

М.В. Васин¹, И.Б. Ушаков¹, В.Ю. Ковтун²

Радиопротектор индралина при ранних и поздних проявлениях местных лучевых поражений

¹ Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем Российской Академии Наук, Москва,

² ФГУП Научно-производственный центр «Фармзащита» Федерального медико-биологического агентства, г. Химки, Россия

Моделью местных лучевых поражений (МЛП) при ранних проявлениях служила степень лучевого ожога кожи лапы мыши, отмечаемая начиная с 10 суток в течение 1 месяца после местного γ -⁶⁰Со-облучения в дозах 20–45 Гр. Для поздних местных лучевых поражений, имеющих максимальное проявление через 6 месяцев после локального воздействия радиации, моделью служили развитие контрактуры облученной лапы животного и ампутация части конечности мыши. Радиопротектор индралин (Б-190), прямой α_1 -адреномиметик, обладает выраженными противолучевыми свойствами при МЛП, сопоставимых по проявлению своей эффективности при лучевых поражениях кроветворной системы. При парентеральном применении в опытах на мышах индралин обладает защитным эффектом по снижению ранних и поздних МЛП, равным в единицах фактора уменьшения дозы (ФУД) 1,4–1,5. При повторном применении через одни сутки при суммарной дозе 56,7 Гр гамма-облучения радиопротектор полностью сохранял свою противолучевую эффективность, равную по ФУД 1,5–1,7. При парентеральном применении в месте локального облучения (область бедра правой лапы мыши) защитное действие индралина повышалось. При местном накожном применении индралина в составе мази или в растворе диметилсульфоксида оказывал противолучевой эффект, равный по ФУД 1,3–1,5 как при проявлении ранних, так и поздних МЛП. Индралин также обладал выраженными противолучевыми свойствами при местном облучении области головы крыс по снижению лучевого поражения слюнных желез с ФУД 1,5.

Ключевые слова: лучевой ожог, слюнные железы, индралин, фенилэфрин, накожное применение препарата, постлучевая контрактура конечности, постлучевая ампутация конечности

Местные лучевые поражения кожи и подлежащих тканей могут возникнуть при радиационных авариях на АЭС как следствие контаминации

кожных покровов радионуклидами, так и дистанционного β, γ -облучения со стороны радиоактивного «облака» и загрязненной радиоактивной пылью поверхности помещений и местности [1]. МЛП возникают у 23% онкологических больных после лучевой терапии и до 38% — после дистанционной γ - и рентгенотерапии [1]. Влажный эпидермит имеет место в 40–70% случаев при послеоперационной радиотерапии больных раком молочной железы [70]. У всех больных с опухолями головы и шеи, прошедших радиотерапию, имеет место развитие мукозита слизистой рта и глотки [38]. Применение радиопротекторов при радиотерапии предназначено для снижения лучевого поражения здоровых тканей, попадающих под облучение при локальном облучении опухолей. При радиотерапии возможны лучевые поражения кожи, слизистой, сосудов и более глубоко расположенных тканей. В практике радиохимиотерапии онкологических больных в условиях местного фракционированного облучения амифостин оказывает противолучевой эффект на коже и слизистой, регистрируемый по снижению тяжести проявления пострадиационного мукозита (ФУД — 1,37) [65] и кожной эритемы [28] при отсутствии клинических данных по защите ткани опухоли.

Радиопротектор индралин предназначен для медицинской защиты персонала при авариях на АЭС [17] и представляет также определенный интерес в плане возможного его применения в практике радиохимиотерапии онкологических больных при наличии у него высоких противолучевых свойств при местных ранних и поздних лучевых поражениях и его способностью снижать гемотоксичность химиотерапевтических средств (препаратов группы платины) [12,13].

Противолучевые свойства α_1 -адреномиметиков при системном и местном применении по снижению проявления ранних и поздних местных лучевых поражений

Первыми сведениями по защите кожи с помощью цистеина и острой гипоксии от тяже-

лых лучевых язв явилась работа Davis [26]. К настоящему времени выявлена принципиальная возможность снижения ранних и поздних проявлений лучевого поражения кожи с помощью радиопротекторов при локальном облучении. Противолучевые свойства при МЛП выявлены у радиопротекторов из семейства аминотиолов: у цистеамин, цистамин [15,20,30,41] и амифостина (WR-2721) [27,32,36,66,69], среди катехоламинов: у адреналина и норадреналина [29,33,51,52,60-62]; из производных серотонина: у мексамина (5-метокситриптамина) [18]; среди α_1 -адреномиметиков: у фенилэфрина, индралина [6,7,10,29,61,62]; из группы природных антиоксидантов: у генистеина [35] и мелатонина [10], а также у производного простагландина [32] и агониста toll-like рецептора 5: CBLB502 [21]. В клинической практике радиотерапии профилактическое применение пентоксифиллина снижает пострадикационный фиброз тканей [19].

