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах крови [3, 31, 37–39]. Активность СДГ определяли гистохимически по методу [40]. На рис. 3 представлена дозовая зависимость роста активности СДГ в крови под воздействием индралина у человека, собак и мышей. По данным [41], кривая графика выходит на плато на уровне 175 %. В настоящее время данный метод усовершенствован, что позволяет фиксировать более высокие уровни изменения фермента [42].

Какова природа данного эффекта? Митохондриальный комплекс СДГ имеет двойную функцию, катализируя окисление сукцината до фумарата в цикле Кребса и участвуя в окислительном фосфорилировании дыхательной цепи. Важным адаптивным свойством СДГ является способность фермента поддерживать тканевое дыхание при блокаде комплекса I дыхательной цепи в условиях острой гипоксии [43, 44]. Это позволяет СДГ контролировать генерацию активных форм кислорода (АФК) [45]. Существует обратная взаимосвязь между симпатической и парасимпатической нервной системой по активации СДГ и альфа-кетоглутаратдегидрогеназы [46]. Ранее было установлено, что адреналин и норадреналин повышают активность СДГ [47, 48]. Это действие осуществляется через бета-адренорецепторы [49], которые есть на лимфоцитах [50]. Выявлен колебательный процесс в изменении активности СДГ, индуцированный адреналином, положительно коррелирующий с повышением в крови концентрации цАМФ и отрицательно с повышением концентрации цГМФ [51]. Это свидетельствует о непрерывном взаимодействии по механизму обратной связи между адренергической и холинергиче-

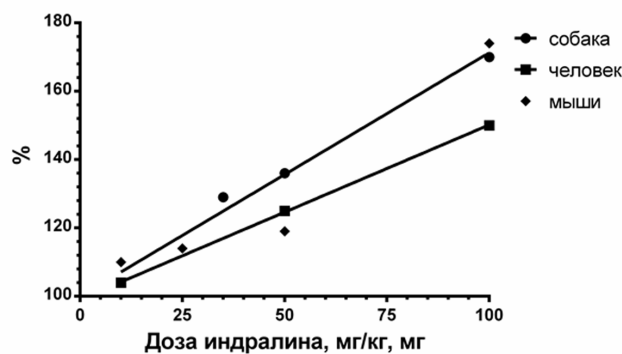


Рис. 3. Зависимость доза-эффект индралина при его внутримышечном введении собакам по изменению активности СДГ лимфоцитов крови

Примечание: доза в мг для человека и собаки массой 10 кг, доза в мг/кг для мышей

Fig. 3. Dose-response relationship of indralin (im) on changes in blood lymphocyte SDH activity in humans, dogs and mice

Note: dose in mg for humans and dogs weighing 10 kg, dose in mg/kg for mice

ской системами организма. Вне организма в опытах *in vitro* адреналин способен повышать активность СДГ, но без развития колебательного процесса [41, 52].

Острая гипоксия вызывает стресс-реакцию, сопровождающуюся выбросом в кровь глюкокортикоидов и катехоламинов, и рост активности СДГ под их воздействием отражает степень выраженности данной стресс-реакции и, в конечном итоге, степень переносимости острой гипоксии, в том числе, вызванной радиопротектором [31, 53]. Каков механизм данной рефлекторной реакции на тканевую острую гипоксию? В первые минуты острой тканевой гипоксии происходит генерация АФК, индуцирующих гликолиз и локальный ацидоз [54]. Первичные афферентные сенсорные нейроны воспринимают снижение pH ниже 6 через ацидочувствительные ионные каналы ASIC и TRPV1, а также через двух-поровые калиевые каналы K_{2p} , регулирующие соотношение внутри- и внеклеточного pH, с участием ряда других сенсоров гипоксии (пуриновые рецепторы и др.) [55]. Повышенный уровень катехоламинов в крови при стрессе стимулирует срочные адаптивные сдвиги в организме и поддерживает функцию жизненно важных органов в этих условиях, в том числе, за счет интенсификации тканевого дыхания и синтеза АТФ [56]. Активация СДГ в лимфоцитах под действием катехоламинов отражает данные процессы в клеточном иммунитете в условиях гипоксии [57].

На рис. 4 представлен график индикации противолучевой эффективности индралина по изменению активности СДГ лимфоцитов крови в опытах на собаках и мышах. Данная зависимость описывается экспоненциальными уравнениями:

ФУД = $0,3988e^{0,009181x}$ [$r = 0,995$ (0,78–0,9999), $p < 0,01$], где x – активность СДГ (собаки);

ФУД = $0,5168e^{0,006267x}$ [$r = 0,993$ (0,69–0,9999), $p < 0,01$], где x – активность СДГ (мыши).

Какова патогенетическая сущность данной взаимосвязи? Индралин по своим фармакологическим свойствам является прямым альфа₁(В)-адреномиметиком. Он повышает АД путем сокращения прекапилляров, увеличивает периферическое сопротивление, тем самым создавая острую циркуляторную гипоксию в радиочувствительных тканях [3, 58]. Известно, что альфа₁(В)-адреноагонисты обладают широким спектром действия:

осуществляет трофическую функцию, повышает клеточную выживаемость при окислительном стрессе путем энергетического репрограммирования во многих тканях через PPAR δ с активацией AMPK, что сопровождается усилением митохондриального окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ [59, 60]. Механизм противолучевого действия индралина напрямую связан с его воздействием на альфа $_1$ (B)-адренорецепторы [61, 62], что вызывает циркуляторную и тканевую гипоксию, а повышение активности СДГ при его применении является мерилем степени выраженности данной гипоксии. Выброс катехоламинов при стресс-реакции вносит определенный вклад в повышение радиорезистентности организма, в том числе при применении радиопротекторов [63].

