



Нові фармакологічні засоби радіаційного захисту (огляд літератури)

Н. Є. Узленкова 

*ДУ «Інститут медичної
радіології ім. С. П. Григор'єва
Національної академії
медичних наук України»,
Харків 61024, Україна*

Узленкова 

Наталія Євгенівна

ORCID: 0000-0001-7617-4187

nuzlenkova@gmail.com

В огляді систематизовано сучасні дані про нові класи фармакологічних сполук і біологічно активні речовини в галузі радіаційного захисту за кордоном і в Україні. Описано методичні прийоми та важливість використання адекватних моделей на тваринах у розробленні нових фармакологічних засобів радіаційного захисту за умови неможливості проведення в повному обсязі клінічних випробувань на пацієнтах. Розглянуто сучасні уявлення щодо підрозділу фармакологічних агентів на радіопротектори, радіомітигатори та терапевтичні засоби радіаційного захисту. Описано зміни, що відбуваються внаслідок гострого опромінення в гемопоетичній тканині, шлунково-кишковому тракті й нейроваскулярній системі. Особлива увага надається наявним фармакологічним засобам, здатним захищати при гострому впливі іонізуючого випромінювання для обмеження ризику радіаційної летальності від гематологічної та гастроінтестинальної форми радіаційного синдрому. Наведено результати про ефективність толерантних антиоксидантів з широким спектром біологічної активності як перспективних агентів для профілактики гострої та віддаленої радіаційно-індукованої патології, зокрема в легеневій тканині. Обговорюються можливі молекулярні механізми реалізації радіозахисної дії фармакологічних сполук на експериментальних моделях при тотальному і локальному опроміненні. Позначено ефективність терапевтичного застосування факторів росту та рекомбінантних цитокинів за гострої супресії кісткового мозку при аварійному радіаційному впливі. Показано перспективи клітинної терапії мієлоїдними прогеніторними клітинами, мобілізованими токоферол-сукцинатом гемопоетичними стовбуровими/прогеніторними клітинами і мезенхімальними стромальними клітинами кісткового мозку при гострих радіаційних ураженнях. Приділено увагу важливості удосконалення методичних підходів та нормативних вимог при впровадженні в практику нових засобів радіаційного захисту в Україні.

Ключові слова: радіаційний захист, іонізуюче випромінювання, фармакологічні засоби, гострий радіаційний синдром.

Для цитування: Узленкова НЄ. Нові фармакологічні засоби радіаційного захисту (огляд літератури). Журнал Національної академії медичних наук України. 2019;25(3):268–77

Стаття надійшла до редакції 20 березня 2019 року | Направлена на рецензування 5 вересня 2019 року | Прийнята до друку 15 вересня 2019 року

Події у світі за останні роки ще більше проявили загрозу ядерного тероризму і можливість піддати високим дозам радіації не тільки військових, але десятки тисяч цивільного населення. В Україні, зважаючи на складну військово-політичну ситуацію, достатньо високим залишається ризик виникнення надзвичайних обставин радіаційної природи (терористичні й кримінальні акти із застосуванням пристроїв типу «брудної бомби» в зоні АТО, вибух саморобного ядерного пристрою або напад на АЕС та створення аварійної ситуації тощо). Як наслідок, у нашій країні проблема пошуку, удосконалювання та прак-

тичне впровадження нових радіопротекторів та медичних засобів радіаційного захисту (МЗРЗ), призначених для застосування широкими масами населення, набуває особливої актуальності.

При впливі радіаційного фактору першочерговою стає задача своєчасної профілактики та надання ефективної медичної допомоги постраждалим, тому що формування гострих клінічних ефектів може відбуватися за короткий час та призводити до масових санітарних втрат. Кількість людей, які потребуватимуть медичної допомоги після великомасштабного радіологічного/ядерного конфлікту,

безумовно, буде значною [1, 2]. За сучасних умов до потенційних засобів радіаційного захисту висувають нагальні вимоги з розширення спектру їхньої радіозахисної активності та максимальної тривалості ефекту, що є важливим у разі радіологічних катастроф [3, 4, 5, 6].

Незважаючи на те, що пошук радіопротекторів почався понад півстоліття тому, список безпечних, нетоксичних та ефективних протирадіаційних засобів є досить обмеженим. Методичною перешкодою при цьому є вартість і трудомісткість експериментальних досліджень та неможливість проведення в повному обсязі мультицентрових рандомізованих клінічних випробувань на пацієнтах. Зважаючи на це, експериментальні випробування на лабораторних тваринах набувають особливого значення [7].

Після 2011 року дослідження в галузі радіаційного захисту визнані урядом США як пріоритетний напрям. Для подолання методичних труднощів Управлінням з контролю за продуктами й ліками США (Food and Drug Administration – FDA) організована постійно активна робоча група для контролю за використанням адекватних експериментальних моделей на тваринах («AnimalEfficacyRule» 21 CFRParts 314) [8]. У межах Національної програми радіаційних досліджень (Radiation Research Program – RRP) ухвалена вдосконалена процедура апробації та офіційного допуску нових МЗРЗ, яка передбачає: 1) базові експериментальні дослідження (усі етапи вивчення радіозахисної активності сполуки-кандидату на адекватних моделях на лабораторних тваринах відповідно до вимог FDA); 2) обмежені клінічні випробування; 3) проведення цілеспрямованих «таргетних» досліджень з вивчення «подвійної корисності» радіозахисного засобу, по-перше, як радіопротектора при гострому радіаційному навантаженні (радіаційні аварії, терористичні ядерні атаки та інші надзвичайні обставини радіаційної природи), по-друге, при застосуванні в клініці для пом'якшення радіаційних ускладнень при медичному опроміненні пацієнтів. Для поліпшення фінансування дослідницьких розроблень у галузі радіаційного захисту в межах RRP створені умови для залучення зовнішнього приватного капіталу (Small Business Innovation Research – SBIR). Такий комплексний підхід сприяв значному зростанню взаємовигідного співробітництва між науковими закладами, суб'єктами малого бізнесу, фармацевтичними компаніями та радіаційними клініками. Тому останнім часом на фармацевтичному ринку США значно поширився список нових радіозахисних засобів, що перебувають на конкретних етапах розроблення для затвердження FDA [9]. В Україні створення регламентованого порядку та нормативно-методичної бази експериментальних і клінічних досліджень потенційних МЗРЗ для впровадження їх у практику є найважливішою задачею.

РАДІАЦІЙНИЙ ЗАХИСТ ПРИ ГОСТРОМУ ОПРОМІНЕННІ

При радіаційних інцидентах з опроміненням усього тіла або частини тіла в дозах, що перевищують 1 Гр, виникає гострий радіаційний синдром (ГРС), клінічні прояви якого містять гемопоетичний (2–6 Гр), гастроінтестинальний

(> 6 Гр) і нейроваскулярний (> 10 Гр) синдроми. Ступінь радіаційного ушкодження гемопоетичних тканин, шлунково-кишкового тракту й нейроваскулярної системи, легенів і шкіри відіграє життєво важливу роль у прогнозі для постраждалих, які зазнали радіаційного впливу. Гемопоетична тканина та шлунково-кишковий тракт є особливо чутливими до пошкоджень від опромінення. Гемопоетичний (ГП) синдром спричинює критичну втрату гемопоетичних стовбурових клітин і клітин-попередників у кістковому мозку з розгортанням цитопенії та загрозою для життя. Гастроінтестинальний (ГІ) синдром призводить до характерної масивної загибелі клітин (апоптозу) в епітелії ГІ тракту з подальшим руйнуванням епітеліального бар'єру слизової оболонки та смертю від втрати рідини й електроліту, сепсису й кишкових кровотеч. На сьогодні відомо, що нейроваскулярний синдром не придатний для лікування навіть при повній підтримувальній терапії, тому що при таких надзвичайно високих рівнях опромінення смерть настає протягом 24–48 годин унаслідок незворотного пошкодження органів, системних судинних розладів і поліорганної недостатності [10, 11]. Залежно від часу введення щодо моменту опромінення радіозахисні засоби поділяють на три класи: радіопротектори, радіомітигатори й терапевтичні радіозахисні засоби. Радіопротектори (профілактичні засоби короткочасної дії) вводять до опромінення, щоб запобігти радіаційному пошкодженню тканин на ранній стадії радіохімічних реакцій. Такі агенти мають бути присутніми в організмі безпосередньо під час радіаційного впливу. Радіомітигатори вводять у короткі терміни після опромінення, щоб стимулювати відновлення пошкоджених тканин, але до появи явних клінічних симптомів ГРС. Терапевтичні радіозахисні засоби вводяться після прояву симптомів ГРС для лікування та прискорення регенерації органів і тканин [12, 13]. Для обмеження ризику радіаційної летальності вирішальне значення мають радіозахисні засоби для гострої форми ГП і ГІ синдромів, для легеневої тканини та шкіри. У цьому огляді надається узагальнена інформація про наявні фармакологічні засоби, здатні захищати при гострому радіаційному впливі.

