

МОДИФИКАЦИЯ РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ

УДК 615.28:539.1.047:616-006.66:57.085.23

**КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СРЕДСТВ В АСПЕКТЕ
ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО СИГНАЛА И СОПРЯЖЕННОСТИ
СО СТАДИЕЙ РАЗВИТИЯ ЛУЧЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ**

© 2017 г. Л. М. Рождественский

*Федеральный медико-биологический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия
e-mail: lemrod@mail.ru*

Поступила в редакцию 13.09.2016 г.

Существующие многочисленные классификации противолучевых средств (ПЛС) построены на базе их противолучевых эффектов интегрированного или частного (различные патологические проявления) характера. Предлагаемая классификация ПЛС построена на базе их фармакологических эффектов, сопряженных со стадией развития лучевого поражения на модели мышей и трактуемых как сигнальные цепочки с акцентом на рецепцию фармакологического сигнала ПЛС структурами организма (бинарная классификация). На основе данных литературы о механизмах действия и сигнальных цепочках ПЛС указаны обоснованные или предполагаемые индикаторы/маркеры противолучевой эффективности ПЛС, позволяющие провести 2-ю стадию клинических испытаний без лучевого воздействия. По сопряженности действия ПЛС со стадиями развития лучевого поражения выделены две большие группы ПЛС: оксидомодуляторы и цитомодуляторы, по которым распределены прежние исторически сложившиеся группы ПЛС или отдельные ПЛС.

Ключевые слова: противолучевые средства, классификация, фармакологический сигнал, рецепция сигнала, индикаторы эффективности противолучевых средств

DOI: 10.7868/S0869803117020126

Любая совокупность объектов изучения нуждается в некотором упорядочивании, т.е. в классификации. Знакомство с примерами классификаций из разных областей знания приводит к заключению о принципиальных различиях в подходах к их построению в зависимости от специфики классифицируемых объектов. Ограничимся областью естественных наук и медицины, на стыке которых можно с известными упрощениями расположить радиобиологию, а в последней выделим радиобиологию противолучевых средств.

Идеалом предстает, конечно, Периодическая система Д.И. Менделеева. Взяв за основу всего лишь один классифицирующий признак – атомную массу, но и учитывая определенные физико-химические свойства классифицируемых элементов, автор сумел построить матрицу неслучайного распределения в ней химических элементов, имеющую предсказательную эффективность и даже возможность развития и совершенствования на базе последующих открытий в области микромира. Точно так же глубокую генетическую основу обрели со временем классификации растительного и животного миров, развившиеся из первоначальных классификаций Линнея и Кювье, основанных на натуралистических наблюдениях и описаниях.

Иной характер имеет классификация многочисленных лечебных средств. Она создавалась на основе эмпирического опыта лечения и профилактики многочисленных недугов человека, т.е. исходила из результатов взаимодействия вещества и больного (или имеющего большой риск заболеть) организма. Существует, например, Энциклопедия лекарств, включающая в себя Классификацию фармакологических групп с последующим подразделением каждой из них на подгруппы, в которой используются разные классифицирующие признаки: тропность к определенным системам, органам и более мелким структурам, получаемые эффекты, механизмы действия и даже химическая структура. Ясно, что использование таких разных классифицирующих признаков позволяет получить лишь структуризацию огромного числа лекарственных средств по группам и их привязку к определенным нозологическим формам заболеваний.

Классификация противолучевых средств (ПЛС) должна занимать особое положение в указанном ряду, так как по ряду причин она тяготеет к обоим типам классификаций. В случае ПЛС важным обстоятельством, отличающим их от большинства общемедицинских средств, оказывается моноэтиологичность лучевых поражений. В разработке

Таблица 1. Классификация ПЛС В.И. Легезы и В.Г. Владимирова [1]

В.И. Легеза, В.Г. Владимирова, 1998	Группы (1-й уровень) Подгруппы (2-й уровень)	Радиопротекторы	Стимуляторы радиорезистентности	
			от поражающих доз	от субклинических доз
	Подгруппы (3-й уровень)	Миело-, энтеро-, церебропротекторы	Иммуномодуляторы Гормоны (эстроген) Нуклеиновые кислоты и их компоненты	Антиоксиданты Адаптогены Витамины
Вещества	Индралин Мексамин Меркамин Цистамин Гаммафос тиазол	Липополисахариды БЦЖ Гепарин Цитокины, Диэтилстильбэстрол Дезоксинат (Na-ДНК) Рибоксин	Тетрафолевит Амитетравит Элеутерококк Женьшень Бета-каротин МИГИ-К Меланин	

их патогенеза вначале доминировал физико-химический подход с детальным изучением начальных процессов. Первые противолучевые средства появлялись на базе превалирующих представлений о свободных радикалах, цепных окислительных процессах и разного рода перекисных соединениях, успешно моделируемых *in vitro*. Это наложило

свой отпечаток и на подходы к поиску эффективных противолучевых препаратов и на построение их классификаций с выделением главного предмета поиска в виде радиопротектора.

К настоящему периоду развития радиобиологии накопилось весьма значительное число классификаций ПЛС. Посмотрим, как построены су-

Таблица 2. Классификация ПЛС М.В. Васина [2, 3]

М.В. Васин, 2000, 2013	Группы (1-й уровень)	Радиопротекторы (РП)	Средства: ускоряющие репарацию, пролонгированного действия (Радиомитигаторы)	Средства: повышающие резистентность, биологической защиты (Радиомодуляторы)
	Подгруппы (2-й уровень)	Серосодержащие Биологически и фармакологически активные амины	Эстрогены и их синтетические аналоги. Средства ранней терапии (полисахариды, цитокины, ДНК)	Адаптогены Антиоксиданты Нуклеотиды Витамины Пищевые добавки
	Вещества	Меркамин АЭТ Цистамин Этиол Тиазолины Индолил-, арил-, имидазол-алкиламины Мексамин Индралин Газовые гипоксиические смеси	Эстрогены, Диэтилстильбэстрол, Индометофен, Липополисахариды, Брюшнотифозная вакцина, Дезоксинат, Вакцина протейная, Продигиозан. Интерлейкин-1, ТНФ, ГМ-КСФ, Интерфероны	Рибоксин Метилурацил Амитетравит Тетрафолевит, МИГИ-К Лимонтар Женьшень Элеутерококк

Таблица 3. Классификация ПЛС М.И. Кукуракиса [4]

Группы	Протектанты								
	против всех типов радиационных эффектов			против клеточного опустошения		против активации реактивных генов		против стохастических эффектов	против эффекта свидетеля
Подгруппы	Блокаторы потребления O ₂	Перехватчики свободных радикалов, эндо- и экзогенные	Усилители репарации ДНК	Модуляторы путей гибели	Факторы роста	Блокаторы радиационного воспаления/хемотаксиса	Блокаторы ауто-, паракринных путей проведения сигнала	Анти-мутагенные охранители стабильности генома	Ингибиторы синтазы NO, протеинкиназы С Блокатор MIF
Вещества	Серотонин Амиофостин. Хлорид Со. Клиоквинол	MnSOD Глутатион Амиофостин. N-ацетилцистеин Темпол	Тиоловая форма амиофостина Оксогуанин – ДНК гликозилаза	Пифитрин α Vcl-2 NF-kB Флагеллин/ CBLB 502	ЭПО Г-КСФ ТПО КГФ Велафермин	ИЛ-10 Декавил ИЛ-1P антагонист	Ингибиторы VEGF тирозинкиназы. Ингибиторы SMAD, TGFβ, PDGF	Амиофостин	Cu/Zn SOD. Ингибитор синтазы NO L-NAME

существующие классификации ПЛС. При этом к ПЛС отнесены средства, которые используются до облучения или в самые ранние сроки (обычно в течение 1-х сут) после радиационного воздействия с целью снижения, в конечном итоге, негативных последствий постлучевых процессов. Лечебные средства, составляющие основной корпус препаратов так называемой поддерживающей терапии, здесь не рассматриваются, так как они относятся к общемедицинским средствам (антибиотики, противогрибковые и противовирусные препараты, тромбоцитарная масса). Исключение сделано только для линейспецифических цитокинов, в частности для Г-КСФ. Хотя он, как и все средства поддерживающей терапии, рассчитан на курсовое применение, но начинать его введение рекомендуется практически сразу после облучения.

ПРИМЕРЫ СУЩЕСТВУЮЩИХ КЛАССИФИКАЦИЙ ПЛС

В отечественной радиобиологии наиболее распространены классификации ПЛС В.И. Легезы и В.Г. Владимирова (назовем ее условно классификацией № 1 – Кл-1) и М.В. Васина (классификация № 2 – Кл-2) [1–3]. Материалы указанных авторов представлены в компактном табличном виде для более наглядного отражения лежащих в основе этих классификаций принципов (табл. 1, 2).

