

МАТЕРИАЛЫ МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ “ПРОБЛЕМЫ  
ХИМИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ И РЕПАРАЦИИ ПРИ РАДИАЦИОННЫХ  
ВОЗДЕЙСТВИЯХ” (Дубна, 30–31 мая 2018 г.)

УДК [57+61]:615:616-03:539.1.047

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И РАННЕЙ  
ТЕРАПИИ РАДИАЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ

© 2019 г. А. Н. Гребенюк<sup>1,\*</sup>, В. Д. Гладких<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Научно-производственный центр “Фармзащита” ФМБА России, Химки, Россия

\* E-mail: grebenyuk\_an@mail.ru

Поступила в редакцию 30.10.2018 г.

Проведен анализ современного состояния и перспективных направлений разработки лекарственных препаратов, предназначенных для профилактики и ранней терапии радиационных поражений. Показано, что из числа радиопротекторов в Российской Федерации разрешен к применению только препарат Б-190 (Индралин), в зарубежных странах основным радиопротектором является амифостин (Ethyol). Определенные перспективы в создании новых радиопротекторов связаны с ингибиторами NO-синтаз из класса N-ацил-S-алкилзамещенных изотиомочевин, среди которых были обнаружены химические соединения с выраженным радиозащитным эффектом. В качестве радиомитигатора, предназначенного для применения в ранние сроки после аварийного облучения, в России зарегистрирован рекомбинантный интерлейкин-1β человека (Беталейкин). Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (US FDA) одобрило статус перспективного нового лекарственного препарата семи радиомитигаторам, среди которых 5-андростендиол (Neupine), генистеин (BIO 300), CBLB502 (Entolimod), ингибитор киназы ON01210 (ExRAD), рекомбинантный человеческий интерлейкин-12 (HemaMax), беклометазон (OrbeShield) и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF, Neupogen). В качестве средства профилактики и купирования первичной реакции на облучение в России зарегистрирован ондансетрон гидрохлорида дигидрат (Латран), за рубежом – гранисетрон (Kytril). Для профилактики и лечения поражений от облучения инкорпорированными радионуклидами в России применяют калия йодид, калий-железо гексаацианоферрат (Ферроцин), кальций-тринатриевую соль диэтилентриаминопентауксусной кислоты (Пентацин), 2,3-димеркаптопропансульфонат (Унитиол). За рубежом в качестве средств декорпорации радионуклидов используют калия йодид (ThygoShield), диэтилентриаминпентаацетат тринатрий цинка (Zn-DTPA, Pentetate zinc trisodium), диэтилентриаминпентаацетат тринатрий кальция (Ca-DTPA, Pentetate calcium trisodium) и гексаацианоферрат железа (прусская синь, Radiogardase). В качестве перспективных средств профилактики и ранней терапии радиационных поражений рассматриваются цитокины, витамины, низкомолекулярные соединения, ингибиторы апоптоза.

**Ключевые слова:** ионизирующие излучения, радиационные поражения, профилактика, лечение, противолучевые средства, радиопротекторы, радиомитигаторы, противорвотные средства, средства декорпорации

**DOI:** 10.1134/S0869803119020085

В настоящее время источники ионизирующих излучений широко представлены во всех сферах деятельности человека, что резко повышает вероятность возникновения чрезвычайных ситуаций радиационной природы. Потенциальную угрозу жизни и здоровью населения создает не только накопленный в мире арсенал ядерного оружия, но и объекты атомной энергетики, научные, промышленные и другие источники ионизирующих излучений. Одними из приоритетных задач по осуществлению комплекса мероприятий, на-

правленных на нейтрализацию радиационных угроз и развитие ресурсного обеспечения функциональных элементов национальной системы радиационной безопасности, являются разработка и применение технологий диагностики, лечения и профилактики нарушений здоровья, связанных с негативным воздействием радиации. Особое место среди этих задач занимают разработка, испытание и внедрение лекарственных средств, предназначенных для профилактики и ранней терапии лучевых поражений (противолу-

**Таблица 1.** Медицинские средства профилактики и ранней терапии радиационных поражений [1, 2]

Группа/подгруппа противолучевых средств		Лекарственные препараты
Средства профилактики	Радиопротекторы	Препарат Б-190 (индралин), цистамин, мексамин, амифостин (этиол, WR-2721, гаммафос), нафазолин, T1023 и др.
	Средства стимуляции радиорезистентности организма	Индометафен, гепарин, рибоксин, гуанозин, глутоксим, моликсан, МИГИ-К, аминокислотно-витаминные комплексы, адаптогены и др.
Лечебно-профилактические средства	Радиомитигаторы	Беталейкин, тромбopoэтин, вакцины, полисахариды, 5-андростендиол (5-АЕД), флагеллин, генистеин, мелатонин, фенозан калия, диэкол, сезамол, витамин Е и его производные (токоферолы), дезоксинат (деринат), нуклеоспермат натрия, транслам, ксантозин, кофеин, тималин, тимоген, селенметионин и др.
	Средства профилактики и купирования первичной реакции на облучение	Латран (ондансетрона гидрохлорид дигидрат), трописетрон, гранисетрон, палоносетрон, этаперазин, диметпрамид, метоклопрамид, домперидон и др.
	Средства профилактики поражений от облучения инкорпорированными радионуклидами	Калия йодид, калия перхлорат, ферроцин (калий-железо гексацианоферрат), пентацин (кальция тринатрия пентатат), цинкацин, унитиол и др.
Средства терапии	Средства лечения острого костномозгового синдрома ОЛБ	Препараты Г-КСФ и ГМ-КСФ, антибиотики широкого спектра действия, противовирусные и противогрибковые препараты, дезинтоксикационные средства, амбен, тромбocитарная масса, серотонина адипинат, эритромаcса и др.
	Средства лечения местных лучевых поражений	Антисептики, антибиотики, антиоксиданты, коллагеновые покрытия, лиоксазин-гель, левомеколь и др.

чевых средств), а также создание их запасов на случай ликвидации последствий радиационных аварий и катастроф.

Для профилактики и лечения различных патологических состояний, сопровождающих реализацию эффектов радиационного воздействия, к настоящему времени у нас в стране и за рубежом разработан широкий спектр препаратов различных механизмов действия (таблица 1).

Для использования в качестве медицинских средств противорадиационной защиты, применяемых для профилактики и ранней терапии радиационных поражений у персонала радиационно-опасных объектов, специалистов аварийно-спасательных формирований и населения, предназначены радиопротекторы, стимуляторы радиорезистентности, радиомитигаторы, средства профилактики и купирования первичной реакции на облучение, а также средства профилактики поражений от облучения инкорпорированными радионуклидами [3, 4]. Большинство стимуляторов радиорезистентности проявляют радиозащитные и лечебные свойства при применении как до, так и после облучения, а в основе механизма их действия лежит способность этих средств повышать иммунореактивность и общую неспецифическую резистентность организма к экстремальным воз-

действиям, ускорять пострadiационное восстановление радиочувствительных тканей через активацию ряда провоспалительных сигнальных путей, усиление секреции гемопоэтических ростовых факторов и другими путями, что позволяет рассматривать их в качестве радиомитигаторов [5, 6].

Следует также отметить, что из всего множества потенциальных противолучевых средств в качестве лекарственных препаратов, которые могут применяться у человека, зарегистрировано весьма ограниченное их число. Однако разработка и внедрение в медицинскую практику новых противолучевых средств активно продолжаются и в настоящее время.

## РАДИОПРОТЕКТОРЫ

В настоящее время из числа радиопротекторов на территории Российской Федерации для медицинской противорадиационной защиты разрешен к применению только препарат Б-190 (индралин), в США и странах Западной Европы основным радиопротектором является амифостин (Ethylol, WR-2721) [7, 8].

Препарат Б-190 (индралин) как средство экстренной медицинской помощи для снижения тя-

жести последствий внешнего радиационного воздействия применяется в чрезвычайных ситуациях при прогнозировании доз облучения, вызывающих развитие острой лучевой болезни [9]. В ходе многочисленных исследований установлено, что наряду с выраженным радиопротекторным действием при внешнем тотальном облучении Б-190 проявляет противолучевые свойства при его применении после облучения, в том числе в условиях частичного экранирования живота, при ранних и поздних проявлениях местных лучевых поражений, а также при воздействии протонов высоких энергий [10–13]. Положительным аспектом препарата Б-190 является также то, что он не утрачивает свои радиозащитные свойства при совместном применении с радиопротекторами из ряда аминотиолов (цистамин) и индолилалкиламинов (мексамин), со средством ранней терапии радиационных поражений беталейкином и с антиоксидантом кверцетином, а по ряду показателей даже наблюдается потенцирующий защитный эффект [14–17]. Благодаря выраженным радиозащитным свойствам, препарат Б-190 в качестве радиопротектора включен в состав аптечек, сумок и комплектов медицинского имущества, предназначенных для защиты персонала и оказания помощи пораженным при радиационных авариях мирного и военного времени [2, 18]. Однако сведений о применении Б-190 для защиты нормальных тканей у пациентов, подвергающихся лучевой или химиолучевой терапии опухолей, в доступной литературе нет.

В этом плане большой интерес представляет амифостин (Ethyol), разработанный изначально как радиопротектор для защиты военнослужащих армии США от воздействия радиационных поражающих факторов ядерного оружия (под шифром WR-2721), а в дальнейшем внедренный в клиническую практику в качестве средства профилактики осложнений лучевой терапии ряда опухолей [19, 20]. Несмотря на наличие множества разработанных и испытанных на экспериментальных моделях радиопротекторов, в настоящее время амифостин остается единственным лекарственным средством, получившим разрешение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (US FDA) на клиническое применение для профилактики ксеростомии у пациентов, получающих лучевую или химиолучевую терапию при лечении рака головы и шеи [21, 22]. При этом, как и для большинства других радиопротекторов, применение амифостина сильно ограничено его высокой токсичностью и плохой переносимостью эффективных доз (которые вызывают тошноту, рвоту, сонливость и гипотонию), только внутривенным путем введения и коротким периодом его защитного действия (15–30 мин), что делает необходимым его введение в течение ограни-

ченного промежутка времени перед каждым сеансом лучевой терапии [23–25].

Учитывая, что существующие препараты не всегда отвечают требованиям по эффективности и переносимости, в нашей стране и за рубежом продолжается изыскание новых радиопротекторов. В качестве потенциальных радиопротекторов рассматриваются различные природные (растительного, животного, микробного происхождения) и синтетические химические соединения, микроэлементы, компоненты естественных защитных систем организма, биологически активные вещества, подобные эндогенным регуляторам гомеостаза, и другие [7, 19, 25–27].

Одним из наиболее перспективных направлений в создании новых высокоэффективных радиопротекторов является разработка препаратов, механизм действия которых связан с ингибированием синтеза эндогенного оксида азота (NO). Так, среди S-[2-алкил(арил)сульфонил]-производных S-этил(винил)-изотиомочевин были обнаружены химические соединения, обладающие выраженным (на уровне цистамин и амифостина) радиозащитным действием по тесту выживаемости мышей при воздействии  $\gamma$ -излучения в дозе 10 Гр; при этом эффективность их противолучевого действия отчетливо коррелировала с NO-ингибирующей активностью [28]. В ходе дальнейших исследований было установлено, что противолучевое действие этих соединений реализуется, главным образом, путем обеспечения состояния тканевой гипоксии радиочувствительных органов за счет вазопрессорного эффекта, присущего ингибиторам NO-синтаз [29].