Вполне естественен вопрос – может ли всплеск активности СДГ лимфоцитов крови при применении индралина быть вызван его прямым воздействием на лимфоциты через расположенные на них альфа $_1$ -адренорецепторы [64, 65]. Ранее отмечалось, что реакция СДГ на норадреналин осуществляется через бета-адренорецепторы [48, 49], на которые индралин не действует. Выявлена была также тесная связь и положительная корреляция между подъемом волны СДГ в лимфоцитах и колебаниями содержания цАМФ и отношения цАМФ/цГМФ в крови при стимуляции адреналином [51]. Известно, что активация аденилатциклазы и связанной с ней рост концентрации цАМФ осуществляется через бета-адренорецепторы из семейства Gs-протеин сцепленных рецепторов. В наших исследованиях в опытах *in vitro* индралин в среде Хенкса существенно не влиял на активность СДГ лимфоцитов человека. В концентрации 0,00015 %, что соответствует при его внутримышечном введении человеку дозы 100 мг (1,5 мг/кг), уровень СДГ в лимфоцитах повышался на 15 %. Если учесть по данным в опытах на собаках, что концентрация в крови индралина составляет только 20 % от вводимой внутримышечно дозы, то при концентрации 0,00003 % он не влияет на активность данного фермента [35]. Таким образом, представленная индикация (по росту активности СДГ лимфоцитов крови) выраженности острой гипоксии под воздействием индралина и вызванного ею противолучевого эффекта вполне оправдана [36].

Возвращаясь к данным рис. 4, можно отметить, что при оптимальных дозах индралина для собак и мышей противолучевой эффект радиопротектора на собаках был в 2 раза выше, чем в опытах на мышях при равной реакции СДГ лимфоцитов. Возможная причина этого состоит в том, что при определении ФУД препарата по тесту выживаемости у мышей неизбежно испытываются дозы, вызывающие кишечный синдром ОЛБ, при котором особенно биогенные амины и их производные мало эффективны. ФУД индралина на мышях по тесту 30 сут выживаемости 1,3 и по тесту 7 сут выживаемости 1,2 [35]. У собак, как и у человека, картина иная. Диапазон между дозой, вызывающей кишечный синдром, и абсолютно смертельной дозой при костномозговом синдроме в 1,5 раза больше, чем у мышей. По этой причине и есть больший диапазон доз проявить защиту при костномозговом синдроме.

В итоге, при реакции СДГ лимфоцитов крови у человека в виде ее подъема на 50 % при внутримышечном введении индралина (100 мг) ФУД радиопротектора составит величину 1,6. Какова эффективность таблетированной формы индралина Б-190 при дозе препарата после приема внутрь 450 мг (3 таблетки по 150 мг)? По данным опытов на собаках, при пероральном введении индралина в крови создается концентрация препарата,

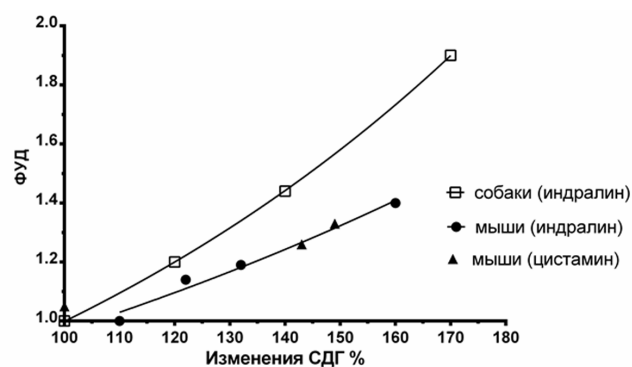


Рис. 4. Взаимосвязь противолучевого эффекта индралина с его влиянием на активность СДГ лимфоцитов крови в опытах на мышях и собаках

Fig. 4. Relationship of radioprotective effect of indralin with its effect on blood lymphocyte SDH activity in mice and dogs

составляющая 2 % от вводимой дозы, что соответствует для человека 0,000013 %. Принимая во внимание, что противолучевой эффект индралина при внутримышечном введении по расчетным данным по ФУД равен 1,6 при концентрации препарата в крови 0,00003 %, то можно ожидать при снижении содержания препарата в крови в 2 раза уменьшения его защитных свойств в 2 раза, т.е. при его применении в дозе 450 мг ФУД будет близок к величине 1,3.

Изученный показатель активность СДГ лимфоцитов крови наиболее адекватен поставленной задаче, поскольку отражает общую стресс-реакцию на острую гипоксию или цитотоксическая. Когда за основу экстраполяции берутся фармакодинамические сдвиги под действием индралина, выделяется только циркуляторная гипоксия. Это определяется показателем изменения напряжения кислорода в ткани, предельные изменения которого до 50 % сами по себе в радиобиологическом аспекте для крупных животных ничтожны, а как индикатор степени защиты человека этот параметр мало приемлем [3, 38].