Незважаючи на те, що Аміфостін не є новим препаратом, на сьогодні він є офіційним дозволеним сірковмісним радіопротектором короткочасної дії для профілактики ГРС у людини, яка має статус FDA [14]. Цей препарат, попередньо відомий як сполука «WR-2721», розроблений у межах програми U.S. Army Anti-Radiation Drug Development Program та представлений на фармацевтичному ринку компанією MedImmune Inc. Gaithersburg [15]. Аміфостін є добре документованим радіопротекторним засобом, що знижує рівень вільних радикалів і попереджує радіаційні ушкодження ДНК та інших важливих внутрішньоклітинних макромолекул [16]. Радіопротекторний ефект Аміфостіну визначають при достатньо високих дозах препарату (300–500 мг/кг), тому до несприятливих ефектів належить його токсичність. За недавніми результатами було доведено гемопротекторний ефект низьких доз аміфостіну (25 і 50 мг/кг) за збереженням кількості зрілих лінійно-обмежених клітин-попередників у кістковому мозку мишей [17]. Препарат має дозвіл для застосування в клініці за особистим призначенням [18].

Б-190 (індралін) є офіційним радіопротектором, який був розроблений у Росії. Цей радіопротектор є агоністом адренорецепторів, чия активність реалізується шляхом активації $\alpha_1(\text{B})$ -адренорецепторів, пов'язаних з G-білком. Радіопротекторну активність індраліну експериментально оцінювали на декількох видах тварин: миші, щури, хом'яки, морські свинки, кролики, собаки [19]. Нещодавно його ефективність була досліджена на мавпах при ^{60}Co γ -опроміненні всього тіла в дозі 6,8 Гр при великій потужності дози (100 % летальності понад 30 днів). При екстраполяції даних з тварин на людину була розрахована доза для людини при внутрішньому введенні (100 мг/кг маси тіла) та при пероральному застосуванні (0,45 мг/кг) при радіопротекторному ефекті за величиною фактору зменшення дози (ФЗД) 1,5 [20]. Препарат Б-190 належить до радіопротекторів короткочасної дії та застосовується при проведенні робіт у зоні з високим рівнем випромінювання (при можливому опроміненні в дозі понад 0,5 Гр і потужності дози понад 0,005 Гр/хв). На сьогодні індралін прийнятий на постачання медико-санітарних підрозділів Мінздраву РФ та включений до складу індивідуальної аптечки для персоналу на випадок радіаційної аварії. При пероральному застосуванні препарат діє через кілька хвилин, оптимальний термін прийому за 15 хв до опромінення. Тривалість дії препарату 1 година, можливі повторні введення з інтервалом в 1 годину.

5-AED (андрост-5-ене-3бета,17бета-діол) був першим фармакологічним агентом, що одержав статус FDA як досліджувана нова речовина («investigational new drug» – IND) для профілактики та лікування ГПС [21]. Унаслідок цілеспрямованих досліджень, проведених фармацевтичною компанією Hollis-Eden Pharmaceuticals (San Diego, CA, USA), 5-AED визначений як потенційний радіозахисний засіб для пом'якшення гематологічної компоненти ГПС та радіаційно-індукованої імуносупресії. Підшкірна однократна ін'єкція 5-AED за 24–48 год. до тотального опромінення в летальній дозі підвищувала виживаність мишей до 78 %, однак уведення 5-AED через 2 год після опромінення було менш ефективним за виживаністю (лише 12 %). 5-AED не захищав мишей від ГІ синдрому та не впливав на кількість крипт у тонкому кишківнику [22]. При тотальному опроміненні резус-макак (non-human primate model – NHP) втручання 5-AED попереджувало радіаційну тромбоцитопенію, значно підвищувало кількість гранулоцит-макрофаг колонієутворювальних клітин у кістковому мозку та збільшувало рівень G-CSF, IL-6 і натуральних клітин-кілерів у крові опромінених тварин [23]. 5-AED підвищував виживаність опромінених *in vitro* первинних гемопоетичних прогеніторних клітин CD34+ та помітно обмежував появу подвійних розривів ДНК у спленоцитах опромінених мишей [24]. Нещодавно проведені клінічні випробування довели безпечність парентерального введення водяної суспензії Neumune™. При втручванні Neumune™ істотно збільшувалася кількість циркулювальних нейтрофілів і тромбоцитів у периферійній крові дорослих людей та людей літнього віку [25].

ON 01210 (похідне хлорбензолсульфонілу) є синтезованим низькомолекулярним інгібітором кіназ, який має IND-статус FDA як досліджувана нова речовина. За ре-

зультатами досліджень, проведених фармацевтичною компанією Onconova Therapeutics Inc. (Newtown, PA, USA), встановлено, що на відміну від класичних радіопротекторів, які запобігають розвитку вільнорадикальних реакцій, ON 01210 реалізує радіозахисну активність через відновлення ушкоджень ДНК та демонструє високу ефективність при пероральному застосуванні [26]. При профілактичному введенні Ex-Rad® (500 мг/кг) за 24 год і 15 хв до тотального гострого γ -опромінення (^{60}Co) мишей лінії C3H/HeN установлений ФЗД дорівнював 1,16. Водночас, терапевтичне введення Ex-RAD® через 24 і 36 год після опромінення в дозі 7,5 Гр (^{137}Cs) забезпечувало захист 90 % C3H/HeN-мишей проти 50 % в опроміненому контролі. Установлений радіозахисний ефект Ex-RAD® реалізувався через активацію фосфатидилінозитол 3-кіназного сигнального шляху (P13)/ATK (серин/треонінкіназа, протеїн кіназа B) у клітинах опромінених тварин. Ex-RAD® захищав клітини кісткового мозку від радіаційно-індукованого апоптозу та зберігав кількість життєздатних клітин у тонкому кишківнику опромінених мишей [27]. Сьогодні Biomedical Advanced Research Development Authority (BARDA) проводить іспити ефективності Ex-RAD® на резус-макаках. Крім того, Onconova Therapeutics Inc. (Newtown, PA, USA) завершив першу фазу клінічного дослідження Ex-RAD® на волонтерах. Ex-RAD® пропонують як радіозахисний засіб (радіомітигатор) для перших респондентів та груп цивільного населення з високим ризиком виникнення ГПС [28].

CBLB502 є біологічно очищеним похідним флагеліну бактерії Salmonella (Salmonella entericaserovar Dublin). Фармацевтична компанія Cleveland Bio-Labs, Inc. (Buffalo, NY, USA) ідентифікувала CBLB502 як радіомітигатор, чия фармакологічна активність реалізується зв'язуванням toll-like 5 рецептору (TLR5) й активацією NF- κ B-залежних сигнальних шляхів у клітинах-мішенях [29]. На експериментальних моделях показано, що однократна ін'єкція CBLB502 за 24 год до або через 48 год після тотального γ -опромінення в летальних дозах захищала мишей від гострих радіаційних ГП і ГІ синдромів та підвищувала їхню виживаність [30]. При введенні CBLB502 в інтервалі від 1 до 48 год після тотального опромінення резус-макак у дозі 6,5 Гр (модель NHP) препарат демонстрував значний радіозахисний ефект поліпшення виживаності та регенерації тонкого кишківника, селезінки, тимусу й кісткового мозку та зниженням ступеня й часу перебігу радіаційно-індукованої тромбоцитопенії і нейтропенії. На сьогодні цей препарат є допущеним FDA до клінічних досліджень у прискореному порядку («fast-track» статус FDA) [31, 32].

BDP (беклометазон 17,21-діпропіонат) є засобом з протизапальною активністю для профілактики радіаційних уражень, зокрема ГІ тракту. В експериментальних дослідженнях на адекватних моделях (собаки) терапевтичне втручання Orbe Shield™ починали через 2 год або через 24 год після тотального опромінення в дозі 12 Гр (0,7 Гр/хв). Препарат використовували перорально в дозі 2 мг/кг кожні 6 год протягом 14 днів та потім 2 рази на добу протягом наступних 100 днів. За такою схемою профілактично-лікувального втручання медіана вижива-

ності (Me) опромінених тварин становила відповідно 100 днів і 87 днів проти 8 днів у контролі [33]. Нещодавно Orbe Shield™ був допущений FDA до клінічних випробувань у прискореному порядку з рекомендаціями до перорального застосування в пацієнтів з гострим ГІ синдромом як окремих препаратів, що складається з двох таблеток: одна з них направлена на звільнення в проксимальному відділі та друга – у дистальному відділі ГІ тракту [34].

