

УДК 616–001.28: 615.35.4 (048.8)

НАТАЛІЯ ЄВГЕНІВНА УЗЛЕНКОВА

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

## РАДІОПРОТЕКТОРИ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

*В огляді наведені відомості з історії відкриття та вивчення радіопротекторів і проаналізовані сучасні підходи до класифікації засобів радіаційного захисту. Розглянуто механізми реалізації радіозахисної дії «класичних» радіопротекторів, радіопротекторів II типу та радіомодифікаторів. Доведено, що сучасні концепції радіаційного захисту базуються на принципово різних «точках застосування» груп радіопротекторів і залежать від стадії радіаційного ураження. Обговорюються питання щодо перспектив застосування радіопротекторів у клінічній практиці.*

**Ключові слова:** опромінення, радіаційне ураження, радіопротектори, радіомодифікатори.

Проблема захисту організму від іонізуючого випромінювання (ІВ) виникла після застосування вперше атомної зброї в 40-х роках минулого століття, проте й нині залишається актуальною. На сьогодні, незважаючи на міжнародні угоди, неухильно зростає загроза ядерного тероризму й можливе застосування ядерної зброї у сучасних локальних конфліктах. Як і раніше високим є ризик позапланового опромінювання широких контингентів людей у випадках радіаційних аварій на атомних електростанціях та підприємствах ядерно-енергетичного комплексу [1–3].

Виходячи із сучасного стану розробки цієї проблеми розрізняють такі стратегії радіаційного захисту людини залежно від варіантів контакту з ІВ: прямий захист від потенційно летальних уражень при гострому зовнішньому опроміненні з високою потужністю дози (аварійні ситуації, можливі ядерні інциденти); пролонгований захист за умов тривалого низькоінтенсивного опромінювання (космічні польоти, хімічні та енергетичні виробництва, професіонали радіаційної сфери); захист нормальних тканин та профілактика клінічних наслідків опромінювання (застосування медичних технологій, радіотерапія онкологічних хворих) [4–7].

Отже, залежно від цільового призначення до потенційних радіопротекторів висувають різні вимоги щодо їх протипроменевої активності, тривалості дії та побічних ефектів у разі однократного або повторного застосування.

Метою даного огляду є узагальнення відомостей з історії відкриття та вивчення радіопротекторів, сучасних підходів до їхньої класифікації і механізмів реалізації радіозахисного ефекту, а також прикладних аспектів їх практичного використання.

### ІСТОРІЯ ВІДКРИТТЯ ТА ВИВЧЕННЯ РАДІОПРОТЕКТОРІВ

Перший досвід радіаційного захисту за допомогою хімічних агентів був продемонстрований Н. Patt et al. у 1949 р. на прикладі сірковмісної сполуки цистеїну, а згодом Z. Vasq et al. у 1951 р. було відкрито радіопротектор цистеамін і його дисульфід — цистамін, які за свою високу активність привернули загальну увагу радіобіологів.

© Н. Є. Узленкова, 2014

Подальший пошук нових радіопротекторів інтенсивно проводився в 50–70-х рр. минулого століття у великих наукових центрах і лабораторіях світу. Тоді на основі скринінгу десятків тисяч речовин було відкрито радіозахисні властивості в різних класах хімічних сполук, з яких найбільш вивченими виявилися сірковмісні сполуки амінотіолів та їх похідні. Найбільшу реалізацію такі дослідження отримали у військових програмах США, де у стандартних умовах виконання робіт було синтезовано й досліджено понад 4 тис. сполук, проте широкий пошук завершився розробкою всього тільки двох номенклатурних препаратів для людини — цистофосу WR-638 (натрієва сіль 2-аміноетилтіофосфату) та його похідного аміфостину WR-2127 (S-[N-3-амінопропіл-2-аміноетил]тіофосфат), створених у Науково-дослідному центрі ім. Уолтера Ріда (Walter Reed Army Institute of Research, Washington, USA) [8, 9]. Паралельно в Росії тривали дослідження серед біогенних амінів з класу індоліл- та імідазоліалкіламінів, здатних викликати локальну циркуляторну гіпоксію в радіочутливих тканинах. На сьогодні з даної групи сполук для застосування людиною дозволено лише два препарати — 5-метокситриптамін (мексамін) та Б-190 (індралін), створені у Науково-дослідному інституті авіаційної і космічної медицини МО РФ та Інституті біофізики МОЗ РФ, а також російський аналог аміфостину — препарат гаммафос (γ-амінопропіламіноетилтіофосфат) [10].

В установах НАН України, зокрема, в Інституті органічної хімії, Інституті фізіології ім. О.О. Богомольця, Інституті ядерних досліджень та Інституті молекулярної біології та генетики також проводилися багаторічні цілеспрямовані дослідження з синтезу та визначення радіопротекторної активності заміщених ариламідів та арилгідрозидів тіокарбонічних кислот. У деяких з них було виявлено радіозахисні властивості під час гострого опромінювання у летальних дозах, але вони не відповідали вимогам «ідеального радіопротектора» за іншими параметрами [11]. Протягом останніх років у ДУ ІМР ім. С. П. Григор'єва НАМН України займалися пошуком протирадіаційних засобів серед нових класів хімічних сполук, у тому числі створених на основі поліядерних мікроелементних

композицій з органічними лігандами (есмін) [12–15], речовин природного походження [16–19], наноалмазів [20].

Варто зазначити, що останніми роками кількість сполук, синтезованих і вивчених як потенційні радіопротектори, різко збільшилася за рахунок варіації виявлених раніше оптимальних хімічних структур. Проте на сьогодні, незважаючи на велику кількість випробуваних засобів, не було виявлено таких сполук, які б за своїми основними характеристиками фактора зменшення дози (ФЗД) принципово відрізнялися у кращий бік від раніше запропонованих препаратів [21–23].