Выраженность противолучевого эффекта радиопротекторов при МЛП не уступает их эффективности при общем облучении в дозах, вызывающих развитие костномозгового синдрома острой лучевой болезни [6,7,64]. Так, например, в опытах на мышах ФУД амифостина по ранним лучевым реакциям кожи равен 1,4-2,1, по контрактуре облученной конечности – 1,5, по мышечной атрофии – 1,8, по лучевому поражению сосудов -1,4-2,0 [27,36,41,44,55,57,69]. ФУД мексамина по ранним лучевым реакциям кожи был равен при однократном местном облучении – 1,19 и в случае фракционированного ежедневного облучения – 1,58 [18]. Радиопротектор индралин сохранял свои высокие противолучевые свойства по снижению тяжести проявлений как ранних, так и поздних МЛП, не уступающие по эффективности радиопротектору амифостину. При общем действии индралина в дозе 100 мг/кг защита от острого лучевого поражения кожи была достаточно выражена (ФУД = 1,43-1,46) [6,7].

Сравнительное исследование противолучевой эффективности α_1 -адреномиметиков при подкожном введении в одной и той же дозе в месте облучения или при общем действии показало преимущество местного применения радиопротекторов (табл. 1). В этих условиях ФУД индралина составил по проявлению лучевого ожога 1,67, контрактуры облученной конечности (5 мес. опыта) – 1,62 и ампутации облученной части лапы – 1,50 (табл. 1). Противолучевые свойства фенилэфрина (мезатона) (по ФУД) при применении в месте облучения при дозах 1; 2,5 и 5 мг/кг был равен по снижению проявления лучевого ожога – 1,29; 1,49 и 1,62, контрактуры лапы (3-ий месяц опыта) – 1,08; 1,20 и 1,46, ампутации облученной конечности – 1,0; 1,14 и 1,33.

Если по лучевому ожогу кожи защитное действие фенилэфрина было сопоставимо с эффектом индралина, то по поздним проявлениям лучевого поражения тканей он существенно ему уступал.

С течением времени (к 5-му месяцу опыта) противолучевой эффект фенилэфрина по снижению лучевой контрактуры конечности практически не выявлялся, хотя у индралина к этому сроку еще оставался достаточно выраженным (ФУД = 1,62). Нафазолин (нафтизин) в испытанной дозе 5 мг/кг в равных условиях с индралином и фенилэфрином по защите от лучевого ожога кожи оказался по сравнению с ними в 2 раза менее активным (табл. 1).

ФУД индралина при однократном и повторном облучении по лучевому ожогу составил 1,46 и 1,62, по ранним лучевым язвам – 1,46 и 1,64, по развитию отека в стопе – 1,56 и 1,52, по контрактуре облученной конечности через 3 месяца – 1,29 и 1,67 соответственно [7]. Помимо снижения тяжести лучевых повреждений кожи в группе с применением радиопротектора, по всей вероятности, происходит ускорение клеточного обновления кле-

Таблица 1.
Доза-эффект противолучевой эффективности индралина, фенилэфрина, нафазолина при подкожном применении у мышей в месте облучения лапы (1) или в противоположную необлученную лапу (2) по ранним и поздним проявлениям местного лучевого поражения [7]

Препарат	Доза препарата, мг/кг	Противолучевая эффективность α_1 -адреномиметиков, ФУД				
		Лучевой ожог кожи		Контрактура		Ампутация облученной лапы
		1	2	Через 3 месяца	Через 5 месяцев	
Индралин	100	1,67	1,43	1,91	1,62	1,50
	50	1,34	-	1,56	1,13	1,10
Фенилэфрин	5	1,62	1,28	1,46	1,08	1,33
	2,5	1,49	-	1,20	1,03	1,14
	1	1,29	0	1,08	1,0	1,0
Нафазолин	5	1,36	1,10	1,04	1,0	1,0

ток эпидермиса. Например, частота алопеции на первый день ее проявления (на 11 сутки опыта) в опытной группе была в 2 раза больше, чем в контрольной группе на облучение. Этот эффект сочетается с более интенсивными и ранними процессами пострадиационной репарации ранних лучевых повреждений кожи, что адекватно по своей выраженности проявлению противолучевого действия индралина с ФУД, близким к 2.