Представленные в табл. 1 и 2 классификации профилактических ПЛС весьма близки по своей структуре и распределению конкретных ПЛС по группам и подгруппам. Наиболее важный первый уровень в обеих классификациях исходит, прежде всего, из принципа эффективности, выделяя группу радиопротекторов (РП) и представляя остальные ПЛС (назовем их условно радиомодификаторами (РМ)) в виде двух подгрупп на основании очевидных различий в эффективности, либо

Таблица 4. Классификация модификаторов лучевых реакций тканей МКРЗ (Публикация 118)

Антиоксиданты	Тиолы (акцепторы радикалов)	Ингибиторы апоптоза	Противовоспалительные средства	Модуляция ренин-ангиотензивной системы	Факторы роста цитокины	Модификаторы реакций эндотелиальных клеток
Антиоксидантные ферменты Естественные АО Циклические нитроксиды	Тиоловые соединения	Акцепторы радикалов Антиоксиданты Цитокины Факторы роста Ингибиторы каспаз	Глюкокортикостероиды Нестероидные противовоспалительные препараты. Ограничение поступления ненасыщенных жирных кислот	Ингибиторы АПФ Антагонисты рецептора АП. Ингибиторы ангиотензина II	Гемопоэтические и негемопоэтические факторы роста. Цитокины	Антикоагулянты. Ингибиторы гидроксиметилглутарил-коэнзим А-редуктазы
MnSOD CuZnSOD Мелатонин Витамин E TEMPO	Амифостин		Аспирин Гамма-линолевая кислота Простагландин E	Каптоприл	Г-КСФ М-КСФ	Статины

постулируемых различий в механизмах действия (это выглядит менее убедительно из-за использования в качестве классифицирующих признаков слишком общих понятий повышения радиорезистентности или усиления репарации, не конкретизируемых каким-либо маркером, связанным с оценкой противолучевого эффекта).

Дальнейшая дифференциация ПЛС осуществляется на основе различных исторически сложившихся классифицирующих признаков, относящихся часто к разным категориям. Это или химическая структура (меркаптоалкиламины, индолилалкиламины, тиазолидины и т.д.), что особенно характерно для РП, или фармакологические свойства (иммуномодуляторы, адаптогены), что более распространено для РМ, или физиологические функции (эстрогены, андрогены). Классификация на таких основаниях “служит” в большей степени формальной организации большого массива ПЛС (для удобства ознакомления, представления, для ком-

пактности данного множества), но также для ориентирования в направлениях возможного практического использования ПЛС. Однако какие-либо свойства самих препаратов, наделяющие их противолучевыми свойствами, не находят отражения в данных классификациях.

Обратимся теперь к другим более поздним классификациям ПЛС. Одна из них была представлена в работе М.И. Koukourakis (2012 г.), а другая вошла в коллективный труд, выпущенный в свет в том же году под эгидой МКРЗ [4, 5]. Обозначим эти классификации аналогично предыдущим двум как Кл-3 и Кл-4 (табл. 3, 4). Эти классификации также представлены в более компактной табличной форме.

Фактически, Кл-3 построена по принципу классификаций лечебных средств, когда для различных патологических процессов подбирается свой набор препаратов. При этом в классификации М.И. Кукуракиса часть выделенных рубрик

перекрывает друг друга, а все они перекрываются группой “против всех типов радиационных эффектов”. Можно отметить, что помимо ситуаций острого интенсивного радиационного воздействия, которые лежали в основе Кл-1 и Кл-2, автор уделяет большое внимание ситуациям фракционированного многократного облучения, имеющим место в практике лучевой терапии. К первой группе ситуаций относятся ПЛС “против всех типов эффектов” и “против клеточного опустошения”, ко второй – “против активации реактивных генов”. Две последние группы относятся к обоим типам ситуаций.

Это уже в сущности не классификация ПЛС по каким-то присущим им свойствам, а их распределение по противодействию определенным патологическим синдромам. При этом автор использует произвольно выбранные градации патологии, явно несоразмерные по значимости и даже обоснованности. Есть среди них такие основополагающие для радиационной патологии явления как массовая клеточная гибель и стохастические эффекты. Есть более локальные проявления в виде приводящей к фиброзированию тканей активации генов провоспалительных цитокинов, или эффекта свидетеля, имеющего скорее характер интерпретации, чем конкретного показателя.

Классификация ПЛС, предложенная в Публикации 118 МКРЗ (Кл-4), представляет собой комбинацию из предложенной ранее схемы разделения ПЛС на три группы (профилактические, паллиативные и терапевтические) и собственного последующего выделения семи групп, основанных на разных классифицирующих признаках. Разнообразие этих признаков, лишенных какой-то связующей основы, а исходящих лишь из исторически сложившихся наименований разных групп, превращает Кл-4 в “инвентаризацию” фармакологических соединений, обладающих противолучевыми свойствами или просто используемых при лучевой терапии различных типов опухолей. Хотя авторы объявляют механизмы действия как основу предлагаемого ими разделения ПЛС на группы, это не создает предпосылку для созданий более строгой классификации ПЛС, основанной на свойствах самих препаратов, а не на выраженности их противолучевых эффектов.

Появившаяся недавно обобщающая работа по радиозащитным веществам не столько претендует на их классификацию, сколько описывает разные исторически сложившиеся и вновь выделенные группы с позиций их эффективности и механизмов действия [6]. Представленная информация безусловно полезна, но не дает возможности систематизации приведенных групп на основе какого-то обоснованного подхода.

Итак, знакомство с распространенными в настоящее время способами группирования/клас-

сификации ПЛС выявляет использование в качестве основных классифицирующих признаков эффективность или направленность на ослабление наиболее значимых проявлений лучевого поражения, которые выделяют авторы. Это придает им больше прикладной характер, направленность на практическое использование, а не на выявление ведущего свойства, придающего каждому из ПЛС противолучевую эффективность.

ПРИНЦИПЫ И ДОПУЩЕНИЯ, ПРИНЯТЫЕ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ КЛАССИФИКАЦИИ ПЛС В ДАННОЙ РАБОТЕ

В настоящей работе сделана попытка построения классификации уже выявленных противолучевых средств с акцентом на присущие им свойства по формированию в организме фармакологических эффектов противолучевой направленности. Кроме того, предлагаемая классификация призвана учесть в качестве важнейшего классифицирующего признака стадийность развития лучевого поражения.

По первой позиции приняты следующие принципиальные положения.

1. Любое противолучевое средство, как правило, является фармакологическим агентом, осуществляющим свое действие не путем непосредственного участия в радиобиологическом процессе, а путем передачи сигнала через взаимодействие с различными клеточными структурами или веществами.

2. В качестве исключений из правила для ряда веществ, работающих только при больших концентрациях, нельзя не рассматривать возможность непосредственного взаимодействия с активными продуктами радиолитиза без участия фармакологического сигнала или в комбинации с последним.

3. Противолучевой фармакологический сигнал рассматривается в аспектах разработанных представлений о внутриклеточных сигнальных цепочках, включающих рецепцию, трансдукцию сигнала, транскрипционные факторы и эффекторные молекулы/факторы [7]. Последние формируют состояние повышенной радиорезистентности (или “позитивного” развития постлучевых процессов). Из представителей такой сигнальной цепочки может быть отобран индикатор/маркер повышенной радиорезистентности/противолучевой эффективности для группы ПЛС или отдельного препарата.

По второй позиции очевидно, что рассматриваемые ПЛС (профилактического и раннего лечебного применения) связаны с двумя начальными стадиями развития лучевого поражения. Первая, радиационно-химическая стадия передачи энергии биологически важным макромолекулам (главным образом, ДНК), протекает почти мгновенно и реализуется в образовании радикалов ДНК

Таблица 5. Распределение ПЛС среди различных групп органических соединений

<u>Аминокислоты</u> (их производные)		<u>Олигопептиды</u>		<u>Полипептиды (кДа)</u>		
алифатические (меркаптоалкиламины)	циклические амины			ростовые	цитокины	чужеродные
МЭА (150) АЭТ (200) Цистамин (180) Амифостин (214)	Серотонин (189) Мексамин (226) Индралин (200) Нафтизин (273)	Глутатион (307)		Г-КСФ	Беталейкин Тромбопоэтин	Флагеллин (CBLB502)
<u>Жирные кислоты</u>		<u>Стероиды</u>		<u>Сложные липиды</u> (липополисахариды)		
		андрогены	эстрогены			
Эйкозаноиды Простагландины		5-АЕД (290)	Эстрадиол (272)	Продигиозан (кДа)		
<u>Моносахариды</u>		<u>Олигосахариды</u>		<u>Полисахариды (кДа)</u>		
				глюканы		гликаны
		–		Хитозан Транслам		Хондроитинсульфат Гепарин
<u>Нуклеозиды</u>		<u>Нуклеотиды</u>		<u>Полинуклеотиды (кДа)</u>		
Рибоксин (268)		Инозинмонофосфат (348)		Дезоксинат (деградированная ДНК)		

Примечание. Жирным шрифтом выделены ПЛС, наиболее эффективные в опытах на мышах. В скобках – мол. масса.

с последующей их также очень быстрой трансформацией либо в нативное состояние (химическое восстановление за счет присоединения водорода), либо в окисленную форму (взаимодействие с активными формами кислорода – АФК и азота – АФА) в соотношении, зависящем от дозы облучения. Вторая стадия, клеточная, длится намного дольше (часы) и заключается в конкуренции процессов развития повреждения и его ингибирования системой репарации с итогом в клеточное восстановление или гибель [8]. Дальнейшее развитие лучевого поражения имеет в значительной мере predetermined характер реализации возникших молекулярных и клеточных повреждений путем клеточного опустошения радио-

чувствительных тканей, развития инфекционных и геморрагических осложнений, но и начала регенерационных процессов на базе непораженных или восстановившихся клеток.