Наукові і практичні труднощі при створенні нових радіопротекторів складаються з того, що вплив ІВ має системний ефект і спричиняє зміни на всіх структурно-функціональних рівнях організму, тоді як спектр будь-якого радіопротектора обмежується його хімічними властивостями, тропністю до локалізації у тканинах і клітинах. Завдяки цьому результати дослідів на молекулярно-клітинних моделях часто не відповідають даним, отриманим в експерименті на лабораторних тваринах [24, 25]. Визначення за результатами первинного відбору речовин з радіозахисною активністю та доведення їх до номенклатурних радіопротекторів вимагає проведення високоякісних і трудомістких біологічних експериментів. Однією з основних перешкод до цього є зниження протирадіаційної ефективності при переході від дрібних лабораторних тварин до людини [26].

Інтенсивний пошук потенційних радіопротекторів серед різноманітних класів хімічних сполук сприяв створенню нової наукової дисципліни — радіаційної фармакології, яка вивчає фармакокінетику, фармакодинаміку хімічних речовин в опромінену організм та кількісну оцінку протирадіаційного захисту [27]. Таким чином, залежно від фармакодинамічних характеристик та механізмів реалізації протирадіаційної активності серед сучасних фармакологічних засобів необхідно чітко розрізняти поняття «радіопротектор», «радіозахисний засіб» та «засіб підвищення радіорезистентності».

### КЛАСИФІКАЦІЯ РАДІОПРОТЕКТОРІВ І ЗАСОБІВ РАДІОЗАХИСНОЇ ДІЇ

Основи класифікації радіопротекторів були закладені бельгійським фармакологом Z. Vasc (1961), який дав таке визначення радіопротекторів: «Радіопротектор — це речовина (препарат або рецептура), введення якої тваринам або додавання у клітинне середовище перед дією іонізуючої радіації значно знижує радіаційний ефект; введення їх після опромінювання неефективне».

У сучасній класифікації [28] найбільш прийнятним є розподіл на радіопротектори короткочасної дії («класичні» за визначенням радіопротектори), радіозахисні засоби пролонгованої дії та стимулятори радіорезистентності (радіомодифікатори).

Радіопротектори короткочасної дії (протектори І типу) — фармакологічні засоби з різних класів і груп хімічних сполук, що реалізують протирадіаційну дію на клітинному рівні під час первинних

радіаційно-хімічних процесів при поглинанні енергії іонізуючого випромінювання.

Наведемо загальноприйняті характеристики «класичних» радіопротекторів:

- виявлення оптимального радіозахисного ефекту лише при застосуванні безпосередньо перед опромінюванням у високих дозах;

- час реалізації протекторного ефекту складає перші хвилини і години з моменту надходження речовини у тканини і обмежений кількома годинами;

- короткочасність дії визначається досить великою швидкістю їх метаболізму в організмі;

- протипроменевий ефект є основним фармакологічним ефектом для цієї групи сполук.

Більш деталізована класифікація радіопротекторів короткочасної дії за своїм призначенням підрозділяє їх на три спеціалізовані групи:

- мієлопротектори — засоби захисту кісткового мозку та інших гемопоетичних тканин при опромінуванні у «кістково-мозковому» діапазоні доз 1–10 Гр;

- ентеропротектори — засоби захисту від специфічного радіаційного ентериту при опромінуванні у дозах 10–20 Гр;

- церебропротектори — засоби захисту від церебральної форми гострої променевої хвороби (ГПХ) і для профілактики гострої променевої загибелі (ГПЗ) протягом перших 3 діб після опромінування у дозах вище 80 Гр.

*Мієлопротектори.* Найчисленнішу групу мієлопротекторів складають сірковмісні препарати —  $\beta$ -меркаптоетиламін (МЕА), його дисульфід цистамін, WR-638 (цистафос), WR-2127 (аміфостин), гаммафос та інші похідні амінотіолів. Сірковмісні радіопротектори належать до найефективніших за показником ФЗД (ФЗД = 1,5 – 1,7) [30].

Для більшості з них характерна пряма залежність між ступенем вираженості протекторного ефекту та дозою препарату в радіочутливих тканинах, що вимагає використовувати препарат у максимально переносимих дозах. Короткочасність протекторної дії складає 3–4 год, за необхідності потрібен повторний прийом радіопротектора.

3 групи індолілакіламінів досить високу протирадіаційну активність мають 5-метокситриптамін (мексамін), індралін (препарат Б-190), а також їх фармакологічні агоністи (серотонін, адреналін, мезатон, клонідин та ін.) і сполуки, що порушують транспорт кисню (метгемоглобіноутворювачі) або його утилізацію клітинами (азиди, ціаніди, нітрит).

Найбільш демонстративно протекторний ефект було визначено для індраліну (препарат Б-190), який належить до радіопротекторів з ряду біогенних амінів та є  $\alpha_1$ -адреноміметиком прямої дії [31].

*Ентеропротектори.* В даний час відсутні номенклатурні ентеропротектори, втім, експериментальні дані свідчать про принципову можливість захисту від радіаційного ентериту при використанні сполук, що мають протекторний ефект на стовбурові клітини кишкового епітелію та підтримують проліферативний пул ентероцитів [32–34].

*Церебропротектори.* На сьогодні як церебропротектори застосовують металовмісні комплекси, які знижують процеси ліпопероксидації та перешкоджають витрачання макроергів (НАДФ і АТФ) і запобігають деенергізації й загибелі нейронів [35].

Радіозахисні засоби пролонгованої дії (протектори II типу) — фармакологічні засоби, що реалізують радіаційний захист за результатом вторинних реактивних змін у біологічних системах, які обмежують їх протипроменеву активність.

На відміну від «класичних» радіопротекторів I типу, радіозахисні засоби пролонгованої дії мають широкий спектр фармакологічних властивостей, серед яких протипроменева активність часто не є основною.