Заключение

Исходя из общепринятой мировой практики скрининга новых лекарственных, в том числе противолучевых, средств, а также результатов настоящего исследования, известно, что сама по себе констатация фармакологического эффекта на крупных животных необходима, но недостаточна. Описанный феномен противолучевого эффекта индралина на собаках с ФУД = 3 уникален, поскольку подобного действия у известных противолучевых средств в мире никто не наблюдал, включая применяемый в практике онкорadiологии препарат амифостин, разработанный в США. Представленные в статье результаты получены благодаря всестороннему исследованию индралина на различных видах животных, которое позволило выявить видовые особенности в реализации его эффекта, важные для экстраполяции экспериментальных данных на человека. Особо значимы для практики фармакохимической защиты полученные сведения о высокой эффективности индралина при пероральном применении на крупных животных. В этом состоит серьезное преимущество препарата перед другими известными противолучевыми средствами. Не меньшее значение имеет установленная защитная активность индралина при корпускулярном излучении, что также отсутствует у большинства других известных протекторов. Для разрабатываемых радиопротекторов, принимая во внимание экстраординарность их

практического применения, особую значимость имеют вопросы экстраполяции полученных данных на человека. Прежде всего, важно подтверждение высокой активности препарата на крупных животных, эволюционно-физиологически более близких к человеку, чем мелкие лабораторные грызуны. Рассмотренный в работе метод экстраполяции эффекта индралина на человека по изменению активности СДГ в лимфоцитах крови интере-