Описанная картина развития лучевого поражения уже предопределяет разделение ПЛС на крупные группы с принципиально разными свойствами. Дальнейшие задачи сводятся к обоснованному распределению исторически сложившихся групп ПЛС среди двух основных, связанных с развитием начальных стадий радиационного поражения, с их дальнейшей дифференциацией на базе фармакологических сигнальных цепочек до конечных мелких групп или отдельных препаратов (целесообразных единиц классификации). Особняком стоит

только еще предполагаемая группа средств профилактики отдаленных последствий в силу слабой изученности механизмов формирования таких последствий и их возможных модификаторов.

Из принятых для разработки классификации положений следует, что любое ПЛС должно рассматриваться с позиций генерируемого им сигнала. Следовательно, в первую очередь речь должна идти о рецепции этого сигнала. Поэтому основополагающее значение имеет первичное взаимодействие противолучевого средства с тем или иным веществом или структурой клетки, включающее последующую сигнальную цепочку. Именно в этом взаимодействии, в его селективности, проявляются те присущие данному веществу качества, которые делают его противолучевым средством. Однако не менее важно выявление всей цепочки сигнала, что дает возможность выбора индикатора/маркера противолучевой эффективности исследуемого ПЛС.

АНАЛИЗ ПЛС В АСПЕКТЕ ИХ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ ПО РАЗНЫМ КЛАССИФИЦИРУЮЩИМ ПРИЗНАКАМ

*Связь ПЛС с различными группами
органических соединений*

Ниже представлено распределение наиболее эффективных ПЛС среди разных классов органических соединений (табл. 5).

Распределение эффективных ПЛС по различным группам принятой классификации органических соединений показывает их наличие практически во всех группах, но преимущественную представленность — в ряду веществ белковой природы (начиная с производных протеиногенных аминокислот) и среди высокомолекулярных соединений полипептидной и полисахаридной структуры. Это может указывать на связь противолучевых свойств как с присущей белкам регуляторной функцией, так и с ожидаемой теснотой высокомолекулярных веществ к системе иммунитета. Отмеченные обстоятельства подкрепляют постулат о ведущем значении фармакологического эффекта в реализации противолучевого действия. В то же время очевидно, что принцип химической структуры вряд ли может лечь в основу искомой классификации индивидуальных препаратов, позволяющей прогнозировать их противолучевые свойства.

*Распределение различных ПЛС в системе
координат “доза ПЛС — срок эффективного
применения относительно лучевого воздействия”*

Чтобы увеличить число индивидуальных параметров, характеризующих действие различных препаратов, было решено использовать такие показате-

тели как сроки эффективного применения препаратов по отношению к облучению и их дозы, максимально эффективные или близкие к ним. На рис. 1 и 2 в координатах “доза препарата — срок эффективного применения” эти показатели представлены в сопряженном виде для основных препаратов из эмпирически выделенных групп ПЛС на протяжении всей истории их изучения. Последняя оговорка довольно существенна, так как значительное число рассмотренных препаратов представляет интерес не столько с практической, сколько с теоретической точки зрения. Важно также подчеркнуть, что приводимые на рис. 1 показатели, получены в опытах только на мышах. Необходимость такого ограничения диктовалась преобладающим использованием указанного объекта в экспериментальных исследованиях ПЛС. В то же время хорошо известно несовпадение результатов оценки противолучевой эффективности разных групп препаратов в опытах на грызунах и крупных животных, естественно, с учетом нежелательных побочных эффектов. Наиболее разительный пример связан с сопоставлением эффективности аминотиолов и полипептидов. Первые более эффективны на мышах, вторые — на собаках и обезьянах. Этот вопрос в данной статье не рассматривается.

Представленные на рис. 1 данные свидетельствуют об определенных закономерностях расположения различных групп ПЛС в системе выбранных координат. Видно, что ПЛС группируются в отдельные кластеры, Однако нельзя не заметить, что сами эти кластеры четко разделяются на две крупные группы по критерию эффективных сроков введения препаратов.

В одну группу попадают аминотиолы и биогенные амины. Они, несмотря на существенную разницу в эффективных дозах, тем не менее, по характеру применения (только профилактическое за короткий срок до начала кратковременного облучения) относятся к одной группе — радиопротекторов, которые реализуют свое действие в почти мгновенную радиационно-химическую стадию развития лучевого поражения.

Во вторую крупную группу попадают полипептиды, полисахариды, полинуклеотид ДНК. Для этой группы самым характерным и объединяющим ее признаком является то, что препараты оказывают противолучевое действие при введении как до облучения, притом за более или менее длительный период времени, так и после него. Действие препаратов этой группы реализуется во вторую стадию развития радиационного поражения, которая заключается в конкуренции процессов поражения и восстановления на субклеточно-клеточном уровне (прежде всего в системе иммуногемопозеза) и протекает в течение первых 24 ч после облучения. Последнее обстоя-

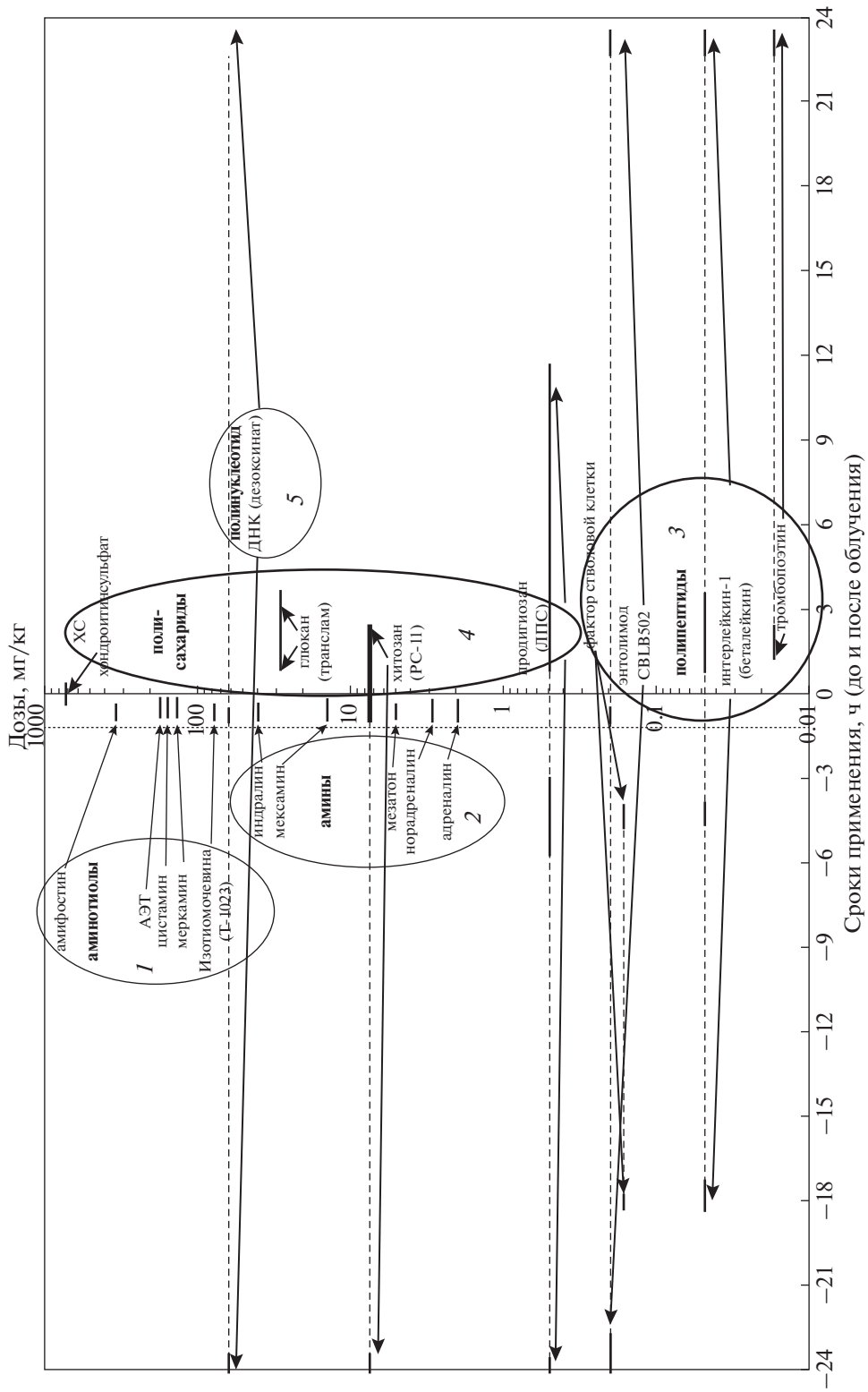


Рис. 1. Распределение разных ПЛС в координатах "сроки применения – доза препарата": 1 – группа аминоктиолов; 2 – группа биогенных аминов; 3 – группа полипептидов; 4 – группа полисахаридов; 5 – полинуклеотид.