Основні характеристики радіопротекторів II типу:

- вони ефективні за умов як профілактичного (від кількох годин до 3–4 діб до опромінювання), так і лікувального застосування;
- оптимальний протекторний ефект відзначається при опромінюванні у дозах, що не перевищують  $LD_{70-80}$  («кістково-мозкова загибель») та зі збільшенням дози опромінення їх активність різко знижується;
- реалізація протипроменевого ефекту вимагає декількох годин або днів і зберігається тривалий час;
- протипроменева активність обмежується фізіологічними можливостями конкретних біологічних систем, через які реалізується радіозахисна дія.

До радіозахисних засобів пролонгованої дії відносять гормональні препарати з естрогенною активністю і їх синтетичні аналоги ( $\beta$ -естрадіол) [36], препарат беталейкін — рекомбінантний ІЛ-1 $\beta$  людини [37, 38], тромбоспондин-1 [39], гемопоетичні ростові фактори (ІЛ-3, ГМ-КСФ та ін.) [40–42], цитокіни [43] та ряд пуринових сполук [44].

Радіопротектори II типу найбільш зацікавлюють фахівців, тому що ця група засобів завжди зберігає ефективність за умов тривалого (до кількох тижнів) використання при пролонгованому фракціонованому опромінюванні.

Третю групу радіозахисних засобів складають неспецифічні стимулятори радіорезистентності (радіомодифікатори), до яких неможливо застосовувати визначення Z. Васц до «класичних» радіопротекторів. На відміну від засобів хімічного захисту, до яких належать радіопротектори I та II типу, стимулятори радіорезистентності відносять до засобів біологічного захисту.

Досвід ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС показав неефективність «класичних» радіопротекторів за умов тривалої дії ІВ низької інтенсивності. Під час проведення робіт у зоні аварії як засоби підвищення радіорезистентності з успіхом застосували природні стимулятори синтезу білків і нуклеїнових кислот, компоненти антиоксидантного захисту клітин (вітаміни С, Е, А та ін.) [45]. За результатами експериментальних та клінічних досліджень було обґрунтовано ефективність антиоксидантів за пролонгованої дії низькоінтенсивного радіаційного чинника [46, 47] та доведено значення радіомодифікаторів

як регуляторів адаптивних реакцій та ефективних альтернативних засобів метаболічної корекції і субстратної терапії [48, 49]. У практичному плані радіомодифікатори малотоксичні та не мають побічних ефектів при багаторазовому використанні, що вигідно відрізняє їх від деяких радіозахисних засобів пролонгованої дії.

## МЕХАНІЗМИ РАДІАЦІЙНОГО ЗАХИСТУ

Наведена вище класифікація засобів радіаційного захисту має під собою глибокі підстави, оскільки відрізняє групи радіопротекторів залежно від механізмів реалізації їх радіопротекторного ефекту.

Неодноразові спроби створення «унітарної» гіпотези ефективності радіопротекторів піддавалися обґрунтованій критиці, тому що вони пропонували єдиний опосередкований механізм протипроменевої дії незалежно від природи радіопротектора. Сучасні концепції радіаційного захисту ґрунтуються на принципово різних «точках застосування» фармакологічних агентів залежно від стадії радіаційного ураження і механізмів реалізації радіозахисного ефекту для різних груп радіопротекторів [50].

Виходячи з цього можна твердити, що механізми радіаційного захисту «класичних» радіопротекторів пов'язані з первинними радіаційно-хімічними процесами на клітинному рівні, і вони полягають:

- у конкурентному перехопленні та інактивації вільних радикалів;
- фізико-хімічній зміні біологічних молекул-мішеней (зокрема ДНК) у результаті їх тимчасового зв'язку з протектором;
- створенні у клітині стану «біохімічного шоку» і тимчасової гіпоксії;
- інгібуванні дихальних ферментів і пригніченні дихального центру.

Результатом дії «класичних» радіопротекторів, зокрема амінотіолів, є стан підвищеної радіостійкості у клітині, який супроводжується збільшенням вмісту в ній кількості SH-груп [51, 52]. Високу ефективність обумовлює здатність тіолових радіопротекторів дуже швидко (за декілька хвилин) здійснювати захист організму при опромінюванні у летальних дозах (10–15 Гр), чого не мають інші групи препаратів. Важливою характеристикою є тропність розподілу та переважне накопичення в радіочутливих тканинах за максимально коротким часом. Тривалість протекторного ефекту залежить від концентрації амінотіолів безпосередньо у цитозолі й субклітинних структурах (ядро, мітохондрії), де вони утворюють лабільні дисульфідні зв'язки з білками, зокрема, з цитохромом С і нуклеопротеїдами, а також тіоефірні і діамінові зв'язки з ДНК і РНК [53–57]. Було показано, що характерними фармакодинамічними властивостями аміфостину є практично пряма залежність радіопротекторного ефекту за показником ФЗД від застосованої дози препарату і концентрації його у радіочутливих тканинах [58].

За результатами експериментальних досліджень встановлено здатність аміфостину та його аналогів

здійснювати мієлопротекторний ефект, впливати на ферментативну стадію реалізації кисневого ефекту у тканинах, змінювати четвертинну структуру ДНК унаслідок нейтралізації її молекули під впливом препарату [59]. Встановлений гемопротекторний ефект пов'язаний зі зниженням ураження стовбурових клітин кісткового мозку (СКК) [60].

Важливим молекулярним механізмом активності амінотіолів є посилення зв'язку ядерного фактора каппа-Б (NFkB), протеїну-1 $\gamma$  (MIP-1 $\gamma$ ) та онкосупресора p53 з молекулою ДНК, що викликає активацію деяких генів, зокрема, MпСОД та ін. Крім того, амінотіоли здатні блокувати топоізомеразу II, а також при активації p53 через інгібітор циклінзалежних кіназ p21waf-1 затримувати проходження клітин за клітинним циклом у фазі G1 та поліпшувати умови для репарації ДНК [61–63].