Противолучевые свойства индралина при местном накожном применении по снижению проявления ранних и поздних местных лучевых поражений

Особый интерес представлял вопрос об эффективности радиопротекторов при их накожном или подкожном применении в месте облучения, что позволяло достигнуть в месте облучения достаточно высокие концентрации препарата при возможном снижении их побочного действия на весь организм, фактор, который ограничивает увеличение дозы препарата для достижения его оптимального эффекта. Накожное применение радиопротекторов было изучено с положительным результатом на примере применения цистеамина и амифостина. Первые сведения об эффективности накожного применения радиопротекторов были получены при применении цистеамина - препарата из группы аминотиолов [30,41]. По данным [39,69] радиопротектор амифостин, являясь неактивной формой препарата, не действует при накожном применении. В то же время его активная форма (WR-1065) эффективна при накожном применении [32,39,63]. Местное применение катехоламинов [28,51,59] и α_1 -адреномиметиков: индралина и фенилэфрина [6,7,10,52,61, 62] обеспечивало достаточно выраженный защитный эффект и представляет большой практический интерес.

Таблица 2.
Противолучевая эффективность индралина при накожном применении в 5% концентрации в 50% водном растворе диметилсульфоксида в месте локального облучения по снижению проявления ранних и поздних местных лучевых поражений у мышей [10]

Показатели	Доза облучения, Гр		ДМСО + 38,3 Гр	Индралин + ДМСО + 38,3 Гр
	29,5	38,3		
Лучевой ожог кожи, балл	1,81	2,16	2,22	1,66
ФУД препарата по острому МЛП	-	-	1,0	1,51
Контрактура облученной лапы животного, балл	2,87	3,0	2,87	2,5
ФУД препарата по контрактуре	-	-	1,0	1,51
Ампутация стопы лапы животного, %	25,0	50,0	37,5	25,0
ФУД препарата по ампутации	-	-	1,13	1,3

Противолучевой эффект индралина при накожном применении на мышцах сохранялся при снижении его концентрации в 50% водном растворе диметилсульфоксида (ДМСО) до 5% (ФУД = 1,5). При этом достигалось более выраженное действие радиопротектора по снижению проявления острых и поздних МЛП (табл. 2).

ДМСО самостоятельно оказывал умеренный противолучевой эффект по острым и поздним МЛП (ФУД = 1,14-1,22) при накожном применении в 70%-ной концентрации, 50% его водный раствор был не эффективен (табл. 2).

Радиопротектор индралин при накожном применении в составе мази оказывал достаточно выраженный противолучевой эффект по клинической картине острого и позднего МЛП. ФУД индралина в виде мази по снижению лучевого ожога составил 1,27-1,32, по тесту уменьшения постлучевой контрактуры облученной конечности был равен 1,33 – 1,45 (табл. 3). Противолучевой эффект фенилэфрина (0,25% мазь) по снижению тяжести острых эффектов МЛП не уступал действию индралина (ФУД = 1,31), но был в 2 раза менее его активен по показателю поздних МЛП (табл. 3).

В то же время, мелатонин как антиоксидант в составе мази был неактивен при острых проявлениях МЛП и обладал при 5%-ной концентрации противолучевыми свойствами, равными индралину по поздним реализациям МЛП [10].

Противолучевые свойства индралина по снижению тяжести лучевого поражения слюнных желез при МЛП

При облучении области головы в дозах выше 6 Гр у человека развивается пострадиационный мукозит, который сопровождается снижением секреторной функции слюнных желез и развитием ксеростомии [63]. Известно, что лучевое поражение слюнных желез проходит ряд стадий. В ранний период (1 – 10 сутки) отмечается выраженное снижение секреции слюны в ротовую полость (ксеростомия). Нарушение функции слюнных желез увеличивается в первые трое суток после облучения в дозах от 5 до 15 Гр. В дальнейшем в течение месяца подавление секреторной функции желез усиливается и в достигнутом состоянии гипофункции сохраняется в течение 4 месяцев. Поздние МЛП слюнных желез проявляются через 4–8 месяцев ухудшением функции слюнных желез при развитии фиброзного перерождения ткани железы [57,71].

Впервые способность снижать тяжесть лучевого поражения слюнных желез у животных была обнаружена при применении радиопротектора из ряда аминотиолов – амифостина [45,59]. Высокая активность амифостина при лучевом

Таблица 3.
Противолучевая эффективность индралина при нахождении в составе мази в месте локального облучения по снижению проявления ранних и поздних местных лучевых поражений у мышей [10]