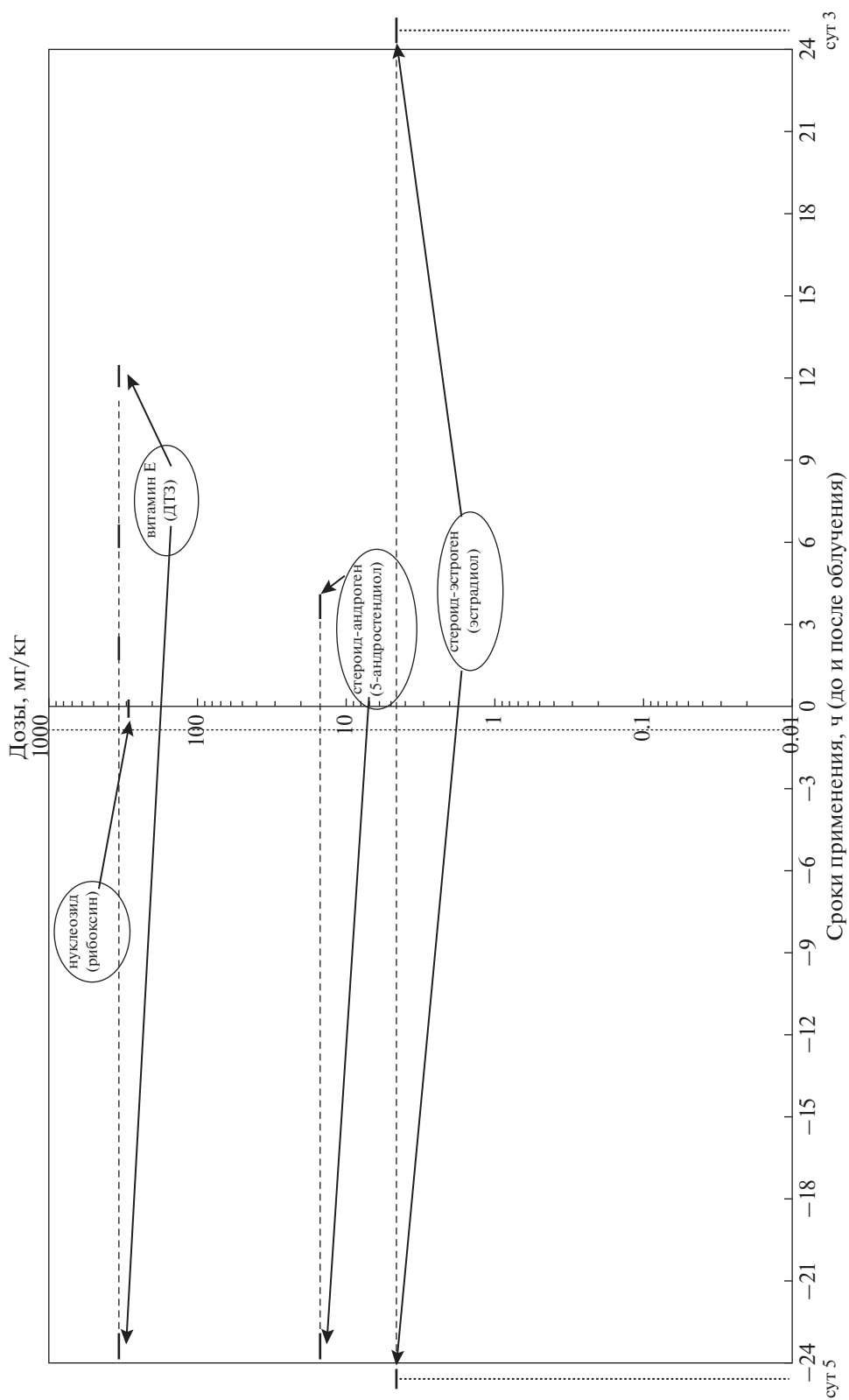


Рис. 2. Распределение рибоксина, витамина Е, 5-андростендиола и эстрадиола в координатах “сроки применения – доза препарата”.

тельство и дает возможность препаратам этой группы вмешаться в указанный процесс конкуренции при введении не только до, но и после облучения.

На рис. 2 представлены данные о соотношении эффективных доз и сроков применения для таких препаратов как нуклеозид рибоксин, стероид 5-андростендиол (5-АЕД), изоформа витамина Е (дельта токотриенол – ДТЗ). Выделение этих препаратов связано с противоречивостью данных об их позиционировании по отношению к двум основным группам ПЛС – радиопротекторам и радиомодификаторам. Судя по распределению этих препаратов в координатах рис. 2, рибоксин должен быть отнесен к группе радиопротекторов, а 5-АЕД и ДТЗ – к группе радиомодификаторов. Однако такое заключение вступает в некоторое противоречие с данными, касающимися механизма их действия, о чем будет сказано ниже.

Данные, представленные в данном разделе, позволяют конкретизировать сопряженность исторически сложившихся групп ПЛС с двумя определяющими стадиями развития радиобиологического процесса. Далее идет рассмотрение вопроса рецепции фармакологического сигнала и формирования сигнальной цепочки у ПЛС этих групп.

Характер рецепции фармакологического сигнала и механизмы действия у разных групп ПЛС

Группы аминокислот и биогенных аминов. Общим для этих двух исторически сложившихся групп ПЛС является реализация защитного действия на радиационно-химической стадии развития радиационного поражения за счет ослабления окислительного действия ионизирующего излучения путем либо повышения концентрации восстановителей (аминокислоты), либо снижения концентрации основного окислителя – кислорода (биогенные амины). Чтобы подчеркнуть важность фармакологического эффекта в рамках представляемой классификации, предлагается изменить наименование всей группы с “радиопротекторы” на “оксидомодуляторы”.

Помимо различий в механизме антиоксидантного по существу действия между рассматриваемыми группами веществ имеются различия в характере рецепции передаваемого ими фармакологического сигнала.

Рецепция такого сигнала для аминокислот начинается с их взаимодействия со смешанными тиол-белковыми дисульфидами с последующим повышением концентрации основного эндогенного восстановителя – глутатиона [9–11]. Для дальнейшей реализации радиозащитного действия глутатиона предпочтительной представляется гипотеза донирования водорода ра-

дикалу ДНК в конкуренции с кислородом, а не гипотеза о перехвате радикалов воды. Поэтому всю группу предлагается именовать редуцентами. Индикатором радиозащитной эффективности аминокислот в организме был предложен показатель сдвига ОВП (ΔОВП) в сторону восстановителей [12].

Ряд аминов (индоллилалкиламины, катехоламины, имидазолины) действует через систему специализированных рецепторов – серотониновых, адрено-, гистамино- и других рецепторов, передающих вазоактивные сигналы [13]. При введении указанных выше аминов (назовем их гипоксантами) в радиочувствительных тканях может развиваться достаточно выраженная для реализации радиозащитного эффекта циркуляторная гипоксия [14, 15]. Однако этим роль указанных рецепторов не ограничивается. Помимо стенок сосудов они присутствуют и на мембранах клеток, передавая сигнал на повышение радиорезистентности непосредственно клетке, но конечный механизм реализации этого сигнала недостаточно ясен (есть предположение, что он заключается в интенсификации клеточного дыхания и углублении таким образом гипоксии [16]). Количественным индикатором радиозащитной эффективности гипоксанта в организме может служить показатель снижения напряжения свободного кислорода (ΔpO_2), притом с высокой степенью специфичности и чувствительности [15]. Хотя гипоксанта тоже снижают ОВП, как и редуценты, но существенно в меньшей степени, так что для каждой из этих групп существует свой специфичный индикатор повышения радиорезистентности.

Рецепция сигнала для биогенных аминокислот-гипоксанта представляет, конечно, более экономный способ передачи фармакологического сигнала, вследствие чего их эффективные дозы на порядок–два меньше эффективных доз аминокислот-редуцентов. Первым исследователем, отметившим важную роль специализированных рецепторов в реализации медикаментозно повышенной радиорезистентности клеток был В.И. Кулинский [13].

Группы полипептидов и полисахаридов. Принципиально иная картина в характеристиках противолучевого действия наблюдается у других групп ПЛС, относящихся, прежде всего, к высокомолекулярным соединениям – полипептидам (интерлейкин-1/беталейкин, тромбopoэтин, флагеллин), полисахаридам (хитозан в виде РС-10, РС-11, транслам) и полинуклеотидам (дезоксинат) [17–21].

Эти соединения демонстрируют на мышах более слабый противолучевой эффект, чем оксидомодуляторы. Зато они существенно менее токсич-

ны и действуют при введении как за достаточно длительный срок до облучения, выражающийся несколькими часами и даже сутками, так и при введении после облучения в пределах одних суток. Одновременное наличие противолучевого эффекта при введении как до, так и после радиационного воздействия позволяет заключить, что в этом случае речь должна идти о принципиально ином по сравнению с оксидомодуляторами механизме действия. Этот механизм связан с ослаблением радиационной клеточной гибели и ускорением пострадиационного восстановления. В отличие от тяжело переносимых экстремальных сдвигов в окислительно-восстановительном потенциале, состояние повышенного пролиферативно-восстановительного потенциала имеет большую продолжительность и легче переносится организмом. Соответственно объединенную группу этих ПЛС рекомендуется именовать цитомодуляторами.

Несмотря на сходство в характере противолучевого действия полипептидов и полисахаридов, имеется между ними и различие, заключающееся в том, что диапазон эффективных доз является более узким и, в целом, дозы существенно ниже, чем у полисахаридов. Это различие может быть предположительно отнесено на счет различий рецепции, трансдукции и реализации фармакологического сигнала.