Проте переваги на клітинному рівні мають обмеження через високу токсичність та короткочасність дії (до 1–3 год) даної групи радіопротекторів, а також зниження їх активності в умовах фракціонованого опромінювання. Перспективним напрямом у розв'язанні цієї проблеми є поєднане застосування декількох радіопротекторів. Так, було встановлено, що ефективність сірковмісних радіопротекторів підвищується при поєднанні з вазоактивними радіопротекторами з групи індолілалкіламінів [64]. Більш високий рівень селективної рецепторної взаємодії вазоактивних радіопротекторів з клітинами визначає їх протирадіаційну активність у дозах, на 2–3 порядки нижче, ніж у тілових радіопротекторів, а при поєднаному використанні значно підвищує їх ефективність.

На відміну від істинних радіопротекторів, радіозахисні засоби пролонгованої дії (протектори II типу) реалізують протирадіаційну дію через специфічні клітинні і гуморальні фактори гемо- та імунопоезу і запуск гуморальних механізмів репараційних процесів й репопуляції клітин у радіочутливих тканинах.

Механізми протирадіаційних ефектів протекторів II типу включають:

- активацію сигнальної трансдукції та експресію генів радіаційного відгуку;
- активацію репарації ДНК;
- активацію макрофагів і всієї ретикулоендотеліальної системи;
- стимуляцію секреції цитокінів (монокіни, лімфокіни), інтерлейкінів (IL-1, IL-3, IL-6 та ін.), фактора некрозу пухлин (TNF $\alpha$ ) та ін.;
- ініціацію продукції гемопоетичних ростових факторів (GM-CSF, SCF, TPO) та ін.;
- стимуляцію проліферації поліпотентних і комітованих СКК.

Незважаючи на те що радіозахисні засоби пролонгованої дії включають сполуки різного походження і хімічної структури, їх кінцевим системним ефектом на рівні усього організму є збільшення об'єму і швидкості ендогенної репарації на клітинному рівні, відновлення мієлопоезу та активація імунної відповіді.

За недавніми дослідженнями встановлено, що гемопоетичні прогеніторні клітини є прямими мішенями

радіозахисної дії стероїдів, зокрема, 5-АЕД (5-андростенедіол) [65], показана роль 5-АЕД в індукції гемопоетичних цитокінів [66–68]; 5-АЕД стимулює звільнення G-CSF з CD<sup>34+</sup> людини і цей ефект блокується інгібітором NFkB — MG-132, що забезпечує виживання клітин імунної системи [69].

Останніми роками широко доведено перспективність похідних токоферолу (гамма-токотрієнолів) як засобів захисту при радіаційних мієлодисплазіях [70–74], факторів росту кератиноцитів (KGF) і фібробластів (FGF-7) у експансії пулу стовбурових клітин (SPCs) епітелію [75, 76].

Вивчалась роль високомолекулярних сполук полісахаридної природи з полімерною структурою (мол. маса більше 8000 Да) і лігандними групами [77]. Важливе значення у реалізації їх радіозахисного ефекту має багаторазове повторення однотипних детермінант (полімерність) в їх конформаційній структурі, завдяки чому вже через 10–15 хв після їх введення 50 % молекул створюють комплекси з рецепторами імункомпетентних клітин, де виконують роль ад'ювантів імунологічних реакцій.

Важливою особливістю фармакодинаміки засобів пролонгованої дії є збереження протекторного ефекту протягом тривалого часу (від кількох днів до 2 тижнів) та посилення його при повторному введенні радіопротектора, що має практичну перспективу.

В основі механізмів реалізації протирадіаційних ефектів радіомодифікаторів як засобів біологічного захисту лежить підвищення загальної неспецифічної резистентності організму та модифікації його радіочутливості без побічних токсичних ефектів, що здійснюється завдяки:

- стимуляції нейроімуноендокринної системи з активацією її окремих ланок (гіпофіз-адrenalової, гіпоталамо-тимічної, гіпофіз-тиреоїдної) залежно від природи лікарського засобу;
- посиленню функціонування ендогенних антиоксидантних систем;
- безпосередньому субстратному регулюванню біосинтетичних та метаболічних процесів при пострадіаційній репарації тканин;
- полівалентності дії (регулювання тканинного дихання, супутніх процесів перекисного окиснення у мембранних структурах та ін.).

Особлива увага серед цієї групи засобів надається глутатіону (GSH) [78], мелатоніну [79], рослинним флавоноїдам і поліфенолам [80–82].

Характерною особливістю радіомодифікаторів є те, що навіть при обмежених протирадіаційних властивостях вони мають достатню біологічну ефективність у підвищенні радіорезистентності при дії радіаційного фактора низької інтенсивності, коли інші радіозахисні засоби неефективні.

#### ПРАКТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ РАДІОПРОТЕКТОРІВ

Останніми роками особлива увага надається пошуку радіопротекторів з широким терапевтичним індексом і низькою токсичністю для використання у клінічній онкології для захисту та зниження радіаційної

токсичності в нормальних тканинах. Такі клінічні програми широко проводяться, особливо за кордоном, і умовно діляться на категорії «захист» і «пом'якшення» [83, 84].

У клінічних програмах «захист» радіопротектори вводять безпосередньо перед опромінюванням для зниження ризику розвитку променевих ушкоджень. Останнім часом у таких програмах широко використовується аміфостин, особливо при лікуванні пухлини голови і шиї, оскільки місцем його вибіркового накопичення є нирки і слинні залози та фактор захисту для слинної залози складає 1,4 [85]. Обмеження препарату, так само як і інших відомих сірковмісних радіопротекторів цистаміну, цистеаміну та АЕТ, обумовлюються низькою ефективністю його при кишковому синдромі та практичною відсутністю ефекту в разі променевого ураження ЦНС у порівнянні з високою активністю при захисті кровотворної системи організму. Протягом проведення стандартного курсу конвенційної радіотерапії аміфостин вводиться щодня в дозі 200 мг/кг внутрішньовенно за 15–30 хв до опромінювання. Рандомізовані дослідження, виконані на 300 пацієнтах з пухлинами голови та шиї і недрібноклітинним раком легені впродовж 2 років показали, що аміфостин не знижує частоту появи гострих мукозитів III ступеня і езофагітів III ступеня, проте знижує прояви гострих і віддалених ксеростомій.

