

МОДИФИКАЦИЯ РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ

УДК 615:616-03:539.1.047

ПРОБЛЕМЫ РАЗРАБОТКИ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СРЕДСТВ В КРИЗИСНЫЙ ПЕРИОД: ПОИСК АКТУАЛЬНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ РАЗВИТИЯ

© 2020 г. Л. М. Рождественский*

ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

*E-mail: lemrod@mail.ru

Поступила в редакцию 27.06.2019 г.

После доработки 31.10.2019 г.

Принята к публикации 20.11.2019 г.

Рассматривается разработка противолучевых средств (ПЛС) в историческом аспекте с выделением ведущих радиобиологических концепций и классификаций на разных этапах этого процесса. Обосновывается выделение двух основных групп ПЛС – радиопротекторов/оксидомодуляторов и радиомодификаторов/цитомодуляторов, реализующих свой эффект на двух стадиях развития радиационного поражения, соответственно – радиационно-химическом и клеточной гибели. Выход из наблюдаемого в настоящее время кризиса в разработке ПЛС видится в доведении до статуса медицинских препаратов известных эффективных ПЛС путем использования фармакологических подходов: создание рецептур на базе комбинаций препаратов из двух указанных групп и использования препаратов, корригирующих нежелательные побочные эффекты. Из двух наиболее актуальных для поиска ПЛС сценариев возможного радиационного поражения человека (космического с плотноионизирующей компонентой и отдаленных последствий) вкратце рассмотрен последний с описанием результатов опыта на модели низкоомощностного пролонгированного γ -облучения мышей. Представлены соображения о возможных направлениях радиобиологических исследований на перспективу. Делается заключение о широком круге нерешенных задач в отношении медикаментозного обеспечения радиационной безопасности при различных сценариях радиационного воздействия на человека.

Ключевые слова: классификация противолучевых средств, противолучевая рецептура, маркеры повышенной радиорезистентности, постлучевая гибернация, радиационный гормезис

DOI: 10.31857/S086980312003011X

За длительный период разработок противолучевых средств (ПЛС) экспериментальная радиобиология презентовала огромный список соединений, обладающих способностью ослабления опасных для здоровья и самой жизни эффектов воздействия ионизирующего излучения (преимущественно редкоионизирующего). Подчеркнем, что речь идет о специфических средствах однократного радиозащитного (до облучения) или восстановительного (экстренного после облучения) применения, а курсовые многократные применения лечебных средств в рамках так называемой поддерживающей терапии, имеющей больше заместительный и симптоматический характер, в данной статье не рассматриваются. Однако выявленные многочисленные ПЛС были в основном апробированы в опытах на мелких (чаще) и крупных (реже) лабораторных животных. Случаи применения ПЛС у человека ограничиваются единичными примерами, связанными преимущественно с мелкомасштабными авариями на

производстве [1]. Тем не менее значимость этих редких случаев трудно переоценить: они доказали принципиальную возможность ослабления даже тяжелейших лучевых поражений с помощью медикаментозных средств раннего применения.

Редкость радиационных поражений человека (статус орфанных болезней) предопределила и соответствующий статус ПЛС с проблемами их совершенствования и рентабельности производства. Попытки использования ПЛС в практике лучевой терапии оказывались подчас безуспешными, но массового распространения и менеджментской поддержки не получили [2].

Возможность применения радиопротектора индралина в условиях Чернобыльской аварии (вход пожарных в зону интенсивного излучения) была упущена из-за организационных просчетов. Разработка ПЛС в России в настоящее время испытывает серьезные трудности, усугубляемые совершенно недостаточным развитием научно-исследо-

вательской инфраструктуры в части облучательской базы, приборного оснащения, современных вивариев и разнообразия биологических моделей [3]. В то же время в США в разработке и клинических испытаниях под контролем FDA находится порядка трех десятков ПЛС [4].

В данной статье рассматривается в качестве основной проблемы поиск способов выхода из кризиса: разработка противолучевых рецептур с участием фармакологов, решение задач внедрения ПЛС в широкую медицинскую практику, постановка крупных исследовательских проектов на основе новых технологий в недостаточно изученных сценариях действия ионизирующего излучения. К последним, безусловно, относятся действие радиации при космических полетах и отдаленные эффекты самых различных радиационных воздействий.

Модернизация путей развития радиобиологии ПЛС, таким образом, становится требованием времени. Какие же возможности существуют в этом отношении? Что может послужить базисом в поисках новых путей исследований?

Возможно, таким базисом может стать рассмотрение в исторической динамике многочисленных классификаций ПЛС. Если посмотреть на разработку ПЛС в историческом разрезе, то станет очевидной ее связь с лидирующей радиобиологической концепцией в тот или иной период и соответствующей ей классификацией ПЛС.

ПЕРИОД РАЗРАБОТОК РАДИОПРОТЕКТОРОВ

В самом начале поисков в 50–60-х годах XX века ведущее положение в представлениях о патогенезе радиационных поражений занимали концепция свободных радикалов воды и кислородный эффект. Отсюда основным направлением поиска были радиопротекторы (РП), преимущественно среди веществ-восстановителей с тиоловыми группами различного состава и среди агентов, вызывающих гипоксию. Скоротечность радиационно-химической стадии радиационного поражения предопределила использование РП только до облучения. Важную роль при этом наряду с попытками обоснования наиболее подходящей химической структуры для перехвата радикалов и снижения окислительного потенциала играл скрининг огромного числа различных химических соединений. Ясно, что такой подход вынуждал к использованию в качестве основных радиобиологических моделей наиболее простые — химические и клеточные инвитровые модели, а на организменном уровне — мышшей. Итогом этого подхода стало открытие в качестве весьма эффективных радиопротекторов таких групп веществ, как аминотиолы и биогенные амины.

На сегодняшний день в арсенале противолучевых средств для человека реально фигурируют два радиопротектора — зарубежный аминотиол амифостин и отечественный α -адреномиметик индралин [5, 6]. Кроме того, в доклинических исследованиях достаточно далеко продвинут препарат из группы ингибиторов NO-синтазы, производное тиомочевины Т1023, действующий по гипоксическому механизму и позиционируемый как радиопротектор здоровых тканей при лучевой терапии опухолей [7]. Поиск РП на путях выявления селективных ингибиторов радикалов различного типа (нитроны, нитроксиды, флавоноиды) существенного продвижения не дал: преградой остается токсичность. Эти опыты еще раз подтвердили, что любое вещество, вводимое в организм, помимо своего действия как химического агента, воспринимается организмом и как фармакологический агент, вызывающий ту или иную реакцию различных рецепторных (в широком смысле) структур. Такие реакции могут иметь неблагоприятный характер и свести на нет достоинства чисто химических взаимодействий с поражающими агентами.