Наиболее эффективным радиопротектором среди изученных ингибиторов NO-синтаз из класса N-ацил-S-алкиламещенных изотиомочевин оказалось соединение T1023 [30]. В ходе проведенных исследований было установлено, что это соединение имеет значительную терапевтическую широту (5.5–6.0) и в оптимальной радиозащитной дозе, составляющей 1/4 ЛД<sub>16</sub>, оказывает эффективное противолучевое действие (ФИД по тесту 30-суточной выживаемости облученных мышей составил 1.44, по тесту выживаемости гемопозитических клоногенных клеток в разных опытах – от 1.56 до 1.81). При сочетанном применении T1023 с серотонин- и адренергическими радиопротекторами (серотонином, мексамином, индралином), оказывающими вазопрессорное действие, наблюдалось статистически значимое повышение радиозащитного эффекта. Причем синергический противолучевой эффект с такими радиопротекторами соединение T1023 вызывало даже при его применении в малых дозах, не имеющих самостоятельного радиозащитного действия. Однако при сочетанном применении T1023 и цистамин, который вызывает снижение

тонуса сосудов, выраженность радиозащитного эффекта уменьшалась [30].

В ходе дальнейших исследований было показано, что соединение T1023 при однократном введении в дозе 75 мг/кг не влияло на рост перевиваемой саркомы крыс M-1, не модифицировало радиочувствительность опухоли и противоопухолевую эффективность облучения, но достоверно снижало тяжесть острых лучевых реакций кожи, вызванных локальным воздействием  $\gamma$ -излучения в дозах 32 и 36 Гр [31]. Интересно, что применение изученного соединения не изменяло течение воспалительных и регенераторных процессов, но позволяло существенно ограничить степень лучевой альтерации глубоких слоев кожи и подлежащих тканей. Подобные результаты были также получены на моделях лучевой терапии солидной карциномы Эрлиха у мышей при локальном однократном (30 Гр) и гипофракционированном (20 + 20 Гр) воздействии  $\gamma$ -излучения [32]. Полученные данные позволяют рассматривать T1023 как перспективную основу для разработки фармакологических средств профилактики местных осложнений лучевой терапии опухолей.

Изучение механизмов противолучевого действия T1023 *in vivo* подтвердило доминирование вазоактивного, гипоксического механизма в реализации радиозащитного действия этого соединения [33]. Под влиянием T1023 в костном мозге облученных в дозе 6 Гр мышей отмечалось ускоренное восстановление численности кариоцитов, а в крови значительно (в 1.7–2.0 раза) снижалась глубина постлучевого опустошения популяции гранулоцитов и тромбоцитов. В дальнейшем происходило ускоренное восстановление численности большинства клеточных популяций, и особенно гранулоцитов. В экспериментах на необлученных мышцах показано наличие у соединения T1023 существенного влияния на кроветворную систему, проявляющегося выраженной мобилизацией из костного мозга в кровь созревающих гранулоцитов и моноцитов [33].

Полученные результаты позволяют рассматривать соединение T1023 в качестве радиопротектора, перспективного не только для защиты людей при радиационных авариях и катастрофах, но и для применения в условиях клиники для профилактики местных и системных осложнений лучевой терапии злокачественных новообразований.

## РАДИОМИТИГАТОРЫ

К настоящему времени изучено достаточно много веществ, потенциально перспективных в качестве радиомитигаторов. К их числу относятся препараты с преимущественным действием на иммунную систему, стимуляторы репаративных

процессов, антиоксиданты, стероиды и др. [1, 5, 6, 8, 19]. Однако, несмотря на множество изученных в экспериментах субстанций, в настоящее время в Российской Федерации в качестве радиомитигатора, предназначенного для применения в ранние сроки после радиационного воздействия, зарегистрирован только беталейкин.

Беталейкин – рекомбинантный интерлейкин-1 $\beta$  человека, в основе противолучевого действия которого лежит активация миелопоэза и других ростков кроветворения, начиная с уровня стволовых кроветворных клеток, а также тканевых процессов репарации [34–37]. В ходе многочисленных экспериментальных исследований на разных видах лабораторных животных показано, что он обладает как радиозащитными (при введении за 18–24 ч до облучения), так и лечебными противолучевыми свойствами (при введении в первые минуты-часы после радиационного воздействия) [38–42]. Установлено, что радиозащитный и лечебный эффект препарата проявляется не только при остром облучении, но и в условиях фракционированного и пролонгированного облучения, а также при сочетанных и некоторых вариантах комбинированных поражений [43–48]. Показано также, что как системное, так и местное применение беталейкина при лучевых ожогах способствует существенному ослаблению деструктивных процессов в ране и ускоряет ее заживление [49–51]. Установлено, что при последовательном введении радиопротекторов (препарат Б-190, цистамин или гепарин) до облучения и беталейкина в ранние сроки после радиационного воздействия радиозащитный эффект проявляется в большей степени, чем при изолированном применении препаратов в оптимальных дозировках [15, 16, 52, 53]. При введении беталейкина здоровым людям и последующем облучении проб их периферической крови *in vitro* продемонстрирована способность препарата снижать выраженность радиационно-индуцированных нарушений функциональной активности различных элементов клеточного и гуморального звена гематоиммунной системы человека [54]. В ходе клинических испытаний установлено, что беталейкин удовлетворительно переносится здоровыми людьми, а его побочные эффекты (а возможно, показатели специфического действия) в виде повышения температуры тела до субфебрильных цифр, озноба, головной боли проходят спустя 10–15 мин после окончания введения препарата [52]. Результаты применения беталейкина при миелодепрессивной комбинированной химиотерапии злокачественных новообразований свидетельствуют, что его применение способствует ускорению восстановления кроветворения, снижению частоты суперинфекций и увеличению выживаемости данной группы пациентов [55, 56]. Все эти данные позволили рассматривать беталейкин как эффективный ра-

диомитигатор, расширить сферу его применения и рекомендовать его не только для стимуляции и протекции лейкопоза при токсической лейкопении степени III–IV, осложняющей химио- и химиолучевую терапию злокачественных новообразований, но и в качестве средства экстренной терапии при острых аварийных тотальных и субтотальных воздействиях ионизирующего излучения, не осложненных дополнительным термическим воздействием [57, 58].

За рубежом разработано и изучено большое количество потенциальных радиомитигаторов, часть из которых получила разрешение на клинические испытания и даже внедрение в практику. Среди наиболее перспективных лечебно-профилактических противолучевых средств рассматриваются семь препаратов, получивших в США статус перспективных новых лекарственных препаратов (US FDA investigational new drug status): 5-андростендиол (5-Androstenediol, 5-AED, Neumune®), генистеин (BIO 300), флагеллин (CBLB502, Entolimod™), ингибитор киназы ON01210 (Ex-RAD®), рекомбинантный человеческий интерлейкин-12 (НемаMax™), беклометазон (OrbeShield™), а также гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF, Neupogen®) [59]. Препараты гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального факторов филграстим (G-CSF, Filgrastim, Neupogen®), перфилграстим (pegylated G-CSF, Pegfilgrastim, Neulasta®) и сарграмостин (GM-CSF, Sargramostine, Leukine®) уже накоплены в достаточном количестве в Стратегических национальных запасах США [59, 60].

Следует отметить, что колониестимулирующие факторы, которые традиционно рассматривались в качестве средств высокотехнологичной медицинской помощи, требующих длительного курсового применения в условиях специализированного стационара, в последние годы позиционируются и как эффективные радиомитигаторы [27, 60, 61]. Из числа гемопоэтических факторов два препарата – G-CSF и pegylated G-CSF, уже получили одобрение US FDA для применения в качестве средств ранней (экстренной) терапии острого лучевого костномозгового синдрома [60, 62, 63]. Продолжаются исследования радиомитигирующей активности других гемопоэтических факторов, в частности тромбопоэтина и его индукторов, показавших в экспериментах на разных видах лабораторных животных, включая приматов, выраженный противолучевой эффект как при использовании в схеме комплексной терапии совместно с G-CSF и GM-CSF, так и при изолированном (самостоятельном) применении [64–67].

Еще одним цитокином, которому US FDA присвоило статус IND (Investigational New Drug) как перспективного радиомитигатора для использования у людей, является рекомбинантный

человеческий интерлейкин-12 (IL-12, НемаMax™). Показано, что как при профилактическом, так и при терапевтическом применении (в течение 24 ч после облучения) интерлейкин-12 способен защитить до 90–100% мышей, облученных в дозах 8–9 Гр, вызывающих гибель всех мышей контрольной группы [68]. Противолучевые свойства интерлейкина-12 были также подтверждены в экспериментах на облученных в дозе 6.7 Гр нечеловекообразных приматах (*Macaca mulatta*) [68–70]. Механизм противолучевого действия интерлейкина-12 связан с защитой клеток-предшественников гемопоэза, ускорением восстановления числа лейкоцитов, тромбоцитов и ретикулоцитов, а также с индукцией интерферона- $\gamma$ , также обладающего радиозащитными свойствами [71].

Определенные перспективы в повышении эффективности ранней терапии лучевых поражений связаны также с использованием в качестве радиомитигаторов фактора стволовой клетки (stem cell factor, SCF), а также комбинаций различных антиапоптотических цитокинов – интерлейкина-3, тромбопоэтина, лиганда тирозин киназы 3 (FMS-like tyrosine kinase 3 ligand, FLT-3 ligand) и стромального фактора 1 (stromal derived factor-1, SDF-1) [72].

Одним из наиболее перспективных радиомитигаторов является 5-андростендиол (5-AED) – метаболит секретируемого корой надпочечников дегидроандростерона [8, 27]. Препарат относится к группе неандрогенных стероидов, а механизм его действия связан со стимуляцией миелопоэза и факторов неспецифической резистентности, снижением числа радиационно-индуцированных повреждений ДНК и индукцией определенных генов, модулирующих клеточный цикл и апоптоз [73, 74]. В основе этих эффектов лежит способность 5-AED активировать ядерный фактор капта В (NF- $\kappa$ B), стимулировать экспрессию цитокинов (прежде всего G-CSF, но также GM-CSF, интерлейкины 3, 6, 10 и 12, тромбопоэтин и ряд других) и повышать их уровень в плазме крови и радиочувствительных органах, в частности, в костном мозге и селезенке [75, 76]. В экспериментах на разных видах лабораторных животных, включая обезьян, 5-AED продемонстрировал выраженную радиозащитную эффективность в условиях острого и пролонгированного облучения, а также при комбинированном воздействии факторов радиационной, химической и биологической природы [77, 78]. Препарат проявляет противолучевые свойства при его введении как до (за 48–24 ч) до облучения, так и в ранние (через 1–4 ч) сроки после радиационного воздействия, хорошо переносим, эффективен при подкожном и пероральном применении, что позволяет его рассматривать в качестве одного из наиболее перспективных радиомитигаторов [79–81].

Одной из проблем, стоящих на пути создания удобной лекарственной формы 5-AED для его использования в качестве радиомитигатора, является его низкая растворимость в воде. Для увеличения водорастворимости 5-AED предложено использование метаболитов фазы II биотрансформации этого гормона, а именно конъюгатов с фосфатами, сульфатами, сахарами или же нуклеотидами, а в качестве противоионов — протонированных органических оснований, обладающих низкой токсичностью [82]. Результаты проведенных фармакокинетических исследований показали, что полученные водорастворимые сульфаты стероидов (сульфоконъюгаты) обеспечивают возможность в кратчайшие сроки достижения необходимой для формирования радиозащитного эффекта концентрации 5-AED в плазме крови и радиочувствительных органах.

