

**ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ  
ПРОФИЛАКТИКИ И РАННЕЙ ТЕРАПИИ РАДИАЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ  
(ОБЗОР ЗАРУБЕЖНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ)**

Гладких В.Д.

*Федеральное государственное унитарное предприятие Научно-производственный центр  
«Фармзащита» Федерального медико-биологического агентства  
141402, Россия, Московская область, г. Химки, Вашутинское шоссе, д. 11,  
+7 (495) 789-65-55, [Gladkich2007@rambler.ru](mailto:Gladkich2007@rambler.ru)*

**Резюме.** На основании анализа литературных данных рассмотрены зарубежные направления разработки медикаментозных средств профилактики и ранней терапии лучевых поражений. Дана общая характеристика семи радиомитигаторам, получивших статус IND (investigational new drug - новый лекарственный препарат) Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США: 5-андростендиол (Neumune<sup>®</sup>), беклометазон (OrbeShield<sup>™</sup>), генистеин (BIO 300<sup>™</sup>), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор Филграстим (Neupogen<sup>®</sup>), ингибитор киназы ON01210 (Ex-RAD<sup>®</sup>), рекомбинантный человеческий интерлейкин-12 (НемаМах<sup>™</sup>), флагеллин (Entolimod<sup>™</sup>). Дальнейшая экспериментально-клиническая оценка их эффективности и безопасности, лицензирование в качестве противолучевых лекарственных средств, а также поиск перспективных радиомитигаторов среди ингибиторов радиационно-индуцированного апоптоза и лигандов для модуляции внутриклеточных сигнальных путей определяет стратегию разработки фармакологической профилактики и ранней терапии радиационных поражений.

**Ключевые слова:** ионизирующее излучение, противолучевые средства, радиационные поражения, радиомитигаторы.

**PERSPECTIVE DIRECTIONS OF PHARMACOLOGICAL PREVENTION AND  
EARLY THERAPY OF  
RADIATION DAMAGE (REVIEW OF FOREIGN LITERATURE)**

Gladkikh V.D.

*Federal State Unitary Enterprise Research & Production Center "Pharmaceutical Protection" of  
Federal Medical Biological Agency  
141402, Khimki, Moscow region, Russia, +7 (495) 789-65-55, [Gladkich2007@rambler.ru](mailto:Gladkich2007@rambler.ru)*

**Abstract.** Based on the analysis of literature data, foreign directions of the development of medicaments for the prevention and early treatment of radiation injuries are considered. The general characteristics of seven radio transmitters that have received status are given IND (investigational new drug - new drug) Food and Drug Administration of the USA: 5-androstenediol (Neumune<sup>®</sup>), beclomethasone (OrbeShield<sup>™</sup>), genistein (BIO 300<sup>™</sup>), granulocyte colony stimulating factor filgrastim (Neupogen<sup>®</sup>), kinase inhibitor ON01210 (Ex-RAD<sup>®</sup>), recombinant human interleukin-12 (HemaMax<sup>™</sup>), flagellin (Entolimod <sup>™</sup>). Further experimental and clinical evaluation of their efficacy and safety, licensing as anti-radiation drugs, as well as the search for promising radiomitigators among radiation-induced apoptosis inhibitors and ligands for modulating intracellular signaling pathways determines the strategy for the development of pharmacological prophylaxis and early treatment of radiation injuries.

**Key words:** ionizing radiation, radiation injury, radiation countermeasures, radiomitigators.

В настоящее время источники ионизирующих излучений широко представлены во всех сферах деятельности человека, что резко повышает вероятность возникновения чрезвычайных ситуаций радиационной природы. Потенциальную угрозу жизни и здоровью населения создает не только накопленный в мире арсенал ядерного оружия, но и объекты атомной энергетики, научные, промышленные и другие источники ионизирующих излучений. Одной из первостепенных задач по осуществлению комплекса мероприятий, направленных на нейтрализацию радиационных угроз и развитие ресурсного обеспечения функциональных элементов системы радиационной безопасности, является разработка и применение технологий диагностики, лечения и профилактики нарушений здоровья, связанных с негативным воздействием радиации.

