

## РАДИОЗАЩИТНЫЕ ВЕЩЕСТВА: ИСТОРИЯ, ТЕНДЕНЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

© 2015 г. С.В. Гудков\* \*\* \*\*\*, Н.Р. Попова\*, В.И. Брусков\*

\*Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,  
142290, Пушкино Московской области, Институтская ул., 3;

\*\*Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, 119991, Москва, ул. Вавилова, 38;

\*\*\*Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,  
603950, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23

E-mail: S\_makariy@rambler.ru

Поступила в редакцию 20.05.15 г.

Поиск эффективных радиозащитных веществ для использования в различных сценариях взаимодействия ионизирующего излучения с организмом продолжается уже более шести десятилетий. В обзоре изложена хронология основных открытий в этой области, показаны изменения взглядов, тенденций и парадигм. Рассмотрены различные классы химических соединений, способных защищать биологические объекты от краткосрочных и отдаленных последствий ионизирующего излучения при введении их в организм как до, так и после облучения. Для разных классов радиозащитных веществ рассмотрены такие характеристики, как фактор изменения дозы, время введения, тканеспецифичность, токсичность, также описаны механизмы их действия и области практического применения. В отдельном разделе рассмотрены дальнейшие перспективы и направления развития исследований в этой области.

*Ключевые слова:* ионизирующее излучение, модификация радиационных эффектов, радиопротекторы, адаптогены, митигаторы, терапевтические средства.

Прошло более полувека с тех пор, как были открыты первые химические вещества, снижающие повреждающее воздействие ионизирующей радиации на организмы млекопитающих. Этот эффект назвали защитой от лучевой болезни, а химические соединения, способные осуществлять защиту, – радиозащитными веществами. Все радиозащитные вещества могут быть разделены на три группы: радиопротекторы, адаптогены и адсорбенты [1]. Первая группа – сульфгидрильные соединения и антиоксиданты. Они осуществляют миело-, энтеро- и цереброзащиту. Адаптогены действуют как стимуляторы радиорезистентности, активируя антиоксидантные, репарационные и другие защитные системы организма. Адаптогены, зачастую, – это вещества растительного или животного происхождения. Они имеют наименьшую токсичность и могут влиять на регуляторные системы организмов, направленные на активизацию защитных систем. Адсорбенты защищают организм от внутреннего излучения и химических веществ, ко-

торые, связывая радионуклиды, увеличивают скорость их выведения из организма [2].

По времени введения в организм все радиозащитные соединения также могут быть разделены на три группы: радиопротекторы, митигаторы и терапевтические агенты. По этой систематике радиопротекторы – это вещества, оказывающие защитное действие при введении в организм до или во время воздействия ионизирующей радиации. Митигаторы – это вещества, вводимые после воздействия ионизирующей радиации, но до появления клинических признаков лучевого поражения. Терапевтические агенты вводят после проявления первых клинических признаков токсического действия радиации на организм. Обычно при лечении лучевой болезни используется комплексная терапия, при этом в пораженный ионизирующей радиацией организм вводят несколько фармпрепаратов.

Иногда одно и то же вещество может быть мультифункциональным, например, являться одновременно антиоксидантом и адаптогеном, митигатором и терапевтическим агентом или радиопротектором и адсорбентом; в связи с этим практически во всех классификациях есть

Сокращения: ФИД – фактор изменения дозы, RSH – сульфгидрильные радиопротекторы, СОД – супероксиддисмутаза, АПФ – ангиотензин-1-превращающий фермент.

свои исключения. По этой причине все вещества, проявляющие эффекты уменьшения дозы ионизирующей радиации, можно называть радиозащитными препаратами или веществами [3].

Существующие в настоящее время радиозащитные вещества, по-видимому, еще далеки от совершенства. Ориентиром в поиске новых химических средств защиты служит так называемый «идеальный радиопротектор», который должен отвечать следующим требованиям: 1) высокая эффективность (препарат должен иметь высокий фактор изменения дозы (ФИД)); 2) отсутствие токсичности; 3) удобная лекарственная форма (желательно пероральное введение, как несколько худший вариант подкожное или внутримышечное введение); 4) дешевизна изготовления; 5) устойчивость при хранении (большой срок годности, желательно возможность хранения в широком диапазоне температур и влажности); 6) длительность проявления защитного действия (защитное действие должно начинаться с первых минут после приема и сохраняться в течение нескольких часов); 7) возможность использования препарата при воздействии разных видов ионизирующих излучений. Сейчас разработка методов химической защиты проводится по следующим направлениям: 1) разработка радиопротекторов, защищающих организм от внешнего облучения, вызывающего острое лучевое поражение; 2) разработка радиозащитных веществ, повышающих радиорезистентность нормальных тканей человека в клинике при лучевой терапии; 3) разработка пищевых добавок и адаптогенов, повышающих устойчивость биологических объектов при хроническом облучении; 4) разработка эффективных технологий выведения радионуклидов из организма. Радиозащитные соединения как средства индивидуальной химической профилактики применяются при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций на предприятиях атомной промышленности, при выполнении срочных ремонтных работ в условиях повышенной радиационной нагрузки или на загрязненной радионуклидами территории, при космических полетах, а также в клинике при лучевой терапии [4–6]. В дальнейшем радиозащитные вещества будут рассматриваться в зависимости от их молекулярной структуры, терапевтических показателей или метаболической функции (таблица).

### СУЛЬФИДРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

История сульфидрильных соединений началась более 60 лет назад, когда Н. Patt и

соавторы в статье, опубликованной в журнале Science, показали, что цистеин эффективно защищает лабораторных животных от действия ионизирующей радиации [7]. Данная работа вдохновила многих радиобиологов, и ранние исследования в области радиопротекторов сконцентрировались вокруг синтеза сульфидрильных соединений, в особенности аминотиолов и фосфотиоатов. Одним из первых наиболее удачных соединений этого класса оказался препарат WR-2721 (S-2-(3-аминопропиламино)этилдигидрофосфотиоат) («Гаммафос» в России и «Амифостин» в США). Это соединение явилось существенным достижением в разработке радиозащитных веществ, его величина фактора изменения дозы (ФИД) – 2,7 [8]. Следует отметить, что WR-2721 обеспечивал эффективную защиту животных от губительного воздействия ионизирующего излучения только при введении его непосредственно перед воздействием радиации, период полужизни WR-2721 в плазме крови составляет менее 10 мин [9]. Позже были синтезированы и другие фосфотиоаты с незначительными изменениями в их структуре, такие как S-2-(3-метиламинопропиламино)этилфосфотиоат (WR-3689) и S-2-(3-метиламинопропиламино)пропилфосфотиоат (WR-151327) [10]. Также были синтезированы фосфорилированные аминотиолы, которые оказались еще более эффективными: WR-1065 (2-(3-аминопропиламино)этанэтиол), WR-151326 (3-(3-метиламинопропиламино)пропанэтиол) и др. Следует отметить, что фосфотиоаты токсичны, имеют малые полужизненные дозы ( $LD_{50}$ ) (для собак – 100 мг/кг; для человека – до 1,4 мг/кг) и вызывают побочные эффекты (тошнота, рвота, гипотония, местное повреждающее действие на ткани и др.) [4]. Все вышперечисленные соединения растворимы в воде, что облегчает введение их в организм, однако в виде водных растворов они нестабильны при хранении, что пока не позволяет разработать пригодную для применения в экстремальных ситуациях лекарственную форму.

В начале 1950-х годов была синтезирована аминокислота цистеин (АЭТ, Дифетур) [11]. Исследование радиозащитных свойств этого препарата показало, что структурные характеристики кардинально важны при изучении защитных свойств сульфидрильных соединений. Исследовано большое количество других тиолов, среди них диэтилдитиокарбамат (ДДК), меркаптопропионилглицин (МПП), N-ацетилцистеин (АЦЦ), 2-меркаптоэтансульфонат (Месна) и цистамин. Было показано, что эти соединения менее эффективны при введении их до воздействия ионизирующего излучения, чем

Различные классы радиозащитных соединений и их описание

Класс соединений	Механизм действия	$T^*$ $Sp^{**}$	Фактор изменения дозы
Сульфгидрильные соединения	антирадикальный донирование Н-атома образование смешанных дисульфидов гипоксия (↓) редокс регуляция (↓)	Д (-)	1,3–2,7
Антиоксиданты	антирадикальный редокс регуляция (↓) гипоксия (↓) стимуляция иммунитета (↓)	Д (-)	1,1–1,3
Ингибиторы ангиотензин-1-превращающего фермента	воздействие на ренин-ангиотензиновую систему ингибирование синтеза коллагена ? (↓)	П (+)	< 1,2
Модуляторы и цитокины	стимуляция иммунитета продукция цитокинов	П/Д (+)	1,1–1,4
Простагландины	тканевые гормоны ?	Д (+)	< 1,3
Соли металлов и металлотиионеин	индукция металлотиионеина	Д (+)	< 1,2
ДНК-связывающие агенты	перенос электрона компактизация хроматина (↓)	Д (-)	< 1,3
Соединения, вызывающие гипоксию	гипоксия сигнальные каскады (↓)	Д (-)	1,2–1,5
Селен	стимуляция глутатионпероксидазы ? (↓)	Д/П (+)	< 1,3
РНК, гидролизаты РНК, нуклеозиды	антирадикальный влияют на репарационные системы сигнальные каскады ?	Д/П (-/+)	1,1–1,4
Фуллерены	антирадикальный мембранопротекторный ?	Д (-)	< 1,3
Адсорбенты	связывание радионуклидов увеличение скорости выведения радионуклидов	П (+)	***

Примечание. \* –  $T$  – время введения препарата в организм относительно воздействия ионизирующей радиации, Д – введение препарата до воздействия ионизирующей радиации (радиопротектор), П – введение препарата после воздействия ионизирующей радиации (митигатор). \*\* –  $Sp$  – тканеспецифичность; (+) – препарат является тканеспецифичным, защищает от действия ионизирующей радиации только определенные ткани; (–) – защищает от действия ионизирующей радиации все ткани. \*\*\* – Фактор изменения дозы оценить трудно, так как вклад в смертность вносит и радиационная и химическая компоненты радионуклида. ↓ – Эффект слабый или характерен не для всех представителей класса. ? – Возможны другие механизмы действия.

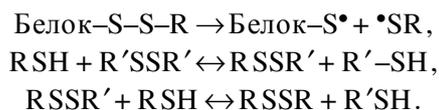
фосфоротиоаты, однако они обладают меньшей токсичностью. N-ацетилцистеин проявлял наименьшую токсичность по сравнению с амифостинном, цистеамином и диэтилдитиокарбонатом в исследованиях на животных [12]. Защитное действие аминотиолов более выражено при введении их за короткий срок (10–30 мин) до облучения, защитный эффект в этом случае наблюдается около 5 ч после однократного введения.

**Цистеамин** (2-меркаптоэтиламин, меркамин, 2-аминоэтантол) и его производные применяют для профилактики и лечения лучевой болезни. Цистеамин применяют в качестве эталонного стандарта для оценки эффективности новых радиозащитных средств. Наименее токсичные и наиболее эффективные препараты цистеамина – его гидробромид, гидрохлорид, аскорбат, никотинат, а также дигидрохлорид бис-(β-аминоэтил)-дисульфида [13].

**Цистамин** (бис-( $\beta$ -аминоэтил)-дисульфида дигидрохлорид) относится к группе аминотиолов. Молекула цистамина может рассматриваться как удвоенная молекула меркамина, где сульфгидрильные группы ( $-\text{SH}$ ) заменены дисульфидной связью ( $-\text{S}-\text{S}-$ ). Было показано, что цистамин при введении его до облучения предупреждал и уменьшал лучевую реакцию, возникающую при действии на организм высоких доз ионизирующей радиации. Защитный эффект цистамина длится до 5 ч. Применение цистамина при уже развившейся лучевой болезни (при значительной лейкопении) не оказывает терапевтического эффекта [14].