Рецепция сигнала полипептидов осуществляется через рецепторы цитокинов (ЦТР) в случае эндогенных полипептидов и через Toll-like (колоколоподобные, их больше десятка) рецепторы (ТЛР) в случае экзогенных полипептидов и других чужеродных макромолекул, например, липополисахаридов и пептидогликанов из клеточных оболочек бактерий [22]. И тот, и другой тип рецепторов предназначен для восприятия сигнала об опасности проникновения во внутреннюю среду организма чужеродного биологического материала, в первую очередь, конечно, инфекционного начала. ЦТР и ТЛР передают сигнал по цепочке из различных киназ на транскрипционные факторы. Наиболее обоснована в проведении противолучевого сигнала в настоящее время роль ядерного фактора (NF-κB) [23, 24]. Далее сигнал переходит на гены, в результате экспрессии которых появляются белки-эффекторы, реализующие противолучевой эффект. Эффект этот заключается в активизации процессов врожденного неспецифического иммунитета, включающего в качестве обязательного компонента усиленную мобилизацию, активацию и пролиферацию клеток гранулоцитарного и лимфоидного ряда.

Первым в этом ряду ЦТР стоит рецептор интерлейкина-1 (ИЛ-1Р) и далее рецепторы провос-

палительных и линиеспецифических цитокинов. Важно отметить, что ТЛР-4 и ИЛ-1Р имеют идентичные внутриклеточные домены, что позволяет говорить об общем рецепторе (ТИР) [23]. Благодаря высокой афинности (степень сродства) между ЦТР и ТЛР, с одной стороны, и их агонистами – с другой, эффективные дозы соответствующих ПЛС (ИЛ-1/беталейкин, флагеллин, Г-КСФ и ряд других) оказываются самыми низкими из всех противолучевых средств. В свою очередь, долговременность эффектов активизации врожденного иммунитета обеспечивает размах эффективных сроков применения ПЛС этой группы как до, так и после облучения. Транскрипционный фактор NF-κB индуцирует большое количество разных эффекторов. Из них в качестве индикаторов/маркеров противолучевой эффективности представителя этой группы СВЛВ502 (дериват флагеллина) доказательно были выбраны Г-КСФ и ИЛ-6 [24]. Указанные цитокины, конечно, не являются буквально эффекторными молекулами, а лишь передаточными звеньями в сигнальной цепочке. Известно, что Г-КСФ передает сигнал дальше через JAK семейство киназ с последующим фосфорилированием тирозина транскрипционного фактора STAT3 и стимуляцией пролиферации [25]. Так что поиск индикаторов противолучевой эффективности на базе фармакологических эффектов для ПЛС этой группы только начинается. Известно, что ИЛ-1 вовлекает в процесс реализации противолучевого действия такие цитокины как фактор стволовой клетки (SCF), ИЛ-6 и ТНФ [26].

Подгруппы глюканов и гликанов. Рецепция сигнала полисахаридов оказывается более разнообразной, что и обуславливает такой разброс эффективных доз. Ближе всего к уровню доз полипептидов-цитокинов стоят липополисахариды, являющиеся компонентом стенки грамм-отрицательных бактерий и действующие через ТЛР-4. Препарат продигиозан, выделенный из *Bact. prodigiosum*, ожидаемо оказался эффективным при введении как до облучения, так и после него, и также при введении в очень малых дозах [27].

Радиозащитные эффекты таких полисахаридов как глюканы (состоят только из мономеров D-глюкозы) и гликаны (состоят из мономеров разных сахаров) различаются довольно существенно. Препараты полисахаридного ряда РС-10 и РС-11 (оба относятся к группе глюканов) были выделены из хитина ракообразных и представляют собой соли хитозана. Они демонстрируют схожесть в характере противолучевого действия с цитокинами и липополисахаридами (эффективность при введении как до, так и после облучения) [28]. Они оказались особенно эффективными при введении за

короткий срок до облучения (обязательно в/в), но при этом весьма токсичными. Выяснилось, что их действие не ограничивается только стимуляцией неспецифического иммунитета, как у цитокинов, но и вызывает мощную мобилизацию биогенных аминов и развитие выраженной циркуляторной гипоксии, как у протекторов индолилалкиламиновой и катехоламиновой структур. Фактически РС-10 и РС-11 оказались по своим эффектам гибридными препаратами, соединившими в себе свойства оксидомодуляторов и цитомодуляторов. Это позволило получить (в опытах на крысах и, особенно, на собаках) экстраординарный защитный эффект (при введении за 15 мин до облучения в дозе 7 Гр – 2 ЛД_{95/45} – выживаемость трех собак из трех), который, однако, был сопряжен с сильными токсическими проявлениями в виде рвоты и поноса, оба с примесью крови. Было установлено, что эти проявления, так же как выброс в кровь катехоламинов и глубокая гипоксия в костном мозге (полярнографическое измерение *in situ*) развиваются на фоне образующихся в крови микротромбов из лейкоцитов и тромбоцитов с их последующим поглощением макрофагами и эндотелием. Образованию этих микротромбов способствуют макромолекулярная структура препаратов и поликатионные свойства, ведущие к их сорбированию на отрицательно заряженных клеточных мембранах [29]. Поглощение микротромбов клетками РЭС не может не привести к активизации всей цитокиновой сети, возможно даже чрезмерной, с последующими не только позитивными (иммуностимулирующими), но и негативными (токсическими) эффектами.

В то же время радиозащитные эффекты хондроитинсульфата и гепарина из подгруппы гликанов оказались значительно менее выраженными, чем для хитозана, при введении как до, так и после облучения [30]. Весьма вероятным объяснением этого является то обстоятельство, что оба препарата относятся к полианионам, и, поэтому, возможности их взаимодействия с клеточной оболочкой, также несущей отрицательный заряд, весьма ограничены [29]. Для обоих гликанов известны рецепторы взаимодействия, но через них, очевидно, включаются процессы, не имеющие существенного отношения к развитию радиационного поражения.

Группа стероидов. Как известно, стероиды, относящиеся к низкомолекулярным липидам, представлены двумя группами гормонов: метаболотропными гормонами (глюко- и минералокортикоиды) и половыми гормонами (эстрогены и андрогены). Первые принимают активное участие в стрессовых реакциях, имеют катаболическую на-

правленность действия, а вторые известны как анаболики. Хотя противолучевые свойства были выявлены у обеих групп стероидов, более перспективными для исследования оказались половые гормоны в виде эстрадиола и 5-андростендиола [31, 32]. Представленные на рис. 1 данные по эффективным срокам введения 5-андростендиола свидетельствуют об их принадлежности к ПЛС-цитомодуляторам. Оптимальные эффективные дозы для эстрадиола находятся на уровне доз для биогенных аминов, а для 5-АЕД – для аминотиолов. Обе подгруппы ПЛС действуют через рецепторы, эстрогенные и андрогенные соответственно. Эти рецепторы относятся к внутриклеточным рецепторам, находящимся в цитоплазме и на ядерной мембране. Следует отметить, что сигнальный путь, активизируемый 5-АЕД, приводит к активации транскрипционного фактора NF- κ B [32], т.е. фактора, активируемого сигнальными путями провоспалительных цитокинов. В связи с этим, возможно, что индикаторами противолучевой эффективности для данной группы ПЛС окажутся Г-КСФ и ИЛ-6.

Группа антиоксидантов. Группа антиоксидантов (АО) представляет, пожалуй, наиболее многочисленную и довольно проблемную группу ПЛС. Если обратиться к составу этой группы, расклассифицированному по разным критериям, то можно убедиться в многообразии веществ, относящихся к ней. Они подразделяются на эндогенные, синтезируемые самим организмом, и экзогенные, получаемые с пищей. К первым относятся соединения, включающие ферментные ингибиторы АФК (СОД, каталаза, глутатион-пероксидаза и др.), и перехватчики радикалов (восстановленный глутатион, трансферрин, церулоплазмин и др). В состав вторых входят природные соединения – как липофильные (витамины А, Е, К, флавоноиды), так и гидрофильные (витамин С, тиолы). Кроме того, существуют синтетические АО (ДМСО, дибунол, оксипиридины, нитроксиды, полифенолы) и АО-микроэлементы (селен, цинк и др). Если же исходить из определения АО как вещества, способного тормозить процесс окисления, то по отношению к генерируемым облучением факторам окисления в виде радикалов воды и АФК с их высоким окислительным потенциалом, антиоксидантами могут быть очень многие соединения. Поэтому вопрос о конкретной количественной оценке антиоксидантных свойств веществ, позиционируемых как АО, приобретает первостепенное значение.

Такая оценка в виде показателя антиокислительной активности липидов (АОА) существует [33]. Она производится *in vitro*, на модели окисле-

ния различных жирных кислот, имеет относительный характер (по отношению к АОА стандартного препарата), но распространяется только на жирорастворимые и синтетические АО. Однако характеристика липофильных членов этой группы по критерию АОА как мере их противолучевой эффективности до сих пор не находит однозначного подтверждения. Правда, в монографии Е.Б. Бураковой и соавт. представлена линейная зависимость противолучевой эффективности ряда синтетических антиоксидантов, но не от их АОА, а от произведения АОА на оптимальную концентрацию препаратов, что уже не исключает возможность иной интерпретации получаемого эффекта, кроме непосредственного взаимодействия веществ с радикалами [33].