Широкое распространение получил поиск веществ с антиокислительными свойствами, объединенных в общую группу антиоксидантов, включающей как эндогенные (антиокислительные ферменты, ряд белков и низкомолекулярных соединений крови, половые стероиды), так и экзогенные соединения (витамины, каротиноиды, флавоноиды, синтетические антиоксиданты, микроэлементы) [8]. Однако антиокислительные возможности перечисленных веществ, по-видимому, достаточны лишь для регулирования ОВП в ходе естественных метаболических процессов, но не для противостояния резкому возрастанию высокоактивных радикалов при смертельных дозах облучения, в чем их значительно превосходят вышеперечисленные аминотиолы и биогенные амины. Чем-либо другим трудно объяснить отсутствие веществ, обозначаемых как антиоксиданты, в ряду эффективных РП [9, 10].

Большое количество веществ с радиозащитными свойствами, обнаруженное в этот период, вынуждало к какому-то их упорядочиванию. Было создано несколько классификаций противолучевых препаратов, и большинство из них базировалось на использовании в качестве основного классифицирующего признака показателя радиозащитной эффективности по тесту 30-суточной выживаемости мышшей при кроветворной форме острого лучевого поражения (9–11). Все эти классификации повторяли принцип, принятый для классифицирования многочисленных обшемедицинских препаратов: многообразие и эклектичность классифицирующих признаков для дифференциации ПЛС на более мелкие группы. Такие классификации безусловно обеспечивали

Таблица 1. Характеристика противолучевого действия препаратов двух основных групп: радиопротекторов/оксидомодуляторов и радиомодификаторов/цитомодуляторов
Table 1. Characteristics of 2 main groups drugs anti-radiation action: radioprotectors/oxidomodulators and radiomodifiers/cytomodulators

Группа	Подгруппа	Срок введения, ч		Дозы препаратов (оптимальные) мг/кг	ФИД
		до облучения	после облучения		
1-я Радиопротекторы (оксидомодуляторы)	Редуктанты/Аминотиолы (меркамин, АЭТ, амифостин, цистамин)	0.1–0.7		150–300	1.8–2.2
	Гипоксанты//Биогенные амины (мексамин, мезатон, индралин, ингибитор NOS T1023)	0.1–0.3		5–80	1.4–1.7
2-я Радиомодификаторы (цитомодуляторы)	Иммуномодуляторы/Цитокины и их индукторы (беталейкин, тромбopoэтин, продигозан, энтолимод/CBLB 502)	0.5–18		0.1–0.2	1.2–1.3
	Стимуляторы/стероиды, витамины (5-Андростендиол-5АЕД, эстрадиол, дельта-триенон – ДТЗ)	24–>1 сут		40–320	1.1–1.3

Примечание. В таблице наряду со старыми использованы новые наименования групп/подгрупп ПЛС, взятые из Бинарной классификации [17].

формальную структуризацию огромного множества самых разнообразных в химическом плане противолучевых средств, но они не выявляли основную тенденцию в разработке ПЛС как медицинских препаратов

ПЕРИОД РАЗРАБОТОК РАДИОМОДИФИКАТОРОВ

Новое направление поиска ПЛС оформилось после обращения к исследованию высокомолекулярных соединений. Из них постепенно на первый план вышли полисахариды и полипептиды как экзогенной (главным образом, микробного происхождения вплоть до корпускулярных вакцин), так и эндогенной природы (регуляторные полипептиды, получившие наименование цитокинов, или эндогенных иммуномодуляторов) [12–16]. Характерной особенностью противолучевого эффекта препаратов этой, второй группы ПЛС (радиомодификаторов – РМ), отличавших их от РП, был больший период поддержания состояния повышенной радиорезистентности, исчезающий уже не минутами, а часами, что позволяло вводить эти препараты за несколько часов–суток до начала облучения. Эффективность этих соединений по сравнению с РП была заметно ниже, что, впрочем, компенсировалось значи-

тельно меньшей опасностью/дискомфортностью их побочных эффектов (табл. 1).

Как показано в табл. 1, группы РП и РМ четко различаются, прежде всего, по продолжительности своего противолучевого действия, притом с распространением срока эффективного действия у РМ на постлучевой период. Четко различаются, в свою очередь, подгруппы аминотиолов и биогенных аминов в 1-й группе ПЛС в силу того, что последние действуют через специфические рецепторы и применяются в меньших дозировках. Менее четко различаются подгруппы у РМ. Главной причиной выделения подгруппы с условным наименованием “стимуляторы” стала довольно большая максимальная доза, роднящая их с РП, хотя большинство членов этой подгруппы имеют специфические рецепторы.

Ведущей концепцией механизма противолучевого действия препаратов 2-й группы стало представление о противодействии клеточной гибели, прежде всего, клеток стволового типа, в быстро обновляющихся радиочувствительных тканях костного мозга и лимфоидных органов, т.е. в системе иммуногемопоэза [12, 13, 18]. В то же время неспособность существенно повлиять на развитие первичных радиационно-химических процессов ограничило их возможности по реализации противолучевого эффекта.

После того как сформировалась группа РМ, взгляд на механизмы реализации противолучевого эффекта существенно расширился. Препараты 2-й группы подчеркнули важность не просто количественных (по эффективности) различий противолучевого действия с препаратами 1-й группы, но качественных отличий, связанных с существованием отдельного клеточного этапа реализации радиационного поражения. Оказалось, что первичные радиационно-химические процессы не определяют полностью исход лучевого воздействия. В течение ближайшего времени после облучения остается конкуренция между процессами реализации поражения и репарации, между клеточной гибелью и регенерацией, что дает возможность позитивного вмешательства препаратов 2-й группы [19]. Такое вмешательство происходит путем более ранней и генерализованной мобилизации находящихся в G_0 клеток стволового типа в клеточный цикл, ингибирования внутриклеточных сигналов реализации апоптоза, переключения сигнала на аутофагию [20, 21]. Важно подчеркнуть, что этот механизм независимо от того, когда происходит его включение, до облучения или после него, реализуется именно на стадии клеточной гибели.

Все это позволило взглянуть на вопрос классификации ПЛС с иных позиций, когда основными классифицирующими признаками становятся сигнальные фармакологические эффекты ПЛС, лежащие в основе состояния повышенной радиорезистентности организма [17, 22]. Важно отметить, что введение молекулярно-фармакологического принципа классификации может быть распространено и на ту подгруппу ПЛС 1-й группы — аминотиолы, которая считалась непосредственно взаимодействующей с водными радикалами и АФК. Выдвинутая в свое время Элдьярном и Пилом концепция смешанных дисульфидов аргументированно указала на то, что восстановительная функция SH-групп непосредственно осуществляется не самими аминотиолами, а высвобожденным ими глутатионом из его смешанных с белками дисульфидов [49]. Но, что особенно важно, выявилась привязанность действия разных ПЛС к 2-м основным этапам развития/реализации радиационного эффекта и связанная с этим их дифференциация.