Одним из механизмов действия всех сульфгидрильных радиопротекторов ( $\text{RSH}$ ) является элиминация образовавшихся при воздействии ионизирующего излучения короткоживущих активных форм кислорода. Эти радиопротекторы реагируют с кислородными радикалами или радикалами биомолекул ( $\text{X}^\bullet$ ) как доноры атома водорода [16]:  $2\text{RSH} + 2\text{OH}^\bullet \rightarrow \text{RSSR} + 2\text{H}_2\text{O}$  или  $2\text{RSH} + 2\text{X}^\bullet \rightarrow \text{RSSR} + 2\text{XH}$ . Известно, что химическое или биохимическое потребление кислорода может привести к гипоксии в клетках и тканях. Сульфгидрильные радиопротекторы способны вступать в реакцию с молекулярным кислородом. Ионы железа ( $\text{Fe}^{3+}$ ) также могут катализировать эту окислительную реакцию [16]:  $2\text{RSH} + \text{O}_2 \rightarrow \text{RSSR} + \text{H}_2\text{O}_2$ . Радиопротекторы могут также взаимодействовать с биологическими макромолекулами, например с ДНК, предохраняя ее от радиационных повреждений. Например, цистамин, гуанидоэтилсульфид и глутатион дисульфид проявляют свои радиопротекторные свойства за счет связывания и стабилизации молекул ДНК.

Радиопротекторная активность множества тиолов ( $\text{RSH}$ ,  $\text{R}'\text{SH}$  и т.п.) коррелирует со скоростью образования дисульфида ( $\text{RSSR}'$ ) [15]. Регенерация нативных белков может быть достигнута за счет обмена тиоловых дисульфидов с глутатионом. Возможно, этот процесс катализирует тиолтрансфераза, с последующим действием глутатионовой окислительно-восстановительной системы, связанной с глутатионредуктазой и НАДФН:



Однако дисульфидная гипотеза объясняет только защиту белков, но не нуклеиновых кислот, поскольку группу  $\text{SH}$  содержат только белки. В настоящее время предполагается, что защитный эффект фосфоротиоатов может быть

связан с редокс-сигнализацией, а именно влиянием на транскрипционные факторы [16].

### НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ И ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ АНТИОКСИДАНТЫ

Около 60 лет назад, одновременно с исследованиями сульфгидрильных радиопротекторов, начался активный поиск соединений других классов с выраженными антирадикальными свойствами [17]. Были изучены самые разнообразные соединения, в том числе некоторые алифатические спирты, включая этанол, пропиленгликоль, глицерин и др., которые являются перехватчиками свободных радикалов. Кроме алифатических спиртов, исследовали радиопротекторное действие ряда органических кислот. Сегодня все эти факты представляют только исторический интерес, так как перечисленные соединения весьма токсичны и по потенциалу радиозащитного действия являются малоэффективными [2]. Прорыв в поиске новых антиоксидантов наступил в 1968 г., когда J. Weil с соавторами в статье, опубликованной в *Nature*, показали, что синтетические стабильные нитроксиды являются многообещающими антиоксидантами с возможной перспективой их применения в качестве радиозащитных веществ [18]. Более поздние исследования *in vitro* и *in vivo* с хорошо растворимыми в воде нитроксидами показали, что данные соединения проявляют радиозащитные свойства при введении их в организм [19]. В основе механизма радиопротекторного действия этих соединений лежит перехват свободных радикалов, а также индукция гипотензии и гипоксии костного мозга [2]. GS-нитроксиды в форме аэрозолей используют для терапии радиационно-индуцированного эзофагита [16]. В настоящее время известно большое количество синтетических антиоксидантов, применение которых возможно в защите млекопитающих от патологических последствий воздействия ионизирующей радиации, среди них такие соединения, как ионол, тиофан, пробукол, сукцинобукол, фридокс, олифен, N-ацилдигидроаланин и т.п. [20].

Параллельно с появлением синтетических антиоксидантов, в 1969 г. произошло открытие фермента-антиоксиданта – супероксиддисмутазы (СОД). Первая работа, посвященная радиозащитному действию высокомолекулярного антиоксиданта  $\text{CuZn-COD}$ , была опубликована пять лет спустя такими знаменитыми пропагандистами применения СОД в радиобиологии, как A. Petkau и W. Chelack [21]. Сегодня из-

вестно, что радиозащитные свойства проявляют все формы СОД. Супероксиддисмутаза при введении до или вскоре после облучения устраняет мукозит в полости рта, а также снижает тяжесть фиброза легкого [22]. Наряду с СОД в качестве радиозащитных препаратов можно использовать глутатионзависимые ферменты, каталазу, а также их сочетания [23].

Отдельной группой низкомолекулярных антиоксидантов являются витамины. В историческом плане применение витаминов в качестве радиопротекторов началось сравнительно поздно. Одна из первых работ [24], посвященная радиозащитным свойствам витамина Е, увидела свет в 1975 г. Предполагается, что соединения этой группы способны изменять соотношение «эндогенных» радиопротекторов (биогенные амины, компоненты антиоксидантной системы) и радиосенсибилизаторов (продуктов перекисного окисления липидов) в пользу первых. Немаловажный вклад в реализацию противолучевого действия витаминов вносит их иммуностропная активность, в частности стимулирующее влияние на компоненты неспецифической резистентности организма – мононуклеарные и полиморфноядерные фагоциты, комплемент, интерфероны, лизосомы и другие [2]. При стрессе, репарации и других процессах в организме появляется повышенная потребность в витаминах, необходимых для поддержания на должном уровне метаболических реакций, в том числе и биосинтетических процессов адаптивного характера [3]. Так, в условиях длительного низкоинтенсивного облучения возможно развитие радиационного окислительного стресса, приводящего к истощению антиоксидантной системы организма. В данном случае применение природных антиоксидантов (водо- и жирорастворимых) может играть роль субстратной терапии, направленной на компенсацию их недостатка в данных условиях [2].

#### ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИН-І-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Ингибиторы ангиотензин-І-превращающего фермента (АПФ) изначально применялись в кардиологии для лечения и профилактики сердечной, а потом и почечной недостаточности. Механизм действия данных соединений реализуется за счет ингибирования АПФ, который превращает биологически неактивный ангиотензин І в гормон ангиотензин ІІ, обладающий сосудосуживающим действием. Установлено, что ингибиторы АПФ замедляют распад брадикинина, сильного вазодилататора, и влияют

на синтез коллагена [25]. Около двух десятилетий назад было показано, что ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к гормону ангиотензин ІІ оказались эффективными в профилактике радиационно-индуцированного поражения легких и почек [26]. Следует отметить, что ингибиторы АПФ в основном вводятся в организм после воздействия ионизирующей радиации и, по сути, являются митигаторами и терапевтическими агентами. В настоящее время известны такие ингибиторы АПФ, как каптоприл, пеницилламин, пентоксифиллин, эланоприл и т.п. Каптоприл (меркапто-2-метил-D-3-пропанол-L-пролин) широко применяется как антигипертензивное средство [27]. Показано, что каптоприл существенно нормализует вызванную радиацией раннюю реакцию легких у крыс [26]. Терапевтическое действие каптоприла частично связывают с предотвращением индуцированного ионизирующим излучением увеличения легочного артериального давления, которое приводит к отекам легких. Пенцилламин является слабым ингибитором ангиотензин-І-превращающего фермента, однако это еще и эффективный антифиброзный агент, обладающий противовоспалительными свойствами [28]. Использование ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензин-рецептора открывает новые возможности в радиотерапии при высоких дозах облучения и позволяет устранять побочные эффекты. Тем не менее действие этих лекарственных средств является тканеспецифическим и не обеспечивает никакой защиты желудочно-кишечного тракта [29].

#### ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ И ЦИТОКИНЫ

В ряде исследований было показано, что профилактическое и раннее лечебное применение иммуномодуляторов существенно облегчало тяжесть радиационных поражений. Полвека назад одними из первых были изучены иммуномодуляторные свойства бактериальных эндотоксинов (липополисахаридов). Эти вещества проявляют радиозащитные свойства при введении до, а иногда и после воздействия ионизирующего излучения [30]. Показано также, что липополисахариды защищают кишечник и костный мозг мышей от радиационных повреждений [31]. Показано, что эти вещества эффективно защищают от воздействия ионизирующей радиации (ФИД около 1,2–1,3). В клинике применяются такие полисахариды-иммуномодуляторы, как продигозан и транслам [31].

В настоящее время наиболее широко в качестве иммуномодуляторов в радиационной терапии изучаются цитокины и их индукторы.

Цитокины – это эндогенные медиаторы, посредством которых работа различных клеток гемопозитической системы становится скоординированной и регулируемой. Именно эти свойства цитокинов открыли возможность целенаправленного воздействия на систему гемопоза при лечении многих патологических состояний, в том числе и радиационных поражений. Первым установленным цитокином-радиопротектором стал в 1986 г. интерлейкин-1 [32]. Интерлейкин-6 играет важную роль в защите организма при введении его как до, так после воздействия ионизирующего излучения [15]. Введение таких цитокинов, как G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) и GM-CSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor), способствовали защите обезьян от радиационных повреждений (ФИД составляет около 1,3) [33]. В клинике G-CSF и GM-CSF используют для восстановления числа нейтрофилов и тромбоцитов в крови после радиотерапии [34]. Рекombинантный человеческий фактор роста кератиноцитов (KGF), коммерческое название «палифермин», при введении до или вскоре после радиационного воздействия существенно защищает от орального мукозита мышей и человека [35]. В опытах на собаках, морских свинках, облученных ионизирующим излучением в сублетальных дозах, установлено, что многократное применение лейкинферона (интерферона альфа), через 24 ч после воздействия радиации, также оказывает противолучевое действие. Терапевтический эффект проявляется в защите гемопозитических органов от последствий воздействия ионизирующего излучения и в стимуляции гемопоза [36]. Кислый и основной факторы роста фибробластов (FGF1 и FGF2) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) уменьшают как тяжесть желудочно-кишечного синдрома у мышей, так и их смертность.

### ПРОСТАГЛАНДИНЫ

Впервые радиозащитное действие простагландинов было описано в 1972 г. [37]. Установлено, что простагландин E<sub>2</sub>, дилпростагландин E<sub>2</sub> и его аналог ОК-432 защищают мышей от повреждений, индуцированных ионизирующим излучением [16]. В норме простагландины синтезируются почти во всех тканях в ответ на разнообразные воздействия (гормоны, травма, воспаление, аллергические реакции) и влияют на некоторые функции клеток, связанные с нормальным и патологическим состояниями [38]. Простагландины оказывают радиопротекторное действие на ряд тканей: желудочно-кишечный тракт, костный мозг и волосяные фол-

ликулы. Они проявляют радиозащитные свойства только при введении их до облучения (ФИД < 1,3). Основной механизм действия простагландинов, по-видимому, связан со стимулирующей клеточной устойчивости и локальной регуляцией биологических процессов. Использование простагландинов в клинике ограничено из-за их многочисленных побочных физиологических эффектов [39], в том числе их роли посредников в воспалительных реакциях.