сен тем, что позволяет судить о реакции организма на острую гипоксию организма различного генеза, включая цитотоксическую или тканевую гипоксию, связанную с фармакологическим воздействием. Результаты расчетов свидетельствуют о высокой противолучевой эффективности индралина у человека, равной по ФУД при парентеральном применении 1,6, а при пероральном использовании – не менее 1,3.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Ильин Л.А., Ушаков И.Б., Васин М.В. Противолучевые средства в системе радиационной защиты персонала и населения при радиационных авариях // Медицинская радиология. радиационная безопасность. 2012. Т.57, № 3. С. 26–31.
- Ушаков И.Б., Васин М.В. Лекарственные средства и природные антиоксиданты как компоненты противорадиационных контрмер в космических полетах // Медицинская радиология. радиационная безопасность. 2017. Т.62, № 4. С. 66–78.
- Ильин Л.А., Рудный Н.М., Суворов Н.Н. и др. Индралин – радиопротектор экстренного действия. Противолучевые свойства, фармакология, механизм действия, клиника. М.: Минздрав РФ, 1994. 435 с.
- Crouch B.G., Overman R.R. Chemical Protection Against X-Irradiation Death in Primates: a Preliminary Report // Science. 1957. No. 125. P. 1092–1093.
- Jacobus D.P. Protection of the Dog Against Ionizing Radiation // Fed. Proc. 1959. No. 18. P. 74.
- Jacobus D.P., Dacquist M.D. Anti-Radiation Drug Development // Military Med. 1961. No. 126. P. 698.
- Разоренова В.А. Защитное действие меркамина при экспериментальном остром лучевом поражении // Вопросы патогенеза, экспериментальной терапии и профилактики лучевой болезни. М.: Медгиз, 1960. С. 351–359.
- Разоренова В.А., Щербова Е.Н. О профилактическом применении цистеинамина и цистамина при острой лучевой болезни // Мед. радиол. 1961. Т.6, № 3. С. 266–269.
- Benson R.E., Michaelson S.M., Downs W. Toxicological and Radioprotection Studies on S-Beta-Aminoethyl Isothiouonium Bromide (AET) // Radiat. Res. 1961. V.15, № 5. P. 561–567.
- Мозжухин А.С., Рачинский Ф.Ю. Химическая профилактика радиационных поражений. М.: Атомиздат, 1964. 244 с.
- Семенов Л.Ф. Профилактика острой лучевой болезни. Л.: Медицина, 1967. 215 с.
- Жеребченко П.Г. Противолучевые свойства индолилалкиламинов. М.: Атомиздат, 1971. 200 с.
- Чернов Г.А., Трушина М.Н., Суворов Н.Н. Радиозащитная эффективность перорального применения мексамина у собак // Радиобиология. 1973. Т.13, № 3. С. 464–468.
- Трушина М.Н., Знаменский В.В., Чернов Г.А., Лемберг В.К. Радиозащитный эффект перорального применения мексамина у обезьян // Радиобиология. 1973. Т.13, № 5. С. 719–722.
- Семенов Л.Ф., Лапин Б.А., Стрелков Р.Б. и др. Сравнительное исследование противолучевой эффективности мексамина и газовой гипоксической смеси в опытах на обезьянах-резус // Вестн. АМН СССР. 1978. № 8. С. 83–88.
- Akerfeldt S., Ronnback C., Nelson A. Radioprotective Agents: Results with S-(3-amino-2-Hydroxypropyl)Phosphorothioate, Amidophosphorothioate and Owe Related Compounds // Radiat. Res. 1967. V.31, № 4. P. 850–855.
- Piper J., Stringfellow C., Elliot R., Johnston T. S-2 (Omega-aminoalkylamino)-Ethylidihydrogen Phosphorothioates and Related Compounds as Potential Antiradiation Agents // J. Med. Chem. 1969. V.12, № 2. P. 236–243.
- Piper J.R., Rose L.M., Johnson T.P. et al. S-2-Omega-Diaminoalkyl Dihydrogen Phosphorothioates as Antiradiation Agents // J. Med. Chem. 1979. V.22, № 6. P. 613–639.
- Yuhas J.M., Storer J.B. Chemoprotection Against Threemodes of Radiation Death in the Mice // Int. J. Radiat. Biol. 1969. V.15, № 3. P. 233–237.
- Yuhas J.M. Biological Factors Affecting the Radioprotective Efficiency of S-2-(3-Aminopropylamino) Ethylphosphorothioic Acid (WR-2721) LD_{50/30} Doses // Radiat. Res. 1970. V.44, № 3. P. 621–628.
- Yuhas J.M. Biological Factors Affecting the Radioprotective Efficiency of S-2-(3-Aminopropylamino) Ethylphosphorothioic Acid (WR-2721) LD_{50/7} Doses // Radiat. Res. 1971. V.47, № 2. P. 226–229.
- Yuhas J.M., Proctor J.O., Smith L.H. Some Pharmacologic Effects of WR-2721: Their Role in Toxicity and Radioprotection // Radiat. Res. 1973. V.54, № 2. P. 222–233.
- Lu Z. Optimization of Amifostine Administration for Radioprotection. Doctor's thesis (Ph.). University of Michigan, 2007, 143 p.
- Wagner M., Sedlmeier H., Metzger E. et al. Untersuchungen zu Toxizität und Strahlenschutz Effect der Chemischen Strahlenschutzsubstanz WR-2721 bei Beagle-Hunden. Teil II: Strahlenschutzeffekt des WR-2721 // Strahlentherapie 1980. No. 156. P. 655–662.
- Stork E.J., Melville G.S.J., Gass A.E. S-2-(3-Aminopropylamino) Ethylphosphorothioic Acid Hydrate as a Radioprotectant in Rodents and Primates. SAM-TR-68-120. Tech Rep SAM, 1968.