Істотним обмеженням у застосуванні аміфостину є його кумуляційна токсичність при багаторазовому введенні препарату, що обмежує протекторний ефект при фракційному опромінюванні та тривалій дії радіаційного фактора. З цього приводу існують спроби спільного застосування аміфостину та засобів підтримування підвищеної радіорезистентності організму, наприклад, мелатоніну, а також проводяться дослідження радіозахисних властивостей останнього у порівнянні з активністю аміфостину в досягненні протирадіаційного ефекту [86].

У пілотному дослідженні, виконаному на 23 пацієнтах з мультифокальним первинним раком печінки та 7 пацієнтах з множинними метастазами в печінку при фракційному опроміненні та системному введенні аміфостину внутрішньовенно у дозі 340 мг/м<sup>2</sup> за 15–30 хв до кожного сеансу опромінювання було встановлено значну радіопротекторну ефективність за 50 % зниженням радіаційного ураження нормальних гепатоцитів, підвищенням толерантності печінки до СОД = 42,0 Гр проти СОД = 36,7 Гр у контролі при відсутності прогресування пухлини [87]. Позитивний результат, одержаний у цьому дослідженні, автори пояснюють тим, що місцем переважної локалізації лужної фосфатази, яка необхідна для перетворення аміфостину до його активного метаболіту WR-1065, є саме гепатоцити, що забезпечує радіопротекторний ефект при опромінюванні печінки та знижує ризик розвитку радіаційно-індукованих вено-оклюзивних ускладнень у печінці.

Складною залишається також проблема короткочасної дії аміфостину. За даними з фармакокінетики, наведеними в [88], максимальна концентрація 25  $\mu\text{M}$

активного метаболіту WR-1065 у крові пацієнтів досягається вже через 4 хв після внутрішньовенного введення аміфостину. Це дозволяє вважати, що скорочення часу між введенням аміфостину та проведенням сеансу радіотерапії підвищує його радіопротекторну ефективність. Останнім часом обговорюється ефективність підшкірного введення препарату для запобігання побічним реакціям, зокрема, гіпотензії [89].

Незважаючи на те що за деякими характеристиками аміфостин не відповідає всім вимогам практичної медицини, які на разі висувуються до радіозахисних препаратів, він є ефективним мультипотентним радіопротектором, якому проведено клінічну апробацію та офіційно рекомендовано до практичного застосування.

Крім того, на сьогодні у програмах «захист» — препарат Б-190 (індралін) прийнято на постачання медико-санітарних підрозділів МОЗ РФ та включено до складу індивідуальної аптечки для персоналу на випадок радіаційної аварії [90]. В чинних рекомендаціях препарат застосовують при можливому опроміненні у дозі більше 50 сГр при потужності дози понад 0,5 сГр/хв. У разі перорального прийому препарат діє через кілька хвилин після вживання, отже оптимальний режим використання — за 15 хв до опромінення. Тривалість дії — 1 година, повторне введення допускається з інтервалом через 1 годину. Препарат Б-190 був застосований учасниками ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС при проведенні робіт у зонах з високим рівнем випромінювання.

Слід зазначити, що на даний час у клініці перевага надається програмам «пом'якшення», в яких використовуються радіозахисні засоби пролонгованої дії, що використовуються як безпосередньо перед опромінюванням, так і після нього та посилюють процеси ендогенної регенерації і репопуляції клітин. Зокрема, до засобів такого типу належить паліфермін — рекомбінантний людський фактор росту кератиноцитів (KGF-7) із сімейства ростових факторів фібробластів. У доклінічних дослідженнях показано, що при фракційному опроміненні паліфермін стимулює клітинну проліферацію і диференціювання в епітеліальних тканинах, включаючи слизову оболонку травного тракту, слинних залоз і пневмоцитів II типу, захищає слизову язика. У клініці при радіотерапії раку голови та шиї використання паліферміну зі зростанням дози від 20 до 80 мг/кг один раз на тиждень і потім, після закінчення курсу фракційного опромінення, ще двічі протягом 2 тижнів (всього 10 ін'єкцій) значно знижувало ступінь тяжкості і тривалості перебігу гострих мукозитів [91, 92]. Враховуючи той факт, що слизові оболонки та плоскоклітинні пухлини самі здатні до експресії KGF, потрібні додаткові дослідження ефективності паліферміну та його впливу на контроль росту пухлини.

За даними клінічних досліджень, показана протипроменева ефективність д-метіоніну (ізомеру амінокислоти л-метіоїну) при введенні в дозах 200–500 мг/кг за показниками зниження променевих уражень слизової оболонки рота до 68 % відносно контролю.

У досліджах на культурах фібробластів людини показник ФЗД для цієї сполуки складав 1,6 [93].

Таким чином, подальший розвиток технологій з використання радіопротекторів у стратегічних програмах «захисту» і «пом'якшення», так само як і вдосконалення режимів радіотерапії, є важливою галуззю дослідження та основою для поліпшення якості життя пацієнтів, що зазнали впливу іонізуючого випромінювання.

### ВИСНОВКИ

Проблема радіопротекції у сучасному світі залишається дуже актуальною як з точки зору екстреного захисту організму від гострого радіаційного ураження у разі аварійних ситуацій або застосування ядерної зброї, так і зростання потреби застосування радіопротекторних агентів у радіаційній медицині та онкології. Згідно з узагальненням наведених даних, з практичної точки зору неможливе створення «ідеального» радіопротектора, який має універсальну ефективність за різних умов радіаційного впливу. Нерозв'язані також питання варіабельності ефективності радіопротекторів залежно від індивідуальних відмінностей реакцій організму на дію радіаційного чинника, що стосується індивідуальних режимів застосування радіопротекторів.