### СОЛИ МЕТАЛЛОВ И МЕТАЛЛОТИОНЕИН

Металлотионеин был обнаружен в 1957 г. при выделении белков, связывающих тяжелые металлы [40]. Первичная структура белка представлена 60 аминокислотами, из которых одна треть – аминокислотные остатки цистеина [41]. Введение металлотионеина животным защищает их от действия радиации. Считается, что физиологической функцией металлотионеина является участие в защите клетки от интоксикации тяжелыми металлами, более того, известно, что металлотионеин индуцибельный белок. Данное свойство, индукция металлотионеина солями ряда металлов, лежит в основе радиозащитного действия данного класса соединений [42]. Установлено, что оральное введение нитрата висмута мышам увеличивает их выживаемость и снижает количество повреждений костного мозга, вызванных ионизирующим излучением. Введение мышам хлорида марганца и кадмиевых солей также повышет уровень металлотионеина в различных тканях, что приводит к повышению радиорезистентности животных при тотальном облучении [42]. Индукция металлотионеина солями металлов является органо/тканеспецифичной. Обнаружено, что обработка хлоридом марганца не вызывает повышения уровня металлотионеина в коже и тонкой кишке [43]. Исследования показали, что эти соединения при низких нетоксичных концентрациях защищают экспериментальных животных от летальных исходов, вызванных ионизирующим излучением (ФИД равен 1,2), за счет эффекта, оказываемого в основном на гемопозитическую систему [42].

### ДНК-СВЯЗЫВАЮЩИЕ АГЕНТЫ

Радиозащитные свойства Hoechst 33342 впервые установлены Р. Smith и С. Anderson в 1984 г. [44]. Данные свойства обусловлены переносом электрона при образовании комплекса с ДНК, эффективность защиты может быть улучшена добавлением донора электронов для этого лиганда. Hoechst 33342 связывается с ДНК

по малой бороздке в дискретных сайтах, содержащих три–четыре АТ-пары [45]. Показано, что защита осуществляется за счет предотвращения образования одно- и двунитевых разрывов ДНК (ФИД равен 1,3) [84]. Одним из изучаемых в настоящее время радиозащитных соединений, относящихся к ДНК-связывающим агентам, является метилпроамин [46]. Другим эффективным ДНК-связывающим агентом, имеющим радиозащитный потенциал, сравнимый с Hoechst 33342, является небольшой пептид нетропсин [47]. Полиамины спермин и путресцин, негистоновые соединения, присутствующие в ядре, также проявляют существенный радиозащитный эффект, предпочтительно связываясь с ДНК в матрикс-ассоциированных сайтах, что позволяет им предотвращать образование ДНК-белковых сшивок [48]. Показано, что радиопротекторный эффект также реализуется за счет компактизации и агрегации хроматина [2]. Известно, что ингибиторы реакций биосинтеза полиаминов в организме проявляют существенный радиосенсибилизирующий эффект [49].

#### СОЕДИНЕНИЯ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ГИПОКСИЮ

Свойство молекулярного кислорода усиливать действие ионизирующих излучений называют кислородным эффектом. Разница эффектов в несколько раз при облучении сухих препаратов ДНК и белков в атмосфере кислорода и в бескислородных условиях вдохновила многих ученых [1]. В 1953 г. Л.Н. Gray показал, что реакция клеток на облучение также сильно зависит от присутствия кислорода [50]. При этом коэффициент кислородного усиления может достигать значения 2,8 [51]. Несмотря на такие многообещающие результаты, позднее было показано, что системная гипоксия, достигнутая вдыханием газовых смесей с пониженным содержанием кислорода, приводит к увеличению ФИД всего лишь до 1,2–1,5, а не до 2,5–2,8, как предсказывалось теоретически [52]. Однако попытки создания радиозащитных соединений, вызывающих гипоксию, продолжались. Следующим этапом развития после создания системной гипоксии был поиск радиопротекторов, обеспечивающих радиозащиту млекопитающих благодаря превращению гемоглобина в метгемоглобин или карбоксигемоглобин – соединения, не способные переносить кислород. К ним относятся, например, парааминопропиофенол, нитрит натрия, анилин и окись углерода. Данные работы интересны лишь с исторической точки зрения, так как

вещества, модифицирующие гемоглобин, имеют крайне низкий терапевтический индекс и являются весьма токсичными [51]. Позднее исследовались биогенные амины, гистамин, серотонин, норадреналин, адреналин и т.п., которые оказывают радиопротекторное действие, вызывая локальную гипоксию, зачастую через модуляцию уровня NO [53]. В настоящее время, как радиозащитные вещества, в клинике используются два сосудистоактивных препарата – мексамин и индралин [1,15]. В Российской Федерации индралин выпускается под коммерческим названием Б-190. Он является альфа-адреномиметиком, который, связываясь с постсинаптическими альфа1-адренорецепторами сосудистой стенки, вызывает сокращение гладких мышц, что приводит к гипоксии (ФИД составляет 1,3–1,5) [54,55].

#### СЕЛЕН

Селен стимулирует активность глутатионпероксидазы, которая, как предполагают, снижает уровень токсичных кислородсодержащих продуктов в облученных клетках и является основным механизмом, ответственным за его радиозащитный эффект. Впервые радиозащитный эффект селеносодержащих соединений обнаружен в 1964 г. [56]. Позднее было показано, что селен в форме селенорганики проявляет радиопротекторные свойства только при умеренных концентрациях, при более высоких концентрациях органические соединения селена могут быть цитотоксичны [57]. Селен может работать и как радиопротектор, и как митигатор, эффективно уменьшая тяжесть желудочно-кишечного синдрома. ФИД селена при общем или местном назначении при развитии орального мукозита равен 1,3 [2]. Считается, что органические соединения селена являются перспективными в качестве основы для разработки новых радиозащитных средств [58].