Еще одним кортикостероидом, который рассматривается в качестве перспективного радиомитигатора, является беклометазон 17,21-дипропионат (beclomethasone 17,21-dipropionate, BDP), зарегистрированный компанией Soligenix, Inc. (Princeton, NJ, USA) под торговой маркой OrbeShield™ [8, 59]. Показано, что за счет мощного местного противовоспалительного эффекта и незначительной системной токсичности применение этого кортикостероида значительно снижает риск радиационно-индуцированной десквамации кожи и слизистых оболочек, уменьшает частоту кровотечений и улучшает качество жизни онкологических пациентов при проведении лучевой терапии [83, 84]. В экспериментах на собаках, подвергнутых тотальному  $\gamma$ -облучению в дозе 12 Гр при мощности дозы 0.7 Гр/мин, OrbeShield™ статистически значимо увеличивал выживаемость животных с кишечной формой острой лучевой болезни в случае начала терапии через 24 ч после радиационного воздействия [85]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (US FDA) предоставило BDP/OrbeShield™ статусы исследуемого нового препарата (IND), орфанного препарата (orphan drug status) и препарата с ускоренной процедурой регистрации (fast-track status), предназначенного для ранней терапии кишечной формы острой лучевой болезни [8, 59]. В настоящее время OrbeShield™ разработан для применения у пациентов с гастроинтестинальным лучевым синдромом в виде единого продукта, состоящего из двух таблеток для перорального приема: одна таблетка предназначена для высвобождения BDP в проксимальном отделе, а другая — в дистальных отделах желудочно-кишечного тракта.

Наряду со стероидами, выраженной радиомитигирующей активностью обладают эстрогены, в частности генистеин (Genistein, 4',5,7-trihydroxyisoflavone, ВЮ 300) — изофлавоноид из сои, селек-

тивно активирующий эстрогеновые рецепторы, ингибирующий протеин тирозин киназу, обладающий антиоксидантной активностью и способностью улавливать свободные радикалы (free radical scavenging activity) [86, 87]. Радиозащитные свойства генистеина проявляются как при профилактическом, так и при терапевтическом применении, а механизм его противолучевого действия связан с активацией фермента Gadd45, играющего важную роль в процессах репарации ДНК, задержкой Lin<sup>-</sup> клеток в G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>-фазе клеточного цикла, стимуляцией синтеза и продукции эндогенных гемопоэтических цитокинов, антиоксидантной и противовоспалительной активностью, что в конечном итоге позволяет защитить популяцию клеток-предшественников гемопоэза от лучевой гибели, а также ускорить восстановление числа нейтрофилов и тромбоцитов после облучения [88–95]. В ходе клинических исследований показано, что применение генистеина способствует значительному снижению выраженности побочных эффектов химио- и лучевой терапии, связанных, прежде всего, с депрессией кроветворения [96, 97].

Помимо стероидов и эстрогенов, в качестве радиомитигаторов интенсивно исследуются соединения белковой природы [8, 19, 27]. Так, препарат СВЛВ502, выделенный из белка жгутиков *Salmonella enteric* флагеллина, способен избирательно подавлять апоптоз посредством активации транскрипционного фактора NK-kB, являющегося ингибитором гена p53, в свою очередь ответственного за регуляцию клеточного цикла и запуск механизма гибели клетки при раковых опухолях и радиационных поражениях [98, 99]. В опытах на мелких лабораторных животных установлено, что СВЛВ502, введенный за 30 мин до радиационного воздействия, предотвращает развитие у грызунов острой лучевой болезни при поглощенной дозе 10–13 Гр и существенно (с 7 до 12 сут) отдалает сроки наступления летального исхода при дозе 17 Гр [100]. При этом фактор изменения дозы (ФИД) для СВЛВ502 составил около 1.6, что существенно выше, чем у описанных выше амифостина и 5-AED. Высокая противолучевая эффективность СВЛВ502 была также подтверждена в экспериментах, проведенных на облученных нечеловекообразных приматах [100, 101]. В основе механизма противолучевого действия СВЛВ502, наряду с активацией NK-kB, лежит его способность стимулировать продукцию G-CSF и интерлейкина-6, активировать иммунитет и неспецифическую резистентность, инактивировать образующиеся при облучении свободные радикалы [102]. Коммерческий препарат СВЛВ502 под названием Entolimod™ в настоящее время проходит клинические испытания. Исследования безопасности и переносимости препарата у человека показали, что Entolimod™ хорошо переносится, а

результаты оценки биомаркеров (G-CSF и интерлейкина-6) соответствуют данным, полученным в экспериментах на животных [102, 103].

Производное хлорбензилсульфона протеинкиназа ON01210 (4-carboxystyryl-4-chlorobenzyl-sulfone, sodium salt), разработанное OncoNova Therapeutics (Newtown, PA, USA), также известное как Ex-RAD® и Recilisib, проявляет противоположное действие при применении как до, так и после облучения [104, 105]. При перкутанном и пероральном применении ON01210 ускоряет восстановление числа лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови, защищая кроветворные клетки-предшественники от радиационно-индуцированного апоптоза [106, 107]. В основе этого эффекта лежит способность ON01210 ослаблять ATM (ataxia telangiectasia mutated) и p53 зависимые пути радиационно-индуцированных повреждений ДНК за счет регуляции фосфатидилинозитол-3-киназы/АКТ (серин-треонин киназы, также известной как протеинкиназа В) в клетках, подверженных воздействию радиации [105, 108]. Показано также, что ON01210 способствует восстановлению поврежденного радиацией желудочно-кишечного тракта, что проявляется увеличением числа жизнеспособных интестинальных крипт [107]. При проведении фазы I клинических исследований у здоровых добровольцев не было зарегистрировано никаких побочных эффектов при кожной аппликации и пероральном применении Ex-RAD [8, 59]. Доказанные противоположные свойства, а также возможность перорального приема позволяют рассматривать ON01210/Ex-RAD в качестве радиомитигатора, весьма перспективного в плане использования у человека.

#### СРЕДСТВА ПРОФИЛАКТИКИ И КУПИРОВАНИЯ ПЕРВИЧНОЙ РЕАКЦИИ НА ОБЛУЧЕНИЕ

Долгое время основное место в арсенале средств борьбы с постлучевой тошнотой и рвотой занимали нейролептики с преимущественным дофаминоблокирующим действием: производные фенотиазина (хлорпромазин, тиэтилперазин, этаперазин и др.) и бутирофенона (дроперидол, галоперидол), однако побочное общеугнетающее и экстрапирамидное действие существенно ограничивали возможности их практического использования [1, 109, 110]. Более хорошая переносимость, наряду с достаточно высокой антиэметической активностью, характерна для D<sub>2</sub>-дофаминоблокаторов: производных бензимидазола (домперидон) и бензамида (метоклопрамид, диметпрамид, ализаприд и др.) [109, 110]. В последние годы основное место в арсенале средств борьбы с постлучевой тошнотой и рвотой занимают 5HT<sub>3</sub>-антагонисты: ондансетрон, гранисетрон, доласетрон, трописетрон и др. [110–112].

В качестве основного лекарственного средства, предназначенного для профилактики и купирования клинических проявлений первичной реакции на облучение при радиационных авариях и катастрофах, в том числе при применении ядерного оружия, в Российской Федерации в настоящее время рассматривается латран (ондансетрон гидрохлорида дигидрат) – противорвотный препарат из группы селективных блокаторов 5-HT<sub>3</sub>-серотониновых рецепторов центральной и периферической нервной системы, обладающий, наряду с антиэметическим действием, определенной анксиолитической активностью, не вызывающий седативного эффекта, нарушений координации движений или снижения работоспособности [2, 113]. Препарат выпускается в двух лекарственных формах (таблетки, покрытые оболочкой, и раствор для внутримышечного и внутривенного введения), что позволяет его использовать с целью как профилактики эметической реакции, так и купирования уже развившейся рвоты [114, 115].

За рубежом в качестве основного средства профилактики и ранней терапии первичной реакции на облучение рассматривается гранисетрон (Granisetron, Kytril®), который также относится к группе селективных блокаторов 5HT<sub>3</sub>-серотониновых рецепторов [59, 116]. Этот препарат был создан и запатентован компанией F. Hoffmann La Roche Ltd. (Basel, Switzerland), в 2001 г. получил одобрение US FDA для использования у человека с целью смягчения побочных токсических эффектов лучевой и/или химиотерапии, в частности тошноты и рвоты, и в настоящее время широко используется в клинической практике при лечении онкологических пациентов. Препарат предназначен для перорального приема, практически нетоксичен, хорошо переносится пациентами, эффективно предотвращает (купирует) тошноту и рвоту при приеме 2 мг (1 таблетка) один раз в сутки, его можно применять ежедневно до 14 сут подряд [117, 118]. Применение гранисетрона позволяет значительно минимизировать основные клинические проявления первичной реакции на облучение, но вследствие этого может затруднить биоиндикацию и биодозиметрию острых лучевых поражений, что свидетельствует о неоднозначности использования подобных средств при радиационных авариях и катастрофах [116].

#### СРЕДСТВА ПРОФИЛАКТИКИ ПОРАЖЕНИЙ ОТ ОБЛУЧЕНИЯ ИНКОРПОРИРОВАННЫМИ РАДИОНУКЛИДАМИ

Среди продуктов ядерного деления, образующихся при авариях на радиационно-опасных объектах, применении ядерного оружия, актах ядерного и радиологического терроризма, основную опасность в качестве источников внутренне-

го облучения представляют радиоизотопы йода, цезия, стронция, плутония, урана и трансуранических элементов [119–122]. В Российской Федерации разработаны, зарегистрированы и выпускаются лекарственные средства, позволяющие предотвращать депонирование большинства из вышеперечисленных радионуклидов в “критических” органах и/или ускорять их элиминацию из организма [2, 123, 124].

Эффективным средством профилактики инкорпорации радиоактивного йода в щитовидной железе является калия йодид. Своевременное применение калия йодида позволяет снизить накопление радиоiodа в щитовидной железе на 90–95%, а в других органах и системах организма – в десятки раз. Максимальный защитный эффект достигается при предварительном или одновременном с поступлением радиоактивного йода приеме этого препарата. Выраженность защитного эффекта определяется сроком между приемом калия йодида и поступлением радиоактивного йода: прием препарата за 24 ч до поступления радиоiodа обеспечивает – 70%-ную степень защиты щитовидной железы, за 8 ч до – 95%, вместе с радиоiodом – 97%, через 2 ч – 70–80%, через 8 ч – 40%, через 24 ч – 2%. В настоящее время для целей йодной профилактики накопления радиоактивного йода в щитовидной железе взрослого человека в РФ установлена дозировка йодида калия в 125 мг (100 мг по йоду) [125]. Для других возрастных групп рекомендованы следующие дозировки защитного препарата: дети до 1 года (новорожденные и дети, находящиеся на грудном вскармливании) – 16 мг, дети от 1 года до 3 лет – 32 мг, дети от 3 до 12 лет – 64 мг, подростки от 13 до 18 лет, кормящие матери, взрослые старше 45 лет – 125 мг.

Для защиты щитовидной железы от ингаляционного поступления радиоактивного йода достаточно однократного приема таблеток йодида калия [125]. В случае угрозы повторного или многократного поступления радиоактивного йода ингаляционным путем, его поступления с молоком, водой или пищевыми продуктами, допустимы повторные и многократные назначения защитного препарата детям от 1 мес до 14 лет и подросткам от 14 до 18 лет, у которых период деблокады короче, чем у взрослого человека (3–5 дней, у взрослого человека 5–8 дней), а последствия длительной блокады щитовидной железы менее выражены. Для других групп населения (новорожденные, беременные, кормящие женщины) при угрозе повторного или длительного поступления радиоактивного йода необходимо применять другие меры защиты: укрытие, эвакуация, контроль продуктов питания и пр.