Успіхи з розроблення нових радіопротекторів нині безпосередньо пов'язані з розвитком уявлень про клітинні і молекулярні основи радіаційних уражень, а також механізмів формування системної радіаційної відповіді організму на вплив іонізуючого випромінювання. На цій основі молекулярними мішенями нових радіопротекторів можуть бути радіаційно-індуковані механізми ушкодження й репарації ДНК, клітинні ефекти, в тому числі механізми транспорту сигнальних молекул, індукція шляхів клітинної загибелі, включаючи апоптоз, а також генна терапія.

Можна чітко сформулювати перелік вимог до потенційних радіопротекторів. Передусім, це доказова ефективність, відсутність протекції пухлин та допустима токсичність. З такого погляду, розробка нових клінічних радіопротекторів повинна засновуватися на різних біологічних та імунологічних характеристиках пухлинних і нормальних клітин, зокрема, тривалентності клітинного циклу, експресії специфічних рецепторів факторів росту, адгезивних молекул клітинної поверхні та іншого, що сприятиме розвитку нових стратегій радіаційного захисту нормальних тканин. Не менш важливим є розробка радіопротекторних агентів запобігання віддаленим хронічним радіаційно-індукованим ефектам, включаючи дисфункцію органів та карциногенез.

### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ильин Л. А., Ушаков И. Б., Васин М. В. // Радиационная медицина. — 2012. — Т. 57, № 3. — С. 26–31.
2. Васин М. В. Медицинские аспекты радиационных аварий / М. В. Васин. — М. : РМАПО, 2008. — 76 с.
3. Moulder J. E. // Int. J. Radiat. Biol. — 2004. — Vol. 80. — P. 3–10.
4. Гребенюк А. Н., Зацепин В. В., Тимошевский А. А. // Медицина катастроф. — 2007. — Т. 59, № 3. — С. 32–35.
5. Власенко Т. Н., Назаров В. Б., Гребенюк А. Н. // Фармакология. — 2010. — Т. 11, № 8. — С. 230–253.
6. Малькута А. Н. Организация и оказание медицинской помощи населению в чрезвычайных условиях : сб. ст. / под ред. Е. Г. Жилиева, Г. И. Назаренко. — М. : ФГУП «Издательство военной и военно-технической литературы», 2001. — С. 248–254.
7. Waselenko J. K., MacVittie T. J., Blakely W. F. et al. // Ann Internal. Med. — 2004. — Vol. 140. — P. 1037–1051.
8. Weiss J. F., Landauer M. R. // Int. J. Radiat. Biol. — 2009. — Vol. 85. — P. 539–573.
9. Konvaris J. R., Konlonias V. E., Vlahos L. J. // The Oncologist. — 2007. — Vol. 12. — P. 738–747.
10. Васин М. В. Противолучевые лекарственные средства / М. В. Васин. — М., 2010. — 180 с.
11. Дружина М., Мойсеева А., Липська А., Гриневич Ю. // Вісн. НАН України. — 2005. — № 4. — С. 17–24.
12. Uzenkova N. E., Grigorieva G. S., Konakchovich N. F., Frenkel L. A. // Metal Ions. in Biology and Medicine. — Paris, 2002. — Vol. 7. — P. 64–67.
13. Uzenkova N. E., Matotyuk E. M., Gusakova V. A. // European radiation research : The 35th annual meeting of the european radiation research society and the 4th annual meeting of the Ukrainean society for radiation biology, 22nd to 25th august 2006, Kyiv, Ukraine. — К., 2006. — С. 111.
14. Uzenkova N. E., Grigorieva G. S., Konakchovich N. F. // 14th International congress of radiation research «The Chernobyl impact on health and environment — a quarter century later» (Satellite symposium), Kyiv, 2–3 september, 2011. — Kyiv, 2011. — P. 96.
15. Узенкова Н. С., Мамотюк Є. М., Григор'єва Г. С., Коначович Н. Ф. // Журн. НАМН України. — 2013. — Т. 19, № 1. — С. 34–45.
16. Узенкова Н. Е., Красноперова А. П., Юхно Г. Д. и др. // Альгология. — 2001. — Т. 11, № 1. — С. 136–144.
17. Uzenkova N., Rezvani M., Whitehouse E. et al. // The British. J. of Radiol. — 2000. — Vol. 73. — P. 771–775.
18. Узенкова Н. С., Мамотюк Є. М. // Укр. радіол. журн. — 2006. — Т. XIV, вип. 2. — С. 175–179.
19. Мамотюк Є. М., Узенкова Н. С., Ненюкова О. В. та ін. // УРЖ. — 2012. — Т. XX, вип. 1. — С. 32–38.
20. Мамотюк Є. М., Гусакова В. А., Узенкова Н. С. та ін. // УРЖ. — 2009. — Т. XVII, вип. 1. — С. 65–71.
21. Казарян С. А. // Вестн. мед. ин-та им. Магробьяна (науч. бюлл.). — 2006. — Т. 1. — С. 13–22.
22. Seed T. M. // Health. Phys. — 2005. — Vol. 89, N 5. — P. 531–545.
23. Hosseinimehr S. J. // Drug. Discov. Today. — 2007. — Vol. 12, N 19/20. — P. 794–805.
24. Stone H. B., Moulder J. E., Coleman C. N. et al. // Radiat. Res. — 2004. — Vol. 162. — P. 711–728.
25. Augustine A. D., Gondré-Lewis T., McBride W. et al. // Radiat. Res. — 2005. — Vol. 164, N 1. — P. 100–109.
26. Рождественский Л. М. Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии : рос. науч. конф. с междунар. участием : тез. докл., 19–20 мая, 2011 г., г. Санкт-Петербург. — СПб. : ООО «Издательство Фолиант», 2011. — С. 239.