#### РНК, ГИДРОЛИЗАТЫ РНК, НУКЛЕОЗИДЫ

В 1952 г. А. Novick и L. Szilard открыли явление антимутагенеза [59]. Первыми антимутагенами стали олигомеры РНК – пуриновые рибонуклеозиды, однако механизм, лежащий в основе их антимутагенной активности, удалось выяснить гораздо позднее. В 1950–1960 гг., после открытия антимутагенеза, было предпринято исследование радиозащитных свойств РНК, ее гидролизатов и нуклеозидов. Установлено, что препараты РНК, выделенные из дрожжей, защищают растения и животных от радиационных повреждений [60]. Более того, было уста-

новлено, что при введении РНК животным проявляются как радиопротекторный, так и радиозащитный – митигаторный и радиотерапевтический – эффекты. Гидролизаты РНК до уровня мононуклеотидов были так же эффективны, как и РНК [61]. Позднее в 1990-х годах в России начались интенсивные исследования радиозащитных свойств инозина (рибоксина) [62]. В настоящее время инозин (под коммерческим названием «Рибоксин») широко используется в медицинской практике. Позднее было установлено, что наряду с инозином эффективными агентами являются такие пуриновые нуклеозиды и их производные, как гуанозин [63–65], инозинмонофосфат [66], гуанозинмонофосфат [67], ксантозин и кофеин [68,69]. Все перечисленные соединения, кроме кофеина, являются малотоксичными. Нужно отметить, что пуриновые нуклеозиды и их производные обладают радиопротекторными (ФИД для рибоксина (инозина) равен 1,3–1,4) и митигаторными (радиотерапевтическими) (ФИД – 1,1–1,3) свойствами. В основе радиопротекторных свойств данного класса соединений лежат ярко выраженные антирадикальные свойства пуринов. Для объяснения радиотерапевтического действия пуриновых соединений предложено несколько гипотез: 1) влияние на активность полимеразы поли(АДФ-рибозы) – одного из ключевых ферментов репарации ДНК; 2) опосредованное пуриновыми ( $A_2$ ,  $A_3$ ) клеточными рецепторами повышение экспрессии ферментов репарации; 3) влияние на сигнальный путь митоген-активируемых протеинкиназ; 4) восстановление истощенного пула пуриновых оснований; 5) элиминация долгоживущих белковых радикалов, ответственных за пострадиационное развитие окислительного стресса [69].

### ФУЛЛЕРЕНЫ

В последнее десятилетие в связи с развитием нанотехнологий началось массовое применение наноматериалов в биологических исследованиях. Одним из самых распространенных объектов этого типа являются фуллерены, открытые в 1985 г. [70]. Особое внимание фуллерены получили после статьи Р.Л. Крусика с соавторами в журнале Science [71], в которой утверждалось, что одна молекула фуллерена  $C_{60}$  способна присоединить по двойным связям более десятка радикалов. С легкой руки авторов этой работы фуллерены начали называть «губкой для радикалов». Установлено, что дендрофуллерены обеспечивают мощную защиту против таких последствий облучения, как повреждение ДНК и гибель клеток [72]. Исследовано влияние фул-

леренолов на состояние антиоксидантной системы в клетках линии эритролейкемических клеток человека K562 при воздействии рентгеновского излучения в дозе 24 Гр. Установлено, что присутствие гидроксированных производных фуллеренов в питательной среде клеток усиливает активность СОД и глутатионпероксидазы [73]. Вышеперечисленные работы проведены на культурах клеток или на гидробрионтах, тогда как исследования по радиозащитной эффективности фуллеренов у млекопитающих единичны. Так, в работе [74] показано, что фуллеренолы  $C_{60}(OH)_n$  при введении в организм крыс в концентрациях 10 и 100 мг/кг до воздействия рентгеновского излучения в летальной дозе проявляют радиозащитную активность. В последующей работе [75] были использованы химически немодифицированные фуллерены, при этом в эксперименте исследовались концентрации фуллеренов на два порядка меньшие, чем ранее [74], однако этот препарат оказывал защитные эффекты, сопоставимые с  $C_{60}(OH)_n$ . Также недавно на млекопитающих были исследованы радиопротекторные свойства дендрофуллерена DF-1 (ФИД равен 1,22) [76]. Механизм защитного действия фуллеренов до конца не ясен. В настоящее время предполагается, что в основе радиозащитного эффекта фуллеренов лежат их антирадикальные, мембранопротекторные и другие [75–77] свойства.

### АДСОРБЕНТЫ

Известно, что облучение организма в результате внутреннего воздействия инкорпорированных радионуклидов гораздо опаснее внешнего [2]. В результате техногенных аварий и катастроф существует вероятность попадания частиц радиоактивных элементов в организм человека и животных [78]. Для предотвращения попадания и накопления радиоактивных элементов в организме используется специальный класс химических соединений, способных к связыванию радионуклидов или увеличивающих скорость выведения радионуклидов из организма [16]. Одними из первых сорбентов тяжелых металлов и радионуклидов были полисурьмин, ферроцин, вокацит, пентацин, альгисорб, плеостат, ксидифон и т.п [3]. В настоящее время в разработке сорбентов тяжелых металлов достигнут существенный прогресс [2].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поиск идеальных защитных средств для использования в различных сценариях взаимодействия ионизирующего излучения с организмом продолжается уже более шести десятилетий.

Ранние исследования по химической защите были сосредоточены в основном на сульфгидрильных соединениях. Основной целью являлось получение новых соединений и протоколов их использования с высокими значениями ФИД. Такой подход привел к созданию высокоэффективных радиозащитных препаратов, однако зачастую параллельно с эффективностью наблюдалось увеличение выраженности побочных нежелательных эффектов. Так, амифостин – одно из самых мощных защитных соединений – в настоящее время применяется в основном только для предотвращения радиационно-индуцированной ксеростомии. Продолжение исследований сульфгидрильных соединений в дальнейшем продолжалось по пути их применения совместно с другими агентами, при этом в ряде случаев сульфгидрильные соединения сохраняли свои защитные свойства при сведении к минимуму их побочных эффектов. Исследования по совместному действию различных радиозащитных препаратов, направленные на достижение синергических эффектов и уменьшение потенциальной токсичности, продолжают и сегодня. Другим важным направлением является исследование радиозащитных свойств синтетических и природных антиоксидантов. Данные соединения дают меньшую степень защиты при остром облучении, однако зачастую проявляют антимуtagenные свойства. Некоторые из веществ, рассматриваемых в обзоре, не только элиминируют активные формы кислорода, но и проявляют широкий спектр биологической и физиологической активности, что приводит к модуляции ответов организма на действие ионизирующей радиации. Кроме того, многие антиоксиданты и адаптогены проявляют радиозащитные свойства только в нормальных тканях и не проявляют в опухолевых. Данные свойства делают их идеальными кандидатами для использования в лучевой терапии, что также является важным направлением по изучению радиозащитных веществ. В последнее время большой прогресс достигнут в исследовании рецептор-опосредованных радиозащитных агентов. Это вещества, которые имитируют или модулируют развитие инфекционных и воспалительных процессов, а также факторы роста. Таким образом, в обзоре показано, что в рассматриваемой области знания, в том числе и благодаря работам российских исследователей, достигнут существенный прогресс, однако требуется дальнейшая работа, направленная на создание радиозащитных веществ, близких по своим показателям к «идеальному радиопротектору».