- Васин М.В., Чернов Г.А., Антипов В.В. Широта радиозащитного действия индралина в сравнительных исследованиях на различных видах животных // Радиационная биология. Радиозэкология. 1997. Т.37, № 6. С. 896–904.
- Vasin M.V., Ushakov I.B. Comparative Efficiency and the Window of Radioprotection for Adrenergic and Serotonergic Agents and Aminothiols in Experiments with Small and Large Animals // J. Radiat. Res. 2015. V.56, № 1. P. 1–10. <https://doi.org/10.1093/jrr/rtr0087>
- Васин М.В. Противолучевые лекарственные средства. М.: Книга-Меуар, 2020. 239 с.
- Васин М.В. Сравнительная характеристика модификации радиочувствительности мышей и крыс гипоксической гипоксией // Радиобиология. 1986. Т.26, № 4. С. 563–565.
- Антипов В.В., Васин М.В., Гайдамакин А.Н. Видовые особенности реагирования СДГ лимфоцитов у животных на острую гипоксическую гипоксию и ее связь с радиорезистентностью организма // Космическая биология и авиакосмическая медицина. 1989. Т.23, № 2. С. 63–66.
- Овакимов В.Г., Ярмоненко С.П. Модификация противолучевого эффекта гипоксической гипоксии при искусственной гибернации организма // Радиобиология. 1975. Т.15, № 1. С. 69–73.
- Norris W.P., Fritz T.E., Rehfeld C.E., Poole G.M. Response of Beagle Dog to Cobalt-60 Gamma-radiation. Determination of the LD50 and Description of Associated Changes // Radiat. Res. 1968. No. 35. P.681–708.
- MacVittie T.J., Monroy R., Vigmeulle R.M. et al. The Relative Biological Effectiveness of Fission-Neutron-Gamma Radiation on Hematopoietic Syndrome in the Canine: Effect of Therapy on Survival // Radiat. Res. 1991. V.128, No. 1. P. S29–S36.
- MacVittie T.J., Jackson W. Acute Radiation-Induced GI-ARS and H-ARS in a Canine Model of Mixed Neutron/Gamma Relative to Reference Co-60 Gamma Radiation: A Retrospective Study // Health Phys. 2020. V.119, No. 3. P. 351–357. doi: 10.1097/HP.0000000000001215.
- Васин М.В. Поиск и исследование новых эффективных средств фармакохимической защиты организма от поражающего действия ионизирующего излучения в ряду индолилалкиламинов: Дис. ... д-ра мед. наук. М.: ГНИИИ АиКМ МО, 1977. 510 с.
- Шашков В.С., Ефимов В.И., Васин М.В. и др. Индралин как новый эффективный радиопротектор при воздействии протонов высоких энергий // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2010. Т.44, № 1. С. 15–20.
- Васин М.В., Ушаков И.Б., Королева Л.В., Антипов В.В. Роль клеточной гипоксии в противолучевом эффекте радиопротекторов // Радиационная биология. 1999. Т.39, № 2–3. С. 238–248.
- Васин М.В., Ушаков И.Б. Активация комплекса II дыхательной цепи во время острой гипоксии как индикатор ее переносимости // Биофизика. 2018. Т.63, № 2. С. 329–333.
- Васин М.В. Препарат Б-190 (индралин) в свете истории формирования представлений о механизме действия радиопротекторов // Радиационная биология. 2020. Т.60, № 4. С. 378–395.
- Нарциссов Р.П. Применение *n*-нитротетразолия фиолетового для количественной цитохимии дегидрогеназ лимфоцитов человека // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1969. Т.56, № 5. С. 85–92.
- Королева Л.В. Радиочувствительность организма и противолучевая эффективность радиопротекторов в условиях сочетанного воздействия ионизирующего излучения и нормобарической гипероксии. Дис. ... канд. мед. наук. М.: ГНИИИ АиКМ МО, 1990. 134 с.
- Kondrashova M., Zakharchenko M., Khunderyakova N. Preservation of the in Vivo State of Mitochondrial Network for ex Vivo Physiological Study of Mitochondria // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2009. V.41, № 10. P. 2036–2050. doi: 10.1016/j.biocel.2009.04.020.
- Кондрашова М.Н., Маевский Е.И., Бабаян Г.В. и др. Адаптация к гипоксии посредством переключения метаболизма на превращения янтарной кислоты // Митохондрии. Биохимия и ультраструктура. Пушнина: Наука, 1973. С. 112–129.
- Dhingra R., Kirshenbaum L.A. Succinate Dehydrogenase/Complex II Activity Obligatorily Links Mitochondrial Reserve Respiratory Capacity to Cell Survival in Cardiac Myocytes // Cell. Death Dis. 2015. V.6, № 10. P. e1956. doi: 10.1038/cddis.2015.310.
- Rustin P., Munnich A., Rötig A. Succinate Dehydrogenase and Human Diseases: New Insights into a Well-Known Enzyme // Europ. J. Hum. Genet. 2002. V.10, No. 5. P. 289–291. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200793.
- Kondrashova M., Zakharchenko M., Zakharchenko A., et al. Study of Succinate Dehydrogenase and α -Ketoglutarate Dehydrogenase in Mitochondria Inside Glass-Adhered Lymphocytes under Physiological Conditions – the Two Dehydrogenases as Counterparts of Adrenaline and Acetylcholine