В наиболее законченном виде классификация ПЛС по их фармакологическим эффектам, сопряженным со стадиями развития лучевого поражения, представлена в Бинарной классификации [17]. Правда, эта законченность касается только сформированной матрицы с двумя определяющими классифицирующими признаками. По горизонтали — специфика противолучевого действия, связанная с фармакологическим эффектом препарата (группы препаратов) и этапом развития радиационного поражения и отражае-

мая (иногда условно) в наименовании групп и более мелких структур (при сохранении, для удобства пользования, прежних, исторических наименований). По вертикали — структура/вещество преимущественного или селективного взаимодействия противолучевого препарата, определяющего первичную мишень взаимодействия, или начало сигнальной цепочки, реализующей противолучевой эффект препарата (для ряда препаратов все-таки сохранен, в 1-й горизонтальной строке, и механизм непосредственного взаимодействия с радикалами воды и АФК).

В принципе каждая клеточка этой матрицы должна содержать один препарат или группу близкородственных по своему фармакологическому действию препаратов и заканчиваться указанием маркера повышенной данным препаратом (группой препаратов) радиорезистентности критической клетки/ткани или интегрально всего организма. Выявление таких маркеров становится наиболее весомым подтверждением ведущей роли обозначенной сигнальной цепочки в реализации противолучевого действия соответствующего препарата/группы препаратов [17, 23, 24].

Заложенные в разработку бинарной классификации принципы вынуждали к замене наименований сложившихся исторических групп ПЛС новыми терминами, непосредственно указывающими на мишени их действия в этапах развития лучевого поражения. Поэтому радиопротекторы получили наименование оксидомодуляторов (модулируют/повышают “редокс” потенциал на радиационно-химической стадии), аминотиолы — редуктантов (повышают “ред”-потенциал), биогенные амины и ингибиторы NOS — гипоксантов (понижают “окс”-потенциал). Труднее обстоит дело со 2-й группой. Разнообразная по составу группа, включающая в себя цитокины, индукторы цитокинов в виде разных микробных продуктов, стероиды, витамины, получила наименование цитомодуляторов (модулируют клеточную гибель). Некоторые ПЛС пока не получили строго обоснованного места в матрице бинарной классификации, так как они объединяют свойства оксидо- и цитомодуляторов. К таким ПЛС, например, относится рибоксин, который, с одной стороны, имеет свой рецептор и имеет отношение к повышению энергетических ресурсов клетки, а с другой стороны, для реализации своего противолучевого действия должен быть введен до облучения и в весьма большой дозе, возможно, как перехватчик радикалов. Это же относится и к исторической группе антиоксидантов, которая оказывает слишком слабое для оксидомодуляторов противолучевое действие, но проявляет его и при многократном введении, и при введении после облучения.

Именно с разработками препаратов 2-й группы оказались связанными возможности не только экстренной медикаментозной помощи при неожиданных радиационных поражениях, но и их использования в общей медицинской практике [25–28].

Возможность двойного назначения для препаратов 2-й группы связана с тем, что они обладают фармакологическими эффектами, прежде всего, в отношении иммуногемопоэтических процессов. Препараты этой группы можно подразделить на две подгруппы: гемопоэтических ростовых факторов (Г-КСФ, ГМ-КСФ) и пусковых провоспалительных цитокинов (ИЛ-1/беталейкин, тромбопоэтин/револейд, СВЛВ-502/энтолимод). Первые требуют длительного курсового применения как ростовые факторы после острого выраженного лучевого поражения или жесткой лучевой и химиотерапии опухолей, вторые – однократного применения для активизации цитокиновой сети как пусковые факторы процессов постлучевого восстановления и пролиферации [29–32].

ДОВЕДЕНИЕ ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СРЕДСТВ ДО СТАТУСА МЕДИЦИНСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Итак, сформировались две группы ПЛС, принципиально отличающиеся по характеру своего действия и модифицируемому этапу развития лучевого поражения. Это, кстати, коррелирует с распространенным в Интернете подразделением радиозащитных препаратов на кратко- и длительно действующие. При этом маловероятно ожидать открытия каких-то новых и более перспективных препаратов в рамках применяемых моделей. Огромное число различных химических соединений уже было апробировано на противолучевые свойства в процессе скрининга. Другое дело, что многие из обнаруженных ПЛС исследованы слишком поверхностно и к ним не были применены в полном объеме методы фармакологической коррекции для их доводки до статуса медицинских препаратов.

Дальнейшая разработка наиболее эффективных ПЛС видится в поиске путей усиления противолучевых эффектов и ослабления побочных эффектов с целью поддержания готовности к применению ПЛС в случае радиационных инцидентов, какими бы редкими и малыми по числу вовлеченных лиц они ни были. Но необходимо также находить сферы применения ПЛС в широкой медицинской практике по прямому назначению – для противодействия развитию опасных для здоровья эффектов ионизирующего излучения, используемого с лечебной и диагностической целью.

Перспективность и характер таких исследований смотрятся по-разному для препаратов двух указанных групп ПЛС. Преимущество здесь, конечно, на стороне препаратов 2-й группы (эндогенных человеческих цитокинов и их экзогенных индукторов). Это связано с тем, что побочные эффекты РМ имеют кратковременный характер и легко купируются [28, 29]. Такая разновидность РМ как колониестимулирующие факторы (Г-КСФ, ГМ-КСФ) вообще широко применяется в практике лучевой терапии опухолей для быстрейшего выведения пациентов из состояния гранулоцитопении. Но КСФ, как любые гемопоэтические ростовые факторы, требуют длительного курсового применения (в такой же конфигурации они рекомендованы и при неожиданных радиационных инцидентах). Для целей же экстренной помощи (однократное введение в пределах 2–3 ч после внезапного острого облучения) несомненно более важное значение имеют так называемые провоспалительные цитокины и их индукторы: рекомбинантный человеческий интерлейкин-1 β /беталейкин, тромбопоэтин/револейд, микробный полипептид СВЛВ-502/энтолимод. Из этих препаратов апробацию в клинической практике получил пока только беталейкин – для поддержания уровня лейкоцитов при радиохимиотерапии солидных раков, что было описано в специальном руководстве [2]. Тем не менее возникающий при введении беталейкина пирогенный эффект (интерлейкин-1 является эндогенным пирогеном) сдерживает его широкое применение. Достаточно быстрое купирование пирогенного эффекта достигается введением нестероидных анальгетиков. Однако, учитывая возможность использования беталейкина и в других областях медицинской практики (например, при вторичных иммунодефицитах), следует попытаться решить эту проблему более основательно.

Вначале необходимо провести исследование роли пирогенной реакции (подчеркнем, неинфекционной природы) в реализации противолучевого эффекта беталейкина. В случае, если эта роль несущественна, следует попытаться создать рецептуру, включающую беталейкин и средство ингибирования пирогенного эффекта. Такие проекты предлагались, но не нашли менеджментской поддержки. Не исключен и поиск близкого аналога беталейкина с отсутствием пирогенного эффекта. Возможным кандидатом на эту роль является зарубежный энтолимод/СВЛВ-502. Сигнальная цепочка энтолимода инициируется через TLR-5 (толл-лайк рецептор 5), она близка, но не идентична сигнальной цепочке беталейкина [33]. В России разрабатывается дженерик энтолимод под названием флагеллин, и его доведение до статуса медицинского препарата следовало бы попытаться осуществить в рамках многоцентрового

проекта наподобие того, как это было сделано при разработке беталейкина [34–36].