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (Со-

глашение № RFMEFI57814X0030) и Российско-го фонда фундаментальных исследований (гранты №№ 13-04-00730-а и 14-44-03562-р\_центр\_а).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. В. Васин *Противолучевые лекарственные средства*. (Изд-во Российской медицинской академии последипломного образования, М., 2010).
2. J. F. Weiss and M. R. Landauer, *Int. J. Radiat. Biol.* **85**, 539 (2009).
3. H. B. Stone, J. E. Moulder, C. N. Coleman, et al., *Radiat. Res.* **162**, 711 (2004).
4. М. В. Васин, *Радиац. биол. Радиоэкол.* **53**, 459 (2013).
5. Л. Н. Шишкина, *Радиац. биол. Радиоэкол.* **53**, 536 (2013).
6. И. Б. Ушаков и М. В. Васин, *Авиакосм. экол. мед.* **45**, 3 (2011).
7. H. M. Patt, E. B. Tyree, R. L. Straube, et al., *Science* **110**, 213 (1949).
8. J. M. Yuhas and J. B. Storer, *Int. J. Radiat. Biol. Rel. Stud. Phys. Chem. Med.* **15**, 233 (1969).
9. S. P. Tannehill and M. P. Mehta, *Semin. Oncol.* **23**, 69 (1996).
10. D. Q. Brown, W. J. Graham, L. J. MacKenzie, et al., *Pharmacol. Ther.* **39**, 157 (1988).
11. D. Doherty and W. Burnett, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **89**, 312 (1955).
12. M. R. Landauer, H. D. Davis, J. A. Dornitz, et al. *Pharmacol. Therap.* **39**, 97 (1988).
13. Yu. N. Korystov and F. B. Vexler, *Radiat. Res.* **114**, 550 (1988).
14. М. В. Васин, *Средства профилактики и лечения лучевых поражений* (ВЦМК «Защита», М., 2006).
15. C. K. Nair, D. K. Parida, and T. Nomura, *J. Radiat. Res.* **42**, 21 (2001).
16. H. Shen, Z. J. Chen, J. T. Zilfou, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **297**, 1067 (2001).
17. С. В. Гудков, В. И. Брусков, А. В. Куликов и др., *Альманах клин. медицины* **31**, 61 (2014).
18. J. T. Weil, J. Van der Veen, and H. S. Olcott, *Nature* **219**, 168 (1968).
19. S. Tabaczar, M. Talar, and K. Gwoldzilski, *Postepy Hig. Med. Dosw.* **65**, 46 (2011).
20. B. Halliwell, *Free Radic. Res.* **31**, 261 (1999).
21. A. Petkau and W. S. Chelack, *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.* **26**, 421 (1974).
22. M. Carpenter, S. H. Agarwal, S. H. Nie, et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **60**, 172 (2004).
23. J. F. Weiss, *Environ. Health Perspect.* **105**, 1473 (1997).
24. U. K. Alekperov and D. D. Akhundova, *Genetika* **10**, 12 (1975).
25. М. И. Лосева, Л. А. Пуртова и Р. Ф. Гавалова, *Кардиология* **42**, 48 (2002).
26. E. P. Cohen and E. C. Robbins, *Semin. Nephrol.* **23**, 486 (2003).