Есть весомый аргумент не только против принятия показателя относительной АОА липофильных и синтетических антиоксидантов как индикатора их противолучевой эффективности, но и против интерпретации этой эффективности в рамках чисто радиационно-химических реакций. Таким аргументом является подчеркиваемое в монографии Е.Б. Бураковой и соавт. близкое сходство, если не идентичность, противолучевого эффекта при введении антиоксидантов как до, так и после облучения [33]. Авторы объясняют отмеченный феномен как “возможность влияния препаратов на системы организма, ответственные за его радиочувствительность”. Такой подход меняет взгляд на АО как на чисто химические агенты. Он может быть подкреплен результатами работы по оценке противолучевого действия препарата ДТЗ (дельта токотриенола, изоформы токоферола, витамина Е) [34]. При введении мышам ДТЗ п/к в дозе 150 мг/кг за 24 ч до облучения в дозе 9.25 Гр ФИД по тесту выживаемости составил 1.19, а при введении через 2 ч – 1.1. Картина получается неоднозначная: наличие лечебного действия позволяет отнести ДТЗ к группе цитомодуляторов, более высокий эффект при введении до облучения не позволяет исключить антиоксидантный эффект, свойственный оксидомодуляторам. Однако обнаруженная у ДТЗ способность снижать активацию каспаз, реализующих апоптоз, и повышать выраженность аутофагии как защитной реакции от апоптоза все же больше свидетельствует в пользу иммуномодуляторных свойств ДТЗ [34].

Получается парадоксальная ситуация, когда фактически антиоксидантами выступают ПЛС с другими исторически сложившимися наименованиями (аминотиолы и биогенные амины), а вещества, формально называемые антиоксидантами, обладают в определенной мере свойствами стимуляторов пострадиационного восстановления.

Это одна сторона проблемы. Другая заключается в том, почему антиоксиданты, в отличие от аминоктиолов и биогенных аминов, обладают спо-

собностью к противолучевому действию при введении после облучения, и играет ли при этом какую-то роль их АОА. Известно, что витамины А и Е взаимодействуют с внутриклеточными рецепторами, но найти детальную информацию об их сигнальном пути и эффекторах не удалось.

В отношении антиоксидантов из классов нитроксидов и нитронов, являющихся стабильными радикалами, постулируется механизм радиозащитного действия, связанный с нейтрализацией алкильных радикалов, т.е. с непосредственным вмешательством в радиационно-химический процесс. Однако применение препарата ТЕМПОЛ из группы нитроксидов мышам в течение длительного времени в виде примеси к пище выявило не только снижение выхода опухолей, но и задержанную динамику массы тела. Это позволило провести аналогию с противоопухолевым эффектом при длительном ограничении рациона у мышей, когда трудно заподозрить механизм ингибирования свободных радикалов, генерируемых облучением [35].

Поэтому позиционирование отдельных представителей гетерогенной группы антиоксидантов в группе оксидо- или цитомодуляторов оказывается затруднительным. По крайней мере, часть представителей антиоксидантов может быть отнесена к группе цитомодуляторов или же к гибридным ПЛС, способным реализовать свое противолучевое действие как на путях ослабления радиационно-химических процессов, так и усиления процессов восстановления. Строго говоря, с позиций радиобиологии противолучевых средств, определение тех или иных ПЛС как антиоксидантов должно рассматриваться как условное и не исключающее наличия у них свойств цитомодуляторов.

Группа ингибиторов NO-синтазы

К этой группе ПЛС принадлежат производные изотиомочевины, которые путем ингибирования активности NOS и NO/cGMP-сигнального пути оказывают выраженное вазопрессорное действие [36]. По мнению авторов, именно этот эффект лежит в основе предполагаемой ими циркуляторной гипоксии и, соответственно, радиозащитного эффекта таких соединений, как дифетур, S,N – замещенные изотиомочевины (препарат Т-1023). Рецепция сигнала осуществляется, таким образом, на уровне взаимодействия производных изотиомочевины с синтазой NO, однако селективность этого взаимодействия остается недостаточно ясной. Кроме того, уменьшение концентрации NO должно уменьшить радиационный выход такого биологически вредного продукта как пероксинитрил. Авторы пока не оценили степень гипокситензии прямым полярографическим методом, что оставляет вопрос о механизмах противолучевого действия препаратов этой группы не до конца проясненным. Однако очевидно, что эта группа отно-

сится к оксидомодуляторам. Индикатором ее противолучевого действия является степень снижения содержания NO, индуцированного ЛПС, в печени экспериментальных животных, что, конечно, исключает возможность его использования у человека. Поэтому вопрос об индикаторе противолучевой эффективности ингибиторов NO-синтазы применительно к человеку остается открытым.

Группа нуклеозидов–нуклеотидов–полинуклеотидов

К этой группе веществ был проявлен значительный интерес со стороны исследователей. На основе выделенной из молока осетровых рыб и частично деполимеризованной ДНК был разработан препарат Дезоксинат, рекомендованный и утвержденный приказом Минздрава РФ в качестве средства раннего лечения лучевых поражений человека [20]. По характеру противолучевого действия препарат близок к группе цитомодуляторов и вероятной мишенью передачи его сигнала может быть один из ТЛР. Вопрос об индикаторе противолучевой эффективности остается открытым.

Менее определенная картина сложилась в отношении противолучевой эффективности различных низкомолекулярных представителей этой группы. Анализ противолучевого действия различных нуклеозидов и мононуклеотидов позволил авторам одной из работ прийти к выводу о том, что выраженным РЗД обладает только аденозин (рибонуклеозид аденина) и большинство аденинмононуклеотидов, в то время как у рибо- и дезоксирибонуклеозидов остальных неадениновых азотистых оснований РЗЭ на мышцах отсутствует [37]. При этом с помощью ингибиторов пуриnergических рецепторов было показано, что именно структура аденозина является необходимой и достаточной для реализации РЗЭ и что передача сигнала идет через рецепторы аденозина А-типа. В других работах были обнаружены антиоксидантные свойства и противолучевые (защитный и лечебный) эффекты инозина, гуанозина и их монофосфатов [38, 39]. Складывается впечатление, что для проявления антиоксидантных свойств нуклеозидов требуется их введение в большой дозе до облучения, а лечебное действие реализуется через рецепторный сигнал при введении этих веществ после облучения в более низкой дозе. Известно, что активация пуриnergических рецепторов, агонистами которых являются вещества этой группы, вызывает многочисленные эффекты на молекулярно-клеточном уровне с вовлечением цАМФ и G-белков, но главным образом в миокарде и ЦНС. Из эффектов, наиболее подходящих для понимания механизма противолучевого действия, оказываются — образование дополнительного количества энергии и активация гликолиза, но и они пока не дают ориентиров

в отношении выбора индикатора/маркера противолучевого действия.

В отношении рибоксина были предприняты попытки довести его до уровня медицинского противолучевого препарата. При этом рибоксин позиционировался как средство защиты от повреждающего действия радиации в малых и сублетальных дозах при остром воздействии и как средство защиты при пролонгированном облучении. При использовании довольно большой дозы рибоксина (300 мг/кг) был показан достоверный РЗЭ на мышцах при ЛД_{70–80} [40]. Менее убедительной была оценка РЗД рибоксина в опытах на собаках при введении препарата *per os*, а также в опытах на мышцах при пролонгированном облучении с мощностью дозы 10 мГр/мин (превышение на 30–35% с неуказанным числом животных). Рибоксин был рекомендован в качестве средства защиты для персонала аварийных бригад при входе в зону с повышенным уровнем радиации, однако обоснование этой рекомендации представляется недостаточным [41]. Учитывая, что для человека рекомендована доза примерно 30 мг/кг, остается желательным проведение 2-й стадии клинических испытаний с применением индикационного подхода к оценке возможной противолучевой эффективности рибоксина в рекомендованной дозе. В целом, можно резюмировать, что рибоксин в плане проявления противолучевого действия ведет себя как гибридный препарат, объединяющий в себе черты оксидо- и цитомодуляторов. Индикатор противолучевой эффективности рибоксина еще не определен.

Группа стабилизаторов генома

Необходимость выделения этой группы обусловлена тем, что ионизирующее излучение давно уже признано мутагенным и канцерогенным фактором, правда, с вероятной поправкой на наличие порога такого действия по дозе и мощности дозы [42]. В качестве отдаленных последствий лучевого воздействия фигурируют злокачественные опухоли, гемобластозы, фиброзы как клинические проявления, а как клеточная патология, предшествующая клиническим проявлениям — нестабильность генома, проявляющаяся в повышении уровня мутабельности генетических структур. Особые опасения в отношении формирования отдаленных эффектов вызывают полифракционированная лучевая терапия с большими накопленными дозами и частые медицинские обследования с использованием ионизирующего излучения, прежде всего компьютерная томография.