Группы	Доза облучения, Гр	Концентрация пре- парата в мази,%	Лучевой ожог кожи, балл		Постлучевая контрактура конечности, балл	
			Время после облучения, мес			
			0,5 – 0,75	ФУД	6	ФУД
Индралин	39,0	10,0	*1,35	1,32	*1,34	1,33
Контроль на облучение	39,0	–	1,82	–	1,87	–
	30,0		1,49		1,30	
	25		0,41		1,15	
Индралин	39,0	5,0	1,15	1,27	*0,73	1,5
Контроль на облучение	39,0	–	1,42	–	1,97	–
	25		0,61		1,0	
Индралин	39	2,0	*1,48	1,28	*0,8	1,34
Контроль на облучение	39,0	–	2,04	–	1,45	–
	25		1,19		0,59	
Индралин	39,0	1,0	1,97	1,27	*0,59	1,45
Контроль на облучение	39,0	–	2,29	–	1,31	
	25,0		1,37		0,54	
Фенилэфрин	39,0	0,25	*1,13	1,29	1,0	1,28
Контроль на облучение	39,0	–	2,06	–	*1,75	–
	25,0	–	0,68	–	0,6	–
Мелатонин	39,0	5,0	1,41	1,17	0,75	1,40
		2,0	1,88	1,0	1,1	1,23
Контроль на облучение	39,0		1,89	-	1,80	-
	25,0		0,81	-	0,57	-

* - $P < 0.05$ по сравнению с контрольной группой на облучение в дозе 39 Гр

поражении слюнных желез выявлена при химиорадиотерапии онкологических больных с опухолью в области головы и шеи [65,68]. В дальнейшем обнаружена способность адренергических и холинергических агонистов также снижать тяжесть лучевого поражения слюнных желез [22-25,46,48,49,56,71,72]. Кроме того, отмечена возможность снижения лучевого поражения слюнных желез с помощью гистамина и агонистов его рецепторов [42,44], лидокаина [34] и чайных полифенолов [54].

Снижение острых проявлений МЛП слюнных желез обнаружено при профилактическом применении М-холиномиметиков (пилокарпина и метахолина) и адреномиметиков (фенилэфрина – α_1 -адреноагониста, изопротеренола – β -адреноагониста и циклоцитидина – α , β -агониста) [23,25,46,57,72] за 1 час до облучения. Предполагается [24], что механизм понижения функции слюноотделения в ранние сроки после облучения связан с частичной десенситизацией рецепторной сигнальной цепи клеток, вовлекаемой при взаимодействии М-холино- и α_1 -адреноагонистов с клеткой. Реактивность слюнных желез после облучения к воздействию М-холиноагонистов быстро снижается в течение недели. Понижение секреторной функции слюнных желез в острый период МЛП является ос-

новной причиной сокращения их массы. Гибель клеток слюнных желез вследствие апоптоза через сутки после облучения (до 3–4 %) только в незначительной части влияет на данный показатель [50].

Противолучевые свойства индралина при ранних проявлениях МЛП слюнных желез были изучены при рентгеновском облучения области головы крыс [11]. Через 6 суток после облучения в дозе 25 Гр отмечено снижение массы околоушных желез в среднем на 20%. При меньшей в 1,5 раза лучевой нагрузке на голову животных (доза 16,8 Гр) снижение массы слюнных желез составило 8,2%. Парентеральное применение индралина в дозе 100 мг/кг за 15 минут и 1 час до облучения головы крыс в дозе 25 Гр позволяет снижать тяжесть лучевого поражения слюнных желез до уровня его проявления в контрольной группе на облучение в дозе 16,8 Гр [11]. Таким образом, ФУД индралина по снижению ранних МЛП слюнных желез был близок к 1,5.

Известно [37,56], что М-холиномиметики и α_1 -адреномиметики стимулируют слюноотделение, и возникает вопрос о возможной роли фармакологической регуляции нарушенной функции слюнных желез после облучения с помощью данных препаратов. Фармакологический механизм их действия может, по всей

вероятности, отчасти объяснить снижение ксеростомии под их действием после облучения области головы животных в больших дозах. Тем не менее, наличие положительного влияния применения аденоагонистов [23,72] на функцию слюнных желез в поздние сроки (4–8 мес.) проявления МЛП железы свидетельствует о наличии у данной группы лекарственных средств противолучевого эффекта, связанного со снижением реализации лучевого поражения ткани железы.

Обсуждение

Индралин обладает высоким противолучевым эффектом на семи видах животных, включая крупных животных (собаки, обезьяны) [3,4,16,67]. Реализация противолучевого действия индралина как прямого α_1 -адреномиметика осуществляется через клеточный рецепторный механизм посредством прямой стимуляции α_1 -адренергического эффекта, ведущего за собой развитие вазоконстрикторного эффекта, снижение местного кровотока с одновременной активацией тканевого дыхания, что приводит к развитию острой тканевой гипоксии в радиочувствительных тканях, в том числе в коже, достаточной для роста ее радиорезистентности [2,5,8,9,14].