- Regulation // Dehydrogenases / Ed. Canuto R.A. InTech, 2012. P. 235-264. doi: 10.5772/50059. <https://www.intechopen.com/chapters/40939>.
47. Ветренко Л.М. Действие некоторых нейромедиаторов на активность сукцинатдегидрогеназы // Биохимия. 1973. Т.38, № 1. С. 22-27.
 48. Sivaramakrishnan S., Panini S.R., Ramasarma T. // Indian J. Biochem. Biophys. 1983. V.20, № 1. P. 23-28.
 49. Sivaramakrishnan S., Ramasarma T. Noradrenaline Stimulates Succinate Dehydrogenase Through Beta-Adrenergic Receptors // Indian J. Biochem. Biophys. 1983. V.20, № 1. P. 16-22.
 50. Sanders V.M. The Beta2-Adrenergic Receptor on T and B Lymphocytes: Do We Understand it Yet? // Brain Behav. Immun. 2012. V.26, № 2. P. 195-200. doi: 10.1016/j.bbi.2011.08.001.
 51. Васин М.В., Петрова Т.В., Королева Л.В. Влияние адреналина на циклические нуклеотиды и активность сукцинатдегидрогеназы // Физиолог. журнал СССР им. И.М. Сеченова. 1991. Т.77, № 4. С. 106-108.
 52. Васин М.В., Ушаков И.Б., Королева Л.В. и др. Реакция сукцинатоксидазной системы митохондрий лимфоцитов крови человека на адреналин in vitro у здоровых и больных нейрососудистой дистонией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2002. Т.134, № 4. С. 393-396.
 53. Васин М.В., Ушаков И.Б. Активация комплекса II дыхательной цепи во время острой гипоксии как индикатор ее переносимости // Биофизика. 2018. Т.63, № 2. С. 329-333.
 54. Hernansanz-Agustín P., Enriquez J.A. Generation of Reactive Oxygen Species by Mitochondria // Antioxidants. 2021. V.10, № 3. P. 415. doi: 10.3390/antiox10030415.
 55. Holzer P. Acid-Sensitive Ion Channels and Receptors // Handb. Exp. Pharmacol. 2009. No. 194. P. 283-332. doi: 10.1007/978-3-540-79090-7_9.
 56. Picard M., McEwen B.S., Epel E.S., Sandi C. An Energetic View of Stress: Focus on Mitochondria // Front. Neuroendocrinol. 2018. No. 49. P. 72-85. doi: 10.1016/j.yfme.2018.01.001.
 57. Sharma D., Farrar J.D. Adrenergic Regulation of Immune Cell Function and Inflammation // Seminars Immunopathol. 2020. No. 42. P. 709-717.
 58. Васин М.В., Чернов Г.А., Королева Л.В. и др. К механизму противолучевого действия индралина // Радиация. Радиоэкология. 1996. Т.36, № 1. С. 36-46.
 59. Васин М.В., Ушаков И.Б., Семенова Л.А., Ковтун В.Ю. К фармакологическому анализу противолучевого действия индралина // Радиация. Биология. Радиоэкология. 2001. Т.41, № 3. С. 307-309.
 60. Васин М.В., Ганьшина Т.С., Мирзоян Р.С. и др. Митигирующий эффект нитратов (монизола) на фармакодинамические сдвиги в сердечно-сосудистой системе под действием радиопротектора индралина // Бюлл. экпер. биол. мед. 2018. Т.165, № 3. С. 340-343.
 61. Lee Y.-J., Kim H.S., Seo H.S., et al. Stimulation of Alpha-Adrenergic Receptor Ameliorates Cellular Functions of Multiorgans Beyond Vasomotion Through PPAR δ // PPAR Res. 2020. No. 2020. P. 3785137. doi:10.1155/2020/3785137.
 62. O'Connell T.D., Jensen B.C., Baker A.J., Simpson P.C. Cardiac Alpha1-Adrenergic Receptors: Novel Aspects of Expression, Signaling Mechanisms, Physiologic Function, and Clinical Importance // Pharmacol. Rev. 2013. V.66, № 1. P. 308-333. doi: 10.1124/pr.112.007203.
 63. Васин М.В., Ушаков И.Б., Антипов В.В. Потенциальная роль реакции катехоламинов на острую гипоксию в модификации противолучевого действия радиопротекторов // Бюлл. экперим. биол. мед. 2015. Т.159, № 5. С. 549-552.
 64. Ricci A., Bronzetti E., Conterno A. et al. α -Adrenergic Receptor Subtypes in Human Peripheral Blood Lymphocytes // Hypertension. 1999. V.33, № 2. P. 708-712.
 65. Bao J.-Y., Huang Y., Wang F. et al. Expression of α -AR subtypes in T-lymphocytes and role of the α -ARs in mediating modulation of T-cell function // Neuroimmunomodul. 2007. No. 14. P. 344-353.