Для профилактики и первой помощи при поступлении в организм радиоактивного цезия, а

также рубидия применяется ферроцин (калий-железо гексацианоферрат) – неорганический катионит, механизм действия которого связан с обменом ионов калия, входящих в его состав, на ионы цезия в малорастворимом соединении [1, 2]. Ферроцин поглощает 95–99% радиоактивного цезия, находящегося в желудочно-кишечном тракте, и сокращает время полувыведения изотопа у человека в 2 раза. Назначают ферроцин в дозе 1.0 г (2 таблетки по 0.5 г) 3 раза в день ежедневно в течение 14–21 сут, сочетая с промыванием желудка, форсированным диурезом, приемом адсорбентов и парентеральным введением растворов солей калия.

К числу наиболее эффективных средств, ускоряющих выведение из организма радиоактивного плутония, а также изотопов америция, иттрия, церия, циркония и смеси продуктов деления урана, относится пентацин (кальций-тринатриевая соль диэтилентриаминопентауксусной кислоты) [1, 2]. Препарат уменьшает содержание фиксированных в тканях радионуклидов в печени на 60–65%, почках – в 2–3 раза, в костях скелета – на 20–35%. Препарат в виде раствора 50 мг/мл для внутривенного введения выпускается в ампулах по 5 мл и применяется внутривенно и ингаляционно.

В качестве антидота радиоактивного полония может использоваться унитиол (2,3-димеркаптопропансульфонат), образующий с этим радионуклидом прочный комплекс и предотвращающий таким образом его накопление в почках, печени и костном мозге [1, 2]. Препарат выпускается в виде 5%-ного раствора для инъекций в ампулах по 5 мл и назначается в как можно более ранние сроки после поступления полония в организм.

Для профилактики резорбции изотопов радиоактивного стронция и ускорения его выведения из желудочно-кишечного тракта в СССР и РФ был создан целый ряд антидотов (полисурьмин, адсобар, альгинат кальция, альгисорб), но, к сожалению, эти препараты в настоящее время не зарегистрированы и не могут быть применены у человека. Из существующих лекарственных средств при использовании в ранние сроки после поступления радионуклида в организм эффективно (до 87%) резорбцию стронция предотвращает фосфалюгель [2].

Ситуация с антидотами радионуклидов за рубежом принципиально не отличается от отечественной. Лишь четыре препарата были одобрены US FDA в качестве средств профилактики и лечения лиц, подвергшихся воздействию инкорпорированных радионуклидов: йодид калия (KI, Potassium iodide, ThyroShield™), диэтилентриаминпентаацетат тринатрий цинка (Zn-DTPA, Trisodium zinc diethylenetriaminepentaacetate, Pentetate zinc trisodium), диэтилентриаминпентааце-



тат тринатрий кальция (Ca-DTPA, Trisodium calcium diethylenetriaminepentaacetate, Pentetate calcium trisodium) и прусский синий (гексацианоферрат железа, Ferric hexacyanoferrate, Radiogardase™, прусский голубой, берлинская лазурь) [59, 116].

Калия йодид (KI) предназначен для защиты щитовидной железы от накопления в ней радиоактивного йода (<sup>131</sup>I). По рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, оптимальным сроком начала применения калия йодида является 24 ч до или в течение первых двух часов после радиационных аварий, сопровождающихся выделением радиоактивного йода [126]. Считается, что калия йодид все же проявляет определенный блокирующий эффект в течение первых 8 ч после начала поступления радиоактивного йода, но его применение в сроки, превышающие 24 ч после воздействия радионуклида, может нанести больше вреда, чем пользы (путем продления биологического периода полураспада радиоактивного йода, который уже накоплен в щитовидной железе) [127, 128]. Обычно для взрослых и детей старше 12 лет рекомендуется однократное применение калия йодида в дозе 130 мг (100 мг по йоду); для детей 3–12 лет, младенцев от 1 до 3 лет и новорожденных до 1 года дозы составляют соответственно 65, 32 и 16 мг. Однако в случае длительного (более 24 ч) или повторного воздействия радионуклида, неизбежного приема загрязненной пищи и питьевой воды, и если эвакуация невозможна, может потребоваться повторное применение препарата стабильного йода в той же дозе [126]. До недавнего времени калий йодид был одним из препаратов, складываемых в Стратегических национальных запасах США (Strategic National Stockpile, SNS) [129], но в последние годы он стал легко доступен в обычных фармацевтических и медицинских учреждениях, в связи с чем в запасах больше не накапливается [116].

Для лечения лиц, подвергшихся инкорпорации радионуклидов трансурановых и редкоземельных элементов, могут использоваться две соли диэтиленаминапентаацетата (DTPA) – цинковая и кальциевая [59, 130]. Ca-DTPA и Zn-DTPA с высокой аффинностью связывают эти радионуклиды и способствуют элиминации образовавшихся хелатных комплексов из организма зараженных людей. Применяют их путем внутривенных инфузий или ингаляции с помощью небулайзера (распылителя); лечение наиболее эффективно при введении этих хелаторов в наиболее ранние сроки после заражения, прежде чем трансурановые радионуклиды аккумулируются и зафиксированы в тканях, таких как печень и кости [131, 132]. Эффективность применения Ca-DTPA и Zn-DTPA была неоднократно продемонстрирована при лечении работников, получивших радиационные поражения вследствие инкорпорации радионуклидов при авариях в ядерной энергетике [133,

134]. В 2003 г. оба эти препарата были одобрены US FDA в качестве средств лечения поражений, связанных с аварийной инкорпорацией радионуклидов, и с того же времени находятся в Стратегических национальных запасах США [116].

Прусский синий является нерастворимым гексацианоферратом железа и в качестве лекарственного средства применяется перорально. Прусский синий связывает <sup>137</sup>Cs, который секретруется через желчь в кишечнике, предотвращая таким образом его реабсорбцию в крови и усиливая его элиминацию через фекалии [135]. Всемирная организация здравоохранения включила прусский синий в Список основных лекарственных средств (World Health Organization Model List of Essential Medicines) в качестве антидота таллия и, так же как US FDA, одобрила его использование в качестве средства лечения поражений, вызванных инкорпорацией радиоактивного цезия и радиоактивного таллия [136, 137]. Наряду с Ca-DTPA и Zn-DTPA, прусский синий в достаточном количестве накоплен в Стратегических национальных запасах США [116].

Следует также отметить, что современная стратегия профилактики и лечения поражений от инкорпорации радионуклидов подразумевает как можно более раннее начало применения вышеперечисленных лекарственных средств, даже несмотря на отсутствие четкого выявления конкретного радионуклида и данных дозиметрических исследований [124, 138]. Окончательное решение о продолжении или прекращении терапии антидотами радионуклидов следует принимать после проведения дозиметрии (радиометрии) и определения эффективной дозы.

#### ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СРЕДСТВ

Результаты мониторинга научных исследований, проводимых за рубежом, свидетельствуют о том, что актуальность решения задач по оптимизации системы профилактики и терапии радиационных поражений признается во всем мире.

Так, например, разработка новых противолучевых средств в США в последнее десятилетие осуществлялась в рамках Программы Медицинского противодействия радиационным и ядерным угрозам (Strategic Plan and Research Agenda for Medical Countermeasures Against Radiological and Nuclear Threats), разработанной Национальным институтом здравоохранения (NIH) и Национальным институтом аллергии и инфекционных болезней (NIAID) Министерства здравоохранения и социальных служб США (U.S. Department of Health and Human Services). Наряду с другими актуальными аспектами, в этой Программе иден-

тифицированы проблемы в областях знаний, имеющих критическое значение для разработки противолучевых средств, определены перспективные направления поиска новых препаратов и их ускоренного продвижения в медицинскую практику [139].

В ходе реализации этой программы был выполнен большой объем фундаментальных и прикладных работ, направленных на создание средств профилактики и терапии лучевых поражений: только за период 2011–2014 гг. было запатентовано 98 потенциальных медицинских средств противолучевой защиты [2, 140]. Итогом этих исследований была разработка ряда противолучевых средств, семь из которых получили в 2013–2014 гг. статус FDA IND: 5-андростендиол (5-AED, Neumune®), генистеин (BIO300), протеин киназа (Ex-RAD®), агонист 5-Toll-like рецепторов CBLB502 (Entolimod™), кортикостероид беклометазон (OrbeShield™), интерлейкин-12 (HemaMax™) и G-CSF (филграстим, Neupogen®) [8, 59].

В настоящее время в качестве перспективных средств профилактики и терапии радиационных поражений рассматриваются низкомолекулярные соединения или так называемые “малые молекулы” (например, каптоприл, периндоприл, дииндолилметан, тетрациклин, рапамицин), вещества растительного происхождения (фитохимические соединения), витамины (в частности, производные витамина E), протеины (делетированный флагеллин, палиформин, супероксид дисмутаза), цитокины и другие клеточные агенты, а также комбинированные препараты и рецептуры [25, 141, 142].

Одними из наиболее перспективных противолучевых средств считаются производные витамина E – токоферолы и токотриенолы, обладающие способностью снижать выраженность лучевого поражения костного мозга и кишечного эпителия [143, 144]. Показано, что радиозащитный эффект одного из наиболее перспективных представителей этой группы соединений – гамма-токотриенола обусловлен не столько антиоксидантной активностью, сколько способностью ингибировать (HMG-CoA)-редуктазу и стимулировать экспрессию эндотелиального тромбомодулина [145]. Возможность получения аддитивного эффекта при совместном применении гамма-токотриенола и рекомбинантного человеческого тромбомодулина, способствующего существенному снижению постлучевой дисфункции сосудистого эндотелия, дает основания для разработки новой стратегии повышения эффективности радиозащитных средств [146]. Также был уточнен механизм антиапоптотического действия дельта-токотриенола, связанный с угнетением экспрессии интерлейкина-1 и микро РНК-30с, играющей ключевую роль в радиационно-индуцированном

повреждении клеток через апоптотические пути [147].

Весьма перспективным представляется поиск новых противолучевых средств среди ингибиторов радиационно-индуцированного апоптоза. В частности, была продемонстрирована возможность использования хелаторов цинка в качестве нового типа ингибиторов белка p53 и подавления p53-зависимого апоптоза, что позволяет рассматривать их как потенциальные радиозащитные средства [148, 149]. Также показана высокая радиозащитная эффективность избирательного агониста  $\alpha 7$  никотиновых ацетилхолиновых рецепторов вещества PNU282987, реализуемая путем ингибирования процессов апоптоза [150]. Активация этих рецепторов до радиационного воздействия может рассматриваться в качестве новой стратегии для предотвращения радиационно-индуцированного повреждения и гибели.

В качестве перспективного подхода к ослаблению лучевого поражения гемопоэтической системы предложено использование ингибиторов киназы гликогенсинтазы 3 (GSK-3) – мультифункциональной серин/треониновой киназы, вовлеченной в множественные пути передачи сигналов, регулирующих самообновление, дифференцировку и ответную реакцию на повреждение ДНК в гемопоэтических клетках [151]. Показано, что фармакологическая активация сигнальных путей, опосредуемых ядерным фактором NRF-2, повышает функциональную активность гемопоэтических клеток предшественников и ослабляет радиационно-индуцированную миелосупрессию и гибель [152].