Индралин способен проявлять при локальном облучении кожи достаточно выраженные противолучевые свойства, не уступающие по эффективности амифостину. Индралин также обладал выраженными противолучевыми свойствами при местном облучении по снижению лучевого поражения слюнных желез с ФУД 1,5. С практической точки зрения важным является сохранение противолучевой эффективности индралина при ранних и поздних проявлениях МЛП в случае его повторного применения при фракционированном облучении.

Важно подчеркнуть большое преимущество, полученное на примере α_1 -адреномиметиков, локального применения радиопротекторов в месте облучения. Индралин при накожном применении в месте облучения достаточно активен при его растворении в ДМСО или в ланолиновой мази. Впервые получены данные, свидетельствующие об эффективности радиопротекторов на примере индралина при накожном применении по снижению проявления поздних МЛП. Данный факт заслуживает внимания клиницистов, поскольку системное применение радиопротекторов на примере амифостина при радиотерапии онкологических больных по данным мета-анализа не дает по настоящее время достаточных однозначных обнадеживающих положительных результатов [35,49].

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабанова А.В., Надежина Н.М. Клиническая картина местных лучевых поражений / Ред. Л.А. Ильин Радиационная медицина. Т. 2. – М.: ИзДАТ. – 2001.
2. Васин М.В., Чернов Г.А., Королева Л.В. и др. К механизму противолучевого действия индралина // Радиационная биол. радиоэкол. – 1996. – Т. 36. – С. 36-48.
3. Васин М.В., Антипов В.В., Чернов Г.А. и др. Исследование радиозащитного эффекта индралина на кровяной системе у различных видов животных // Радиационная биол. радиоэкол. – 1996. – Т. 36. – С. 168-189.
4. Васин М.В., Чернов Г.А., Антипов В.В. Широта радиозащитного действия индралина в сравнительных исследованиях на различных видах животных // Радиационная биол. радиоэкол. – 1997. – Т. 37. – С. 896-904.
5. Васин М.В., Чернов Г.А., Антипов В.В. и др. Роль вазоконстрикторного эффекта в реализации противолучевых свойств индралина в опытах на собаках // Радиационная биол. радиоэкол. – 1997. – Т. 37. – С. 46-55.
6. Васин М.В., Суворов Н.Н., Ушаков И.Б. Противолучевая эффективность индралина при локальном гамма-облучении кожи // Радиационная биол. радиоэкол. – 1998. – Т. 38. – С. 42-54.
7. Васин М.В., Ушаков И.Б., Семенова Л.А. и др. Противолучевая эффективность альфа-адреномиметиков при локальном гамма-облучении кожи // Радиационная биол. радиоэкол. – 1999. – Т. 39. – С. 249-253.
8. Васин М.В., Ушаков И.Б., Королева Л.В., Антипов В.В. Роль клеточной гипоксии в противолучевом эффекте радиопротекторов // Радиационная биол. радиоэкол. – 1999. – Т. 39. – С. 238-248.
9. Васин М.В., Ушаков И.Б., Семенова Л.А., Ковтун В.Ю. К фармакологическому анализу противолучевого действия индралина // Радиационная биол. радиоэкол. – 2001. – Т. 41. – С. 307-309.
10. Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и др. Сравнительная эффективность антиоксиданта мелатонина и радиопротекторов индралина и мезотона при местных лучевых поражениях // Радиационная биол. радиоэкол. – 2004. – Т. 44. – С. 68-71.
11. Васин М.В., Ушаков И.Б., Коровкина Э.П., Ковтун В.Ю. Противолучевые свойства индралина по снижению тяжести лучевого поражения слюнных желез // Радиационная биол. радиоэкол. – 2004. – Т. 44. – С. 333-335.
12. Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и др. Влияние радиопротектора индралина на гемотоксичность карбоплатины. // Бюлл. exper. Биол. мед. – 2006. – Т. 141. – С. 422-425.
13. 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. – С. 77-80.
14. Васин М.В., Ушаков И.Б., Коровкина Э.П., Ковтун В.Ю. Модификация потребления кислорода клетками костного мозга in vitro под влиянием α_1 -адреномиметика индралина // Бюлл. exper. Биол. мед. – 2013. – Т. 155. – С. 337-339.
15. Владимиров В. Г., Джаракян Т.К. Радиозащитные эффекты у животных и человека. – М.: Энергоатомиздат, 1982.
16. Ильин Л.А., Рудный Н.М., Суворов Н.Н. и др. Индралин - радиопротектор экстренного действия. Противолучевые свойства, фармакология, механизм действия, клиника. – М.: Из-во Минздрава РФ, 1994. – 435 с.
17. Ильин Л.А., Ушаков И.Б., Васин М.В. Противолучевые средства в системе радиационной защиты персонала