Выбор перспективных направлений разработки противолучевых средств обусловлен как характером вызовов или угроз радиационной природы, так и научно-

технологическими и финансовыми возможностями государств. Оценивая характер исследований в области профилактики и терапии лучевых поражений, следует отметить, что эти вопросы активно разрабатываются в ведущих зарубежных странах. В США, занимающих лидирующее положение по числу выявленных научных публикаций в аспекте рассматриваемой проблемы, основное направление исследований связано с обоснованием стратегий поиска новых эффективных радиозащитных средств. Характерной особенностью этого процесса является долгосрочное планирование с корректировкой сроков (а в ряде случаев и приоритетов) выполняемых работ и перераспределением ассигнований.

Разработка новых противолучевых средств в США в последнее десятилетие осуществлялась в рамках Программы Медицинского противодействия радиационным и ядерным угрозам (Strategic Plan and Research Agenda for Medical Countermeasures Against Radiological and Nuclear Threats), разработанной Национальным институтом здравоохранения (NIH) и Национальным институтом аллергии и инфекционных болезней (NIAID) Министерства здравоохранения и социальных служб США (U.S. Department of Health and Human Services). Целью данной программы является защита гражданского населения от последствий воздействия радиационных и ядерных угроз, которые могут возникнуть на территории государства в результате чрезвычайных ситуаций. К задачам программы, в частности, относится организация научно-производственных платформ для проведения исследований, направленных на уточнение механизмов радиационных поражений, определение перспективных направлений профилактики и лечения последствий радиационных поражений, идентификация новых «кандидатов» (субстанций и лекарственных форм) в качестве противолучевых средств и ускорение процесса продвижения их в медицинскую практику [42].

В ходе реализации этой программы был выполнен большой объем фундаментальных и прикладных работ, направленных на разработку средств профилактики и терапии лучевых поражений. Только за период 2011–2014 гг. было запатентовано 98 потенциальных медицинских средств противолучевой защиты. Промежуточным итогом этих исследований стало получение к 2013–2014 гг. статуса IND (investigational new drug - новый лекарственный препарат) US FDA (The United States Food and Drug Administration's - Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) семи потенциальных противолучевых препаратов (таблица 1): 5-андростендиол (5-Androstenediol, 5-AED, Neumune®), беклометазон (Beclomethasone 17,21-dipropionate, BDP, OrbeShield™), генистеин (Genistein, 4',5,7-trihydroxyisoflavone, BIO 300™), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

Филграстим (RhuG-CSF/Filgrastim, Neupogen<sup>®</sup>), ингибитор киназы ON01210 (Ex-RAD<sup>®</sup>), рекомбинантный человеческий интерлейкин-12 (IL-12, НемаMax<sup>™</sup>), флагеллин (CBLB502, Entolimod<sup>™</sup>) [52,56].

Таблица 1 Перечень и характеристика противолучевых средств, получивших статус IND US FDA