В Кл-3 и Кл-4 представлены группы препаратов, которые в известной мере можно рассматривать как средства борьбы с отдаленными эффектами радиационных воздействий. В Кл-3 это протектанты против активации реактивных генов

Таблица 6. Бинарная классификация противолучевых средств

Структуры взаимод-действий	Группы ПЛС										
	Оксидомодуляторы					Цитомодуляторы					
	редук-танты	гипоксанты		антиоксиданты			иммуномодуляторы			стимуляторы	
произв. тиомочевины		биогенные амины	ферменты	синтетические	нитрооксиды	флавоноиды	эндогенные	экзогенные (компоненты микробов)	стероиды	витамины	производные аденина
Радикалы воды и АФК	Тиолы		СОД ¹	Ионол	Темпро ²	Меланины					Рибоксин
Смешанные дисульфиды	МЭА и производ. Амифостин. АЭТ										
Синтаза NO	Дифетур Т-1023 ³										
Р сцепленные с G-белком: адрено (α, β), серотонин, аденосиновые	Индралин, 5-ОТ ⁴ 5-МОТ ⁵										Рибоксин ИМФ ⁶
Р с тирозинкиназной акт.: цитокинов и ростовых ф-в							Бл, ТПО, ИЛ-6, ИЛ-3 ФСК, ТНФ и др	Г-КСФ ЕФР ФРФ			
Р внутриклеточные: вит. А и Е, стероидов									5-АЕД ⁷ Эст-радиол	ДТ-3 ⁸	
Толл-подобные Р (ТЛР)										СВЛВ502 ⁹ Проди-гиозан	

Примечание. ¹ Супероксиддисмутаза; ² Антиоксидант Tetramethyl-piperidin-oxyl (Сапер Res. 2012. V. 72. P.4846); ³ S,N-дизамещенное производное изотиомочевины (Радиационная Биология. Радиоэкология. 2012. Т. 52. №6. С. 593); ⁴ Серотонин; ⁵ Мексамин; ⁶ Инозинмонофосфат (Радиационная Биология. Радиоэкология. 2014. Т. 54. № 1. С. 38); ⁷ 5-androstene-3β-17β-diol); ⁸ δ-tocotrienol (Radiat. Res. 2011. V. 175. № 6. P. 736); ⁹ Энтолимод (дериват флагеллина).

(блокаторы радиационного воспаления) и протектанты стохастических эффектов. В качестве конкретных препаратов рекомендованы антагонист рецептора ИЛ-1, ИЛ-10 и амифостин. Первые два препарата явно рекомендованы как антагонисты провоспалительных цитокинов, которые этот же автор рекомендует для борьбы с клеточным опустошением. Применение амифостина как протектанта от всех типов радиационных эффектов имеет явно неспецифический характер. В Кл-4 также представлены противовоспалительные средства. В качестве таковых рекомендованы аспирин, γ -линолевая кислота, простагландин E. Сроки применения указанных препаратов по отношению к радиационному воздействию и показания к их применению не представлены.

С позиций патогенетического предотвращения нестабильности генома, как возможной предшественницы злокачественной трансформации облученных клеток организма, большое внимание привлекает функционирование *p53*-зависимой системы сохранения стабильности генома. Для повышения активности *p53* предложены ингибиторы *mdm2*, инактивирующего указанный белок. В ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ведутся исследования системы регуляции функционирования *p53* со стороны различных микро РНК, а также влияния на активность генов *p53* и ряда микро РНК пептидов, выделенных из проростков пшеницы и семян чернушки [43]. Эта группа ПЛС имеет пока умоглядный характер и в классификации ПЛС не рассматривается.

На основе проведенного выше анализа фармакологических эффектов и механизмов их развития для разных групп ПЛС с учетом их привязки к стадиям развития лучевого поражения, была разработана классификация ПЛС (табл. 6). Так как каждая из групп ПЛС или отдельные препараты дифференцируются как по характеру противолучевого действия, так и по типу рецепции передаваемого ими противолучевого сигнала, классификация получила название бинарной. Некоторым диссонансом с идеологией всей классификации является наличие среди структур первичного взаимодействия ПЛС радикалов воды и АФК, что подразумевает непосредственное взаимодействие ПЛС с продуктами радиолитиза. Это дань широко распространенным взглядам на существование такого механизма, против чего пока имеются только косвенные аргументы. Основной единицей классификации предстает пока группа ПЛС, хотя для отдельных препаратов, особенно из группы цитомодуляторов, может рассматриваться своя индивидуальная сигнальная цепочка со своим же индивидуальным набором индикаторов противолучевой эффективности. Наконец, для некоторых препаратов их позиционирование не до конца установлено, особенно в плане выбора между точным местом их локализации и двой-

ным (гибридным) характером их действия, как это сделано для рибоксина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ существующих классификаций противолучевых средств показал, что они, как правило, в качестве основных классифицирующих признаков используют выраженность противолучевого действия по показателям выживаемости или частных лучевых проявлений. Поэтому они в значительной мере имеют характер медицинских классификаций, группирующих лекарственные препараты по степени их противодействия интегральному лучевому поражению или по направленности противодействия конкретным лучевым проявлениям.

В представляемой классификации проводится сознательный отказ от учета противолучевой эффективности в качестве главного классифицирующего признака. Дело в том, что противолучевой эффект, генерируемый тем или иным ПЛС, является результатом взаимодействия трех составляющих (препарата, организма/клетки и излучения). Если мы создаем классификацию ПЛС с учетом, прежде всего, интересов их практического использования, то в основе может лежать вот такой “неочищенный” противолучевой эффект (только, конечно, доведенный до крупных лабораторных животных и рассматриваемый только для тех препаратов, которые прошли 2-ю стадию клинических испытаний). Если же нас интересуют фундаментальные основы классификации ПЛС как молекулярных агентов с особыми свойствами, то для выявления этих свойств акцент надо делать на составляющую организма/клетки.

Есть и еще одна веская причина отказаться от классификации ПЛС по критерию эффективности. В настоящее время все классификации ПЛС базируются на результатах опытов на мелких лабораторных животных. Предварительный анализ показал, что переход в оценке эффективности на крупных лабораторных животных меняет иерархию препаратов. Сопоставление эффективности радиопротектора меркамина с эффективностью митигаторов (РС-11, беталейкин, хондроитин-сульфат, дезоксинат) в опытах на собаках показало, что митигаторы или не уступают радиопротектору, или даже превосходят его, не говоря уже о лучшей переносимости первых.

Предлагаемая классификация противолучевых средств исходит из того, что фактически противолучевой эффект реализуется соответствующими системами организма/клетки, а противолучевые средства выступают в качестве фармакологических агентов, дающих сигнал на

активизацию этих систем. С этих позиций поиск противолучевых средств сводится к выявлению веществ, активизирующих определенные системы организма/клетки, т. е. являющихся подходящими для них в плане своего лечебного эффекта. Образно говоря, противолучевые средства отбирает сам организм, а мы их только предлагаем. Задача исследователя заключается в выявлении наиболее эффективных для противодействия лучевому поражению систем и наиболее оптимальных путей передачи сигнала.

Все попытки использовать вещества как независимые от организма носители противолучевого действия оканчивались неудачей. Такие вещества нуждались для реализации противолучевого эффекта в создании слишком больших концентраций, которые оказывались для организма крупных лабораторных животных и человека токсичными. Даже те препараты, для которых вначале постулировалось безусловное непосредственное участие в первичном радиационно-химическом процессе (аминотиолы), оказываются скорее фармакологическими агентами, передающими сигнал на противолучевую защиту через взаимодействие со смешанными тиол-белковыми дисульфидами.

Вот почему в качестве основного классифицирующего признака для ПЛС было выбрано первичное взаимодействие с той или иной структурой организма, будь то молекула (смешанный дисульфид, NO-синтаза) или специфический рецептор. Если в первом случае единицей классификации становится группа, то во втором — конкретный препарат. Даже с учетом относительной селективности взаимодействия лиганда с рецептором возникает возможность дифференциации ПЛС до уровня отдельных препаратов. Выявление специфического рецептора для каждого средства позволяет проследить дальнейший путь передачи сигнала вплоть до эффекторной молекулы и выбрать в результате индикатор/маркер его противолучевого действия. Окажется возможным охарактеризовать действие данного препарата только по одному индикатору или их будет несколько — покажут дальнейшие исследования. На сегодняшний день четко выявлен лишь один сигнальный путь, реализующий противолучевой эффект — через транскрипционный фактор NF- κ B (для СВЛБ502), и для него же два маркера его эффективности — Г-КСФ и ИЛ-6. Есть основания полагать, что таким же окажется сигнальный путь противолучевого действия для беталейкина, и тогда встанет вопрос о возможности или невозможности разделения двух препаратов в классификации. Выбор же надежного индикатора (или их набора) эффективности для любого ПЛС — это возможность проведения

2-й стадии клинических испытаний и получения сертифицированного медицинского препарата. Ясно, что классификация ПЛС по их противолучевому эффекту такой возможности не дает.