AEOL 10150 є новим високотолерантним антиоксидантом з широким спектром активності (міметик мезопорфірину C₄₈H₅₆C₁₅MnN₁₂), що розробляється фармацевтичною компанією Aeolus Pharmaceuticals, Inc. (Mission Viejo, CA, USA). На двох експериментальних моделях (миші та NHP) було продемонстровано підвищення виживаності та мінімізація гострої радіаційної патології при щоденному втручанні AEOL 10150 протягом 28 днів у підтримувальному дозованому режимі. Значна профілактична-лікувальна радіозахисна активність проявлялася щодо пом'якшення гострих пульмонарних радіаційних ефектів [35]. Нещодавно на моделі NHP було доведено ефективність AEOL 10150 при локальному опроміненні ділянки груднини в дозі 11,5 Гр. За отриманими результатами, щоденне підшкірне втручання AEOL 10150 у дозі 5 мг/кг, починаючи з 24 год після опромінення й надалі, протягом 4 тижнів, призводило до виживання 28,6 % тварин, як порівняти зі 100 % летального результату в опроміненому контролі. Разом з цим у піддослідних тварин знижувався рівень TGF-β1 у сироватці крові. За даними комп'ютерної томографії у тварин, що отримували AEOL 10150, через 60 днів після опромінення визначалося помітне пом'якшення радіаційних уражень у легенях та виявлялося менше радіографічних ознак пульмонарних ускладнень (пневмоніти, випоти, фібрози) [36]. AEOL 10150 був досліджений як перспективний радіозахисний агент при радіаційно-індукованій мультиорганній недостатності, що майже не придатна для терапії [37].

Genistein (4',5,7-тригідроксифлавонол) має широкий спектр фармакологічної активності, що реалізується інгібуванням тирозинкінази, селективною активацією рецепторів естрогенів та активністю проти вільних радикалів. Дані експериментальних досліджень продемонстрували, що при підшкірному введенні в дозах 25–400 мг/кг за 24 год до тотального ⁶⁰Co γ-опромінення (7,8 Гр) Genistein захищав мишей від потенційно летальних радіаційних ефектів. Однократна підшкірна ін'єкція за 24 год до опромінення забезпечувала захист мієлоїдного та еритроїдного ростків кровотворення та знижувала радіаційне старіння популяції гемопоетичних клітин прогеніторів [38, 39, 40].

Значний профілактично-лікувальний радіозахисний ефект виявлявся також при щоденному втручанні протягом 4 днів до і після опромінення або протягом 7 днів перед γ-опроміненням [41]. Установлений радіозахисний ефект істотно посилювався при його підшкірному введенні в комбінації з пероральним застосуванням каптоприлу (інгібітор ангіотензинконвертирувального ферменту). Значне підвищення виживаності мишей C57BL/6J супроводжувалося зниженням радіаційної анемії, прискореним відновленням загальної кількості клітин у кістковому моз-

ку, спленоцитів, продукції еритропоєтину та циркулювальних еритроцитів, тобто ці два препарати мали подвійний комплементарний ефект щодо захисту гемопоетичної системи при гострому радіаційному ураженні [42].

Нещодавно в Науково-дослідному інституті радіобіології Збройних Сил США (Bethesda, MD) були виконанні дослідження наночастинок із Genistein (BIO 300). BIO 300 має декілька ключових переваг, зокрема, поліпшення біодоступності та легкість уведення. В експериментальних дослідженнях на мишах уведення BIO 300 посилювало радіозахисний ефект за зниженням гострої мієлотоксичності, збереженням гемопоетичних стовбурових/прогеніторних клітин у кістковому мозку. Профілактичне введення BIO 300 при торакальному опроміненні мишей C57BL/6J підвищувало виживаність, запобігало радіаційним ускладненням у легенях [43, 44].

На сьогодні фармацевтична компанія Humanetics Pharmaceuticals (Minneapolis, MN) досліджує BIO 300 як перспективний профілактично-лікувальний засіб при ГРС. Проведено першу фазу клінічних іспитів на волонтерах, за результатами яких BIO 300 запропоновано як безпечний і високо толерантний радіозахисний засіб при пероральному застосуванні протягом 14 днів. За результатами окремих клінічних іспитів BIO 300 запропонований як агент для пом'якшення несприятливого впливу хіміотерапії та радіотерапії [44].

GT3 є одним із восьми ізомерів вітаміну E, що є потенційним інгібітором HMG-CoA редуктази (3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим A редуктази). У випробуваннях, виконаних на експериментальних моделях на мишах, при підшкірному введенні GT3 у дозі 200 мг/кг за 24 год до ⁶⁰Co γ-опромінення (11,5 Гр) радіопротекторний ефект за показником ФЗД становив 1,29. Втручання GT3 прискорювало відновлення параметрів периферійної крові й гемопоетичних прогеніторів у кістковому мозку та підвищувало рівень G-CSF і IL-6 у крові опромінених мишей. Виявлена індукція ключових гемопоетичних факторів росту та зростання експресії антиапоптотичних генів як на рівні транскрипції, так і на рівні експресії протеїнів [45].

Найбільший радіопротекторний ефект визначався при введенні GT3 в профілактичному режимі за 24 год до опромінення. Профілактичне уведення GT3 зменшувало кількість дволанцюгових розривів ДНК та знижувало радіаційно-індуковані цитогенетичні uszkodження в клітинах кісткового мозку миші [46]. GT3 як ізомер вітаміну E демонстрував значні антиоксидантні властивості, зменшував оксидативний стрес, прискорював відновлення розчинних ендотеліальних маркерів, а також знижував вазоконстрикторні ефекти та нейроваскулярну дисфункцію рівня тетрагідробіоптеїну в легенях. У комбінації з пентоксифіліном GT3 виявляв підвищену радіозахисну активність [47]. На NHP моделі при γ-опроміненні (⁶⁰Co) резус-макак у дозах 5,8 і 6,5 Гр найбільша радіозахисна активність GT3 виявлялася в попередженні радіаційно-індукованої цитопенії при дозі 75 мг/кг, як порівняти з дозою 37,5 мг/кг. Установлено, що з радіозахисною активністю GT3 співвідносяться три мікроРНК: miR-30a, miR-126 і miR-375. Зараз GT3 розглядають як перспективний радіопротекторний засіб для попередження ГРС у військового персоналу та перших респондентів [48].

Терапевтичні фактори росту та рекомбінантні цитокіни, такі як G-CSF та GM-CSF, є гемопоетичними ростовими факторами, які використовують у клініці для лікування нейтропенії індукованою хемотерапією. Проте є досвід застосування цих цитокінів при аварійному радіаційному впливі. Є детальний клінічний протокол використання G-CSF при введенні його постраждалим у випадках ядерного інциденту. Застосування препарату не є самодостатнім при ГПС, але ефективним при гострій радіаційній супресії кісткового мозку для відновлення гранулоцитопоетичної функції [49]. На моделі NHP досліджували ефективність препарату за виживаністю тварин, опромінених на лінійному прискорювачі LINAC фотонами в дозі 7,5 Гр ($LD_{50/60}$). У цьому дослідженні G-CSF (10 мг/кг) використовували через 1 добу після опромінення й продовжували щоденно до того часу, поки абсолютна кількість нейтрофілів стабільно не сягала $> 1,000 \mu L^{-1}$. G-CSF на тлі підтримувальної терапії істотно скорочував час перебігу радіаційної нейтропенії та знижував летальність тварин до 20 % проти 59 % у контролі [50].