- и населения при радиационных авариях // Мед. радиол. радиац. безопасность – 2012. – Т. 57. – С. 26–31.
18. Казымбетов П. Противолучевое действие мексamina при фракционированном облучении // Мед радиол. – 1988. – Т. 33. – С. 57-60.
19. Aygenc E1, Celikkanat S, Kaymakci M et al. Prophylactic effect of pentoxifylline on radiotherapy complications: a clinical study // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2004. – Vol. 130. – P. 351-356.
20. Bacq ZM, Beaumarige ML, Radivojevitch DV. Local and general chemical protection against epilation by x-rays // Bull Acad R Med Belg – 1961. – Vol. 1. – P. 519-550 (in French).
21. Burdelya LG, Gleiberman AS, Toshkov I et al. Toll-like receptor 5 agonist protects mice from dermatitis and oral mucositis caused by local radiation: implications for head-and-neck cancer radiotherapy // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2012. – Vol. 83. – P. 228-234. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.055.
22. Conger AD, Sodicoff M, Samel A. Comparison of cAMP with other radioprotectors against chronic damage to the rat parotid gland // Radiat Res. – 1985. – Vol. 102. – P. 99-105.
23. Coppes RP, Vissink A, Zeilstra LJ, Konings AW. Muscarinic receptor stimulation increases tolerance of rat salivary gland function to radiation damage // Int J Radiat Biol. – 1997. – Vol. 72. – P. 615–625.
24. Coppes R.P., Roffel A.F., Zeilstra L.J. et al. Early radiation effects on muscarinic receptor-induced secretory responsiveness of the parotid gland in the freely moving rat // Radiat Res. – 2000. – Vol. 153. – P. 339–346.
25. Coppes RP, Zeilstra LJ, Kampinga HH, Konings AW. Early to late sparing of radiation damage to the parotid gland by adrenergic and muscarinic receptor agonists // Brit J Cancer. – 2001. – Vol. 85. – P. 1055–1063.
26. Davis AK, Cranmore D, Alpen EL. Alternation of beta-radiation lesions of the skin by cysteine, nitrite, hypoxia, spleen homogenate and bone marrow homogenate // Radiat Res. – 1958. – Vol. 9. – P. 222-228.
27. Denekamp J, Michael BD, Rojas A, Stewart FA. Radioprotection of mouse skin by WR-2721: the critical influence of oxygen tension // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1982. – Vol. 8. – P. 531-534.
28. Dunst J, Semlin S, Pigorsch S. et al. Intermittent use of amifostine during postoperative radiochemotherapy and acute toxicity in rectal cancer patients // Strahlenther Onkol. – 2000. – B.176. – S. 416-421.
29. Fahl WE. Effect of topical vasoconstrictor exposure upon tumoricidal radiotherapy // Int J Cancer. – 2014. – Vol. 135. – P. 981-988. doi: 10.1002/ijc.28739.
30. Fogh B. Local chemical protection of the skin against roentgen radiation injury // Acta Radiol. – 1960. – Vol. 53. – P. 49-56.
31. Gao X, Nakagawa T, Yamamoto M et al. Radioprotective effect of epinephrine as a vasoconstrictor in mouse oral mucosa and scalp // Okayama Igakkai Zasshi – 1996. – Vol. 108. – P. 139-144.
32. Geng L, Hanson WR, Malkinson FD. Topical 16,16 dm prostaglandin E2 or WR-2721 (WR-1065) protects mice from alopecia after fractionated irradiation // Int J Radiat Biol. – 1992. – Vol. 61. – P. 533-537.
33. Gu J, Zhu S, Li X et al. Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. – e95968. doi: 10.1371/journal.pone.0095968.
34. Hakim SG, Benedek GA, Su YX et al. Radioprotective effect of lidocaine on function and ultrastructure of salivary glands receiving fractionated radiation // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2012. – Vol. 82. – P. 623-630. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.09.017.
35. Hillman GG, Singh-Gupta V, Lonardo F et al. Radioprotection of lung tissue by soy isoflavones // J Thorac Oncol. – 2013. – Vol. 8. – P. 1356-1364. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182a4713e.
36. Hunter N, Milas L. Protection by S-2-(3-aminopropylamino)ethylphosphorothioic acid against radiation-induced leg contractures in mice // Cancer Res. – 1983. – Vol. 43. – P. 1930-1932.
37. Iwasaki S, Iwabuchi Y, Asami T. Histological and ultrastructural study of the effects of cholinergic and adrenergic agonists on salivary secretion from the lingual epithelium and the lingual gland of the Tokyo Daruma pond frog // Tissue Cell. – 1997. – Vol. 29. – P. 323–338.
38. Lalla RV, Bowen J, Barasch A et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy // Cancer – 2014. – Vol. 120. – P. 1453-1461. doi: 10.1002/cncr.28592
39. Lamperti A, Ziskin MC, Bergey E et al. Transdermal absorption of radioprotectors in the rat using permeation-enhancing vehicles // Radiat Res. – 1990. – Vol. 124. – P. 194-200.
40. Li CJ, Wang SZ, Wang SY, Zhang YP. Assessment of the effect of local application of amifostine on acute radiation-induced oral mucositis in guinea pigs // J Radiat Res. – 2014. – Vol. 55. – P. 847-854. doi: 10.1093/jrr/rru024.
41. Lowy RO, Baker DG. Protection against local irradiation injury to the skin by locally and sistemically applied drugs // Radiology – 1972. – Vol. 105. – P. 425-428.
42. Martinel Lamas DJ, Carabajal E, Prestifilippo JP et al. Protection of radiation-induced damage to the hematopoietic system, small intestine and salivary glands in rats by JNJ7777120 compound, a histamine H4 ligand // PLoS One. – 2013. – Vol. 8. – e69106. doi: 10.1371/journal.pone.0069106.
43. Matsushita S1, Ando K, Koike S et al. Radioprotection by WR-151327 against the late normal tissue damage in mouse hind legs from gamma ray radiation // Int J Radiat Oncol Biol Phys – 1994. – Vol. 30. – P. 867-872.
44. Medina VA, Prestifilippo JP, Croci M et al. Histamine prevents functional and morphological alterations of submandibular glands induced by ionising radiation // Int J Radiat Biol. – 2011. – Vol. 87. – P. 284-292. doi: 10.3109/09553002.2010.533247.
45. Menard TW, Izutsu KT, Ensign WY et al. Radioprotection by WR-2721 of gamma-irradiated rat parotid gland: effect on gland weight and secretion at 8-10 days post irradiation // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1984. – Vol. 10. – P. 1555-1559.
46. Nagler RM, Laufer D. Protection against irradiation-induced damage to salivary glands by adrenergic agonist administration // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1998. – Vol. 40. – P. 447–448.
47. Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J. Systematic review of amifostine for the management of oral mucositis in cancer patients // Support Care Cancer. – 2013. – Vol. 21. – P. 357–364
48. Norberg LE, Forsberg B. Alpha-adrenergic stimulation and radiosensitivity on the rat submaxillary gland // ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. – 1987. – Vol. 49. – P. 302-313.