| Название                                                                 | Краткая характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-Androstenediol (5-AED, Neumune®)                                       | Стимулятор миелопоэза и факторов неспецифической резистентности. Снижает число радиационно-индуцированных повреждений ДНК, обладает антиапоптотическим действием. Эффективен при однократном введении до и после облучения (ФУД ~ 1,26). Ограниченное окно эффективности (~ 24-48 ч до; 1-4 ч после облучения). Возможна воспалительная реакция в месте введения.                                   |
| Beclomethasone 17,21-dipropionate (BDP/ SGX201, OrbeShield™)             | Противовоспалительное и сосудосуживающее действие. Разработан для ослабления лучевых энтеритов и стимуляции выживаемости с помощью коротко- и длительно действующих лекарственных форм. Эффективен при пероральном приеме. Минимально токсичен, хорошо переносим. Ограниченное окно эффективности (2 – 24 ч после введения).                                                                        |
| RhuG-CSF / Filgrastim, Neupogen®)                                        | Стимулирует пролиферацию и дифференцировку предшественников нейтрофилов, а также созревание и функцию нейтрофилов. Хорошо переносим, минимально токсичен. Ослабляет костномозговую форму ОЛБ при курсовом применении инъекционной формы препарата.                                                                                                                                                  |
| Genistein (4',5,7-trihydroxyisoflavone, BIO 300™).                       | Антиоксидант, ингибитор тирозинкиназы, модулятор клеточного цикла. Защищает костный мозг, кишечник, легкие. Повышает выживаемость. Пероральный прием препарата. Токсические побочные эффекты минимальны. Радиозащитные свойства генистеина проявляются как при профилактическом, так и при терапевтическом введении. Ограниченное временное окно эффективности (~ 24 ч).                            |
| CBLB502 (Entolimod™)                                                     | Активатор NF-κB, стимулятор G-CSF, иммуномодулятор (агонист TLR-5). Фиксация свободных радикалов. Повышает выживаемость, минимизирует поражение костного мозга и кишечника. Возможно однократное/многократное профилактическое введение. ФУД ~ 1,6. Только инъекционная лекарственная форма. Ограниченное окно эффективности (~ 24 ч)                                                               |
| (4-carboxystyryl-4-chlorobenzyl)sulfone, sodium salt, ONO1210 - Ex-Rad®) | Низкомолекулярный ингибитор фосфоинозитид-3 киназы. При перкутанном и пероральном применении ускоряет восстановление числа лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови, защищая кроветворные клетки-предшественники от радиационно-индуцированного апоптоза. Эффективен при пероральном и парентеральном введении при дозах облучения ~ ЛД <sub>50</sub> (ФУД ~ 1,16). Короткий период полужизни. |
| RhuIL-12,( HemaMax™)                                                     | Повышает выживаемость и минимизирует повреждение костного мозга и кишечника. Ослабляющий эффект возможен при однократном / многократном введении. Механизм противолучевого действия связан с защитой клеток-предшественников гемопоэза, ускорением восстановления числа лейкоцитов, тромбоцитов и ретикулоцитов, а также с индукцией γ- интерферона.                                                |

**5-андростендиол (5-Androstenediol, 5-AED, Neumune®).** В качестве одного из наиболее перспективных противолучевых средств рассматривается 5-андростендиол - метаболит секретируемого корой надпочечников дегидроандростерона [1-2,26,52]. Его механизм действия обусловлен стимуляцией миелопоэза и факторов неспецифической резистентности организма, снижением числа радиационно-индуцированных повреждений ДНК и индукцией генов, модулирующих клеточный цикл и апоптоз [50,71]. В основе этих эффектов лежит способность 5-AED активировать *ядерный фактор каппа В (NF-kB)*, способствовать экспрессии генов *ddb-1*, *ddb-2* и *gadd45a*, кодирующих соответственно группу белковых факторов (*DDB-1 белок* и др.), ответственных за формирование иммунного ответа на радиационное поражение, а так же контролирующих восстановление повреждённых клеток или, же их апаптоз, стимулировать *экспрессию гранулоцитарного (G-CSF) и гранулоцитарно-макрофагального (GM-CSF) факторов, интерлейкинов 3, 6, 10, 12, тромбopoэтина* и др. цитокинов, повышать их уровень в плазме крови, костном мозге и селезенке [26,50,71].

В экспериментах на разных видах лабораторных животных, включая обезьян, 5-AED продемонстрировал выраженную радиозащитную эффективность в условиях острого и пролонгированного облучения [61,69]. Препарат проявляет противолучевую активность при его введении как до (за 48–24 ч) облучения, так и в ранние (через 1–4 ч) сроки после радиационного воздействия, хорошо переносим, эффективен при подкожном и пероральном применении, что позволяет рассматривать его в качестве одного из наиболее перспективных радиомитигаторов [2,32,70]. Одной из проблем, стоящих на пути создания приемлемой лекарственной формы 5-AED для использования в качестве радиомитигатора, является его низкая растворимость в воде. Как и в случае с другими стероидными препаратами 5-AED вводят подкожно в жировую клетчатку в различных растительных маслах. Это обусловлено тем, что при пероральном приёме большая часть препарата претерпевает дезактивацию ферментами печени. Подкожная доставка стероидных препаратов может осложняться воспалительными реакциями ткани в месте введения их масляных растворов [26].