Разработка новых средств профилактики и купирования первичной реакции на облучение опирается на детальное изучение механизмов развития лучевого эметического синдрома. По современным представлениям развитие пострадиационной тошноты и рвоты связано с активацией хеморецепторной триггерной зоны рвотного центра серотонином, воздействующим на 5HT<sub>3</sub>-рецепторы, дофамином (D<sub>2</sub>-рецепторы), гистамином (H<sub>1</sub>-рецепторы), субстанцией P (NK<sub>1</sub>-рецепторы) и эндорфинами, ранней пострадиационной диареи – с гиперпродукцией биогенных аминов, простагландинов, кишечных пептидов и их воздействием, прежде всего, на M-холинорецепторы кишечника [153–155]. Ранние астеногиподинамические проявления первичной реакции на облучение в значительной мере связаны с расстройствами катехоламинергической регуляции корковых и подкорково-стволовых структур ЦНС, нарушениями нейроэндокринного обмена, гемо- и ликворобращения в головном мозге, общей интоксикацией организма продуктами распада тканей [109, 155]. В связи с этим основным направлением развития средств фармакологиче-

ской коррекции первичной реакции на облучение является создание комплексных рецептур, компоненты которых способны эффективно воздействовать на различные нейромедиаторные системы и соответственно на разные звенья патогенеза ранних пострадиационных диспептических, астеновегетативных и гиподинамических расстройств. В частности, проводятся работы по созданию новых высокоэффективных и безопасных композиций на основе ондансетрона гидрохлорида дигидрата: латран и бензамин (патент РФ № 2229882); латран и метацин (патент РФ № 2185825); латран, метацин и бензамин (патент РФ № 2234315); латран и гастропепин (заявка на патент РФ № 2012127004); латран, метацин и кофеин (заявка на патент РФ № 2011125817) [156, 157]. В опытах на мелких (крысы) и крупных (собаки) животных показано, что последовательное применение антагониста 5HT<sub>3</sub>-рецепторов палонсетрона и ноотропного средства фенотропила позволяет уменьшить выраженность основных проявлений первичной реакции на облучение: рвоты, диареи и астеногиподинамии [158].

К перспективным направлениям развития системы фармакологической защиты от инкорпорации радионуклидов относятся исследования, направленные на изыскание способов выведения радионуклидов, инкорпорированных в критических органах; изучение совместимости препаратов различного механизма действия при комбинированных радиационных поражениях от внешних и внутренних источников радиации; совершенствование лекарственных форм существующих препаратов, оптимизацию схем и способов их введения с целью повышения их эффективности; разработку инновационных эффективных и безопасных средств выведения радионуклидов из организма [2, 25, 122]. За рубежом эти исследования сосредоточены на повышении эффективности и биодоступности препаратов ДТРА, а также на создании новых хелаторов на основе гидроксипиридинов [160–164]. С учетом выполненных в РФ экспериментально-клинических исследований, к ближнесрочным задачам совершенствования системы медикаментозной защиты от инкорпорации радионуклидов следует отнести работы, направленные на создание лекарственных форм и получение разрешения к медицинскому применению препарата цинкацин (цинк тринатриевой соли диэтилентриаминпентауксусной кислоты). Сравнительная характеристика свойств пентацина и цинкацина свидетельствует о принципиальной однотипности их биологического действия; вместе с тем цинкацин характеризуется менее выраженной токсичностью и большей избирательностью действия в отношении радионуклидов [165].

Представленные выше направления поиска и совершенствования средств профилактики и ле-

чения радиационных поражений в ряде случаев носят дискуссионный характер, но в целом основываются на реальных достижениях фундаментальных медико-биологических дисциплин и обеспечены современными возможностями фармакологии и биотехнологии. Вектор направленности научно-технологических разработок противолучевых средств в Российской Федерации в целом совпадает с рассмотренными выше направлениями совершенствования противолучевых средств, проводимыми в зарубежных странах.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Гребенюк А.Н., Легеза В.И., Назаров В.Б., Тимошевский А.А.* Медицинские средства профилактики и терапии радиационных поражений. СПб.: Фолиант, 2011. 92 с.
2. *Гребенюк А.Н., Легеза В.И., Гладких В.Д. и др.* Практическое руководство по использованию медицинских средств противорадиационной защиты при чрезвычайных ситуациях и обеспечению ими аварийных медико-санитарных формирований и региональных аварийных центров. М.: Комментарий, 2015. 304 с.
3. *Ильин Л.А., Ушаков И.Б., Васин М.В.* Противолучевые средства в системе радиационной защиты персонала и населения при радиационных авариях // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2012. Т. 57. № 3. С. 26–31.
4. *Легеза В.И., Гребенюк А.Н., Зацепин В.В.* Медицинская защита при радиационных авариях: некоторые итоги и уроки чернобыльской катастрофы // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51. № 1. С. 70–75.
5. *Васин М.В.* Классификация противолучевых средств как отражение современного состояния и перспективы развития радиационной фармакологии // Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т. 53. № 5. С. 459–467.
6. *Гребенюк А.Н., Легеза В.И., Тарумов Р.А.* Радиомитогаторы: перспективы использования в системе медицинской противорадиационной защиты // Воен.-мед. журн. 2014. Т. 335. № 6. С. 39–43.
7. *Гребенюк А.Н., Легеза В.И.* Перспективы использования радиопротекторов для повышения эффективности медицинской противорадиационной защиты Вооруженных Сил // Воен.-мед. журн. 2013. Т. 334. № 7. Р. 46–50.
8. *Singh V.K., Newman V.L., Romaine P.L. et al.* Radiation countermeasure agents: an update (2011–2014) // Expert. Opin. Ther. Pat. 2014. V. 24. № 11. Р. 1229–1255.
9. *Ильин Л.А., Рудный Н.М., Суворов Н.Н. и др.* Индралин – радиопротектор экстренного действия. Противолучевые свойства. Фармакология, механизм действия, клиника. М., 1994. 435 с.
10. *Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и др.* Характеристика противолучевых свойств радиопротектора Б-190 при его применении после облучения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2008. Т. 48. № 6. С. 730–733.

11. *Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и др.* Противолучевые свойства радиопротектора экстренного действия индралина при его применении после облучения в условиях частичного экранирования живота крыс // Радиационная биология. Радиоэкология. 2008. Т. 48. № 2. С. 199–202.
12. *Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и др.* Радиопротектор индралин при ранних и поздних проявлениях местных лучевых поражений // Вопросы онкологии. 2016. Т. 62. № 3. С. 406–412.
13. *Шашков В.С., Ефимов В.И., Васин М.В. и др.* Индралин как новый эффективный радиопротектор при воздействии протонов высоких энергий // Авиакосм. и экол. медицина. 2010. Т. 44. № 1. С. 15–20.
14. *Васин М.В., Антипов В.В., Комарова С.Н. и др.* Противолучевые свойства индралина при совместном применении с цистамином и мексамином // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51. № 2. С. 243–246.
15. *Гребенюк А.Н., Зацепин В.В., Аксенова Н.В. и др.* Влияние последовательного применения препарата Б-190 и интерлейкина-1 $\beta$  на выживаемость и костномозговое крововетворение облученных мышей // Радиационная биология. Радиоэкология. 2010. Т. 50. № 4. С. 475–480.
16. *Гребенюк А.Н., Аксенова Н.В., Зацепин В.В. и др.* Влияние последовательного применения препарата Б-190 и интерлейкина-1 $\beta$  на динамику количества клеток периферической крови и функциональный статус нейтрофилов облученных мышей // Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т. 53. № 3. С. 290–295.
17. *Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и др.* Влияние сочетанного применения кверцетина и индралина на процессы пострадиационного восстановления системы крововетворения при острой лучевой болезни // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51. № 2. С. 247–251.
18. *Мирошниченко Ю.В., Бояринцев В.В., Гребенюк А.Н. и др.* Применение современных аптечек и сумок при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2013. № 2. С. 176–181.
19. *Weiss J.F., Landauer M.R.* History and development of radiation-protective agents // Int. J. Radiat. Biol. 2009. V. 85. № 7. P. 539–573.
20. *Wasserman T.H., Brizel D.M.* The role of amifostine as a radioprotector // Oncology (Williston Park, N.Y.). 2001. V. 15. № 10. P. 1349–1354.
21. *Bourhis J., Rosine D.* Radioprotective effect of amifostine in patients with head and neck squamous cell carcinoma // Semin. Oncol. 2002. V. 29. № 6. Suppl. 19. P. 61–62.
22. *Kouvaris J.R., Kouloulis V.E., Vlahos L.J.* Amifostine: the first selective-target and broad-spectrum radioprotector // Oncologist. 2007. V. 12. № 6. P. 738–747.
23. *Karacetin D., Yücel B., Leblebicioğlu B. et al.* A randomized trial of amifostine as radioprotector in the radiotherapy of head and neck cancer // J. BUON. 2004. V. 9. № 1. P. 23–26.
24. *Kuna P., Dostal M., Neruda O. et al.* Acute toxicity and radioprotective effects of amifostine (WR-2721) or cystamine in single whole body fission neutrons irradiated rats // J. Appl. Biomed. 2004. V. 2. № 1. P. 43–49.
25. *Rosen E.M., Day R., Singh V.K.* New approaches to radiation protection // Front. Oncol. 2014. V. 4. P. 381. Publ. online 2015 Jan 20. doi: 10.3389/fonc.2014.00381
26. *Koukourakis M.I.* Radiation damage and radioprotectants: new concepts in the era of molecular medicine // Br. J. Radiol. 2012. V. 85. № 1012. P. 313–330.
27. *Гладких В.Д., Баландин Н.В., Белоловов А.Ю. и др.* Состояние и перспективы развития средств профилактики и лечения радиационных поражений / Под ред. В.Д. Гладких. М.: Комментарий, 2016. 304 с.
28. *Филимонова М.В., Проскуряков С.Я., Шевченко Л.И. и др.* Радиозащитные свойства производных изотиомочевины с NO-ингибирующим механизмом действия // Радиационная биология. Радиоэкология. 2012. Т. 52. № 6. С. 593–601.
29. *Филимонова М.В., Шевченко Л.И., Трофимова Т.П. и др.* К вопросу о механизме радиозащитного действия ингибиторов NO-синтаз // Радиационная биология. Радиоэкология. 2014. Т. 54. № 5. С. 500–506.
30. *Филимонова М.В., Шевченко Л.И., Макаручук В.М. и др.* Радиозащитные свойства ингибитора NO-синтаз T1023: I. Показатели противолучевой активности и взаимодействие с другими радиопротекторами // Радиационная биология. Радиоэкология. 2015. Т. 55. № 3. С. 250–259.
31. *Филимонова М.В., Ульянов С.Е., Шевченко Л.И. и др.* Радиозащитные свойства ингибитора NO-синтаз T1023: II. Способность к селективной защите нормальных тканей при лучевой терапии новообразований // Радиационная биология. Радиоэкология. 2015. Т. 55. № 3. С. 260–266.
32. *Филимонова М.В., Самсонова А.С., Корнеева Т.С. и др.* Исследование способности нового ингибитора синтаз оксида азота INOS1 селективно защищать нормальные ткани на модели лучевой терапии карциномы Эрлиха // Радиация и риск. 2018. Т. 27. № 2. С. 37–45.
33. *Макаручук В.М., Филимонова М.В., Измestьева О.С. и др.* Радиозащитные свойства ингибитора NO-синтаз T1023: III. Механизмы противолучевого действия in vivo // Радиационная биология. Радиоэкология. 2016. Т. 56. № 6. С. 590–597.
34. *Кетлинский С.А., Симбирцев А.С.* Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с.
35. *Симбирцев А.С.* Интерлейкин-1. Физиология. Патология. Клиника. СПб.: Фолиант, 2011. 480 с.
36. *Лебедев В.Г., Мороз Б.Б., Дешевой Ю.Б. и др.* Исследование механизмов противолучевого действия интерлейкина-1 $\beta$  на модели длительных культур костного мозга // Радиационная биология. Радиоэкология. 2002. Т. 42. № 1. С. 60–64.
37. *Аксенова Н.В., Гребенюк А.Н., Кетлинский С.А. и др.* Радиопротекторная активность рекомбинантного интерлейкина-1 $\beta$  в отношении клеток-предшественников гемопоэза // Мед. иммунология. 2003. Т. 5. № 5–6. С. 621–624.
38. *Рождественский Л.М.* Интерлейкин-1 – центральный провоспалительный цитокин плеотропного действия в аспекте лечения лучевых поражений в