GM-CSF при вираженій радіаційно-індукованій мієлосупресії в резус-макак (*Macaca mulatta*) була більш ефективною при режимі введення в 1 і 7 добу після опромінення, ніж при одноразовій ін'єкції лише в 1 добу після опромінення. GM-CSF має дозвіл FDA для використання з метою пом'якшення нейтропенії при проведенні хемотерапії в монорежимі або з опроміненням. Рекомендовані дози препарату при підшкірному введенні становили 5–10 мг/кг або 200–400 мг/м² на добу. Деякі токсичні реакції містили локальну еритему, гіпотензію, озноб і підвищення температури тіла. За нещодавніми дослідженнями на моделі NHP радіозахисна ефективність GM-CSF при режимі введення через 48 год. після опромінення в дозах 6,5 і 7,2 Гр проявлялася в підвищенні виживаності тварин. Важливо зазначити, що GM-CSF, на відміну від G-CSF, був ефективним при відсутності супровідної терапії й продуктів крові [51]. На сьогодні ці препарати мають офіційний дозвіл FDA для масового застосування в разі ядерної або радіологічної критичної ситуації [52].

Вивчення радіозахисної активності рекомбінантного людського інтерлейкіну 12 (rHuIL-12) проводили на експериментальних моделях мишей та NHP. При введенні через 24 год після опромінення препарат суттєво підвищував виживаність тварин, що асоціювалося зі збільшенням чисельності лейкоцитів, тромбоцитів і ретикулоцитів на 12–14 день та зменшенням втрати маси тіла в піддослідних тварин, як порівняти з контролем. За попередніми даними, препарат індукує IL-12R β 2⁺ і міграцію CD16⁺CD56⁺ натуральних клітин-кілерів з периферійної крові в тканинні компартменти через механізми інтерферон- γ індукції CXCL10 хемокинів та їхніх рецепторів. За експериментальними даними була доказана безпека та ефективність комбінованого введення rHuIL-12 плюс G-CSF по прискоренню відновлення трьох ліній гемопоезу. Ці дані підтверджують перспективність rHuIL-12 як потенційного радіозахисного агента проти радіаційної летальності [53]. У проведених раніше експериментальних дослідженнях рекомбінантний людський інтерлейкін 11 (rHuIL-11) мав значний ефект

при гострих або хронічних променевих ушкодженнях, демонстрував значну стимуляцію дозрівання мегакаріоцитів, протизапальні властивості та покращував виживання крипт у тонкому кишківнику. Зараз проводяться дослідження rHuIL-11 як радіозахисного засобу для попередження тромбоцитопенії і запальних процесів у ГІ тракту, але схеми його введення вимагають модифікації з метою уникнення значної токсичності [54].

На сьогодні фармацевтична компанія Neu medicines Inc. (Pasadena, CA, USA) проводить першу фазу клінічних іспитів на здорових волонтерах для підтвердження безпеки та толерантності rHuIL-12 [55].

Рекомбінантні біоінженерні аналоги еритропоєтину (EPO), вироблені за ДНК технологією, мають затвердження FDA для застосування людиною, але не були конкретно затвердженими для використання в сценаріях радіаційної аварії. Тим не менше, EPO використовувався для жертв радіаційних інцидентів на ядерному об'єкті Токаймура (Японія) та в провінції Хенань (Китай) [56].

Паліфермін є рекомбінантною N-кінцевою укороченою формою фактору росту кератиноцитів (KGF), також відомий як фактор росту фібробластів-7. За механізмом дії паліфермін здійснює паракринну стимуляцію репаративної проліферації епітеліальних клітин тканин різного типу, зокрема печінки (гепатоцити), ГІ тракту, легенів (пневмоцити II типу), перехідних уротеліальних клітин, клітин волосяних фолікул та кератиноцитів усіх типів плоскоклетинного епітелію. KGF функціонує через родинний рецептор фактору росту фібробластів (рецептор-2B) за стимуляцією проліферації та захистом клітин проти апоптозу [57]. При внутрішньочеревному введенні KGF (5 мг/кг) один раз на добу протягом 5 днів поспіль до опромінення (⁶⁰Co γ -опромінення в дозі 6,0 Гр) на моделі мишей C57Bl/6 визначався значний превентивний ефект проти радіаційно-індукованого ГІ синдрому, обмеження бактеріальної транслокації та попередження загибелі тварин від бактеріального сепсису [58]. Паліфермін уперше був схвалений FDA для запобігання виражених мукозитів у пацієнтів, які отримують трансплантацію стовбурових гемопоетичних клітин при лікуванні онкогематології [59].

КЛІТИННА ТЕРАПІЯ ПРІ ГОСТРОМУ ОПРОМІНЕННІ

Мієлоїдні прогеніторні клітини (МПК) різних ліній оцінювали у дослідженнях, виконаних фармацевтичною компанією Cellerant Therapeutics (SanCarlos, CA, USA) при розгортанні гемопоетичної форми ГПС у мишей. Різні дози алогенних МПК, культивованих *ex vivo* від мишей ліній AKR, C57Bl/6 і FVB були трансплантовані внутрішньосудинно мишам-реципієнтам ліній BALB/c або CD2F1 у різний час після опромінення для оцінювання їхнього ефекту за параметрами 30-добової виживаності.

Отримані результати продемонстрували, що алогенні МПК значно поліпшували виживаність обох ліній мишей при ⁶⁰Co γ -опроміненні (миші CD2F1, 9,2 Гр) та рентгенівському опроміненні (миші BALB, 9,0 Гр). Установлений

радіозахисний ефект залежав від дози трансплантованих клітин і був значно вираженим при введенні міелоїдних прогеніторів навіть через 7 днів після опромінення. Було показано, що при збільшенні дози радіації до 15 Гр (^{60}Co γ -опромінення, миші CD2F1) трансплантовані клітини знижували летальність мишей від мультиорганної недостатності. Установлений показник ФЗД при введенні 5 млн клітин через 24 год після опромінення в мишей лінії CD2F1 дорівнював 1,73 [60]. Були проведені тривалі спостереження за мишами з трансплантованими гемопоетичними клітинами для моніторингу реакції «трансплантат проти хазяїну» та вивчення гістопатологічних змін в органах. Ці дослідження показали, що трансфузія міелоїдних прогеніторних клітин не тільки має протекторний ефект на гемопоетичну систему, але й захищає від потенційно летальних уражень у ПІ тракті щодо поліпшення структурної інтеграції та виживаності крипт, кількості та висоти ворсинок, інгібує бактеріальну транслокацію в різні органи та знижує рівень ендотоксинів у сироватці крові [61]. Фармацевтична компанія Cellera Therapeutics розробила клітинний препарат CLT-008 як засіб для лікування нейтропенії при хемотерапії і при гострому опроміненні. Зараз CLT-008 проходить першу фазу клінічних іспитів на пацієнтах, які піддаються тотальному опроміненню при клітинній трансплантації, яку проводять при лікуванні гематологічної малігнізації. Компанія має також інший клітинний продукт – CLT-009 для лікування тромбоцитопенії.

Мобілізовані гемопоетичні стовбурові/прогеніторні клітини в дослідженнях, у яких вони були мобілізовані токоферол-сукцинатом (ТС), стимулювали G-CSF-індуковану мобілізацію гемопоетичних прогеніторних клітин із кісткового мозку в периферійну кров. Ефективність інфузій цільної крові, отриманої від ТС-мобілізованих мишей, проводили за показником виживаності мишей-реципієнтів при гострому опроміненні. Було продемонстровано, що трансфузія гемопоетичних прогеніторних клітин від ТС-мобілізованих мишей має гемопротекторний ефект при летальному опроміненні, а також значно підвищує виживаність тварин, опромінених високими дозами, що спричинюють ПІ синдром. За механізмами протекторної активності виявлено істотне інгібування апоптозу й підвищення проліферації клітин у тканинах мишей-реципієнтів. Загалом ці експериментальні дослідження доводять здатність ТС мобілізувати прогеніторні клітини із кісткового мозку в периферійну кров, де вони можуть розглядатися як терапевтичні агенти для критичних уражень не тільки лімфо-гемопоетичної системи, але й ПІ системи та інших життєво важливих органів і систем. Установлені характеристики ТС-мобілізованих прогеніторних клітин роблять їх прийнятними кандидатами клітинної терапії (bridgingtherapy) для постраждалих від гострого опромінення [62].

Мезенхімальні стромальні/стовбурові клітини (МСК) останнім часом набувають особливого інтересу через їх стовбурові властивості та здатність відновлювати пошкоджені тканини через секрецію значної кількості цитокінів і хемокінів. За експериментальними даними, внутрішньовенна трансплантація МСК, виділених з кісткового мозку, сприяє репарації радіаційно-індукованих ушкоджень у різних тканинах, а також знижує летальність опромінених

мишей. При цьому в крові значно підвищується рівень ростових факторів R – спондину 1, фактору росту кератиноцитів, фактору росту фібробластів-2 та протизапальних цитокінів [63, 64]. Найбільш оптимальними кандидатами для трансплантації вважають клітини з низькою антигенністю та мінімальним потенціалом до диференціювання з адекватною секрецією основних модуляторів запалення та імунітету. Отримані експериментальні дані створюють платформу для клітинної терапії при ГРС [65, 66].