**Беклометазон (Beclomethasone 17,21-dipropionate, BDP, OrbeShield™).** Еще одним кортикостероидом, рассматриваемым в качестве перспективного радиомитигатора, является беклометазон 17,21-дипропионат, зарегистрированный компанией Soligenix, Inc. (Princeton, NJ, USA) под торговой маркой OrbeShield™. OrbeShield™ разработан для применения у пациентов с гастроинтестинальным лучевым синдромом в виде единого продукта, состоящего из двух таблеток для перорального приема: одна таблетка предназначена для высвобождения BDP в проксимальном отделе, другая – в дистальных

отделах желудочно-кишечного тракта. US FDA предоставило BDP/OrbeShield™ наряду со статусом IND, статус орфанного препарата (*orphan drug status*) и препарата с ускоренной процедурой регистрации (*fast-track status*), предназначенного для ранней терапии кишечной формы острой лучевой болезни (ОЛБ) [52,56].

В экспериментах на собаках, подвергнутых тотальному  $\gamma$ -облучению в дозе 12 Гр при мощности дозы 0,7 Гр/мин, OrbeShield™ статистически значимо увеличивал выживаемость животных с кишечной формой ОЛБ в случае начала терапии через 24 ч после радиационного воздействия [17]. Показано, что за счет мощного местного противовоспалительного эффекта и незначительной системной токсичности применение этого препарата значительно снижает риск радиационно-индуцированной десквамации кожи и слизистых оболочек, уменьшает частоту кровотечений и улучшает качество жизни онкологических пациентов при проведении лучевой терапии [15,48].

**Генистеин (Genistein, 4',5,7-trihydroxyisoflavone, BIO 300™).** Наряду со стероидами, выраженной радиомитигирующей активностью обладают эстрогены, в частности, генистеин [2,26]. Генистеин - изофлавоноид из сои, селективно активирующий эстрогеновые рецепторы, ингибирующий протеин тирозинкиназу, обладающий антиоксидантной активностью и способностью улавливать свободные радикалы [3,16].

Радиозащитные свойства генистеина проявляются как при профилактическом, так и при терапевтическом применении. Механизм его противолучевого действия обусловлен антиоксидантной и противовоспалительной активностью, активацией *gadd45*, играющего важную роль в процессах репарации ДНК, *задержкой Lin – клеток в G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>-фазе* клеточного цикла, стимуляцией синтеза и продукции эндогенных гемопоэтических цитокинов, что в конечном итоге позволяет защитить популяцию клеток-предшественников гемопоэза от лучевой гибели, а также ускорить восстановление числа нейтрофилов и тромбоцитов после облучения [5,13,14,24,36,66,73]. Показано, что на 15 сут после облучения количество миелоидных и эритроидных клеток-предшественников у получавших генистеин животных в 6-20 раз превосходило таковые по сравнению с контролем [13]. В ходе клинических исследований показано, что применение генистеина способствует значительному снижению выраженности побочных эффектов химио- и лучевой терапии, связанных, прежде всего, с депрессией кроветворения [5,64].

**Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор Филграстим (RhuG-CSF/Filgrastim, Neupogen®).** Колониестимулирующие факторы традиционно рассматривались в качестве средств высокотехнологичной медицинской помощи, требующей длительного курсового применения в условиях специализированного стационара [2].

В последние годы подобные препараты позиционируются и как эффективные радиомитигаторы [1,53,57]. Из числа гемопоэтических факторов два препарата пелигированный фактор роста (Rhu G-CSFpeg/пегфиграстим, Neulasta®) и рекомбинантный фактор роста (RhuGM-CSF/сарграмогестим, Leukine®) получили одобрение US FDA для применения в качестве средств ранней (экстренной) терапии костномозгового острого лучевого синдрома [57-59]. RhuG-CSF/Filgrastim, контролирующий пролиферацию и дифференцировку нейтрофилов, а также созревание и функцию нейтрофилов, ослабляет выраженность костномозговой формы ОЛБ. Хорошо переносим, минимально токсичен [2].

**Ингибитор киназы ON01210 (Ex-RAD®).** Производное хлорбензилсульфона (4-carboxystyryl-4-chlorobenzylsulfone, sodium salt) - протеин киназа ON01210, разработанное Onconova Therapeutics (Newtown, PA, USA), также известное как Ex-RAD®, проявляет противолучевое действие при применении как до, так и после облучения [20-64]. При перкутанном и пероральном применении Ex-RAD® ускоряет восстановление числа лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови, защищая кроветворные клетки-предшественники от радиационно-индуцированного апоптоза [19,62]. В основе этого эффекта лежит способность Ex-RAD® ослаблять *p53* - зависимые пути радиационно-индуцированных повреждений ДНК за счет регуляции *фосфатидилинозитол-3-киназы/AKT* (протеин киназа *B*) в клетках, подверженных воздействию радиации [31,63]. Показано также, что Ex-RAD® способствует восстановлению поврежденного радиацией желудочно-кишечного тракта, что проявляется увеличением числа жизнеспособных интестинальных крипт [19]. При проведении I фазы клинических исследований у здоровых добровольцев не было зарегистрировано побочных эффектов при накожной аппликации и пероральном применении препарата [26,52,56]. Доказанные противолучевые свойства, а также возможность перорального приема позволяют рассматривать ON01210/Ex-RAD в качестве перспективного радиомитигатора.