49. Norberg LE, Lundquist PG. An ultrastructural study of salivary gland radiosensitivity after alpha-adrenergic stimulation // *Auris Nasus Larynx* – 1988. – Vol. 15. – P. 1-17.
50. Paardekooper GM, Cammelli S, Zeilstra LJ et al. Radiation-induced apoptosis in relation to acute impairment of rat salivary gland function // *Int J Radiat Biol.* – 1998. – Vol. 73. – P. 641-648.
51. Patent US 8,114,914. Topical vasoconstrictor preparations and methods for protecting cells during cancer chemotherapy and radiotherapy.
52. Patent US 8,247,457. Topical vasoconstrictor preparations and methods for protecting cells during cancer chemotherapy and radiotherapy.
53. Patent US 0,022,867. Topical administration of aminofostine and related compounds.
54. Peng Z, Xu ZW, Wen WS, Wang RS. Tea polyphenols protect against irradiation-induced injury in submandibular glands' cells: a preliminary study // *Arch Oral Biol.* – 2011. – Vol. 56. – P. 738-743. doi: 10.1016/j.archoralbio.2010.12.009.
55. Penhaligon M. Radioprotection of mouse skin vasculature and the RIF-1 fibrosarcoma by WR-2721 // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1984. – Vol. 10. – P. 1541-1544.
56. Pimentel MJ1, Filho MM, Ara jo M et al. Evaluation of radioprotective effect of pilocarpine ingestion on salivary glands // *Anticancer Res.* – 2014. – Vol. 34. – P. 1993-1999.
57. Putney JW. Identification of cellular activation mechanisms associated with salivary secretion // *Annu Rev Physiol.* – 1986. – Vol. 48. – P. 75-88.
58. Roesink JM, Konings AW, Terhaard C. et al. Preservation of the rat parotid gland function after radiation by prophylactic pilocarpine treatment: radiation dose dependency and compensatory mechanisms // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1999. – Vol. 45. – P. 483-489.
59. Sodicoff M, Conger AD, Trepper P, Pratt NE. Short-term radioprotective effects of WR-2721 on the rat parotid glands // *Radiat Res.* – 1978. – Vol. 75. – P. 317-326.
60. Soref CM, Fahl WE. A new strategy to prevent chemotherapy and radiotherapy-induced alopecia using topically applied vasoconstrictor // *Int J Cancer.* – 2015. – Vol. 136. – P. 195-203. doi: 10.1002/ijc.28961.
61. Soref CM, Fahl WE. A new topical vasoconstrictor-based strategy for prevention of oral mucositis // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* – 2014. – Vol. 117. – P. 454-461. doi: 10.1016/j.oooo.2013.12.005.
62. Soref CM, Fahl WE. Optimum topical delivery of adrenergic agonists to oral mucosa vasculature // *Pharm Res.* – 2015. – Vol. 32. – P. 492-499. doi: 10.1007/s11095-014-1477-1. Jul 31.
63. Taylor SE, Miller EG. Preemptive pharmacologic intervention in radiation-induced salivary dysfunction // *Proc Soc Exp Biol Med.* – 1999. – Vol. 221. – P. 14-26.
64. Travis EL. The oxygen dependence of protection by amino thiols: implications for normal tissues and solid tumors // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1984. – Vol. 10. – P. 1495-1501.
65. Trog D, Bank P, Wendt TG et al. Daily amifostine given concomitantly to chemoradiation in head and neck cancer. A pilot study // *Strahlentherapie Oncol.* – 1999. – B. 175. – S.444-449.
66. Utley JF, King R, Giansanti JS. Radioprotection of oral cavity structures by WR-2721 // *Int J Radiat Biol.* – 1978. – Vol. 4. – P. 643-647.
67. Vasin MV, Semenov LF, Suvorov NN et al. Protective effect and the therapeutic index of indralin in juvenile rhesus monkeys // *J Radiat Res.* – 2014. – Vol. 55. – P. 1048-1055. doi: 10.1093/jrr/rru046
68. Veerasarn V1, Phromratanapongse P, Suntornpong N et al. Effect of amifostine to prevent radiotherapy-induced acute and late toxicity in head and neck cancer patients who had normal or mild impaired salivary gland function // *J Med Assoc Thai.* – 2006. – Vol. 89. – P. 2056-2067.
69. Verly LJ, Sedlacek R. Determination of the radioprotective effects of topical applications of MEA, WR-2721 and N-acetylcysteine on murine skin // *Radiat Res.* – 1983. – Vol. 93. – P. 175-183.
70. Wright JL, Takita C, Reis IM et al. Racial variations in radiation-induced skin toxicity severity: data from a prospective cohort receiving postmastectomy radiation // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2014. – Vol. 90. – P. 335-343. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.06.042.
71. Xiang B, Li XX, Zhang FY. Underlying protective mechanism of $\alpha 1$ -adrenoceptor activation against irradiation-induced damage in rat submandibular gland // *Arch Oral Biol.* – 2013. – Vol. 58. – P. 1238-1245. doi: 10.1016/j.archoralbio.2013.03.014.
72. Zeilstra LJ, Vissink A, Konings AW, Coppes RP. Radiation induced cell loss in rat submandibular gland and its relation to gland function // *Int J Radiat Biol.* – 2000. – Vol. 76. – P. 419-429.