27. *Brizel D.M.* // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25, N 26. — P. 4084–4089.
28. *Кадырова Н. Ж.* // *Вестник НЯЦ РК.* — 2004. — Вып. 3, № 19. — С. 18–25.
29. *Berger M. E., Christensen D. M., Lowry P. C. et al.* // *Onc. Med.* — 2006. — Vol. 556. — P. 162–72.
30. *Coleman C. N., Blakely W. F., Fire I. R. et al.* // *Radiat. Res.* — 2003. — Vol. 159. — P. 812–834.
31. *Васин М. В.* Средства профилактики и лечения лучевых поражений / М. В. Васин. — М. : РМАПО, 2006. — 340 с.
32. *Lei J., Zhou C., Hu H. et al.* // *J. Cell Biochem.* — 2012. — Vol. 113, N 8. — P. 2633–2642.
33. *Thotala D., Chetyrkin S., Hudson B. et al.* // *Free Radic. Biol. Med.* — 2009. — Vol. 47, N 6. — P. 779–785.
34. *Wang Y., Meng A., Lang H. et al.* // *Cancer Res.* — 2004. — Vol. 64. — P. 6240–6246.
35. *Crescenti E., Croci M., Medina V. et al.* // *J. Radiat. Res.* — 2009. — Vol. 50, N 6. — P. 537–544.
36. *Гребенюк А. Н., Быков В. Н., Мясников В. А. и др.* // *Радиац. биология. Радиоэкология.* — 2012. — Т. 52, № 2. — С. 175–177.
37. *Лебедев В. Г., Мороз Б. Б., Дешевой Ю. Б. и др.* // *Радиац. биология. Радиоэкология.* — 2002. — Т. 42, № 1. — С. 60–64.
38. *Рождественский Л. М., Дешевой Ю. Б., Лебедев В. Г., Нестерова Т. А.* // *Радиац. биология. Радиоэкология.* — 2002. — Т. 42, № 1. — С. 65–69.
39. *Isenberg J. S. et al.* // *Am. J. Pathol.* — 2008. — Vol. 173. — P. 1100–1112.
40. *Bertho J. M., Frick J., Prat M. et al.* // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2005. — Vol. 63. — P. 911–920.
41. *Krivokrysenko V. I., Shakhov A. N., Singh V. K. et al.* // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2012. — Vol. 343. — P. 497–508.
42. *Singh V. K., Fatanmi O. O., Singh P. K. et al.* // *Cytokine.* — 2012. — Vol. 58. — P. 406–414.
43. *Herodin F., Bourin P., Mayol J. F. et al.* // *Blood.* — 2003. — Vol. 101, N 7. — P. 2609–2616.
44. *Асадуллина Н. Р.* Радиозащитные свойства ряда пуриновых соединений : автореф. дис. ... канд. биол. наук / Н. Р. Асадуллина. — М., 2012. — 26 с.
45. *Цыб А. Ф., Будагов Р. С.* // *Ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС. Состояние здоровья. Библиотека журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность».* — М. : ИзДАТ, 1995. — С. 144–147.
46. *Магира В. Ф.* Клинико-экспериментальное обоснование раннего комплексного применения антиоксидантов при радиационных воздействиях на организм : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. Ф. Магира. — СПб., 2002. — 26 с.
47. *Кожокару А. Ф., Юров С. С.* // *Успехи соврем. естествознания.* — 2011. — № 1 — С. 11–16.
48. *Тарумов Р. А., Башарин В. А., Гребенюк А. Н.* // *Рентгенология и радиология.* — 2012. — Т. 13. — С. 682–700.
49. *Jagetia G. C.* // *J. Clin. Biochem. Nutr.* — 2007. — Vol. 40, N 1. — P. 74–81.
50. *Бондарук О. С., Москалец О. Ш.* // *Журн. АМН України.* — 2003. — Т. 9, № 2. — С. 262–277.
51. *Kouvaris J. R., Kouloulis V. E., Vlahos L. J.* // *The Oncologist.* — 2007. — Vol. 12. — P. 738–747.
52. *Wasserman T. N., Brizel D. M.* // *Oncology.* — 2001. — Vol. 15, N 10. — P. 1349–1354.
53. *Copp R. R., Peebles D. D., Fahl W. E.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2011. — Vol. 21, N 24. — P. 7426–7430.
54. *Kuna P., Dostál M., Neruda O. et al.* // *Acta Medica.* — 2004. — Vol. 47, N 1. — P. 19–23.
55. *Cakmak G., Zorlu F., Severcan M., Severcan F.* // *Anal. Chem.* — 2011. — Vol. 83, N 7. — P. 2438–2444.
56. *Cakmak G., Miller L.M., Zorlu F., Severcan F.* // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2012. — Vol. 520, N 2. — P. 67–73.
57. *Pamujula S., Kishore V., Rider B. et al.* // *Int. J. Radiat. Biol.* — 2008. — Vol. 84, N 11. — P. 900–908.
58. *Rebecca J. Ormsby, Mark D. Lawrence, Bendjamin J. Blath et al.* // *Cell. Biol. Toxicol.* — 2014. — Vol. 30. — P. 55–66.
59. *Richard M.-J., Hainaut P.* // *Biochem. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 65. — P. 1129–1137.
60. *Ramdas J., Warriar R. P., Scher C., Larussa V.* // *Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2003. — Vol. 25, N 1. — P. 19–26.
61. *Pluquet O., North S., Bhoumik A. et al.* // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278, N 14. — P. 11879–11887.
62. *Dziegielewski J., Baulch J. E., Goetz W. et al.* // *Radic. Biol. Med.* — 2008. — Vol. 45, N 12. — P. 1674–1681.
63. *North S., El-Ghissassi F., Pluquet O. et al.* // *Oncogene.* — 2000. — Vol. 19, N 9. — P. 1206–1214.
64. *Vasin M. V., Antipov V. V., Komarova S. N. et al.* // *Radiats. Biol. Radioecol.* — 2011. — Vol. 51, N 2. — P. 243–246.
65. *Whitnall M. H., Villa V., Seed T. M. et al.* // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* — 2005. — Vol. 27. — P. 15–32.
66. *Stickney D. R., Dowding C., Authier S. et al.* // *Int. Immunopharmacol.* — 2007. — Vol. 7. — P. 500–505.
67. *Singh V. K., Shafran R. L., Inal C. E. et al.* // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* — 2005. — Vol. 27. — P. 521–534.
68. *Grace M. B., Singh V. K., Rhee J. G. et al.* // *J. Radiat. Res.* — 2012. — Vol. 53. — P. 840–853.
69. *Xiao M., Inal C. E., Parekh V. I. et al.* // *Mol. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 72. — P. 370–379.
70. *Kulkarni S., Ghosh S. P., Satyamitra M. et al.* // *Radiat. Res.* — 2010. — Vol. 173. — P. 738–747.
71. *Kulkarni S. S., Cary L. H., Gambles K. et al.* // *Int. Immunopharmacol.* — 2012. — Vol. 14. — P. 495–503.
72. *Kulkarni S., Singh P. K., Ghosh S. et al.* [Electronic resours]. — Mode of acces: <http://doi:10.1016/j.cyto.2013.03.009>, Epub ahead of print
73. *Ray S., Kulkarni S. S., Chakraborty K. et al.* // *Int. Immunopharmacol.* — 2013. — Vol. 15. — P. 557–564.
74. *Vijay K. Singh, Lindsay A. Beattie, Thomas M. Seed* // *J. Radiat. Res.* — 2013. — Vol. 54, № 5. — P. 215–221.
75. *Finch P. W., Rubin J. S.* // *Adv. Cancer Res.* — 2004. — Vol. 91. — P. 99–106.
76. *Lombaert I. M., Brunsting J. F., Wierenga P. K. et al.* // *Stem. Cells.* — 2008. — Vol. 26. — P. 2595–2601.
77. *Xu W., Shen X., Yang F. et al.* // *J. Radiat. Res.* — 2012. — Vol. 53, N 3. — P. 353–360.
78. *Chatterjee A.* // *Nutrients.* — 2013. — Vol. 5, № 2. — P. 525–542.
79. *Kunwar A., Adhikary B., Jayakumar S. et al.* // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 264, N 2. — P. 202–211.
80. *Bhatia A. L., Gaur A., Sharma A.* // *Nucl. Techn. Rad. Protect.* — 2007. — Vol. 22, N 1. — P. 34–39.
81. *Okunieff P., Swarts S., Keng P. et al.* // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2008. — Vol. 614. — P. 165–178.