27. A. Molteni, J. E. Moulder, E. F. Cohen, et al., *Int. J. Radiat. Biol.* **76**, 523 (2000).
28. W. F. Ward, A. S. Hoellwarth, and R. D. Tuttle, *Radiology* **146**, 533 (1983).
29. J. E. Moulder and B. L. Fish, *Radiat. Oncol. Investig.* **5**, 50 (1997).
30. B. Wilson and T. Matsuzawa, *Radiat. Res.* **19**, 231 (1963).
31. Л. А. Ильин, И. Е. Андрианова, В. А. Глушков и др., *Радиац. биол. Радиоэкол.* **44**, 547 (2004).
32. R. Neta, S. D. Douches, and J. J. Oppenheim, *J. Immunol.* **136**, 2483 (1986).
33. F. Herodin, L. Roy, N. Grenier, et al., *Exp. Hematol.* **35**, 1172 (2007).
34. P. Winczura and J. Jassem, *Cancer Treatment Rev.* **36**, 268 (2010).
35. P. Stiff, W. Bensinger, T. Emmanouilides, and T. Gentile, *Blood* **102**, 676 (2003).
36. А. А. Иванов, В. П. Кузнецов, А. М. Уланова и др., *Радиац. биол. Радиоэкол.* **44**, 403 (2004).
37. K. N. Prasad, *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.* **22**, 187 (1972).
38. P. Needleman, J. Turk, A. R. Morrison, et al., *Ann. Rev. Biochem.* **55**, 69 (1986).
39. W. R. Hanson, W. Zhen, L. Geng, et al., *Radiat. Res.* **142**, 281 (1995).
40. M. Margoshes and B. L. Vallee, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 4813 (1957).
41. J. Kagi and A. Schaffer, *Biochemistry* **27**, 8509 (1988).
42. А. Н. Котеров и И. В. Филиппович, *Радиац. биол. Радиоэкол.* **35**, 162 (1995).
43. R. Murata, Y. Nishimura, M. Hiraoka, et al., *Radiat. Res.* **143**, 316 (1995).
44. P. J. Smith and C. O. Anderson, *Int. J. Radiat. Biol.* **46**, 331 (1984).
45. R. F. Martin and N. Holmes, *Nature* **302**, 452 (1983).
46. P. N. Lobachevsky, R. S. Vasireddy, S. Broadhurst, et al., *Int. J. Radiat. Biol.* **87**, 274 (2011).
47. K. Mishra, R. Bhardwaj, and N. K. Chaudhury, *Radiat. Res.* **172**, 698 (2009).
48. S. Chui and N. L. Oleinick, *Radiat. Res.* **149**, 543 (1998).
49. R. D. Snyder and K. K. Schroeder, *Radiat. Res.* **137**, 67 (1994).
50. L. H. Gray, A. D. Conger, M. Ebert, et al., *Br. J. Radiol.* **26**, 638 (1953).
51. М. С. Джойнер и О. Д. Ван Дер Когель, *Основы клинической радиобиологии* (Бином, М., 2013).
52. Л. Х. Эйдус и Ю. Н. Корыстов, *Кислород в радиобиологии* (Энергоатомиздат, М., 1984).
53. С. Я. Проскуряков, Н. Г. Кучеренко, М. Н. Семенов и др., *Радиац. биол. Радиоэкол.* **43**, 51 (2003).
54. М. В. Васин, И. Б. Ушаков, В. Ю. Ковтун и др., *Радиац. биол. Радиоэкол.* **48**, 623 (2008).
55. А. Н. Гребенюк, В. В. Зацепин, Н. В. Аксенова и др., *Радиац. биол. Радиоэкол.* **50**, 423 (2010).
56. F. Shimazu and A. L. Tappel, *Radiat. Res.* **23**, 210 (1964).
57. B. Kumar, A. Kunwar, A. Ahmad, et al., *Radiat. Environ. Biophys.* **48**, 379 (2009).
58. И. С. Драчёв, В. И. Легеза и Ю. С. Турлаков, *Радиац. биол. Радиоэкол.* **53**, 475 (2013).
59. A. Novick and L. Szilard, *Nature* **170**, 926 (1952).
60. Н. В. Лучник, *Биохимия* **23**, 146 (1958).
61. J. Maisin, P. Dumont, and A. Dunjio, *Nature* **186**, 91 (1960).
62. К. С. Чертков и В. М. Петров, *Авиокосм. эколог. Медицина* **27**, 27 (1993).
63. S. V. Gudkov, I. N. Shtarkman, V. S. Smirnova, et al., *Radiat. Res.* **165**, 538 (2006).
64. S. V. Gudkov, O. Y. Gudkova, A. V. Chernikov, et al., *Int. J. Radiat. Biol.* **85**, 116 (2009).
65. С. В. Гудков, И. Н. Штаркман, В. С. Смирнова и др., *Докл. РАН* **407**, 115 (2006).
66. N. R. Asadullina, A. M. Usacheva, and S. V. Gudkov, *J. Radiat. Res.* **53**, 211 (2012).
67. N. R. Asadullina, A. M. Usacheva, V. S. Smirnova, et al., *Nucleosides, Nucleotides, Nucleic Acids* **29**, 786 (2010).
68. N. R. Asadullina, S. V. Gudkov, and V. I. Bruskov, *Dokl. Biochem. Biophys.* **442**, 22 (2012).
69. Н. Р. Попова, С. В. Гудков и В. И. Брусков, *Радиац. биол. Радиоэкол.* **54**, 1 (2014).
70. H. W. Kroto, J. R. Heath, S. C. O'Brien, et al., *Nature* **318**, 162 (1985).
71. P. J. Krusic, E. Wasserman, P. Keizer, et al., *Science* **254**, 1183 (1991).
72. C. A. Theriot, R. C. Casey, V. C. Moore, et al., *Radiat. Environ. Biophys.* **49**, 437 (2010).
73. V. Bogdanovic, K. Stankov, I. Icevic, et al., *J. Radiat. Res.* **49**, 321 (2008).
74. S. Trajkovic, S. Dobric, V. Jacevic, et al., *Colloids Surf. B* **58**, 39 (2007).
75. G. V. Andrievsky, V. I. Bruskov, A. A. Tykhomyrov, et al., *Free Radic. Biol. Med.* **47**, 786 (2009).
76. A. P. Brown, E. J. Chung, M. E. Urlick, et al., *Radiat. Oncol.* **5**, 34 (2010).
77. С. К. Пирутин, В. Б. Туровецкий, А. В. Кедров и др., *Радиац. биол. Радиоэкол.* **52**, 252 (2012).
78. С. В. Гудков, А. В. Черников и В. И. Брусков, *Рос. хим. журн.* **LVIII**, 73 (2014).

## **Radioprotectors: History, Trends and Prospects**

**S.V. Gudkov\* \*\* \*\*\*, N.R. Popova\*, and V.I. Bruskov\***

*\*Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences,  
ul. Institutskaya 3, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia*

*\*\*Prokhorov General Physics Institute, Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova 38, Moscow, 119991 Russia*

*\*\*\*Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, prosp. Gagarina 23, Nizhny Novgorod, 603950 Russia*

The search for ideal protective agents for use in a variety of radiation scenarios has continued for more than six decades. This review describes the history of the major discoveries, shows the chronology of the changes in attitudes, trends and paradigms. The readers are invited to meet with various classes of chemical compounds that have the potential to protect against acute and late effects of ionizing radiation when administered either before or after radiation exposure. The work represents characteristics of radioprotective agents such as a dose reduction factor, time of administration, tissue specificity, toxicity; the mechanisms of their action and practical applications are also described. A separate chapter considers the further development prospects and directions in this field of research.

*Key words: ionizing radiation, modification of radiation effects, radioprotectors, adaptogens, mitigators, therapeutic drugs*