РАЗРАБОТКА ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ РЕЦЕПТУР НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Наиболее многообещающей в решении проблемы практического применения ПЛС в широкой медицинской практике видится разработка комбинаций (рецептур) ПЛС друг с другом или с фармакологическими препаратами, антагонистичными к нежелательным побочным эффектам ПЛС.

В первую очередь это касается применения РП. Как известно, препятствиями на пути широкого применения РП в практике лучевой терапии опухолей выступают плохая переносимость/токсичность и низкая противолучевая эффективность. Попытки устранения этих недостатков экспериментаторы уже искали на путях создания комбинаций/рецептур обнаруженных веществ с радиозащитными свойствами [37–40]. Преобладающее направление исследований состояло в подборе комбинаций сниженных доз РП из разных подгрупп.

Комбинировали, главным образом, аминотиолы и индолилалкиламины в сниженных дозах. Расчет был на синергическое взаимодействие механизмов защиты и снижение токсичности за счет использования субоптимальных доз препаратов. При этом токсичность создаваемых рецептур не оценивалась: считалось, что снижение токсичности автоматически обеспечит использование более низких доз РП. Действительно, при использовании двух и более компонентных рецептур был получен защитный эффект, близкий к аддитивному. Однако получить значительный выигрыш в соотношении эффективности и токсичности не удалось и пока ни одна из предложенных комбинаций/рецептур РП в общемедицинскую практику не пошла.

Постулирование концепции двух основных этапов развития лучевого поражения и имеющих для позитивного вмешательства в протекание конкурирующих в них процессов двух групп ПЛС позволяет вернуться к идее создания противолучевых рецептур как логически обязательному этапу разработки ПЛС, но с измененным подходом.

На современном этапе основой создания двух и более компонентных рецептур, по-видимому, должно стать сочетание препаратов из двух основных групп ПЛС с учетом особенностей их фармакологического действия, диктующих дозовый и временной характер сочетания. На пути реализации такого подхода получены обнадеживающие результаты [16]. В этих исследованиях авторы использовали двухкомпонентные рецептуры трех разновидностей: все они включали РМ бета-

лейкин, а в качестве второго компонента – радиопротекторы цистамин или индралин или РМ гепарин. В результате сочетания РМ с каждым из РП был получен потенцирующий радиозащитный эффект, а при сочетании двух радиомодификаторов – только аддитивный. Другими словами, значительное усиление противолучевой защиты, возможно, достигается только при сочетании препаратов с принципиально разными противолучевыми механизмами, реализуемыми на двух разных этапах развития лучевого поражения. Необходимо, конечно, проверить, превышает ли этот аддитивный эффект сниженных доз максимально достижимый эффект каждого или одного из препаратов, используемых в максимально переносимых дозах.

Кроме того, надо активизировать подход к ослаблению побочных эффектов РП, связанный с использованием препаратов из других, не обладающих противолучевыми свойствами групп веществ, но способных селективно ингибировать нежелательные побочные эффекты РП. При этом обратить внимание, прежде всего, на индралин и T1023 как наиболее перспективные из отечественных РП.

ТЕКУЩАЯ СТАДИЯ РАЗРАБОТОК ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СРЕДСТВ: РОЛЬ НОВЫХ КЛАССИФИКАЦИЙ ПЛС В РАЗРАБОТКЕ МАРКЕРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЛС

Развитие представлений о преимущественно фармакологическом механизме действия ПЛС, т.е. через активизацию собственных защитных ресурсов и реакций, привело к мысли о возможности детектирования этого состояния с помощью маркеров повышенной радиорезистентности, представляющих собой не что иное, как конечные эффекты/молекулы инициированных соответствующими ПЛС внутриклеточных сигнальных цепочек.

Выявление маркеров повышенной резистентности при введении ПЛС до облучения, или – усиленного/ускоренного восстановления в случае постлучевого их применения, позволяет решать сложную задачу непосредственной оценки противолучевой эффективности допустимой дозы ПЛС для человека на 2-й стадии клинических испытаний. Применение маркеров повышенной радиорезистентности на здоровых добровольцах позволяет произвести такую оценку без применения радиационного воздействия на испытуемого добровольца. Такой подход позволяет также отказаться по этическим соображениям от проверки ПЛС на крупных лабораторных животных с применением смертельных доз лучевого воздей-

ствия или, по крайней мере, принципиально снизить число таких исследований.

В настоящее время известно уже несколько маркеров (или кандидатов на эту роль) повышенной радиорезистентности/ускоренного пострадиационного восстановления: для ПЛС 1-й группы – снижение напряжения свободного кислорода (ΔpO_2), снижение окислительно-восстановительного потенциала (ΔOBP), ΔNO ; для ПЛС 2-й группы – повышение концентрации Г-КСФ и ИЛ-6, повышение экспрессии гена *NF-kB*, снижение экспрессии гена *P-53* [17, 24, 25, 42]. Но, конечно, эта работа даже в отношении известных маркеров не может считаться законченной. Учитывая важную роль выявляемых маркеров противолучевого действия и большую трудоемкость их выявления и оценки их характеристик (специфичность и чувствительность), следует признать это направление исследований одним из самых актуальных.

Следующим за первыми двумя этапами развития радиационного поражения организма наступает этап клинических проявлений в виде различных синдромов острой лучевой болезни, превалирующих при воздействиях разной интенсивности, – костномозговой, кишечный и синдром ЦНС. Для противодействия их развитию разработана так называемая поддерживающая терапия, и мы здесь на ней останавливаться не будем [41].

Классификации ПЛС, опирающиеся на различие фармакологических механизмов и точек их приложения у различных препаратов, позволяют наметить новые пути разработок ПЛС и в других более слабо исследованных в отношении возможностей их медикаментозного регулирования областях радиационного воздействия на человека.

ПОИСК ПЛС ОТ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ РАДИАЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ

Для существующих ПЛС доказана их противолучевая эффективность по интегральным оценкам острого радиационного поражения – ослабление выраженности кроветворного и кишечного синдромов, более высокая выживаемость к концу острого периода. Основная задача здесь заключается в актуализации применения этих средств в широкой медицинской практике (препараты двойного назначения) путем разработки противолучевых рецептур и применения корригирующих препаратов. Однако в отношении отдаленных последствий радиационного воздействия в виде так называемых стохастических эффектов, прежде всего канцерогенного эффекта, эффективность ПЛС экстренного назначения находится под вопросом [48].