82. Weiss J. F., Landauer M. R. // *Toxicology*. — 2003. — Vol. 189, N 1/2. — P. 1–20.
83. Moulder J. E., Cohen E. P. // *Semin. Radiat. Oncol.* — 2007. — Vol. 17. — P. 141–148.
84. Hensley M. L., Hagerty K. L., Kewalramani T. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 127–145.
85. Mell L. K., Movsas B. // *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* — 2008. — Vol. 4, N 10. — P. 1341–1350.
86. Topkan E., Tufan H., Yavuz A. A. et al. // *Int. J. Radiat. Biol.* — 2008. — Vol. 84. — P. 796–802.
87. Feng M., David E. Smith, Daniel P. Normolle et al. // *Br. J. Radiol.* — 2012. — Vol. 85, N 1019. — P. e1093–e1103.
88. Kouloulis V. E., Kouvaris J. R., Kokakis J. D. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2004. — Vol. 59. — P. 1148–1156.
89. Anne P. R., Machtay M., Rosenthal D.L. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2007. — Vol. 67. — P. 445–452.
90. Гребенюк А. Н., Легеца В. И., Назаров В. Б., Тимошевский А. А. Медицинские средства профилактики и терапии радиационных поражений : учеб. пособие. — СПб. : ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2011. — 92 с.
91. Spielberger R., Stiff P., Bensinger W. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351. — P. 2590–2598.
92. Brizel D. M., Murphy B. A., Rosenthal D. I. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26. — P. 2489–2496.
93. Saleha B. Vuyyuri, Daniel A. Hamstra, Divya Khanna et al. // *Clinical. Cancer. Research.* — 2008. — Vol. 14, N 7. — P. 2161–2170.

Стаття надійшла до редакції 17.07.2014.

Н. Е. УЗЛЕНКОВА

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

#### **РАДИОПРОТЕКТОРЫ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**

В обзоре приведены данные из истории открытия и изучения радиопротекторов и проанализированы современные подходы к классификации средств радиационной защиты. Рассматриваются механизмы реализации радиозащитного действия «классических» радиопротекторов, радиопротекторов II типа и радиомодификаторов. Обосновано, что современные концепции радиационной защиты основываются на принципиально различных «точках приложения» групп радиопротекторов и зависят от стадии радиационного поражения. Обговариваются вопросы о перспективах применения радиопротекторов в клинической практике.

**Ключевые слова:** облучение, радиационное поражение, радиопротекторы, радиомодификаторы.

N. E. UZLENKOVA

SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy for Medical Sciences», Kharkov

#### **RADIOPROTECTORS: MODERN STATE OF PROBLEM**

In a review, the history of openings and studies of radioprotectors and the modern going of classification of the radioprotection drugs are resulted. There are examined the mechanisms of realization of radioprotective action of «classic» radioprotectors, radioprotectors II type and radiomodifiers. It is grounded, that modern conceptions of radioprotection are based on the on principle different «points of application» of groups of radioprotectors and depend on the stage of radiation injury. There are discussed the prospects of application of radioprotectors in clinical practice.

**Keywords:** irradiation, radiation injury, radioprotectors, radiomodifiers.