**Рекомбинантный человеческий интерлейкин-12 (IL-12, НемаМах™).** Еще одним цитокином, которому US FDA присвоило статус IND, как перспективного радиомитигатора, является рекомбинантный человеческий интерлейкин-12 (НемаМах™). Показано, что как при профилактическом, так и при терапевтическом применении (в течение 24 ч после облучения) препарат защищает до 90–100% мышей, облученных в дозах 8–9 Гр, вызывающих гибель всех мышей контрольной группы [7]. Противолучевые свойства интерлейкина-12 подтверждены в экспериментах на облученных в дозе 6.7 Гр нечеловекообразных приматах (*Macaca mulatta*) [7,21,23]. Механизм противолучевого действия препарата связан с защитой клеток-предшественников гемопоэза, ускорением

восстановления числа лейкоцитов, тромбоцитов и ретикулоцитов, а также с индукцией интерферона, также обладающего радиозащитными свойствами [22].

**Флагеллин (CBLB502, Entolimod™).** Помимо стероидов и эстрогенов в качестве радиомитигаторов интенсивно исследуются соединения белковой природы [2,26,52,67]. Так, агонист *5-Toll-like рецепторов* - препарат CBLB502, выделенный из белка жгутиков *Salmonella enteric* флагеллина, способен избирательно подавлять апоптоз посредством активации транскрипционного фактора *NK-kB*, являющегося ингибитором гена *p53*, в свою очередь ответственного за регуляцию клеточного цикла и запуск механизма гибели клетки при раковых опухолях и радиационных поражениях [8,72]. Наряду с активацией *NK-kB* препарат стимулирует продукцию *G-CSF* и *интерлейкина-6*, повышает неспецифическую резистентность организма, инактивирует образующиеся при облучении свободные радикалы [35]. В опытах на мелких лабораторных животных установлено, что CBLB502, введенный за 30 мин до радиационного воздействия, предотвращает развитие у грызунов ОЛБ при поглощенной дозе 10–13 Гр и существенно (с 7 до 12 сут) отдалает сроки наступления летального исхода при дозе 17 Гр [9]. Фактор изменения дозы (ФИД) для CBLB502 составил около 1.6. Высокая противолучевая эффективность CBLB502 подтверждена в экспериментах на облученных нечеловекообразных приматах [9,34]. Коммерческий препарат CBLB502 под названием Entolimod™ в настоящее время проходит клинические испытания. Исследования безопасности и переносимости препарата у человека показали, что Entolimod™ хорошо переносится; результаты оценки биомаркеров (*G-CSF* и *интерлейкина-6*) соответствуют данным, полученным в экспериментах на животных [35,53].

Исследования в области разработки медикаментозных средств профилактики и ранней терапии лучевых поражений направлены, прежде всего, на дальнейшую экспериментально-клиническую оценку эффективности и безопасности препаратов, получивших статус IND (табл.1), и их лицензирование в качестве противолучевых лекарственных средств [2], а также поиск препаратов, противолучевой эффект которых проявляется при введении не менее, чем через 24 ч после облучения (radiation mitigators) [1].

В этом плане заслуживают внимания работы по изучению противолучевых средств из числа аналогов витамина Е (токоферолов и токотриенолов), представляющих собой группу радиозащитных антиоксидантов [38,45,49,51,60]. Отдельные исследования были сосредоточены на увеличении биодоступности токотриенолов [12], детализацию механизма их действия для выявления возможных путей модификации противорадиационного эффекта. Был уточнен механизм антиапоптотического действия

дельта-токотриенола, связанный с угнетением экспрессии *интерлейкина-1* и *микроРНК-30с*, играющей ключевую роль в радиационно-индуцированном повреждении клеток через апоптотические пути [38]. Показано, что радиозащитный эффект гамма-токотриенола (ФИД  $\sim 1,29$ ) обусловлен не столько антиоксидантной активностью, сколько способностью ингибировать *HMG-CoA-редуктазу* и стимулировать экспрессию эндотелиального *тромбомодулина* [45].