- эксперименте и клинике // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2001. Т. 46. № 4. С. 5–11.
39. Гребенюк А.Н., Саркисян К.Г., Тимошевский А.А. Противолучевые свойства интерлейкина-1 // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2005. № 1 (13). С. 44–53.
  40. Рождественский Л.М., Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г., Нестерова Т.Н. Зависимость лечебной эффективности интерлейкина-1 $\beta$  от срока введения препарата после облучения мышей // Радиационная биология. Радиоэкология. 2002. Т. 42. № 1. С. 65–69.
  41. Рождественский Л.М., Коровкина Э. П., Дешевой Ю.Б. Применение рекомбинантного человеческого интерлейкина-1 $\beta$  (беталейкина) для экстренной терапии острой лучевой болезни тяжелой степени у собак // Радиационная биология. Радиоэкология. 2008. Т. 48. № 2. С. 185–194.
  42. Grebenyuk A., Zatsepin V., Aksenova N., Timoshevsky A. Effects of early therapeutic administration of interleukin-1 $\beta$  on survival rate and bone marrow haemopoiesis in irradiated mice // Acta Medica (Hradec Kralove). 2010. V. 53. № 4. P. 221–224.
  43. Гребенюк А.Н., Конев В.В., Тимошевский А.А. Экспериментальное обоснование целесообразности использования рекомбинантного интерлейкина-1 $\beta$  для коррекции эффектов фракционированного облучения // Мед. иммунология. 2005. Т. 7. № 5–6. С. 605–611.
  44. Воробьева Н.Ю., Грехова А.К., Трубицина К.Ю. и др. Интерлейкин-1 $\beta$  способен снижать проявления отдаленных последствий пролонгированного воздействия низкоинтенсивного гамма-излучения // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2015. Т. 160. № 10. С. 474–477.
  45. Рождественский Л.М., Шлякова Т.Г., Трубицина К.Ю. и др. Профилактическое применение противолучевых средств у мышей при низкоинтенсивном  $\gamma$ -облучении // Радиационная биология. Радиоэкология. 2017. Т. 57. № 6. С. 608–620.
  46. Легеца В.И., Селезнев А.Б., Заргарова Н.И., Кондаков А.Ю. Экспериментальное исследование лечебно-профилактического применения интерлейкина-1 $\beta$  (беталейкина) при сочетанных радиационных поражениях // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезвычай. ситуациях. 2010. № 4. С. 41–45.
  47. Будагов Р.С., Ульянова Л.П. Перспективы применения средств ранней терапии острой лучевой болезни в условиях развития комбинированных радиационно-термических поражений // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2002. Т. 47. № 6. С. 8–14.
  48. Легеца В.И., Гребенюк А.Н., Бояринцев В.В. Комбинированные радиационные поражения и их компоненты. СПб.: Фолиант, 2015. 216 с.
  49. Легеца В.И., Гребенюк А.Н., Заргарова Н.И. К вопросу об эффективности применения радиопротекторов различного механизма действия при поражении, типичных для радиационных аварий (экспериментальное исследование) // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезвычай. ситуациях. 2013. № 1. С. 42–47.
  50. Легеца В.И., Гребенюк А.Н., Кондаков А.Ю., Заргарова Н.И. Сравнительная оценка эффективности ранозаживляющих средств при местных и сочетанных радиационных поражениях в эксперименте // Радиационная биология. Радиоэкология. 2015. Т. 55. № 6. С. 584–590.
  51. Кондаков А.Ю., Селезнев А.Б., Степанов А.В. и др. Экспериментальное изучение влияния рекомбинантного интерлейкина-1 $\beta$  человека на проявления окислительного стресса при местных и сочетанных радиационных поражениях // Радиационная биология. Радиоэкология. 2017. Т. 57. № 2. С. 145–151.
  52. Гребенюк А.Н., Легеца В.И. Противолучевые свойства интерлейкина-1. СПб.: Фолиант, 2012. 216 с.
  53. Lukashin B., Grebenyuk A. Radioprotective effect of heparin // Kontakt. 2011. V. 13. № 4. P. 478–483.
  54. Тимошевский А.А., Гребенюк А.Н., Калинина Н.М. Реакция лейкоцитов человека на парентеральное введение интерлейкина-1 $\beta$  и на последующее облучение проб периферической крови *in vitro* // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2005. Т. 50. № 2. С. 5–17.
  55. Гершанович М.Л., Филатова Л.В., Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Беталейкин (человеческий рекомбинантный интерлейкин-1 $\beta$ ) – новый эффективный стимулятор и протектор лейкопоза в условиях комбинированной химиотерапии злокачественных опухолей // Вопр. онкологии. 2000. Т. 46. № 3. С. 354–360.
  56. Gershanovich M.L., Filatova L.V., Ketlinsky S.A., Simbirsev A.S. Recombinant human interleukin-1 $\beta$ : new possibilities for prophylaxis and correction of toxic myelodepression in patients with malignant tumors. II. Phase II study of protective effect of recombinant human interleukin-1 $\beta$  on myelodepression induced by chemotherapy in cancer patients // Eur. Cytokine Netw. 2001. V. 12. № 4. P. 671–675.
  57. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант, 2018. 512 с.
  58. Рождественский Л.М. Средства противолучевой защиты и терапии: современное состояние, проблемы и перспективы // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2012. Т. 57. № 5. С. 72–82.
  59. Singh V.K., Romaine P.L., Seed T.M. Medical countermeasures for radiation exposure and related injuries: characterization of medicines, FDA-approval status and inclusion into the Strategic National Stockpile // Health Phys. 2015. V. 108. № 6. P. 607–630.
  60. Singh V.K., Romaine P.L., Newman V.L., Seed T.M. Medical countermeasures for unwanted CBRN exposures: part II radiological and nuclear threats with review of recent countermeasure patents // Expert. Opin. Ther. Pat. 2016. V. 26. № 12. P. 1399–1408.
  61. Singh V.K., Newman V.L., Seed T.M. Colony-stimulating factors for the treatment of the hematopoietic component of the acute radiation syndrome (H-ARS): a review // Cytokine. 2014. V. 71. № 1. P. 22–37.
  62. Singh V.K., Seed T.M. A review of radiation countermeasures focusing on injury-specific medicinals and regulatory approval status: part I. Radiation sub-syndromes, animal models and FDA-approved counter-

- measures // *Int. J. Radiat. Biol.* 2017. V. 93. № 9. P. 851–869.
63. *Singh V.K., Hanlon B.K., Santiago P.T., Seed T.M.* A review of radiation countermeasures focusing on injury-specific medicinals and regulatory approval status: part III. Countermeasures under early stages of development along with 'standard of care' medicinal and procedures not requiring regulatory approval for use // *Int. J. Radiat. Biol.* 2017. V. 93. № 9. P. 885–906.
64. *Neelis K.J., Dubbelman Y.D., Qingliang L. et al.* Simultaneous administration of TPO and G-CSF after cytoreductive treatment of Rhesus monkeys prevents thrombocytopenia, accelerates platelet and reconstitution, alleviates neutropenia, and promotes the recovery of immature bone marrow cells // *Exp. Hematol.* 1997. V. 25. № 10. P. 1084–1093.
65. *Neelis K.J., Hartong S.C., Egeland T. et al.* The efficacy of single dose administration of thrombopoietin with co-administration of either granulocyte / macrophage or granulocyte colony stimulated factor in myelosuppressed Rhesus monkeys // *Blood.* 1997. V. 90. № 7. P. 2565–2573.
66. *Wang C., Zhang B., Wang S. et al.* Recombinant human thrombopoietin promotes hematopoietic reconstruction after severe whole body irradiation // *Sci. Rep.* 2015. № 5. P. 12–24.
67. *Satyamitra M., Lombardini E., Graves J. et al.* A TPO receptor agonist, ALXN4100TPO, mitigates radiation-induced lethality and stimulates hematopoiesis in CD2F1 mice // *Radiat. Res.* 2011. V. 175. № 6. P. 746–758.
68. *Basile L.A., Ellefson D., Gluzman-Poltorak Z. et al.* HemaMax™, a recombinant human interleukin-12, is a potent mitigator of acute radiation injury in mice and non-human primates // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 2. e30434. doi: .10.1371/journal.pone.0030434
69. *Gluzman-Poltorak Z., Mendonca S.R., Vainstein V.* Randomized comparison of single dose of recombinant human IL-12 versus placebo for restoration of hematopoiesis and improved survival in rhesus monkeys exposed to lethal radiation // *J. Hematol. Oncol.* 2014. V. 7. P. 31.
70. *Gluzman-Poltorak Z., Vainstein V., Basile L.A.* Recombinant interleukin-12, but not granulocyte-colony stimulating factor, improves survival in lethally irradiated nonhuman primates in the absence of supportive care: evidence for the development of a frontline radiation medical countermeasure // *Am. J. Hematol.* 2014. V. 89. P. 868–873.
71. *Gluzman-Poltorak Z., Vainstein V., Basile L.A.* Association of hematological nadirs and survival in a nonhuman primate model of hematopoietic syndrome of acute radiation syndrome // *Radiat. Res.* 2015. V. 184. P. 226–230.
72. *Herodin F., Bourin P., Mayol J.-F. et al.* Short-term injection of antiapoptotic cytokine combinations soon after lethal  $\gamma$ -irradiation promotes survival // *Blood.* 2003. V. 101. № 7. P. 2609–2616.
73. *Whitnall M.H., Elliott T.B., Harding R.A. et al.* Androstenediol stimulates myelopoiesis and enhances resistance to infection in gamma-irradiated mice // *Int. J. Immunopharmacol.* 2000. V. 22. № 1. P. 1–14.
74. *Grace M.B., Singh V.K., Rhee J.G. et al.* 5-AED enhances survival of irradiated mice in a G-CSF-dependent manner, stimulates innate immune cell function, reduces radiation-induced DNA damage and induces genes that modulate cell cycle progression and apoptosis // *J. Radiat. Res.* 2012. V. 53. № 6. P. 840–853.
75. *Xiao M., Inal C.E., Parekh V.I. et al.* 5-Androstenediol promotes survival of gamma-irradiated human hematopoietic progenitors through induction of nuclear factor-kappaB activation and granulocyte colony-stimulating factor expression // *Mol. Pharmacol.* 2007. V. 72. № 2. P. 370–379.
76. *Singh V.K., Grace M.B., Jacobsen K.O. et al.* Administration of 5-androstenediol to mice: pharmacokinetics and cytokine gene expression // *Exp. Mol. Pathol.* 2008. V. 84. № 2. P. 178–188.
77. *Whitnall M.H., Villa V., Seed T.M. et al.* Molecular specificity of 5-androstenediol as a systemic radioprotectant in mice // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2005. V. 27. № 1. P. 15–32.
78. *Stickney D.R., Dowding C., Garsd A. et al.* 5-androstenediol stimulates multilineage hematopoiesis in rhesus monkeys with radiation-induced myelosuppression // *Int. Immunopharmacol.* 2006. V. 6. № 11. P. 1706–1713.
79. *Whitnall M.H., Wilhelmsen C.L., McKinney L.-A. et al.* Radioprotective efficacy and acute toxicity of 5-androstenediol after subcutaneous or oral administration in mice // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2002. V. 24. № 4. P. 596–626.
80. *Kim J.S., Jang W.S., Lee S. et al.* A study of the effect of sequential injection of 5-androstenediol on irradiation-induced myelosuppression in mice // *Arch. Pharm. Res.* 2015. V. 38. № 6. P. 1213–1222.
81. *Hofer M., Hoferova Z., Falk M.* Pharmacological modulation of radiation damage. Does it exist a chance for other substances than hematopoietic growth factors and cytokines? // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18. № 7. pii: E1385. doi: 10.3390/ijms18071385
82. *Гладких В.Д., Козлов С.В.* К вопросу разработки инновационных радиозащитных лекарственных средств на основе метаболитов стероидных гормонов // *Эксперим. клин. фармакология.* 2018. Т. 81. Прил. С. 55–56.
83. *Shukla P.N., Gairola M., Mohanti B.K., Rath G.K.* Prophylactic beclomethasone spray to the skin during post-operative radiotherapy of carcinoma breast: a prospective randomized study // *Indian J. Cancer.* 2006. V. 43. № 4. P. 180–184.
84. *Fuccio L., Guido A., Laterza L. et al.* Randomised clinical trial: preventive treatment with topical rectal beclomethasone dipropionate reduces post-radiation risk of bleeding in patients irradiated for prostate cancer // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011. V. 34. № 6. P. 628–637.
85. *Georges G.E., Kuver R.P., Jordan R. et al.* Post-exposure oral 17,21-beclomethasone dipropionate (BDP) improves survival in a canine gastrointestinal acute radiation syndrome (GI-ARS) model // 58th Annual Meeting of the Radiation Research Society. San Juan: Lawrence, KS: Radiation Research Society, 2012.
86. *Тарумов П.А., Гребенюк А.Н., Башарин В.А.* Биологические свойства фитоэстрогена генистеина (об-