Одна из последних попыток оценки противолучевой эффективности известных ПЛС в отношении отдаленных последствий была предпринята на модели низкоомощностного (10 мГр/мин) пролонгированного (21 ч) γ -облучения мышей в большой дозе (12.6 Гр) с использованием препаратов, рекомендованных к применению при неожиданных радиационных инцидентах (радиопротектор рибоксин и радиомодулятор беталейкин, раздельно, профилактически). Ни в отношении феномена спленомегалии, наблюдавшегося в интервале 4–10 мес. после воздействия, ни в отношении выхода злокачественных лимфом, наблюдавшегося через 10 мес., получить позитивный эффект от применения указанных ПЛС не удалось [44]. В то же время некоторый позитивный эффект по показателям $\gamma H2AX$ и по тесту “комет” в клетках селезенки в некоторых опытах был зарегистрирован [43, 44]. Был отмечен также эффект снижения экспрессии гена *P-53* в клетках костного мозга перед началом облучения под влиянием беталейкина в дозе 50 мкг/кг [42, 44].

Дальнейшее развитие этих работ видится в разных направлениях. Во-первых, надо, конечно, повторить опыты с раздельным использованием представителей двух групп ПЛС, возможно, с включением самого эффективного препарата из 1-й группы – амифостина. Во-вторых, надо проверить влияние на выход опухолей рецептуры, состоящей из представителей двух основных групп ПЛС. Если и такая рецептура тоже не даст позитивного эффекта, это будет означать, что выход опухолей в отдаленные сроки связан не с процессами образования дозозависимых молекулярных и клеточных повреждений, приводящих к клеточной гибели, которые снижаются под влиянием ПЛС двух групп, а с менее грубыми, но слабо модифицируемыми повреждениями.

Учитывая, что было отмечено снижение под влиянием беталейкина в дозе 50 мкг/кг экспрессии гена *P-53* в костном мозге к началу облучения, надо уделить самое пристальное внимание тому, как представители разных фармакологических групп влияют на активность системы *P-53* в период радиационного воздействия и в близлежащие сроки после него. Не способствует ли даже кратковременное ингибирование *P-53* пропуску инициированных к трансформации клеток в сохраняющийся пул.

Ясно, что поиск препаратов, способных снизить уровень отдаленных эффектов ионизирующего излучения, становится ведущим в разработке ПЛС нового поколения. Возможно, что речь пойдет о выделении ПЛС 3-й группы, которая будет принципиально отличаться от ПЛС первых двух групп своей нейтральностью или даже антагонистичностью по отношению к проявлению

ранних эффектов облучения. Перспективы попадания в 3-ю группу имеют, по-видимому, в первую очередь препараты, которые смогут обеспечить поддержание на должном уровне системы Р-53 в течение всего длительного периода от момента облучения до сроков появления опухолей. Но нельзя исключить и появления каких-то других препаратов из разряда антимуtagens, антиканцерогенов при их длительном применении.

ДОЛГОСРОЧНЫЕ ЗАДАЧИ РАЗРАБОТКИ ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СРЕДСТВ

Если говорить о более далеких перспективах разработки противолучевых средств, то, конечно, на первый план выходят сценарии лучевых поражений, которые на сегодняшний день представляются не подлежащими позитивной коррективке. Это действие плотной ионизирующей излучений, даже не в смертельных дозах (нейтроны, α -излучение, ядра тяжелых металлов) и действие редкоионизирующих излучений в сверхсмертельных дозах.

В качестве промежуточного подхода к поиску способов противолучевой терапии для всех вышеуказанных ситуаций можно поставить задачу консервации тяжелого лучевого поражения на самых ранних стадиях. Это можно сравнить с введением пациентов при тяжелых повреждениях в искусственную кому. При лучевом поражении это будет использование способов гибернации, т.е. существенного снижения температуры тела с помощью физических охладителей и под прикрытием фармакологических средств отключения механизмов температурного гомеостаза [45].

Ранее проводились исследования по влиянию гипотермии (относительно небольшого снижения температуры тела) на развитие лучевого поражения. Было показано, что результат зависит от скорости развития гипотермии до начала облучения. При медленном естественном процессе (феномен зимней спячки у ряда организмов) происходит только консервация с полной реализацией после пробуждения, при быстром искусственном — проявляется феномен защиты [46]. В случае получения даже только эффекта консервации при гибернации организма после тяжелого радиационного поражения можно использовать срок гибернации для выращивания *in vitro* собственных клоногенных клеток как кроветворной, так и иных тканей для последующего проведения заместительной клеточной терапии без опасности иммунологического конфликта.

Другим важным направлением исследований на длительную перспективу должно бы стать изучение гормезисного эффекта низких уровней радиации. Наличие гормезиса было продемон-

стрировано во многих исследованиях [47]. Тем не менее требуются его подтверждения, более четкие описания получения в различных варьируемых условиях опыта и особенно использование в практике профилактической медицины. Возможно, это послужит поддержкой ряда бальнеологических процедур типа радоновых ванн, использования аэроионов, а главное, станет препятствием распространению радиофобии, чрезмерному и неоправданному ограничению допустимых уровней излучения при проведении диагностических процедур. Эти исследования, длительные по срокам и объемные по числу животных, требуют серьезного оснащения облучательской техникой, надежного дозиметрического сопровождения, экспериментальных животных СПФ категории и вивария, оборудованного по современным стандартам, отраженным, в частности, в документах “Объединения специалистов по работе с лабораторными животными” (Rus-LASA).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этой статье сделана попытка сконцентрироваться на вопросах выхода из кризиса в разработке противолучевых средств путем поиска новых или переформатирования старых подходов, используя при этом модернизированные классификации ПЛС, основанные на фармакологической концепции противолучевого эффекта в отношении организма и привязанности этого эффекта к соответствующим стадиям развития радиационного поражения.

С этих позиций картина в настоящее время выглядит следующим образом.

Имеются две группы ПЛС с принципиально разными механизмами действия (оксидомодуляторы и цито/иммуномодуляторы), два этапа развития лучевого поражения (радиационнохимический и клеточный), три наиболее слабо изученных сценария радиационного воздействия на человека (космические излучения с плотной ионизирующей компонентой, отдаленные последствия любого переоблучения, радиационный гормезисный эффект), и особняком стоящая и напрашивающаяся задача консервации тяжелого лучевого поражения на самых ранних этапах его развития.

При большом многообразии веществ с противолучевыми свойствами 1-го или 2-го типа, описанных в экспериментах, главным образом, на мышах, потенциальных медицинских противолучевых препаратов для человека, прошедших отбор на крупных животных, имеется очень ограниченное количество, а реальных, получивших такой статус, — считанные единицы. Это связано с необходимостью использования субтоксических

доз для ПЛС 1-й группы и с дискомфортными побочными эффектами для гораздо меньших доз препаратов 2-й группы. Очевидный выход из создавшегося положения видится в использовании комбинаций/рецептур, притом путем сочетания препаратов именно из этих принципиально различных двух групп, или же – из сочетания препарата одной из этих групп и препарата из других классов соединений, корректирующего нежелательный побочный эффект.