Возможность получения аддитивного эффекта при совместном применении гамма-токотриенола и рекомбинантного человеческого тромбомодулина, способствующего существенному снижению постлучевой дисфункции сосудистого эндотелия, дает основания для разработки новой стратегии повышения эффективности радиозащитных средств [2,45].

Поиск радиозащитных соединений среди ингибиторов радиационно-индуцированного апоптоза продемонстрировал возможность использования хелаторов цинка в качестве нового типа ингибиторов *белка p53* и подавления *p53*-зависимого апоптоза [6,41]. Показана высокая радиозащитная эффективность избирательного *агониста  $\alpha 7$  никотиновых ацетилхолиновых рецепторов* препарата PNU 282987, реализуемая путем ингибирования апоптоза. Активация этого типа рецепторов до радиационного воздействия рассматривается в качестве новой стратегии для предотвращения радиационно-индуцированного повреждения и гибели [11]. Приоритетным направлением исследований является поиск препаратов, противолучевой эффект которых проявляется при введении не менее, чем через 24 ч после облучения [2,26,46]. В качестве новой мишени для поиска радиомитигаторов, ослабляющих лучевое поражение и предотвращающих развитие гемопозитического и желудочно-кишечного синдромов, был предложен *рецептор клеточной поверхности CD47*, блокада которого сопровождалась активацией аутофагии в клетках радиочувствительных тканей, что и обуславливало радиозащитный эффект. Идентификация препаратов, блокирующих *CD47*, либо активирующих аутофагию рассматривается в качестве перспективного подхода к поиску потенциальных противолучевых препаратов. Аналогичным образом, использование миметика *рецептора клеточной поверхности T-клеток CD28 – белка p2TA* снижает передачу сигналов *CD28*, вызывающих экспрессию провоспалительных цитокинов, и таким образом ослабляет радиационные эффекты, связанные с воспалением [40]. Способность ослаблять острую лучевую патологию, стимулировать заживление ожогов и ран была выявлена у пептидного миметика основного *фактора роста фибробластов FGF-P* при введении его через 24 ч после облучения [10].

В качестве перспективного подхода к ослаблению лучевого поражения гемопоэтической системы предложено использование ингибиторов киназы гликогенсинтазы 3 (*GSK-3*) – мультифункциональной серин/треониновой киназы, регулирующей ответную реакцию на повреждение ДНК в гемопоэтических клетках [37]. Было показано, что фармакологическая активация сигнальных путей, опосредуемых ядерным фактором *Nrf-2*, повышает функциональную активность гемопоэтических клеток предшественников и ослабляет радиационно-индуцированную миелосупрессию [33]. Противолучевое действие на модели острого гемопоэтического синдрома у мышей выявлено у синтетического тритерпеноида RTA 408 при введении его через 24 ч после облучения. Сложный механизм действия связанный с индукцией антиоксидантных ферментов, ингибированием *Nrf2*-сигнальных путей, обуславливает полное восстановление гемопоэза, увеличение выживаемости, сохранение нормальной активности самообновления гемопоэтических стволовых клеток [27].

Поиск противолучевой активности среди известных лекарственных средств, разрешенных FDA, выявил противолучевой эффект у метформина (препарат для лечения диабета) при введении его через 24 ч после облучения самостоятельно или в комбинации с каптоприлом, MESNA и N-ацетилцистеином [39].

Исследования радиомитигирующей активности других гемопоэтических факторов, в частности, тромбопоэтина и его индукторов, выявили в экспериментах на разных видах животных, включая приматов, выраженный противолучевой эффект как при использовании в схеме комплексной терапии совместно с G-CSF и GM-CSF, так и при изолированном (самостоятельном) применении [43,44,54,65].