В Україні пошуку нових радіозахисних засобів приділяється значна увага, але немає жодного фармпрепарату як номенклатурного вітчизняного радіопротектора. Останнім часом такі цілеспрямовані дослідження проводять у ДУ ІМП ім. С. П. Григор'єва НАМН України на базі лабораторії протирадіаційних засобів і клітинних технологій.

S-гетерилмодифікований цистеамін (дигідрохлорид-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-цистеаміну-S-ГМЦ), синтезований у лабораторії біотехнології фізіологічно активних речовин (ЛБФАР) Запорізького національного університету за результатами PASS прогнозу показав високу фармакологічну ефективність модифікації структури за допомогою азотовмісного гетероциклу [67]. В експериментальних дослідженнях на щурах при гострому короткочасному тотальному зовнішньому опроміненні (6MVCLINAC) у мінімальній абсолютно летальній дозі 8,2 Гр ($\text{LD}_{95/30}$) S-ГМЦ демонстрував значний радіопротекторний ефект з підвищення виживаності в 4,1 раза та зниження індексу летальності в 3,1 раза [68]. Профілактичне введення S-ГМЦ у дозі 150 мг/кг за 30 хв до опромінення знижувало ступінь радіаційної цитопенії з абсолютної кількості клітин лейкоцитів у периферійній крові (у 3,2 раза) та тромбоцитів (2,6 раза). Розрахований показник ФЗД при гемопоетичній формі ГРС дорівнював 1,52 [69]. Виявлений радіозахисний ефект S-ГМЦ реалізувався через запобігання апоптотичній активності клітин кісткового мозку (КМ) у 1,2 раза, збереження кількості життєздатних міелокаріоцитів і підвищенні колонієутворювальних мезенхімальних стромальних клітин (МСК) в КМ у 2,7 раза. Це створювало умови для нормального росту й диференціювання клітин-попередників у кістковому мозку (КМ) та прискорювало темпи відновлення гемопоезу й кількісних показників у периферійній крові [70]. Доведена ефективність S-ГМЦ при гострому опроміненні дозволяє рекомендувати його як перспективного кандидата для клінічного розроблення системного радіопротектора для застосування в екстремальних радіаційних ситуаціях із загрозою надмірного опромінення для попередження гематологічних розладів.

Есмін™ (реєстраційне посвідчення № UA/0446/01/01) – вітчизняний препарат, який належить до нового класу синтезованих фармакологічних сполук, що мають полінуCLEARний склад димірних (M^{2+}) і тримірних (M^{3+}) комплексів мікроелементів: залізо, мідь, цинк, кобальт, хром, марганець, ванадій, молібден, селен й органічний ліганд. У дослідженнях, виконаних у ДУ «Інститут фармакології і токсикології НАМН України», було доведено, що оптимальним органічним лігандом комплексоутворення для зниження гострої токсичності є N-заміщені похідні антрапілової кислоти [71].

Радіозахисна ефективність у спектрі фармакологічної активності препарату «Есмін»™ була доведена на експериментальних моделях на тваринах (щури) за різних схем його вживання при тотальному й локальному опроміненні [72]. При тотальному опроміненні в мінімально летальній ($LD_{15/30}$) і сублетальній ($LD_{60/30}$) дозах попереднє втручання препарату в дозі 25 мг/кг двічі на день протягом 2 діб до опромінення та потім один раз на день протягом 15 діб після опромінення за підвищенням відсотку виживаності було більш ефективним, як порівняти з режимом використання в дозі 75 мг/кг за 1 год до опромінення. Значна радіозахисна активність препарату виявлялася в попередженні радіаційної тромбоцитопенії, нормалізації кількості тромбоцитів та зменшенні розвитку геморагічних ускладнень в 1,5 раза [73]. Застосування Есміну™ у профілактично-лікувальному режимі забезпечувало зниження окислювальних реакцій в організмі та нормалізацію ендогенних антиоксидантних систем протягом тривалого часу після радіаційного впливу [74] та пом'якшував гострі й віддалені радіаційні ураження в легенях. При одержанні курсу антиоксидантної терапії із вживанням препарату частота виникнення радіаційних пневмофіброзів як найбільш поширеного типу пізніх променевих ускладнень з боку легеневої тканини через 6 місяців після опромінення знижувалася в 2,8 раза [75].

При локальному опроміненні шкіри в дозах від 25 Гр до 45 Гр (Ееф. = 18,0 кеВ) пероральне вживання препарату за профілактично-лікувальною схемою в дозі 25 мг/кг протягом 5 днів до опромінення та протягом 30 днів після опромінення скорочувало час перебігу променевої еритеми II–III ступеня в 1,2 раза, знижувало частоту виникнення вологої десквамації та прискорювало темпи її загоювання в 1,8 раза, пізнього ішемічного некрозу дерми в 2,1 раза. Установлений радіозахисний ефект системного втручання Есмін™ при гострому локальному опроміненні шкіри в дозі 70 Гр (Ееф. = 40,0 кеВ) посилювався при одночасному нанесенні на опромінену ділянку каротиноїдного ліпофільного комплексу (ліпохроміну) у формі мазі або масляного розчину протягом 30 днів [76]. На підставі наведених вище результатів препарат «Есмін»™ можна розглядати як ефективний радіомітигатор, що добре сприймається та може забезпечувати значну пом'якшувальну дію при гострому, фракційному та пролонгованому радіаційному впливі.

Наночастинки ультрадисперсних алмазів (УДА) детонаційного синтезу, виготовлені ТОВ НВП «SINTA» (м. Харків), належать до інноваційних розроблень у галузі радіаційного захисту. Виконане на експериментальних моделях (щури) пероральне введення водяної 0,01 % суспензії наночастинок УДА за 16 год і за 1 год до тотального опромінення в сублетальній дозі ($LD_{60/30}$) демонструвало істотну ефективність щодо зниження в 1,9 раза клінічних проявів радіаційних уражень ПІ тракту. Передбачуваний механізм виявленого радіозахисного ефекту асоціювався із аномально високими адсорбційними властивостями наночастинок УДА завдяки високій питомій поверхні, детоксикаційній активності та здатності до безпосередньої контактної взаємодії з

мембранами епітеліоцитів шлунку та кишківника, зниженню патогенного впливу вірусів і бактерій. Застосування наночастинок УДА за розробленою схемою як профілактичного радіозахисного засобу виключає виникнення токсичних реакцій та деструктивних процесів у клітинах ЖКТ опроміненого організму [77].

Morinda citrifolia належить до засобів рослинного походження, (отриманий з плодів тропічного чагарнику *Morinda citrifolia* і дозволений для застосування за кордоном і в Україні), що здатні підвищувати радіорезистентність організму як при гострому, так і при хронічному опроміненні. В експериментальних дослідженнях на тваринах (щури) запропонований продукт використовували за профілактично-лікувальною схемою перорально в дозі 2,5–5,0 мл щодня протягом 5 діб до і 10 діб після тотального опромінення в сублетальній дозі $LD_{60/30}$. Установлена радіозахисна активність була доведена за підвищенням виживаності у 1,8 раза та зростанням Ме загибелі до 10 днів проти 5 днів в опроміненому контролі. При локальному опроміненні ділянки голови та шиї в дозах 35,0 Гр (Ееф. = 18,0 кеВ) і 20,0 Гр (Ееф. = 40,0 кеВ) застосування запропонованого продукту зрощенням ротової порожнини протягом 2 днів до і 10 днів після опромінення дозволило знизити запальні та дистрофічні процеси в епітелії слизової оболонки та відновити стан слизової оболонки внутрішньої поверхні щоки. Завдяки високому вмісту органічних кислот рослинного походження, зокрема дамнантало-антранілової кислоти, повне відновлення площі епітеліального шару на зрізі щоки спостерігали через 15 днів після опромінення [78].

Похідні альгінової кислоти (натрію і натрій-кальцій альгінату) вивчалися в окремій серії досліджень при гострій інтоксикації радіонуклідами Sr^{90} і Cs^{137} . При тривалому використанні альгінатів у дозах 500 і 2000 мг/кг багатократними курсами прискорюється елімінація цих радіонуклідів з організму [79].