Все вышесказанное свидетельствует о том, что для радиобиологических исследований имеется широкое поле деятельности с массой нерешенных задач и социальных запросов по обеспечению радиационной безопасности в условиях радиационных инцидентов в расчете как на ранние, так и отдаленные эффекты, а также по оптимизации лучевой терапии опухолей. Конечно, для выхода из кризиса в этих исследованиях необходимо решение вопросов менеджментского характера: создание законченных технологических цепочек разработки противолучевых средств от начальных разработчиков до практиков с особым упором на медицинское звено, повышение качества научно-исследовательской инфраструктуры, особенно в части облучательских установок, разработка новых нормативных документов доклинических исследований и клинических испытаний противолучевых средств. Но это все вопросы, выходящие за рамки данной статьи и требующие отдельного рассмотрения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.Е., Рождественский Л.М. Аналитический обзор схем лечения острой лучевой болезни, используемых в эксперименте и клинике // Радиационная биология. Радиоэкология. 2008. Т. 48. № 3. С. 287–302. [Baranov A.Ye., Rozhdestvenskiy L.M. Analiticheskiy obzor skhem lecheniya ostroy luchevooy bolezni, ispol'zuyemykh v eksperimente i klinike // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 2008. V. 48. № 3. S. 287–302. (In Russian)]
2. Гершанович М.Л., Филатова Л.В. Беталейкин (рекомбинантный интерлейкин-1β) – эффективный стимулятор и протектор лейкопоза в условиях комбинированной химиотерапии злокачественных опухолей: Пособие для врачей. СПб.: Новая Альтернативная Полиграфия, 2008. С. 1–16. [Gershonovich M.L., Filatova L.V. Betaleykin (rekombinantnyy interleykin-1b) – effektivnyy stimulyator i protektor leykopoeza v usloviyakh kombinirovannoy khimioterapii zlokachestvennykh opukholey: Posobiye dlya vrachey. SPb.: Novaya Al'ternativnaya Poligrafiya, 2008. S. 1–16. (In Russian)]
3. Рождественский Л.М. Медицинское обеспечение радиационных инцидентов: неотложные вопросы организационного, научного и нормативного характера // Медицина экстремальных ситуаций/ 2017. № 2 (60), С. 143–148. [Rozhdestvenskiy L.M. Meditsinskoye obespecheniye radiatsionnykh intsidentov: neotlozhnyye voprosy organizatsionnogo, nauchnogo i normativnogo kharaktera // Meditsina ekstremal'nykh situatsiy. 2017. № 2 (60). S. 143–148. (In Russian)]
4. Singh V.K., Seed T.M. et al. A review of radiation countermeasures focusing on injury-specific medications and regulatory approval status: parts I, II, III // Int. J. Radiat. Biol. 2017. V. 93. № 9. P. 851–906.
5. Yuhas J.M. A more general role for WR 2721 in cancer therapy // Br. J. Cancer. 1980. V. 41. № 5. P. 832–834.
6. Ильин Л.А., Рудный Н.М., Суворов Н.Н., Чернов Г.А. и др. Индралин – радиопротектор экстремного действия. М.: Вторая типография МЗ РФ, 1994, 436 с. [Il'in L.A., Rudnyy N.M., Suvorov N.N., Chernov G.A. i dr. Indralin – radioprotektor ekstremnogo deystviya. M.: Vtoraya tipografiya MZ RF, 1994, 436 s. (In Russian)]
7. 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. [Filimonova M.V., Proskuryakov S.Ya., Shevchenko L.I. i dr. Radiozashchitnyye svoystva proizvodnykh izotiomocheviny s NO-ingibiruyushchim mekhanizmom deystviya // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 2012. T. 52. № 6. S. 593–601. (In Russian)]
8. Буракова Е.Б., Алесенко А.В., Молочкина Е.М. и др. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. М.: Наука, 1975. 211 с. [Burlakova Ye.B., Alesenko A.V., Molochkina Ye.M. i dr. Bioantioksidanty v luchevom porazhenii i zlokachestvennom roste. M.: Nauka, 1975. 211 s. (In Russian)]
9. Легеца В.И., Владимиров В.Г. Новая классификация профилактических противолучевых средств // Радиационная биология. Радиоэкология. 1998. Т. 38. № 3. С. 416–425. [Legeza V.I., Vladimirov V.G. Novaya klassifikatsiya profilakticheskikh protivoluchevykh sredstv // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 1998. V. 38. № 3. S. 416–425. (In Russian)]
10. Васин М.В. Средства профилактики и лечения лучевых поражений: Учебное пособие. М., 2000. 264 с. [Vasin M.V. Sredstva profilaktiki i lecheniya luchevykh porazheniy: Uchebnoye posobiye. M., 2000. 264 s. (In Russian)]
11. Briezel D.M. Pharmacological approaches to radiation protection // J. Clin. Oncol. 2007. V. 25. № 26. P. 4084–4089.
12. Neta R. Cytokines in radioprotection and therapy of radiation injury // Biotherapy. 1988. V. 1. № 1. P. 41–45.
13. Симбирцев А.С. Биология интерлейкина-1 человека в норме и патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1993. 58 с. [Simbirtsev A.S. Biologiya interleykina-1 cheloveka v norme i patologii: Avtoref. dis. ... dok. med. nauk. SPb., 1993. 58 s. (In Russian)]