- зор литературы) // Мед. экстрем. ситуаций. 2014. № 2. С. 55–68.
87. Ganai A.A., Farooqi H. Bioactivity of genistein: A review of in vitro and in vivo studies // Biomed. Pharmacother. 2015. V. 76. P. 30–38.
  88. Weiss J.F., Landauer M.R. Protection against ionizing radiation by antioxidant nutrients and phytochemicals // Toxicology. 2003. V. 189. № 1–2. P. 1–20.
  89. Landauer M.R., Srinivasan V., Seed T.M. Genistein treatment protects mice from ionizing radiation injury // J. Appl. Toxicol. 2003. V. 23. № 6. P. 379–385.
  90. Zhou Y., Mi M.T. Genistein stimulates hematopoiesis and increases survival in irradiated mice // J. Radiat. Res. 2005. V. 46. № 4. P. 425–433.
  91. Grace M.B., Blakely W.F., Landauer M.R. Genistein-induced alterations of radiation-responsive gene expression // Radiat. Meas. 2007. V. 42. Is. 6–7. P. 1152–1157.
  92. Davis T.A., Clarke T.K., Mog S.R., Landauer M.R. Subcutaneous administration of genistein prior to lethal irradiation supports multilineage, hematopoietic progenitor cell recovery and survival // Int. J. Radiat. Biol. 2007. V. 83. № 3. P. 141–151.
  93. Davis T.A., Mungunsukh O., Zins S. et al. Genistein induces radioprotection by hematopoietic stem cell quiescence // Int. J. Radiat. Biol. 2008. V. 84. № 9. P. 713–726.
  94. Гребенюк А.Н., Тарумов Р.А., Башарин В.А. и др. Экспериментальная оценка влияния синтетического генистеина на гематологические показатели и цитокинный статус облученных крыс // Радиационная биология. Радиоэкология. 2015. Т. 55. № 2. С. 160–168.
  95. Гребенюк А.Н., Тарумов Р.А., Башарин В.А., Ковтун В.Ю. Экспериментальная оценка радиозащитной эффективности синтетического генистеина по показателям системы глутатиона и перекисного окисления липидов в эритроцитах периферической крови облученных крыс // Радиационная биология. Радиоэкология. 2015. Т. 55. № 5. С. 501–506.
  96. Ahmad I.U., Forman J.D., Sarkar F.H. et al. Soy isoflavones in conjunction with radiation therapy in patients with prostate cancer // Nutr. Cancer. 2010. V. 62. № 7. P. 996–1000.
  97. Tacyildiz N., Ozyoruk D., Yavuz G. et al. Soy isoflavones ameliorate the adverse effects of chemotherapy in children // Nutr. Cancer. 2010. V. 62. № 7. P. 1001–1005.
  98. Yoon S.I., Kurnasov O., Natarajan V. et al. Structural basis of TLR5-flagellin recognition and signaling // Science. 2012. V. 335. № 6070. P. 859–864.
  99. Burdelya L.G., Brackett C.M., Kojouharov B. et al. Central role of liver in anticancer and radioprotective activities of Toll-like receptor 5 agonist // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2013. V. 110. № 20. P. E1857–E1866.
  100. Burdelya L.G., Krivokrysenko V.I., Tallant T.C. et al. An agonist of toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models // Science. 2008. V. 320. № 5873. P. 226–230.
  101. Krivokrysenko V.I., Toshkov I.A., Gleiberman A.S. et al. The Toll-like receptor 5 agonist Entolimod mitigates lethal acute radiation syndrome in non-human primates // PLoS One. 2015. V. 10. № 9. e0135388. doi: 10.1371/journal.pone.0135388
  102. Krivokrysenko V.I., Shakhov A.N., Singh V.K. et al. Identification of granulocyte colony-stimulating factor and interleukin-6 as candidate biomarkers of CBLB502 efficacy as a medical radiation countermeasure // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2012. V. 343. № 2. P. 497–508.
  103. Singh V.K., Romaine P.L., Newman V.L. Biologics as countermeasures for acute radiation syndrome: where are we now? // Expert. Opin. Biol. Ther. 2015. V. 15. № 4. P. 465–471.
  104. Ghosh S.P., Perkins M.W., Hieber K. et al. Radiation protection by a new chemical entity, Ex-Rad: efficacy and mechanisms // Radiat. Res. 2009. V. 171. № 2. P. 173–179.
  105. Suman S., Maniar M., Fornace A.J., Datta K. Administration of ON 01210.Na after exposure to ionizing radiation protects bone marrow cells by attenuating DNA damage response // Radiat. Oncol. 2012. V. 7. P. 6. doi: 10.1186/1748-717X-7-6
  106. Suman S., Datta K., Doiron K. et al. Radioprotective effects of ON 01210.Na upon oral administration // J. Radiat. Res. 2012. V. 3. № 3. P. 368–376.
  107. Ghosh S.P., Kulkarni S., Perkins M.W. et al. Amelioration of radiation-induced hematopoietic and gastrointestinal damage by Ex-RAD(R) in mice // J. Radiat. Res. 2012. V. 53. № 4. P. 526–536.
  108. Kang A.D., Cosenza S.C., Bonagura M. et al. ON01210.Na (Ex-RAD®) mitigates radiation damage through activation of the AKT pathway // PLoS One. 2013. V. 8. № 3. P. e58355. doi: 10.1371/journal.pone.0058355
  109. Гребенюк А.Н., Стрелова О.Ю., Легеза В.И., Степанова Е.Н. Основы радиобиологии и радиационной медицины. СПб.: Фолиант, 2012. 232 с.
  110. Легеза В.И., Галеев И.Ш., Селезнев А.Б. Эметический синдром. СПб.: Фолиант, 2005. 144 с.
  111. Feyer P.C., Maranzano E., Molassiotis A. et al. Radiotherapy-induced nausea and vomiting (RINV): MSCC/ESMO guideline for antiemetics in radiotherapy: update 2009 // Suppl. Care Cancer. 2011. V. 19. Suppl. 1. P. 5–14.
  112. Salvo N., Doble B., Khan L. et al. Prophylaxis of radiation-induced nausea and vomiting using 5-hydroxytryptamine-3 serotonin receptor antagonists: a systematic review of randomized trials // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2012. V. 82. № 1. P. 408–417.
  113. Легеза В.И., Селезнев А.Б., Драчев И.С. Экспериментальная оценка эффективности селективных антагонистов серотониновых 5HT<sub>3</sub>-рецепторов как средств профилактики симптомокомплекса первичной реакции на облучение при радиационных авариях // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2011. № 2. С. 93–97.
  114. Гребенюк А.Н., Зацепин В.В., Назаров В.Б., Власенко Т.Н. Современные возможности медикаментозной профилактики и ранней терапии радиационных поражений // Воен.-мед. журн. 2011. Т. 332. № 2. С. 13–17.
  115. Халимов Ю.Ш., Гребенюк А.Н., Карамуллин М.А. и др. Современные возможности оказания терапевтической помощи при возникновении массовых са-