REFERENCES

1. Ilin L.A., Ushakov I.B., Vasin M.V. Radioprotective Drugs in the System of Radiation Protection of Exposed Radiation Workers and Population in the Case of Radiation Accidents // *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2012;57;3:26-31. (In Russian).
2. Ushakov I.B., Vasin M.V. The Drugs and Natural Antioxidants as the Components of Anti-Radiation Countermeasures During Space Flights. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2017;62;4:66-78. (In Russian).
3. Ilin L.A., Rudnyy N.M., Suvorov N.N. Indralin is an Emergency Radioprotector. *Protivoluchevyye Svoystva, Farmakologiya, Mekhanizm Deystviya, Klinika* = Anti-Radiation Properties, Pharmacology, Mechanism of Action, Clinic. Moscow, Minzdrav RF Publ., 1994. 435 p. (In Russian).
4. Crouch B.G., Overman R.R. Chemical Protection Against X-Irradiation Death in Primates: a Preliminary Report. *Science*. 1957;125:1092-1093.
5. Jacobus D.P. Protection of the Dog Against Ionizing Radiation. *Fed. Proc.* 1959;18:74.
6. Jacobus D.P., Dacquist M.D. Anti-Radiation Drug Development. *Military Med.* 1961;126:698.
7. Razorenova V.A. Protective Action of Mercamine in Experimental Acute Radiation Injury. *Voprosy Patogeneza, Eksperimental'noy Terapii i Profilaktiki Luchevoj Bolezni* = Issues of Pathogenesis, Experimental Therapy and Prevention of Radiation Sickness. Moscow, Medgiz Publ., 1960. P. 351-359. (In Russian).
8. Razorenova V.A., Shcherbova Ye.N. On the Prophylactic Use of Cysteamine and Cystamine in Acute Radiation Sickness. *Meditsinskaya Radiologiya* = Medical Radiology. 1961;6;3:266-269. (In Russian).
9. Benson R.E., Michaelson S.M., Downs W. Toxicological and Radioprotection Studies on S-Beta-Aminoethyl Isothiouonium Bromide (AET). *Radiat. Res.* 1961;15;5:561-567.
10. Mozzhukhin A.S., Rachinskiy F.Yu. *Khimicheskaya Profilaktika Radiatsionnykh Porazheniy* = Chemical Prophylaxis of Radiation Injuries. Moscow, Atomizdat Publ., 1964. 244 p. (In Russian).
11. Semenov L.F. *Profilaktika Ostroy Luchevoj Bolezni* = Prevention of Acute Radiation Sickness. Leningrad, Meditsina, 1967. 215 p. (In Russian).
12. Zhrebchenko P.G. *Protivoluchevyye Svoystva Indolilalkilaminov* = Antiradiation Properties of Indolylalkylamines. Moscow, Atomizdat Publ., 1971. 200 p. (In Russian).
13. Chernov G.A., Trushina M.N., Suvorov N.N. Radioprotective Efficacy of Oral Mexamine in Dogs *Radiobiologiya*. 1973;13;3:464-468. (In Russian).
14. Trushina M.N., Znamenskiy V.V., Chernov G.A., Lemberg V.K. Radioprotective Effect of Oral Mexamine in Monkeys. *Radiobiologiya*. 1973;13;5:719-722. (In Russian).
15. Semenov L.F., Lapin B.A., Strelkov R.B., et al. Comparative Study of the Anti-Radiation Efficacy of Mexamine and Gaseous Hypoxic Mixture in Experiments on Rhesus Monkeys. *Vestnik AMN SSSR*. 1978;8:83-88. (In Russian).
16. Akerfeldt S., Ronnback C., Nelson A. Radioprotective Agents: Results with S-(3-amino-2-Hydroxypropyl) Phosphorothioate, Amidophosphorothioate and Owe Related Compounds. *Radiat. Res.* 1967;31;4:850-855.
17. Piper J., Stringfellow C., Elliot R., Johnston T. S-2(Omegaminoalkylamino)-Ethylidihydrogen Phosphorothioates and Related Compounds as Potential Antiradiation Agents. *J. Med. Chem.* 1969;12;2:236-243.
18. Piper J.R., Rose L.M., Johnson T.P. et al. S-2-Omega-Diaminoalkyl Dihydrogen Phosphorothioates as Antiradiation Agents. *J. Med. Chem.* 1979;22;6:613-639.
19. Yuhas J.M., Storer J.B. Chemoprotection Against Threemodes of Radiation Death in the Mice. *Int. J. Radiat. Biol.* 1969;15;3:233-237.
20. Yuhas J.M. Biological Factors Affecting the Radioprotective Efficiency of S-2-(3-Aminopropylamino) Ethylphosphorothioic Acid (WR-2721) LD_{50/30} Doses. *Radiat. Res.* 1970;44;3:621-628.
21. Yuhas J.M. Biological Factors Affecting the Radioprotective Efficiency of S-2-(3-Aminopropylamino) Ethylphosphorothioic Acid (WR-2721) LD_{50/7} Doses. *Radiat. Res.* 1971;47;2:226-229.
22. Yuhas J.M., Proctor J.O., Smith L.H. Some Pharmacologic Effects of WR-2721: Their Role in Toxicity and Radioprotection. *Radiat. Res.* 1973;54;2:222-233.
23. Lu Z. Optimization of Amifostine Administration for Radioprotection. Doctor's thesis (Ph.). University of Michigan, 2007. 143 p.
24. Wagner M., Sedlmeier H., Metzger E. et al. Untersuchungen zu Toxizität und Strahlenschutz Effect der Chemischer Strahlenschutzsubstanz WR-2721 bei Beagle-Hunden. Teil II: Strahlenschutzeffekt des WR-2721. *Strahlentherapie* 1980;156:655-662.
25. Stork A.E., Melville G.S.J., Gass A.E. S-2-(3-Aminopropylamino) Ethylphosphorothioic Acid Hydrate as a Radioprotectant in Rodents and Primates. SAM-TR-68-120. Tech Rep SAM, 1968.
26. Vasin M.V., Chernov G.A., Antipov V.V. The Breadth of the Radioprotective Action of Indralin in Comparative Studies on Various Animal Species. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 1997;37;6:896-904. (In Russian).
27. Vasin M.V., Ushakov I.B. Comparative Efficiency and the Window of Radioprotection for Adrenergic and Serotonergic Agents and Aminothiols in Experiments with Small and Large Animals. *J. Radiat. Res.* 2015;56;1:1-10. <https://doi.org/10.1093/jrr/rtu087>
28. Vasin M.V. *Protivoluchevyye Lekarstvennyye Sredstva* = Anti-Radiation Medicines. Moscow, Kniga-Memuar Publ., 2020. 239 p. (In Russian).
29. Vasin M.V. Comparative Characteristics of Modification of Radiosensitivity of Mice and rats by Hypoxic Hypoxia. *Radiobiologiya*. 1986;26;4:563-565. (In Russian).
30. Antipov V.V., Vasin M.V., Gaydamakin A.N. Specific Features of the Response of SDH Lymphocytes in Animals to Acute Hypoxic Hypoxia and Its Relationship with Radioresistance of the Organism. *Kosmicheskaya Biologiya i Aviakosmicheskaya Meditsina* = Space Biology and Aerospace Medicine. 1989;23;2:63-66. (In Russian).
31. Ovakinov V.G., Yarmonenko S.P. Modification of the Anti-Radiation Effect of Hypoxic Hypoxia During Artificial Hibernation of the Body. *Radiobiologiya*. 1975;15;1:69-73. (In Russian).
32. Norris W.P., Fritz T.E., Rehfeld C.E., Poole G.M. Response of Beagle Dog to Cobalt-60 Gamma-radiation. Determination of the LD50 and Description of Associated Changes. *Radiat. Res.* 1968;35:681-708.
33. MacVittie T.J., Monroy R., Vigneulle R.M. et al. The Relative Biological Effectiveness of Fission-Neutron-Gamma Radiation on Hematopoietic Syndrome in the Canine: Effect of Therapy on Survival. *Radiat. Res.* 1991;128;1:S29-S36.
34. MacVittie T.J., Jackson W. Acute Radiation-Induced GI-ARS and H-ARS in a Canine Model of Mixed Neutron/Gamma Relative to Reference Co-60 Gamma Radiation: A Retrospective Study. *Health Phys.* 2020;119;3:351-357. doi: 10.1097/HP.0000000000001215.