14. *Чертков К.С.* Средства ранней терапии острой лучевой болезни. Теоретические основы радиационной медицины. Т. 1. М.: Изд. АТ, 2004. С. 728–739. [*Chertkov K.S.* Sredstva ranney terapii ostroy luchevoy boleznii. Teoreticheskiye osnovy radiatsionnoy meditsiny. V. 1. M.: Izd. AT, 2004. S. 728–739. (In Russian)]
15. *Burdelya L.G., Krivokrysenko V.I., Tallant T. et al.* An Agonist of Toll-Like Receptor 5 Has Radioprotective Activity in Mouse and Primate Models // *Science*. 11 April 2008. V. 320. P. 226–230.
16. *Гребенюк А.Н., Леgezа В.И.* Противолучевые свойства интерлейкина-1. СПб.: Фолиант, 2012. 216 с. [*Grebennyuk A.N., Legezа V.I.* Protivoluchevyye svoystva interleykina-1. SPb.: Foliant, 2012. 216 s. (In Russian)]
17. *Рождественский Л.М.* Классификация противолучевых средств в аспекте их фармакологического сигнала и сопряженности со стадией развития лучевого поражения // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2017. Т. 57. № 2. С. 117–135. [*Rozhdestvenskiy L.M.* Klassifikatsiya protivoluchevykh sredstv v aspekte ikh farmakologicheskogo signala i sopryazhenosti so stadiyey razvitiya lucheвого porazheniya // *Radiats. Biologiya. Radioekologiya* 2017. V. 57. № 2. S. 117–135. (In Russian)]
18. *O'Neill Luke A.J.* Towards an understanding of the signal transduction pathways for interleukin-1 // *Biochim. Biophys. Acta*. 1995. V. 1266. P. 31–44.
19. *Schmidt-Ulrich R.K., Dent P., Grant S. et al.* Signal Transduction and Cellular Radiation Responses // *Radiat. Res*. 2000. V. 153. № 3. P. 245–257.
20. *Neta R., Oppenheim J.J., Wang J.M. et al.* Synergy of IL-1 and Stem Cell Factor in radioprotection of Mice Is Associated with IL-1 Up-Regulation of RNA and Protein Expression for c-kit on Bone Marrow Cells // *J. Immunol*. 1994. V. 153. № 4. P. 1536–1543.
21. *Рождественский Л.М.* Интерлейкин-1 – центральный провоспалительный цитокин плейотропного действия в аспекте лечения лучевых поражений в эксперименте и клинике // *Мед. радиология и радиационная безопасность*. 2001. Т. 46. № 4. С. 5–11. [*Rozhdestvenskiy L.M.* Interleykin-1 – tsentral'nyy provospalitel'nyy tsitokin pleyotropnogo deystviya v aspekte lecheniya luchevykh porazheniy v eksperimente i klinike // *Med. radiologiya i radiats. bezopasnost'*. 2001. T. 46. № 4. S. 5–11. (In Russian)]
22. *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.
23. *Сумаруков Г.В.* Окислительное равновесие и радиочувствительность организмов. М.: Атомиздат, 1970. 104 с. [*Sumarukov G.V.* Okislitel'noye ravnovesiyе i radiochuvstvitel'nost' organizmov. M.: Atomizdat, 1970. 104 s. (In Russian)]
24. *Рождественский Л.М.* Механизмы радиозащитного эффекта и индикация эффективности радиопротекторов. М.: Энергоатомиздат, 1985. 128 с. [*Rozhdestvenskiy L.M.* Mekhanizmy radiozashchitnogo effekta i indikatsiya effektivnosti radioprotektorov. M.: Energoatomizdat, 1985. 128 s. (In Russian)]
25. *Krivokrysenko V.I., Shakhov A.N., Gudkov A.V., Feinstein E.* Identification of G-CSF and IL-6 as Candidate Biomarkers of CBLB502 Efficacy as a Medical Radiation Countermeasure // *JPET Fast Forward*. July 26, 2012. JPET № 196071. P. 1–46.
26. *Рождественский Л.М.* Радиобиологические аспекты применения интерлейкина-1 бета как средства скорой помощи при остром радиационном воздействии // *Тр. Междунар. симп. “Проблемы биохимии, радиационной и космической биологии”*. Т. 2. Дубна, 1997. С. 15–22. [*Rozhdestvenskiy L.M.* Radiobiologicheskiye aspekty primeneniya interleykina-1 beta kak sredstva skoroy pomoshchi pri ostrom radiatsionnom vozdeystvii. Trudy Mezhdunar. simpoziuma “Problemy biokhimii, radiatsionnoy i kosmicheskoy biologii”. T. 2. Dubna, 1997. S. 15–22. (In Russian)]
27. *Рогачева С.А., Симбирцев А.С.* Применение рекомбинантных интерлейкинов-1 α и -1 β человека в качестве средств раннего лечения острой лучевой болезни в эксперименте // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 1997. Т. 37. № 1. С. 61–67. [*Rogacheva S.A., Simbirtsev A.S.* Primeneniye rekombinantsnykh interleykinov-1 α i -1 β cheloveka v kachestve sredstv rannego lecheniya ostroy luchevoy boleznii v eksperimente // *Radiats. biologiya. Radioekologiya*. 1997. T. 37. № 1. S. 61–67. (In Russian)]
28. *Рождественский Л.М., Кончаловский М.В., Баранов А.Е. и др.* Возможность применения препарата Беталейкин для экстренной терапевтической помощи при остром аварийном облучении человека // *V Рос. нац. конгр. “Человек и лекарство”*: Тез. докл. Москва, 21–25 апреля 1998 г. М., 1998. С. 454. [*Rozhdestvenskiy L.M., Konchalovskiy M.V., Baranov A.Ye. et al.* Vozmozhnost' primeneniya preparata Betaleykin dlya ekstrennoy terapevticheskoy pomoshchi pri ostrom avariynom obluchenii cheloveka // *V Ros. nats. kongr. “Chelovek i lekarstvo”*: Tез. dokl. Moskva, 21–25 aprelya 1998 g. M., 1998. S. 454. (In Russian)]
29. *Симбирцев А.С.* Применение препарата Беталейкин в клинической практике // *Terra Medica*. 2002. V. 27. № 3. С. 16–19. [*Simbirtsev A.S.* Primeneniye preparata Betaleykin v klinicheskoy praktike // *Terra Medica*. 2002. V. 27. № 3. S. 16–19. (In Russian)]
30. *Talmage J.E., Tribble H., Pennington R. et al.* Protective, Restorative, and Therapeutic Properties of Recombinant Colony-Stimulating Factors // *Blood*. 1989. V. 73. № 8. P. 2093–2103.
31. *Gale R.P., Butturini A.* The Role of Hematopoietic Growth Factors in Nuclear and Radiation Accidents // *Exp. Hematol*. 1990. V. 18. P. 958–964.
32. *Moore M.A.S.* Clinical Implications of Positive and Negative Hematopoietic Stem Cell Regulators // *Blood*. 1991. V. 78. № 1. P. 1–19.
33. *Martin M.U., Wesche H.* Summary and comparison of the signaling mechanisms of the Toll/interleukin-1 re-