Определенные перспективы в повышении эффективности ранней терапии лучевых поражений связаны также с использованием в качестве радиомитигаторов фактора стволовой клетки (*stem cell factor, SCF*), а также комбинаций различных антиапоптотических цитокинов – интерлейкина-3, тромбопоэтина, лиганда тирозин киназы 3 (*FMSlike tyrosine kinase 3 ligand, FLT-3 ligand*) и стромального фактора 1 (*stromal derived factor-1, SDF-1*) [29].

В качестве перспективной стратегии терапии радиационных поражений рассматривается так называемая «мостиковой терапии», в основе которой лежит трансфузия миелоидных клеток предшественников, мобилизованных в кровотоки. Такой подход позволяет перекрыть период острой цитопении, препятствовать его частичному совпадению с поражением желудочно-кишечного тракта и стимулировать восстановление иммунной системы до начала развития септических осложнений у лиц, облученных в высоких дозах. Возможность криоконсервирования миелоидных клеток

предшественников и хранения без ущерба для функциональной активности, позволяют рассматривать их в качестве кандидата для стандартной «мостиковой терапии», которая может использоваться в полевых условиях при минимальных требованиях к инфраструктуре, и может быть отсрочена до момента прибытия группы реагирования [30,53]. Компания Cellerant Therapeutics разработала культуру миелоидных клеток предшественников человека (CLT-008), активный компонент которой состоит из гемопоэтических клеток предшественников, находящихся на различных стадиях развития, которые коммитированы к развитию в миелоидном направлении. В настоящее время CLT-008 проходит вторую стадию клинических испытаний при участии онкологических больных [56].

Анализ рассмотренных выше разрабатываемых направлений совершенствования медикаментозных средств профилактики и ранней терапии радиационных поражений, позволяет полагать, что в ряде случаев, они теоретизированы и носят дискуссионный характер, но в целом основываются на реальных достижениях фундаментальных медико-биологических дисциплин и обеспечены современными технологическими возможностями.

### Литература

1. Гребенюк А.Н., Гладких В.Д. Современное состояние и перспективы разработки лекарственных средств для профилактики и ранней терапии радиационных поражений / Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. том 59. № 2. С. 132–149.
2. Состояние и перспективы развития средств профилактики и лечения радиационных поражений. Ред. В.Д. Гладких. М.: Комментарий, 2016. 304 с.
3. Тарумов Р.А., Гребенюк А.Н., Башарин В.А. Биологические свойства фитоэстрогена генистеина (обзор литературы) / Мед. экстрем. ситуаций. 2014. № 2. С. 55–68.
4. Финашов Л.В., Рафиков У.М. Анализ литературных данных о перспективных радиопротекторах, разработанных в Соединенных Штатах Америки / Вопр. радиац. безопасности. 2017. № 2 (86). С. 75–81.
5. Ahmad I.U., Forman J.D., Sarkar F.H. Soy isoflavones in conjunction with radiation therapy in patients with prostate cancer / Nutr. Cancer. 2010. Vol. 62, N 7. P. 996–1000.
6. Ariyasu S., Sawa A., Morita A. Design and synthesis of 8-hydroxyquinoline-based radioprotective agents / Bioorg. Med. Chem. 2014. Vol. 22, N 1. P. 3891–3905.