Підсумовуючи зазначені результати, слід наголосити, що в Україні однією з актуальних і важливих задач у межах досліджуваної проблеми залишається вдосконалення методичних підходів та науково-обґрунтованих критеріїв при проведенні доклінічних і клінічних випробувань при практичному впровадженні нових МЗРЗ. Зважаючи на це, особливої уваги потребує укладення регламентованого порядку, що має передбачати необхідний обсяг і зміст експериментальних досліджень, які потрібні для різноманітного вивчення радіопротекторної ефективності потенційних МЗРЗ, їхньої токсичності щодо нормальних тканин, оптимальних доз, режимів і способів введення за умов максимальної тривалості ефекту та відтворюваності результатів досліджень.

На основі державної політики в галузі забезпечення радіаційного захисту необхідно створити нормативні вимоги, які б дозволяли здійснювати контроль на всіх етапах розроблення потенційних МЗРЗ: від синтезу молекули-сполуки та вивчення механізмів реалізації радіопротекторної і біологічної активності, до держреєстрації субстанції і лікарської форми нового препарату з прийняттям його на постачання медичними службами різних відомств.



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Moulder JE. Post-irradiation approaches to treatment of radiation injuries in the context of radiological terrorism and radiation accidents. *Int J Radiat Biol.* 2004;80:3–10. DOI: 10.1080/09553000310001642920.
2. Dörr H, Meineke V. Acute radiation syndrome caused by accidental radiation exposure – therapeutic principles. *BMC Med.* 2011;9:126. DOI: 10.1186/1741-7015-9-126.
3. Singh VK, Seed TM. A review of radiation countermeasures focusing on injury-specific medicinals and regulatory approval status: Part I. Radiation sub-syndromes, animal models and FDA-approved countermeasures. *Int J Radiat Biol.* 2017;93:851–69. DOI: 10.1080/09553002.2017.1332438.
4. M, Hoferová 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 Jul;18(7):1385. DOI: 10.3390/ijms18071385.
5. Drouet M, Hérodin F. Radiation victim management and the haematologist in the future: time to revisit therapeutic guidelines. *Int J Radiat Biol.* 2010;86:636–48. DOI: 10.3109/09553001003789604.
6. Uzlenkova NE. Radioprotectors: modern state of problem. *Ukr J Rad.* 2014;22(4):42–9.
7. Williams JP, Brown SL, Georges GE, Hauser-Jensen M, Hill RP, Huser AK, et al. Animal models for medical countermeasures to radiation exposure. *Radiat Res.* 2010;173:557–78. DOI: 10.1667/RR1880.1.
8. Aebersold P. FDA experience with medical countermeasures under the animal rule. *Adv Prev Med.* 2012;2012:1–11. DOI: 10.1155/2012/507571.
9. Singh VK, Romaine PP, Seed TM. Medical countermeasures for radiation exposure and related injuries: characterization of medicines, FDA-approval status and inclusion into the strategic national stockpile. *Health Phys.* 2015 Jun;108(6):607–30. DOI: 10.1097/HP.0000000000000279.
10. Dainiak N, Gent RN, Carr Z, Schneider R, Bader R, Buglova E, et al. Literature review and global consensus on management of acute radiation syndrome affecting non-hematopoietic organs systems. *Disaster Med Public Health Prep.* 2011;5:183–201. DOI: 10.1001/dmp.2011.73.
11. Waselenko JK, MacVittie TJ, Blakely WF, Pesik N, Wiley AL, Dickerson WE, et al. Strategic national stockpile radiation working group: medical management of the acute radiation syndrome: recommendations of the strategic national stockpile radiation working group. *Ann Intern Med.* 2004;140:1037–51. DOI: 10.7326/0003-4819-140-12-200406150-00015.
12. Dumont F, Le Roux A, Bischoff P. Radiation countermeasure agents: an update. *Expert Opin Ther Pat.* 2010;20:73–101. DOI: 10.1517/13543770903490429.
13. Xiao M, Whitnall MH. Pharmacological countermeasures for the acute radiation syndrome. *Curr Mol Pharmacol.* 2009;2:122–33. DOI: 10.2174/1874467210902010122.
14. U.S. Food and Drug Administration. New Drug Application (NDA). Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/NewDrugApplicationNDA/default.htm>. (Last accessed 13.04.2019).
15. MedImmune. Amifostine for injection. Available from: www.medimmune.com/docs/default-source/pdfs/prescribing-information-for-amifostine.pdf. (Last accessed 15.04.2019).
16. Kouvaris JR, Kouloulis VE, Vlahos LJ. Amifostine: the first selective-target and broad-spectrum radioprotector. *Oncologist.* 2007;12:738–47.
17. Eisbruch A. Amifostine in the treatment of head and neck cancer: intravenous administration, subcutaneous administration, or none of the above. *J Clin Oncol.* 2011;29:119–21. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.5051.
18. Seed TM, Inal CE, Singh VK. Radioprotection of hematopoietic progenitors by low-dose amifostine prophylaxis. *Int J Radiat Biol.* 2014;90(7):594–604. DOI: 10.3109/09553002.2014.899450.
19. Vasin MV, Antipov VV, Chernov GA, L'Vova TS, Koroleva LV, Semenova LA, et al. Studies of the radiation-protective effects of indralin on the hematopoietic system of different species of animals. *Radiats Biol Radioecol.* 1996;36:168–89.
20. Vasin MV, Ushakov IB, Kovtun VYu. Effect of radioprotector indralin on carboplatinum hemotoxicity. *Bulletin experimental Biology and Medicine.* 2006;141(4):422–4.
21. U.S. Food and Drug Administration. Investigational New Drug (IND). (Last accessed 15.04.2019). Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/default.htm>.
22. Whitnall MH, Villa V, Seed TM, Benjack J, Miner V, Lewbart ML, et al. Molecular specificity of 5-androstenediol as a systemic radioprotectant in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2005;27:1–18.
23. Stickney DR, Dowding C, Authier S, Garsd A, Onizuka-Handa N, Reading C, et al. 5-androstenediol improves survival in clinically unsupported rhesus monkeys with radiation-induced myelosuppression. *Int. Immunopharmacol.* 2007;7:500–5.
24. Xiao M, Inal CE, Parekh VI, Chang CM, Whitnall MH. 5-Androstenediol promotes survival of gamma-irradiated human hematopoietic progenitors through induction of nuclear factor-kappa B activation and granulocyte colony-stimulating factor expression. *Mol. Pharmacol.* 2007;72:370–9. DOI: 10.1124/mol.107.03539.
25. Stickney DR, Groothuis JR, Ahlem C, Kennedy M, Miller BS, Onizuka-Handa N, et al. Preliminary clinical findings on NEUMUNE as a potential treatment for acute radiation syndrome. *J Radiol Prot.* 2010;30:687–98.
26. Suman S, Maniar M, Fornace AJR, Datta K. Administration of ON 1210 after exposure to ionizing radiation protects bone marrow cells by attenuating DNA damage response. *Radiat Oncol.* 2012;7:6–12. DOI: 10.1186/1748-717X-7-6.
27. Ghosh SP, Kulkarni S, Perkins MW, Hieber K, Pessu RL, Gambles K, et al. Amelioration of radiation-induced hematopoietic and gastrointestinal damage by Ex-RAD(R) in mice. *J Radiat Res.* 2012;53:526–36. DOI: 10.1093/jrr/rrs001. Epub 2012 Jun 6.
28. Onconova Therapeutics Inc. Product pipeline. Available from: www.onconova.com/product-pipeline/recilisib.php. (Last accessed 15.04.2019).
29. Burdelya LG, Krivokrysenko VI, Tallant TC. An agonist of toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models. *Science.* 2008;320:226–30. DOI: 10.1126/science.1154986.
30. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Sanders CJ. Flagellin treatment protects against chemicals, bacteria, viruses, and radiation. *J Immunol.* 2008;180:8280–5. DOI: 10.4049/jimmunol.180.12.8280.
31. Cleveland BioLabs, Inc. Available from: <http://www.cbiolabs.com/> (Last accessed 15.04.2019).
32. U.S. Food and Drug Administration. Fast Track. Available from: <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405399.htm>. (Last accessed 15.04.2019).
33. Georges GE, Kuver RP, Jordan R, Aragon A, Yang Y, Lesnikova M, 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. Radiation Research Society. 2012;4:124–30.
34. Soligenix. OrbeShield™ for gastrointestinal acute radiation syndrome (GI ARS). Available from: www.soligenix.com/prod_def_sgx202.shtml. (Last accessed 15.04.2019).
35. Garofalo MC, Ward AA, Farese AM. A Pilot study in rhesus macaques to assess the treatment efficacy of a small molecular weight catalytic metalloporphyrin antioxidant (AEOL10150) in mitigating radiation-induced lung damage. *Health Phys.* 2014;106:73–83. DOI: 10.1097/HP.0b013e3182a4d967.
36. MacVittie TJ, Gibbs A, Farese AM, Barrow K, Bennett A, Taylor-Howell C, et al. AEOL 10150 mitigates radiation-induced lung injury in the nonhuman primate: morbidity and mortality are administration schedule-dependent. *Radiat Res.* 2017;187:298–318. DOI: 10.1667/RR4413.1.
37. Zhang XR, Zhou WX, Zhang YX. Improvements in SOD mimic AEOL-10150, a potent broad-spectrum antioxidant. *Mil Med Res.* 2018 Sep 6;5(1):30. DOI: 10.1186/s40779-018-0176-3.
38. Davis TA, Clarke TK, Mog SR, Landauer MR. Subcutaneous administration of genistein prior to lethal irradiation supports multilineage, hematopoietic progenitor cell recovery and survival. *Int J Radiat Biol.* 2007;83:141–51.
39. Davis TA, Mungunsukh O, Zins S, Day RM, Landauer MR. Genistein induces radioprotection by hematopoietic stem cell quiescence. *Int J Radiat Biol.* 2008;84:713–26. DOI: 10.1080/09553000802317778.
40. Wu HJ, Chan WH. Genistein protects methylglyoxal-induced oxidative DNA damage and cell injury in human mononuclear cells. *Toxicol in Vitro.* 2007;21:335–42. DOI: 10.1016/j.tiv.2006.09.002.