35. Vasin M.V. *Poisk i Issledovaniye Novykh Effektivnykh Sredstv Farmakokhimicheskoi Zashchity Organizma ot Porazhayushchego Deystviya Ioniziruyushchego Izlucheniya v Ryadu Indolilalkilaminov* = Search and Study of New Effective Means of Pharmacochimical Protection of the Body from the Damaging Effects of Ionizing Radiation in the Series of Indolylalkylamines, Doctor's Thesis in Medicine. Moscow, GNIIM AiKM MO Publ., 1977. 510 p. (In Russian).
36. Shashkov V.S., Yefimov V.I., Vasin M.V., et al. Indralin - a Novel Effective Radioprotector During Irradiation by High-Energy Protons. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina* = Aerospace and Environmental Medicine. 2010;44;1:15-20 (In Russian).
37. Vasin M.V., Ushakov I.B., Koroleva L.V., Antipov V.V. The Role of Cellular Hypoxia in the Anti-Radiation Effect of Radioprotectors. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 1999;39;2-3:238-248 (In Russian).
38. Vasin M.V., Ushakov I.B. Activation of Respiratory Chain Complex II as a Hypoxia Tolerance Indicator During Acute Hypoxia. *Biofizika* = Biophysics. 2018;63;2:329-333 (In Russian).
39. Vasin M.V. B-190 (Indralin) in the Light of History of Formation of Ideas of the Mechanism of Action of Radioprotectors. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2020;60;4:378-395. (In Russian).
40. Nartsissov R.P. Application of p-Nitrotetrazolium Violet for Quantitative Cytochemistry of Human Lymphocyte Dehydrogenases. *Arkhiv Anatomii, Gistologii i Embriologii*. 1969;56;5:85-92. (In Russian).
41. Koroleva L.V. *Radiochuvstvitelnost Organizma i Protivoluchevaya Effektivnost Radioprotektorov v Usloviyakh Sochetannogo Vozdeystviya Ioniziruyushchego Izlucheniya i Normobaricheskoy Giperoksii* = Radiosensitivity of The Body and Anti-Radiation Efficiency of Radioprotectors under Conditions of Combined Exposure to Ionizing Radiation and Normobaric Hyperoxia. Diss. Candidate's Thesis in Medicine. Moscow Publ., 1990. 134 p. (In Russian).
42. Kondrashova M., Zakharchenko M., Khunderyakova N. Preservation of the in Vivo State of Mitochondrial Network for ex Vivo Physiological Study of Mitochondria. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2009;41;10:2036-2050. doi: 10.1016/j.biocel.2009.04.020.
43. Kondrashova M.N., Mayevskiy Ye.I., Babayan G.V., et al. Adaptation to Hypoxia by Switching Metabolism to the Transformation of Succinic Acid. *Mitochondrii. Biokhimiya i Ultrastruktura* = Mitochondria. Biochemistry and Ultrastructure. Pushchino, Nauka Publ., 1973. P. 112-129 (In Russian).
44. Dhingra R., Kirshenbaum L.A. Succinate Dehydrogenase/Complex II Activity Obligatorily Links Mitochondrial Reserve Respiratory Capacity to Cell Survival in Cardiac Myocytes. *Cell. Death Dis.* 2015;6;10:e1956. doi: 10.1038/cddis.2015.310.
45. Rustin P., Munnich A., Rötig A. Succinate Dehydrogenase and Human Diseases: New Insights into a Well-Known Enzyme. *Europ. J. Hum. Genet.* 2002;10;5:289-291. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200793.
46. Kondrashova M., Zakharchenko M., Zakharchenko A., et al. Study of Succinate Dehydrogenase and α -Ketoglutarate Dehydrogenase in Mitochondria Inside Glass-Adhered Lymphocytes under Physiological Conditions – the Two Dehydrogenases as Counterparts of Adrenaline and Acetylcholine Regulation. *Dehydrogenases*. Ed. Canuto R.A. InTech, 2012. P. 235-264. doi: 10.5772/50059. <https://www.intechopen.com/chapters/40939>.
47. Vetrenko L.M. The Effect of Some Neurotransmitters on the Activity of Succinate Dehydrogenase. *Biokhimiya* = Biochemistry. 1973;38;1:22-27 (In Russian).
48. Sivaramakrishnan S., Panini S.R., Ramasarma T. *Indian J. Biochem. Biophys.* 1983;20;1:23-28.
49. Sivaramakrishnan S., Ramasarma T. Noradrenaline Stimulates Succinate Dehydrogenase Through Beta-Adrenergic Receptors. *Indian J. Biochem. Biophys.* 1983;20;1:16-22.
50. Sanders V.M. The Beta2-Adrenergic Receptor on T and B Lymphocytes: Do We Understand it yet? *Brain Behav. Immun.* 2012;26;2:195-200. doi: 10.1016/j.bbi.2011.08.001.
51. Vasin M.V., Petrova T.V., Koroleva L.V. Effect of Adrenaline on Cyclic Nucleotides and Succinate Dehydrogenase Activity. *Fiziolog. Zhurnal SSSR im. I.M. Sechenova*. 1991;77;4:106-108 (In Russian).
52. Vasin M.V., Ushakov I.B., Koroleva L.V., et al. Reaction of the Succinate Oxidase System of Mitochondria of Human Blood Lymphocytes to Adrenaline in Vitro in Healthy People and Patients with Neurovascular Dystonia. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny* = Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2002. T.134, № 4. C. 393-396. (In Russian).
53. Vasin M.V., Ushakov I.B. Activation of Respiratory Chain Complex II as a Hypoxia Tolerance Indicator During Acute Hypoxia. *Biofizika* = Biophysics. 2018;63;2:329-333 (In Russian).
54. Hernansanz-Agustín P., Enriquez J.A. Generation of Reactive Oxygen Species by Mitochondria. *Antioxidants*. 2021;10;3:415. doi: 10.3390/antiox10030415.
55. Holzer P. Acid-Sensitive Ion Channels and Receptors. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2009;194:283-332. doi: 10.1007/978-3-540-79090-7_9.
56. Picard M., McEwen B.S., Epel E.S., Sandi C. An Energetic View of Stress: Focus on Mitochondria. *Front. Neuroendocrinol.* 2018;49:72-85. doi: 10.1016/j.yfme.2018.01.001.
57. Sharma D., Farrar J.D. Adrenergic Regulation of Immune Cell Function and Inflammation. *Seminars Immunopathol.* 2020;42:709-717.
58. Vasin M.V., Chernov G.A., Koroleva L.V., et al. On the Mechanism of Anti-Radiation Action of Indralin. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 1996;36;1:36-46 (In Russian).
59. Vasin M.V., Ushakov I.B., Semenova L.A., Kovtun V.Yu. On the Pharmacological Analysis of the Antiradiation Action of Indralin. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2001;41;3:307-309 (In Russian).
60. Vasin M.V., Ganshina T.S., Mirzoyan R.S., et al. Mitigating Effect of Nitrates (Monizol) on Pharmacodynamic Shifts in the Cardiovascular System Caused by Radioprotector Indralin. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny* = Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2018;165;3:340-343 (In Russian).
61. Lee Y.-J., Kim H.S., Seo H.S., et al. Stimulation of α_1 -Adrenergic Receptor Ameliorates Cellular Functions of Multiorgans Beyond Vasomotion Through PPAR δ . *PPAR Res.* 2020;2020:3785137. doi:10.1155/2020/3785137.
62. O'Connell T.D., Jensen B.C., Baker A.J., Simpson P.C. Cardiac α_1 -Adrenergic Receptors: Novel Aspects of Expression, Signaling Mechanisms, Physiologic Function, and Clinical Importance. *Pharmacol. Rev.* 2013;66;1:308-333. doi: 10.1124/pr.112.007203.
63. Vasin M.V., Ushakov I.B., Antipov V.V. Potential Role of Catecholamine Response to Acute Hypoxia in the Modification of the Effects of Radioprotectors. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny* = Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2015;159;5:549-552 (In Russian).
64. Ricci A., Bronzetti E., Conterno A. et al. α_1 -Adrenergic Receptor Subtypes in Human Peripheral Blood Lymphocytes. *Hypertension*. 1999;33;2:708-712.
65. Bao J.-Y., Huang Y., Wang F. et al. Expression of α -AR subtypes in T-lymphocytes and role of the α -ARs in mediating modulation of T-cell function. *Neuroimmunomodul.* 2007;14:344-353.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 17.01.2022. **Принята к публикации:** 15.03.2022.

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

Financing. The study had no sponsorship.

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

Article received: 17.01.2022. **Accepted for publication:** 15.03.2022.