Поступила в редакцию 02.06. 2015 г.

M.V.Vasin¹, I.B.Ushakov¹, V.Yu.Kovtun²

Radioprotector indralin at early and late manifestations of local radiation injuries

¹ State Scientific Center of Russian Federation – Institute of Biomedical Problems RAS, Moscow

² Federal State Enterprise – Scientific Production Center "Farmzashchita of Federal Biomedical Agency, Khimki Moscow Region

Experimental model of acute local radiation injuries (LRI) was the degree of radiation skin burns of mouse paws, observed through the 10 day within 1 month after local γ -⁶⁰Co-irradiation at the doses of 20-45 Gy. For late local radiation injuries with a maximum of over 6 months after exposure to radiation, model was the contracture of animal paws and post-radiation amputation of limbs of the mouse. In the experiments on mice radioprotector indralin (B-190) IP as direct $\alpha 1$ -adrenomimetic has a expressed protective effect on reducing acute and late LRI, equal in terms of dose reduction factor (DRF) 1.4 -1.5 that was comparable to their efficacy during radiation injuries of hematopoietic tissues. Indralin fully retain its radioprotective properties (DRF = 1.5-1.7) in the condition of repeated radioprotector administration through one day at total dose of 57 Gy (three times 19 Gy) of fractionated γ -irradiation. The protective effect of indralin improved at parenteral administration in the place of local irradiation. The local topical application of indralin in the ointments or in solution of dimethylsulfoxide has radioprotective effect, equal in the term of DRF to 1.3 -1.5 at acute and late LRI. Indralin also possessed a expressed radioprotective properties (DRF = 1.5) in decrease radiation injuries of salivary glands during local irradiation of head of rats.

Key words: radiation injury, salivary glands, indralin, phenylephrine, cutaneous drug application, postradiation contracture of a limb, postradiation amputation of a limb