41. Day RM, Davis TA, Barshishat-Kupper M, McCart EA, Tipton AJ, Landauer MR. Enhanced hematopoietic protection from radiation by the combination of genistein and captopril. *Int Immunopharmacol.* 2013;15:348–56. DOI: 10.1016/j.intimp.2012.12.029.
42. Day RM, Barshishat-Kupper M, Mog SR, McCart EA, Prasanna PG, Davis TA, et al. Genistein protects against biomarkers of delayed lung sequelae in mice surviving high-dose total body irradiation. *J Radiat Res.* 2008;49:361–72. DOI: 10.1269/jrr.07121.
43. Ha CT, Li XH, Fu D, Xiao M, Landauer MR. Genistein nanoparticles protect mouse hematopoietic system and prevent proinflammatory factors after gamma irradiation. *Radiat Res.* 2013;180:316–25. DOI: 10.1667/RR3326.1.
44. Humanetics Pharmaceuticals. Available from: <http://www.humaneticscorp.com/> (Last accessed 15.04.2019).
45. Ghosh SP, Kulkarni S, Hieber K, Toles R, Romanyukha L, Kao TC, et al. Gamma-tocotrienol, a tocopherol antioxidant as a potent radioprotector. *Int J Radiat Biol.* 2009;85:598–606. DOI: 10.1080/09553000902985128.
46. Pathak R, Bachri A, Ghosh SP, Koturbash I, Boerma M, Binz RK, et al. The vitamin E analog gamma-tocotrienol (GT3) suppresses radiation-induced cytogenetic damage. *Pharm Res.* 2016;33:2117–25. DOI: 10.1007/s11095-016-1950-0.
47. Berbee M, Fu Q, Boerma M, Pathak R, Zhou D, Kumar KS, et al. Reduction of radiation-induced vascular nitrosative stress by the vitamin E analog gamma-tocotrienol: evidence of a role for tetrahydrobiopterin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011a;79:884–91. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.08.032.
48. Singh VK, Hauer-Jensen M. Gamma-tocotrienol as a promising countermeasure for acute radiation syndrome: current status. *Int J Mol Sci.* 2016;17(5):663–83. DOI: 10.3390/ijms17050663.
49. Horta ZP, Cullen M, DiCarlo AL. Use of growth factors and cytokines to treat injuries resulting from a radiation public health emergency. *Rad. Res.* 2019;192(1):92–7. DOI: 10.1667/RR15383.1
50. Singh VK, Newman VL, Seed TM. Colony-stimulating factors for the treatment of the hematopoietic component of the acute radiation syndrome (H-ARS): a review. *Cytokine.* 2015;71:22–37. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.08.003.
51. U.S. Food and Drug Administration. Advisory committee meeting: study drug: Leukine® (sargramostim). Available from: www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/medicalimagingdrugsadvisorycommittee/ucm350156.pdf. (Last accessed 15.04.2019).
52. U.S. Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization. Available from: <https://www.fda.gov/EmergencyPreparedness/Counterterrorism/MedicalCountermeasures/MCMLegalRegulatoryandPolicyFramework/ucm182568.htm>. (Last accessed 15.04.2019).
53. Basile LA, Ellefson D, Gluzman-Poltorak Z, Junes-Gill K, Mar V, Mendonca S. HemaMax, a recombinant human interleukin-12, is a potent mitigator of acute radiation injury in mice and non-human primates. *PLoS One.* 2012;7(2):30–4. DOI: 10.1371/journal.pone.0030434.
54. Gluzman-Poltorak Z, Vainstein V, Basile LA. 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;89:868–73. DOI: 10.1002/ajh.23770.
55. Neumedicines. HemaMax™ (rHuIL-12) for acute radiation syndrome. Available from: <http://www.neumedicines.com/hemamax.php>. (Last accessed 15.04.2019).
56. Liu Q, Jiang B, Jiang LP, Wu Y, Wang XG, Zhao FL, et al. Clinical report of three cases of acute radiation sickness from a(60)Co radiation accident in Henan Province in China. *JRR.* 2008;49:63–9. DOI: 10.1269/jrr.07071.
57. Finch PW, Mark Cross LJ, McAuley DF, Farrell CL. Palifermin for the protection and regeneration of epithelial tissues following injury: new findings in basic research and pre-clinical models. *J Cell Mol Med.* 2013;17:1065–87. DOI: 10.1111/jcmm.12091.
58. Cai Y, Wang W, Liang H, Su L, Teitelbaum DH, Yang H. Keratinocyte growth factor pretreatment prevents radiation-induced intestinal damage in a mouse model. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48:419–26. DOI: 10.3892/mmr.2017.6368.
59. Lauritano D, Petrucci M, Di Stasio D, Lucchese A. Clinical effectiveness of palifermin in prevention and treatment of oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukaemia: a case-control study. *Int J Oral Sci.* 2014;6:27–30. DOI: 10.1038/ijos.2013.93.
60. Singh VK, Christensen J, Fatanmi OO, Gille D, Ducey EJ, Wise SY, et al. Myeloid progenitors: a radiation countermeasure that is effective when initiated days after irradiation. *Rad. Res.* 2012;177:781–91. DOI: 10.1667/rr2894.1.
61. Singh VK, Elliott TB, Mandalam R, Karsunky H, Sedello AK. Myeloid progenitors mitigate radiation injury and improve intestinal integrity after whole-body irradiation. *NATO RTO HFM-223.* 2012;1:1–30. DOI: 10.14339/STO-MP-HFM-223.
62. Singh VK, Brown DS, Kao TC. Alpha-tocopherol succinate protects mice from gamma radiation by induction of granulocyte-colony stimulating factor. *Int J Radiat Biol.* 2010;86(1):12–21. DOI: 10.3109/09553000903264515.
63. Kiang JG. Adult mesenchymal stem cells and radiation injury. *Health Phys.* 2016;111(2):198–203. DOI: 10.1097/HP.0000000000000459.
64. Mortazavi SM, Shekoohi-Shooli F, Aghamir SM, Mehrabani D, Dehghanian A, Shahrokh Z, et al. The healing effect of bone marrow-derived stem cells in acute radiation syndrome. *Pak J Med Sci.* 2016 May-Jun;32(3):646–51. DOI: 10.12669/pjms.323.9895.
65. Patten DA, Ouellet M, Allan DS, Germain M, Baird SD, Harper ME, et al. Mitochondrial adaptation in human mesenchymal stem cells following ionizing radiation. *ASEB J.* 2019 Aug;33(8):9263–78. DOI: 10.1096/fj.201801483RR.
66. Nicolay NH, Sommer E, Lopez R, Wirkner U, Trinh T, Sisombath S, et al. Mesenchymal stem cells retain their defining stem cell characteristics after exposure to ionizing radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Dec 1;87(5):1171–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.09.003.
67. Uzlenkova NE, Brazhko OA, Kornet MM, Pasjuga BM, Scorobogatova NG, Leonova IA, et al. The experimental study of the potential radioprotectors – S-(azaheteryl) substituted cysteamine. *Ukr J Rad.* 2014;22(2):149–54.
68. Uzlenkova NE, Scorobogatova NG, Magda IJ, Leonova IA, Nenyukova EV, Maslennikova EL. Efficiency of S-heterylmodified cysteamine in acute radiation syndrome in rats. *Ukr J Rad.* 2017;25(1):37–44.
69. Uzlenkova NE, Scorobogatova NG, Moiseyeva NN, Tkachenko AI. The prospects of using S-heteryl modified cysteamine acute radiation injuries hematopoiesis. Materials of the international research and practical conference “The development of medical sciences: problems and solutions; 2018 April 27–28; Brno. European network for academic integrity; 2018. P. 146–149.
70. Uzlenkova NE, Scorobogatova NG, Moiseyeva NN, Maslennikova EL. Features of cellular composition of rat bone marrow at acute irradiation and S-heteryl modified cysteamine administration. *Fiziologichnyi zhurnal.* 2018;64(3):61–9.
71. Grigorieva AS, Konakhovich NF, Cyrilik LM. Complexation as a way of increasing the harmlessness of trace element compounds. *Ukr J of modern problems of toxicology.* 1998;1:21–3.
72. Uzlenkova NE, Mamatiuk EM, Grygoryeva AS, Konakhovich NF. Efficacy of Esmin at action of ionizing irradiation on an organism (review of literature and own data). *J. NAMS Ukraine.* 2013;19(1):34–45.
73. Uzlenkova NE, Grigorieva AS, Konakhovich NF. Radiation protection by “Esmin”. 14th International congress of radiation research “The Chernobyl impact on health and environment – a quarter century later” (Satellite symposium); 2011; Kyiv. p. 96.
74. Uzlenkova NE, Grygoryeva AS, Konakhovich NF. Assessment of antioxidant properties of Esmin at total extremal x-ray exposure of the patient. (In Ukr.) *J Rad.* 2013;21(1):48–55.
75. Uzlenkova NE, Mamatiuk EM, Kononenko OK, Gusakova VA, Grigorieva AS, Konakhovich NF. The efficacy of Esmin in later radiation-induced pneum of fibrosis in rats. Problems of radiation medicine and radiobiology: Coll. scientific works. 2007;13:300–8.
76. Uzlenkova NE, Mamatiuk EM, inventors; Grigoriev Institute for medical radiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, NAMSU, assignee. A method of treatment in gradation damage to the organism. Ukrainian patent 15628.2006 Jul 17.
77. Mamatiuk EM, Gusakova VA, Uzlenkova NE, Revenkova CI, Nenyukova EV, Ivashchenko VN, et al. Investigation of radioprotective properties of nanodiamonds in experiment. (In Ukr.) *J Rad.* 2009;17(1):65–71.
78. Mamatiuk EM, Pasyuga VM, Gusakova VA, inventors; Grigoriev Institute for Medical Radiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, NAMSU, assignee. Method of preventing and treating radiation injury of the oral mucosa: Ukrainian patent 735488. 2012 Sep 25.
79. Krasnopereva AP, Yuhno GD, Lebedeva LT, Oridoroha VA, Bezuhlaya LP, Uzlenkova NE. The radioprotective role of drugs derived from brown algae (PHALOPHYTA). *Algologia.* 2001;11(1):136–44.