Помимо классификации ПЛС по рецепции противолучевого сигнала было решено сохранить и группирование ПЛС по сопряженности действия ПЛС со стадией развития лучевого поражения (крупные группы) и по характеру противолучевого действия (подгруппы). Так возникла окончательная структура классификации ПЛС, получившая название бинарной.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Лебеза В.И., Владимиров В.Г.* Новая классификация профилактических противолучевых средств // Радиационная биология. Радиоэкология. 1998. Т. 38. № 3. С. 416–425.
2. *Васин М.В.* Средства профилактики и лечения лучевых поражений: Учебное пособие. М., 2000, 264 с.
3. *Васин М.В.* Классификация противолучевых средств как отражение современного состояния и перспективы развития радиационной фармакологии // Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т. 53. № 5. С. 459–467.
4. *Koukourakis M.I.* Radiation Damage and radioprotectants: new concepts in the era of molecular medicine // Br. J. Radiol. 2012. V. 85 (1012). P. 313–330.
5. Труды МКРЗ. Публикация 118 МКРЗ. Челябинск: Книга, 2012, 384 с
6. *Гудков С.В., Попова Н.Р., Брусков В.И.* Радиозащитные вещества: история, тенденции и перспективы // Биофизика. 2015. Т. 60. № 4. С. 801–810.
7. *Зинченко В.П., Долгачева Л.П.* Внутриклеточная сигнализация. Пушкино, 2003. (Электронное издательство “Аналитическая микроскопия”, 84 с.).
8. *Schmidt-Ulrich R.K., Dent P., Grant S. et al.* Signal Transduction and Cellular Radiation Responses // Radiat. Res. 2000. V. 153. № 3. P. 245–257.
9. *Revesz L., Modig H.* Cysteamine-induced increase of cellular glutathione-level; a new hypothesis of the radioprotective mechanism // Nature. 1965. V. 207. № 4995. P. 430–431.
10. *Power J.A., Goldstein L.S., Harris J.W.* A test of the “mixed-disulphide” hypothesis of cysteamine radioprotection // Int. J. Radiat. Biol. 1974. V. 26. № 1. P. 91–96.
11. *Эдьярн Л., Пил А.* Механизмы защитного и сенсибилизирующего действия // Механизмы радиобиологического эффекта: Пер.с англ. М.: ГосАтомИздат, 1962. С. 205–259.
12. *Сумаруков Г.В.* Окислительное равновесие и радиочувствительность организмов. М.: Атомиздат, 1970. 104 с.

13. Кулинский В.И. Радиопротекторы рецепторного действия // Радиационная биология. Радиоэкология. 1993. Т. 33. Вып. 3 (6). С. 831–846.
14. Жеребченко П.Г. Противолучевые свойства индоллалкиламинов. М.: Атомиздат, 1971. 200 с.
15. Рождественский Л.М. Механизмы радиозащитного эффекта и индикация эффективности радиопротекторов. М.: Энергоатомиздат, 1985. 128 с.
16. Vasin M.V., Ushakov I.B. Comparative efficacy and the window of radioprotection for adrenergic and serotonergic agents and aminothiols in experiments with small and large animals // J. Radiat. Res. 2015. V. 56. № 1. P. 1–10.
17. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 550 с.
18. Рогачева С.А. Экспериментальное обоснование применения цитокинов при острой лучевой болезни // Радиационная биология. Радиоэкология. 1998. Т. 38. № 6. С. 854–873.
19. Рождественский Л.М. Интерлейкин-1 – центральный провоспалительный цитокин плейотропного действия в аспекте лечения лучевых поражений в эксперименте и клинике // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2001. Т. 46. № 4. С. 5–11.
20. Чертков К.С. Средства ранней терапии острой лучевой болезни. Радиационная медицина. Т. 1. Теоретические основы радиационной медицины / Под ред. акад. РАМН Л.А. Ильина. М.: ИздАТ, 2004. С. 728–739.
21. Dainiak N., Waselenko J.K., Armitage J.O. et al. The hematologist and radiation casualties // Hematology. 2003. V. 1. P. 473–496.
22. Толл-подобные рецепторы. Интернет. Википедия 2015.
23. O'Neill Luke A.J. Towards an understanding of the signal transduction pathways for interleukin 1 // Biochim. Biophys. Acta. 1995. V. 1266. P. 31–44.
24. Krivokrysenko V.N., Shakhov A.N., Gudkov A.V., Feinstein E. Identification of G-CSF and IL-6 as candidate biomarkers of GBLB502 efficacy as a medical radiation countermeasure // JPET Fast Forward. 2012. . P. 1–46. doi 10.1124/jpet.112.196071
25. Козлов В.А. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор: физиологическая активность, патофизиологические и терапевтические проблемы // Цитокины и воспаление. 2004. № 2. С. 3–15.
26. Neta R., Oppenheim J.J., Wang J. et al. Synergy of IL-1 and stem cell factor in radioprotection of mice is associated with IL-1 up-regulation of mRNA and protein expression for c-kit on bone marrow cells // J. Immunol. 1994. V. 153. P. 1536–1543.
27. Чертков К.С., Мосина З.М., Храменкова С.П. Лечение облученных морских свинок полисахаридом продигозаном // Радиобиология. 1976. Т. 16. № 1. С. 88–91.
28. Давыдова С.А., Трушина М.Н., Андрианова И.Е., Бутото Н.В., Василенко И.Я. и соавт. Итоги комиссионных испытаний препарата РС-10 как средства раннего лечения острой лучевой болезни. Избранные материалы “Бюллетеня радиационной медицины” / Под ред. Л.А. Ильина и А.С. Самойлова. Т. I. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2016. С. 571–582.
29. Чернов Г.А., Евдаков В.П., Кабанов В.А. Противолучевой эффект ионогенных полимеров. Избранные материалы “Бюллетеня радиационной медицины” / Под ред. Л.А. Ильина и А.С. Самойлова. Т. II. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2016. С. 607–619
30. Лукашин Б.П. Гепарин и радиорезистентность. СПб.: ФОЛИАНТ, 2007. 128 с.
31. Гребенюк А.Н., Быков В.Н., Мясников В.А. и др. Экспериментальная оценка противолучевой эффективности β-эстрадиола по показателям выживаемости и костномозгового кроветворения мышей, подвергнутых острому внешнему рентгеновскому облучению // Радиационная биология. Радиоэкология. 2012. Т. 52. № 2. С. 175–180.
32. Xiao M., Whitmall M.H. Pharmacological Countermeasures for the Acute Radiation Syndrome // Curr. Mol. Pharmacol. 2009. V. 2. № 1. P. 122–133.
33. Бурлакова Е.Б., Алесенко А.В., Молочкина Е.М. и др. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. М.: Наука, 1975. 211 с.
34. Satyamitra M., Ney P., Graves J. et al. Mechanism of radioprotection by δ-tocotrienol: pharmacokinetics, pharmacodynamics and modulation of signaling pathways // Br. J. Radiol. 2012. V. 85. P. e1093–e1103.
35. Mitchell J.B., Anver M.R., Sowers A.L. et al. The antioxidant Tempol reduces carcinogenesis and enhances survival in mice when administered after nonlethal total body radiation // Cancer Res. 2012. V. 72. P. 4846.
36. Филимонова М.В., Проскуряков С.Я., Шевченко Л.И. и др. Радиозащитные свойства производных изотиомочевины с NO-ингибирующим механизмом действия // Радиационная биология. Радиоэкология. 2012. Т. 52. № 6. С. 593–601.
37. Кулинский В.И., Климова А.Д., Филиппович И.В. Исследование радиозащитного эффекта различных нуклеозидов и нуклеотидов и механизма действия аденозина // Радиационная биология. Радиоэкология. 1988. Т. 28. № 2. С. 230–235.
38. Гудков С.В., Гудкова О.Ю., Штаркман И.Н. и др. Гуанозин и инозин как природные генопротекторы для клеток крови мышей при воздействии рентгеновского излучения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2006. Т. 46. № 6. С. 713–718.
39. Попова Н.Р., Гудков С.В., Брусков В.И. Природные пуриновые соединения как радиозащитные средства // Радиационная биология. Радиоэкология. 2014. Т. 54. № 1. С. 38–49.
40. Вернигорова Л.А., Чертков К.С., Крылов К.П. Радиозащитное действие рибоксина при различных режимах радиационного воздействия // Химия, фар-

- макология и механизмы действия противолучевых средств. М., 1990. С. 16–17.
41. Глушков В.А., Чертков К.С. Рибоксин – протектор для применения в зонах с повышенным уровнем ионизирующего излучения. Хроническое радиационное воздействие: риск отдаленных эффектов. Т. 1. М.: ИздАТ, 1996. С. 28–37.
42. Рождественский Л.М. Порог стохастических эффектов ионизирующего излучения: аргументы “pro” и “contra”, прикладная реализация // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51. № 5. С. 576–594.
43. Шульгина Л.В., Михайлов В.Ф., Калистратова В.С. и др. Замедление вакциной “Гриппол” радиационно-индуцированного развития опухолей молочной железы у крыс: роль микроРНК // Медицина экстремальных ситуаций. 2015. № 3 (53). С. 38–48.

Classification of Radiation Countermeasures in the Aspect of their Pharmacological Effects and Association with Radiation Injury Progressing

L. M. Rozhdestvensky

*A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia
e-mail: lemrod@mail.ru*

There are different classifications of radiation countermeasures (RCM) and all of them use the radioprotection effect as the main classification criterion. The classification proposed in this article is based on the principle of pharmacological effects of RCM as signal chains, as well as on their association with different radiation injury stages (binary classification). The knowledge of a pharmacological signal chain including a receptor, signal transduction, transcription factors and effectors gives the opportunity to find and use a marker/indicator of radiation protection effectiveness without radiation exposure of a biological object. The main attention is focused on the pharmacological signal reception by means of some receptive molecules or special receptors on the cell membrane. Two large groups of RCM are distinguished on the basis of literature data concerning RCM radioprotective mechanisms and signal chains: oxidomodulators (instead of radioprotectors) and citomodulators (instead of mitigators).