- ceptor family // *Biochim. Biophys. Acta*. 2002. V. 1592. № 3. P. 265–280.
34. *Гребенюк А.Н., Аксенова Н.В., Петров А.В. и др.* Получение различных вариантов рекомбинантного флагеллина и оценка их радиозащитной эффективности // *Вестн. рос. воен.-мед. академии*. 2013. Т. 43. № 3. С. 75–80. [*Grebenyuk A.N., Aksenova N.V., Petrov A.V. i dr.* Polucheniye razlichnykh variantov rekombinantnogo flagellina i otsenka ikh radiozashchitnoy effektivnosti // *Vestn. ros. voyen.-med. akademii*. 2013. V. 43. № 3. S. 75–80. (In Russian)]
 35. *Софронов Г.А., Мурзина Е.В., Симбирцев А.С. и др.* Перспективные направления использования препаратов на основе рекомбинантного флагеллина // *Мед. академ. журн.* 2017. Т. 17. № 2. С. 17–20. [*Sofronov G.A., Murzina Ye.V., Simbirtsev A.S. i dr.* Perspektivnyye napravleniya ispol'zovaniya preparatov na osnove rekombinantnogo flagellina // *Med. akad. zhurnal*. 2017. V. 17. № 2. S. 17–20. (In Russian)]
 36. *Лисина Н.И., Щеголева Р.А., Рождественский Л.М. и др.* Противолучевая эффективность флагеллина в опытах на мышах // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2019. Т. 59. № 3. С. 274–278. [*Lisina N.I., Shchegoleva R.A., Rozhdestvenskiy L.M. i dr.* Protivoluchevaya effektivnost' flagellina v opytakh na myshakh // *Radiats. biologiya. Radioekologiya*. 2019. V. 59. № 3. S. 274–278. (In Russian)]
 37. *Жеребченко П.Г.* Противолучевые свойства индоллалкиламинов. М.: Атомиздат, 1971. 200 с. [*Zherebchenko P.G.* Protivoluchevyye svoystva indolilalkilaminov. M.: Atomizdat, 1971. 200 s. (In Russian)]
 38. *Ярмоненко С.П., Конопляников А.Г., Вайнсон А.А.* Клиническая радиобиология. М.: Медицина, 1992. 320 с. [*Yarmonenko S.P., Konoplyanikov A.G., Vaynson A.A.* Klinicheskaya radiobiologiya. M.: Meditsina, 1992. 320 s. (In Russian)]
 39. *Владимиров В.Г., Поддубский Г.А., Разоренов Г.И.* Радиозащитные рецептуры. Оптимизация состава и механизмы действия. Л., 1988, 144 с. [*Vladimirov V.G., Poddubskiy G.A., Razorenov G.I.* Radiozashchitnyye retseptury. Optimizatsiya sostava i mekhanizmy deystviya. L., 1988, 144 s. (In Russian)]
 40. *Maisin J.R.* Protection against ionizing radiation by combinations of radioprotectors // *Pharmacol. Ther.* 1988. V. 39. № 1–3. P. 189–193.
 41. *Баранов А.Е., Гуськова А.К., Протасова Т.Г.* Опыт лечения пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС и непосредственные исходы заболевания // *Мед. радиология*. 1991. № 3. С. 29–32. [*Baranov A.Ye., Gus'kova A.K., Protasova T.G.* Opyt lecheniya postradavshikh pri avarii na Chernobyl'skoy AES i neposredstvennyye iskhody zabolevaniya // *Med. Radiologiya*. 1991. № 3. S. 29–32. (In Russian)]
 42. *Рождественский Л.М., Михайлов В.Ф., Шуленина Л.В. и др.* Оценка влияния противолучевых средств при пролонгированном низкоинтенсивном излучении на экспрессию генов и микроРНК в костном мозге мышей в отдаленный период // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2018. Т. 58. № 6. С. 608–618. [*Rozhdestvenskiy L.M., Mikhaylov V.F., Shulenina L.V. i dr.* Otsenka vliyaniya protivoluchevykh sredstv pri prolongirovannom nizkomoshchnostnom izlucheniі na ekspressiyu genov i mikroRNK v kostnom mozge myshey v otdalennyi period // *Radiats. biologiya. Radioekologiya*. 2018. V. 58. № 6. S. 608–618. (In Russian)]
 43. *Воробьева Н.Ю., Грехова А.К., Рождественский Л.М. и др.* Интерлейкин-1 β способен снижать проявления отдаленных последствий пролонгированного воздействия низкоинтенсивного гамма-излучения // *Бюл. эксперим. биол. мед.* 2015. Т. 160. № 10. С. 474–477. [*Vorob'yeva N.Yu., Grekhova A.K., Rozhdestvenskiy L.M. i dr.* Interleykin-1 β sposoben snizhat' proyavleniya otdalennykh posledstviy prolongirovannogo vozdeystviya nizkointensivnogo gamma-izlucheniya // *Byul. eksperim. biol. med.* 2015. V. 160. № 10. S. 474–477. (In Russian)]
 44. *Рождественский Л.М.* Проблемные вопросы разработки противолучевых средств // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2019. Т. 59. № 2. С. 117–126. [*Rozhdestvenskiy L.M.* Problemnyye voprosy razrabotki protivoluchevykh sredstv // *Radiats. biologiya. Radioekologiya*. 2019. V. 59. № 2. S. 117–126. (In Russian)]
 45. *Лабори А., Гюгенар П.* Гибернотерапия (искусственная зимняя спячка) в медицинской практике: Пер. с франц. под ред. проф. И.М. Неймана. М.: Медгиз, 1956. 270 с. [*Labori A. i Gyugenar P.* Gibernoterapiya (iskusstvennaya zimnyaya spyachka) v meditsinskoй praktike: Per. s frants. pod red. prof. I.M. Neymana. M.: Medgiz, 1956. 270 s. (In Russian)]
 46. *Константинова М.М.* Исследования механизмов радиозащитного эффекта: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 1967. 32 с. [*Konstantinova M.M.* Issledovaniya mekhanizmov radiozashchitnogo effekta: Avtoref. dis. ... dok. biol. nauk. M., 1967. 32 s. (In Russian)]
 47. *Кузин А.М.* Идеи радиационного гормезиса в атомном веке. М.: Наука, 1995. 158 с. [*Kuzin A.M.* Idei radiatsionnogo gormezisa v atomnom veke. M.: Nauka, 1995. 158 s. (In Russian)]
 48. *Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А.* Радиобиология человека и животных. М.: Высш. школа, 2004. 549 с. [*Yarmonenko S.P., Vaynson A.A.* Radiobiologiya cheloveka i zhivotnykh. M.: Vyssh. Shkola, 2004. 549 s. (In Russian)]
 49. *Элдьярн Л., Пил А.* Механизмы защитного и сенсибилизирующего действия // *Механизмы радиобиологического эффекта: Пер. с англ.* М.: ГосАтомИздат, 1962. С. 205–259. [*Eld'yarn L., Pil A.* Mekhanizmy zashchitnogo i sensibiliziruyushchego deystviya // *Mekhanizmy radiobiologicheskogo effekta: Per. s angl.* M.: GosAtomIzdat, 1962. S. 205–259. (In Russian)]

Difficulties in Radiation Counter Measure Preparations Development in Russia in Crisis Period: Actual Approaches Searching

L. M. Rozhdestvensky[#]

SRC – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

[#]E-mail: lemrod@mail.ru

It is considered the process of radiation countermeasures searching and founding in close connection with leading radiobiological conceptions and drug classifications in different periods. The great number of anti-radiation drugs is divided on 2 main groups: radioprotectors/oxidomodulators and radiomodulators/cytomodulators. The base of a such division is their end action in 2 main stages of radiobiological process: radiochemical and cellular death accordingly. Searching new anti-radiation drugs seems unpromising after the previous screening. It is indispensably to stimulate the preparedness of some anti-radiation drugs investigated in experiments. For example to certificate a nonlicension preparation by means of some pharmacological approaches: combination of two or more preparations to increase anti-radiation effect and/or to decrease discomfort side effect. The most actual directions seem to be anti-radiation drugs searching in the field of cosmic radiation for astronauts and relative to remote radiation effects at different radiation exposure scenarios, even for inlethal exposures. It is considered the last direction on the example of experiment results concerning a model of prolonged mice exposure to gamma-radiation with small dose rate. There are presented for prospect such investigation directions as hibernation at severe radiation damages and radiation hormesis. In conclusion there is a lot of not solved issues concerning drug provision of radiation safety in different radiation incidents.

Keywords: classification of anti-radiation agents, anti-radiation formulation, markers of increased radioresistance, post-radiation hibernation, radiation hormesis