INFORMATION ABOUT AUTHORS

GRIGORIEV INSTITUTE FOR MEDICAL RADIOLOGY OF THE NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE

Nataliya E. Uzlenkova, Cand. Sci. (Biology),
Chief of the Laboratory of antiradiation drugs and cell technologies,
ORCID: 0000-0001-7617-4187



SUMMARY

New pharmacological means of radiation protection (literature review)

Nataliya E. Uzlenkova

Grigoriev Institute for Medical Radiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, NAMSU, 82 Pushkynskaia, Kharkov 61024, Ukraine

The review systematized the current data on new classes of pharmacological compounds and biologically active substances in the field of radiation protection in Ukraine, as well as abroad. Methodological approaches and the importance of using appropriate animal models in the development of new pharmacological drugs for radiation protection are described, specifically in the cases when it is impossible to conduct full clinical trials on patients. Current views on the division of pharmacological agents into radioprotectors, radiomitigators, and therapeutic radiation protection agents are examined. The changes in the hematopoietic tissue, gastrointestinal tract and neurovascular system that occur after acute radiation exposure are also described. Particular attention is paid to pharmacological agents that can protect against acute exposure to ionizing radiation by limiting the risk of radiation mortality from the hematological and gastrointestinal forms of radiation syndrome. Results of the effectiveness of tolerant antioxidants with a wide spectrum of biological activity as promising agents for the prevention of acute and delayed radiation-induced pathology, in particular, in lung tissue, are presented. Possible molecular mechanisms of the radioprotective effect of pharmacological compounds on experimental models of total and local radiation exposure are discussed. The effectiveness of the therapeutic use of growth factors and recombinant cytokines in acute bone marrow suppression after accidental radiation exposure is shown. The possibilities of cell therapy with myeloid progenitor cells mobilized by tocopherol succinate hematopoietic/progenitor cells and bone marrow mesenchymal stromal cells in acute radiation injuries are shown. Special attention is paid to the importance of improving such methodological approaches and regulatory requirements when introducing into practice new radiation protection facilities in Ukraine.

Key words: radiation protection, ionizing radiation, pharmacological agents, acute radiation syndrome.

For citation: Uzlenkova NE. New pharmacological means of radiation protection (literature review). *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2019;25(3):268–77

The article was received on March 20, 2019 | For review, September 5, 2019 | Accepted for publication on September 15, 2019



Nataliya E. Uzlenkova
ORCID: 0000-0001-7617-4187
nuzlenkova@gmail.com



ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

ІНСТИТУТ МЕДИЧНОЇ РАДІОЛОГІЇ ім. С. П. ГРИГОР'ЄВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

Узленкова Наталія Євгенівна – завідувачка лабораторії протирадіаційних засобів і клітинних технологій, к.б.н.,
ORCID: 0000-0001-7617-4187



РЕЗЮМЕ

Новые фармакологические средства радиационной защиты (обзор литературы)

Н. Е. Узленкова

Государственное учреждение «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева Национальной Академии медицинских наук Украины», ул. Пушкинская, 82, Харьков 61024, Украина

В обзоре систематизированы современные данные о новых классах фармакологических соединений и биологически активных веществ в области радиационной защиты за рубежом и в Украине. Описаны методические приемы и важность использования адекватных моделей на животных в разработке новых фармакологических средств радиационной защиты при невозможности проведения в полном объеме клинических испытаний на пациентах. Рассмотрены современные представления относительно подразделения фармакологических агентов на радиопротекторы, радиомитигаторы и терапевтические средства радиационной защиты. Описаны изменения, происходящие при остром облучении в гемопоэтической ткани, желудочно-кишечном тракте и нейроваскулярной системе. Особое внимание уделяется фармакологическим средствам, способным защищать при остром облучении для ограничения радиационной летальности от гематологической и гастроинтестинальной формы радиационного синдрома. Приведены результаты об эффективности толерантных антиоксидантов с широким спектром биологической активности как многообещающих агентов для профилактики острой и отдаленной радиационной патологии, в частности, в легких. Обсуждаются возможные молекулярные механизмы реализации радиозащитного действия фармакологических соединений на экспериментальных моделях при тотальном и локальном облучении. Обозначены эффективность терапевтического применения факторов роста и рекомбинантных цитокинов при острой супрессии костного мозга при аварийном облучении. Показаны перспективы клеточной терапии миелоидными прогениторными клетками, мобилизованными токоферол-сукцинатом гемопоэтическими стовбуровыми/прогениторными клетками и мезенхимальными стромальными клетками костного мозга при острых радиационных поражениях. Обращено внимание на важность совершенствования методических подходов и нормативных требований при внедрении в практику новых средств радиационной защиты в Украине.

Ключевые слова: радиационная защита, ионизирующее излучение, фармакологические средства, острый радиационный синдром.

Для цитирования: Узленкова НЕ. Новые фармакологические средства радиационной защиты (обзор литературы). *Журнал Национальной академии медицинских наук Украины*. 2019;25(3):268–77

Статья поступила в редакцию 20 марта 2019 | Направлена на рецензирование 5 сентября 2019 | Принята в печать 15 сентября 2019