- нитарных потерь радиационного профиля // Воен.-мед. журн. 2012. Т. 333. № 2. С. 24–31.
116. Singh V.K., Garcia M., Seed T.M. A review of radiation countermeasures focusing on injury-specific medicinal and regulatory approval status: part II. Countermeasures for limited indications, internalized radionuclides, emesis, late effects, and agents demonstrating efficacy in large animals with or without FDA IND status // *Int. J. Radiat. Biol.* 2017. V. 93. № 9. P. 870–884.
117. Feyer P., Seegenschmiedt M.H., Steingraeber M. Granisetron in the control of radiotherapy-induced nausea and vomiting: a comparison with other antiemetic therapies // *Support Care Cancer.* 2005. V. 13. № 9. P. 671–678.
118. Hsu E.S. A review of granisetron, 5-hydroxytryptamine<sub>3</sub> receptor antagonists, and other antiemetics // *Am. J. Ther.* 2010. V. 17. № 5. P. 476–486.
119. Алексахин Р.М., Булдаков Л.А., Губанов В.А. и др. Крупные радиационные аварии: Последствия и защитные меры / Под ред. Л.А. Ильина, В.А. Губанова. М.: ИздАТ, 2001. 752 с.
120. Гребенюк А.Н., Сидоров Д.А. Медицинские и социально-психологические аспекты радиологического терроризма // *Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях.* 2012. № 3. С. 11–18.
121. Ильин Л.А. Радиологический и ядерный терроризм – медико-биологические и гигиенические проблемы // *Гигиена и санитария.* 2017. Т. 96. № 9. С. 809–812.
122. Rump A., Becker B., Eder S. et al. Medical management of victims contaminated with radionuclides after a “dirty bomb” attack // *Mil. Med. Res.* 2018. V. 5. P. 25. Publ. online 2018 Aug 6. doi: 10.1186/s40779-018-0174-5
123. Васин М.В. Средства профилактики и лечения лучевых поражений. М., 2006. 340 с.
124. Краснюк В.И., Устюгова А.А. Общие принципы антидототерапии при инкорпорации радионуклидов // *Мед. труда и пром. экология.* 2017. № 4. С. 51–56.
125. Лягинская А.М., Ермалицкий А.П., Осипов В.А. и др. Проведение йодной профилактики населению в случае возникновения радиационной аварии: Методические рекомендации. М: Федеральное медико-биологическое агентство, 2010. 24 с.
126. Iodine thyroid blocking: Guidelines for use in planning for and responding to radiological and nuclear emergencies / World Health Organization. Geneva, 2017. 46 p.
127. Verger P., Aurengo A., Geoffroy B., Le Guen B. Iodine kinetics and effectiveness of stable iodine prophylaxis after intake of radioactive iodine: a review // *Thyroid.* 2004. V. 11. № 4. P. 353–360.
128. Zanzonico P.B., Becker D.V. Effects of time of administration and dietary iodine levels on potassium iodide (KI) blockade of thyroid irradiation by <sup>131</sup>I from radioactive fallout // *Health Phys.* 2000. V. 78. P. 660–667.
129. Guidance for Federal Agencies and State and Local Governments: potassium iodide tablets shelf life extension. FDA – Downloads – Drugs – Guidances. US Department of Health and Human Services. 2004 (<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm080549.pdf>, accessed 18 Oct 2018).
130. Kazzi Z.N., Heyl A., Ruprecht J. Calcium and zinc DTPA administration for internal contamination with plutonium-238 and americium-241 // *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2012. V. 13. P. 1957–1963.
131. Taylor D.M., Stradling G.N., Hengé-Napoli M.-H. The scientific background to decorporation // *Radiat. Prot. Dosim.* 2000. V. 87. № 1. P. 11–18.
132. Zhang Y., Sadgrove M.P., Mumper R.J., Jay M. Radionuclide decorporation: matching the biokinetics of actinides by transdermal delivery of pro-chelators // *AAPS J.* 2013. V. 15. № 4. P. 1180–1188.
133. Stradling G.N., Taylor D.M., Hengé-Napoli M.-H. et al. Treatment for actinide-bearing industrial dusts and aerosols // *Radiat. Prot. Dosim.* 2000. V. 87. № 1. P. 41–50.
134. Wood R., Sharp C., Gourmelon P. et al. Decorporation treatment – medical overview // *Radiat. Prot. Dosim.* 2000. V. 87. № 1. P. 51–56.
135. Melo D.R., Lipsztein J.L., Leggett R. et al. Efficacy of Prussian blue on <sup>137</sup>Cs decorporation therapy // *Health Phys.* 2014. V. 106. № 5. P. 592–597.
136. Perez M., Carr Z. (eds.) Report of the Radio-Nuclear Working Group. WHO consultation meeting on development of stockpiles for radiation and chemical emergencies. Geneva: World Health Organization, 2007. Development of stockpiles for radiation emergencies.
137. Altagracia-Martinez M., Kravzov-Jinich J., Martínez-Núñez J.M. et al. Prussian blue as an antidote for radioactive thallium and cesium poisoning // *Orphan Drugs: Res. Rev.* 2012. V. 2. P. 13–21.
138. Rump A., Stricklin D., Lamkowski A. et al. Reconsidering current decorporation strategies after incorporation of radionuclides // *Health Phys.* 2016. V. 111. № 2. P. 204–211.
139. NIH Strategic Plan and Research Agenda for Medical Countermeasures Against Radiological and Nuclear Threats / U.S. Department of Health and Human Services. NIH Publication No. 05-5608, 2005.
140. Финашов Л.В., Рафиков У.М. Анализ литературных данных о перспективных радиопротекторах, разработанных в Соединенных Штатах Америки // *Вопр. радиац. безопасности.* 2017. № 2 (86). С. 75–81.
141. Гудков С.В., Попова Н.Р., Брусков В.И. Радиозащитные вещества: история, тенденции, перспективы // *Биофизика.* 2015. Т. 60. № 4. С. 801–811.
142. Hofer M., Hoferova Z., Depes D., Falk M. Combining pharmacological countermeasures to attenuate the acute radiation syndrome – a concise review // *Molecules.* 2017. V. 22. № 5. pii: E834. doi: .10.3390/molecules22050834
143. Singh V.K., Beattie L.A., Seed T.M. Vitamin E: tocopherols and tocotrienols as potential radiation countermeasures // *J. Radiat. Res.* 2013. V. 54. № 6. P. 973–988.
144. Singh P.K., Wise S.Y., Ducey E.J. et al. α-Tocopherol succinate protects mice against radiation-induced gastrointestinal injury // *Radiat. Res.* 2012. V. 177. № 2. P. 133–145.
145. Compadre C.M., Singh A., Thakkar S. et al. Molecular dynamics guided design of tocoflexol: a new radiopro-



- tocotrienol with enhanced bioavailability // *Drug Dev. Res.* 2014. V. 75. № 1. P. 10–22.
146. *Sridharan V., Tripathi P., Aykin-Burns N. et al.* Tocotrienol-enriched formulation protects against radiation-induced changes in cardiac mitochondria without modifying late cardiac function or structure // *Radiat. Res.* 2015. V. 183. № 3. P. 357–366.
147. *Li X.H., Ha C.T., Fu D. et al.* Delta-tocotrienol suppresses radiation-induced microRNA-30 and protects mice and human CD34+ cells from radiation injury // *PLoS One.* 2015. V. 10. № 3. e0122258. doi: 10.1371/journal.pone.0122258. eCollection 2015.
148. *Ariyasu S., Sawa A., Morita A. et al.* Design and synthesis of 8-hydroxyquinoline-based radioprotective agents // *Bioorg. Med. Chem.* 2014. V. 22. № 1. P. 3891–3905.
149. *Morita A., Ariyasu S., Wang B. et al.* AS-2, a novel inhibitor of p53-dependent apoptosis, prevents apoptotic mitochondrial dysfunction in a transcription-independent manner and protects mice from a lethal dose of ionizing radiation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014. V. 450. № 4. P. 1498–1504.
150. *Chen J.K., Li Z.P., Liu Y.Z. et al.* Activation of alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor protects mice from radiation-induced intestinal injury and mortality // *Radiat. Res.* 2014. V. 181. № 6. P. 666–671.
151. *Lee C.L., Lento W.E., Castle K.D. et al.* Inhibiting glycogen synthase kinase-3 mitigates the hematopoietic acute radiation syndrome in mice // *Radiat. Res.* 2014. V. 181. № 5. P. 445–451.
152. *Kim J., Thimmulappa R.K., Kumar V. et al.* NRF2-mediated Notch pathway activation enhances hematopoietic reconstitution following myelosuppressive radiation // *J. Clin. Invest.* 2014. V. 124. № 2. P. 730–741.
153. *Rowbottom L., McDonald R., Turner A. et al.* An overview of radiation-induced nausea and vomiting // *J. Med. Imaging Radiat. Sci.* 2016. V. 47. Is. 3. Suppl. P. S29–S38.
154. *Singh P., Yoon S.S., Kuo B.* Nausea: a review of pathophysiology and therapeutics // *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2016. V. 9. № 1. P. 98–112.
155. *Драчев И.С., Легеза В.И., Селезнев А.Б., Гребенюк А.Н.* К вопросу о характере ранних нарушений нейроэндокринного обмена у животных, облученных в сверхлетальных дозах крыс // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2018. Т. 58. № 4. С. 382–388.
156. *Гладких В.Д., Баландин Н.В.* Возможности фармакологической коррекции клинических проявлений первичной реакции на облучение // *Мат. XXIII съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова.* Воронеж: Истоки, 2017. С. 830–833.
157. *Ковтун В.Ю., Давидович Ю.А., Проскурина Н.А. и др.* Разработка лекарственных средств для профилактики и купирования первичной реакции на облучение // *Медико-биологические проблемы токсикологии и радиобиологии: Тез. докл. Рос. науч. конф.* СПб.: Фолиант, 2015. С. 148.
158. *Драчев И.С., Быков В.Н., Селезнев А.Б.* Экспериментальное изучение эффективности палоносетрона и фенотропила для профилактики первичной реакции на облучение // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2016. Т. 56. № 1. С. 64–72.
159. *An D.D., Kullgren B., Jarvis E.E., Abergel R.J.* From early prophylaxis to delayed treatment: Establishing the plutonium decorporation activity window of hydroxypyridinonate chelating agents // *Chem. Biol. Interact.* 2017. V. 267. P. 80–88.
160. *Zhang Y., Sadgrove M.P., Mumper R.J., Jay M.* Radionuclide decorporation: matching the biokinetics of actinides by transdermal delivery of pro-chelators // *AAPS J.* 2013. V. 15. № 4. P. 1180–1188.
161. *Huckle J.E., Sadgrove M.P., Pacyniak E. et al.* Orally administered DTPA di-ethyl ester for decorporation of <sup>241</sup>Am in dogs: Assessment of safety and efficacy in an inhalation-contamination model // *Int. J. Radiat. Biol.* 2015. V. 91. № 7. P. 568–575.
162. *Huckle J.E., Sadgrove M.P., Leed M.G.* Synthesis and physicochemical characterization of a diethyl ester prodrug of DTPA and its investigation as an oral decorporation agent in rats // *AAPS J.* 2016. V. 18. № 4. P. 972–980.
163. *Grémy O., Laurent D., Coudert S. et al.* Decorporation of Pu/Am actinides by chelation therapy: new arguments in favor of an intracellular component of DTPA action // *Radiat. Res.* 2016. V. 185. № 6. P. 568–579.
164. *Grémy O., Miccoli L., Lelan F. et al.* Delivery of DTPA through liposomes as a good strategy for enhancing plutonium decorporation regardless of treatment regimen // *Radiat. Res.* 2018. V. 189. № 5. P. 477–489.
165. *Ковтун В.Ю., Гладких В.Д., Давидович Ю.А. и др.* К вопросу об использовании лекарственных форм пентамина и цинкамина // *Мед. радиология и радиационная безопасность.* 2015. Т. 60. № 1. С. 45–53.

## Modern Condition and Prospects for Development of Medicines for Prevention and Early Treatment of Radiation Injuries

A. N. Grebenyuk<sup>a,\*</sup> and V. D. Gladkikh<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>b</sup> Research and Production Center “Farmzaschita” of Federal Medical-Biological Agency of Russia, Khimki, Russia

\* E-mail: grebenyuk\_an@mail.ru

Analysis of the current status and future directions of developing medicines for the prevention and early treatment of radiation injuries has been conducted. It is shown that among radioprotectors only B-190 (Inderalin) is approved for use in the Russian Federation; the main radioprotector in foreign countries is amifostine

(Ethyol). Some prospects in the development of new radioprotectors are associated with inhibitors of NO-synthases from the class of N-acyl-S-alkyl-substituted isothiourea derivatives, among which chemical compounds with a pronounced radioprotective effect are found. A recombinant human interleukin-1 $\beta$  (Betaleukin) has been registered in Russia as a radiomitigator intended for use in the early period after accidental irradiation. The US Food and Drug Administration (FDA) has approved the investigational new drug status for seven radiomitigators, including 5-androstenediol (Neumune), genistein (BIO 300), CBLB502 (Entolimod), a kinase inhibitor ON01210 (Ex-RAD), recombinant human interleukin-12 (HemaMax), beclomethasone (OrbeShield) and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF, Neupogen). Ondansetron hydrochloride dihydrate (Latran) was registered as an antiemetic drug for prevention and therapy of the primary response to radiation in Russia, and granisetron (Kytril) was registered as an antiemetic drug upon irradiation abroad. Potassium iodide, potassium ferric hexacyanoferrate (Ferrocin), diethylenetriaminepentaacetate calcium trisodium (Pentacin, calcium trisodium pentetate), 2,3-dimercaptopropansulfonate sodium (Unithiol) are used in Russia for the prevention and treatment of injuries from irradiation by incorporated radionuclides. Potassium iodide (ThyroShield), diethylenetriaminepentaacetate zinc trisodium (Zn-DTPA, Pentetate zinc trisodium), diethylenetriaminepentaacetate calcium trisodium (Ca-DTPA, Pentetate calcium trisodium) and ferric hexacyanoferrate (Prussian blue, Radiogardase) are used as decorporation agents abroad. Cytokines, vitamins, low-molecular compounds, inhibitors of apoptosis and others are considered as promising means for prevention and early treatment of radiation injuries.

**Keywords:** ionizing radiation, radiation injury, prevention, treatment, radiation countermeasures, radioprotectors, radiomitigators, antiemetic drugs, decorporation agents