7. Basile L.A., Ellefson D., Gluzman-Poltorak Z. HemaMax <sup>TM</sup>, a recombinant human interleukin-12, is a potent mitigator of acute radiation injury in mice and non-human primates / PLoS One. 2012. Vol. 7, N 2. doi: .10.1371/journal.pone.0030434
8. Burdelya L.G., Brackett C.M., Kojouharov B. Central role of liver in anticancer and radioprotective activities of Toll-like receptor 5 agonist / Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2013. Vol. 110, N 20. P. 1857–1866
9. Burdelya L.G., Krivokrysenko V.I., Tallant T.C. Anagonist of toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models / Science. 2008. Vol. 320, N 5873. P. 226–230.
10. Casey-Sawicki K. Zhang M, Kim S. et al. A basic fibroblast growth factor analog for protection and mitigation against acute radiation syndromes / Health Phys. 2014. Vol. 106, N 6. P. 704-712.
11. Chen J.K., Li Z.P., Liu Y.Z. Activation of alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor protects mice from radiation-induced intestinal injury and mortality / Radiat. Res. 2014. Vol. 181, N 6. P. 666–671.
12. Compadre C.M., Singh A., Thakkar S. Molecular dynamics guided design of tocoflexol: a new radioprotectant tocotrienol with enhanced bioavailability / Drug Dev. Res. 2014. Vol. 75, N 1. P. 10–22.
13. Davis T.A., Clarke T.K., Mog S.R., Landauer M.R. Subcutaneous administration of genistein prior to lethal irradiation supports multilineage, hematopoietic progenitor cell recovery and survival / Int. J. Radiat. Biol. 2007. Vol. 83, N 3. P. 141–151.
14. Davis T.A., Mungunsukh O., Zins S. Genistein induces radioprotection by hematopoietic stem cell quiescence / Int. J. Radiat. Biol. 2008. Vol. 84, N 9. P. 713–726.
15. Fuccio L., Guido A., Laterza L. et al. Randomised clinical trial: preventive treatment with topical rectal beclomethasone dipropionate reduces post-radiation risk of bleeding in patients irradiated for prostate cancer / Aliment. Pharm. Ther. 2011. Vol. 34, N 6. P. 628–637.
16. Ganai A.A., Farooqi H. Bioactivity of genistein: A review of in vitro and in vivo studies / Biomed. Pharmacother. 2015. Vol. 76. P. 30–38.
17. Georges G.E., Kuver R.P., Jordan R. Post-exposure oral 17,21-beclomethasone dipropionate (BDP) improves survival in a canine gastrointestinal acute radiation syndrome (GI-ARS) model / 58th Annual Meeting of the Radiation Research Society. San Juan: Lawrence, KS: Radiation Research Society, 2012.
18. Gerber S. A., Cummings R.J, Judge J.L. et al. Il-12 preserves the cutaneous physical and immunological barrier after radiation exposure / Radiat. Res. 2015. Vol. 183, P.72-81.

19. Ghosh S.P., Kulkarni S., Perkins M.W. Amelioration of radiation-induced hematopoietic and gastrointestinal damage by Ex-RAD(R) in mice / J. Radiat. Res. 2012. Vol. 53, N 4. P. 526–536.
20. Ghosh S.P., Perkins M.W., Hieber K. Radiation protection by a new chemical entity, Ex-Rad: efficacy and mechanisms / Radiat. Res. 2009. Vol. 171, N 2. P. 173–179.
21. Gluzman-Poltorak Z., Mendonca S.R., Vainstein V. Randomized comparison of single dose of recombinant human IL-12 versus placebo for restoration of hematopoiesis and improved survival in rhesus monkeys exposed to lethal radiation / J. Hematol. Oncol. 2014. Vol. 7. P. 31.
22. Gluzman-Poltorak Z., Vainstein V., Basile L.A. Association of hematological nadirs and survival in a nonhuman primate model of hematopoietic syndrome of acute radiation syndrome / Radiat. Res. 2015. Vol. 184. P. 226–230.
23. Gluzman-Poltorak Z., Vainstein V., Basile L.A. Recombinant interleukin-12, but not granulocyte-colony stimulating factor, improves survival in lethally irradiated nonhuman primates in the absence of supportive care: evidence for the development of a frontline radiation medical countermeasure / Am. J. Hematol. 2014. Vol. 89. P. 868–873.
24. Grace M.B., Blakely W.F., Landauer M.R. Genistein-induced alterations of radiation-responsive gene expression / Radiat. Meas. 2007. V. 42. Is. 6–7. P. 1152–1157.
25. Grace M.B., Singh V.K., Rhee J.G. 5-AED enhances survival of irradiated mice in a G-CSF-dependent manner, stimulates innate immune cell function, reduces radiation-induced DNA damage and induces genes that modulate cell cycle progression and apoptosis / J. Radiat. Res. 2012. Vol. 53, N 6. P. 840–853.
26. Grebenyuk A.N., Gladkikh V.D. Modern condition and prospects for the development of medicines towards prevention and early treatment of radiation damage / Biol. Bull. 2019. Vol. 46, N. 11. P. 1540–1555.
27. Goldman D.C., Alexeev V., Lash E., Guha C., Rodeck U., Fleming W.H. The Triterpenoid RTA 408 is a Robust Mitigator of Hematopoietic Acute Radiation Syndrome in Mice / Radiat. Res. 2015. Vol. 183, N 3. P. 338–44.
28. Hauer-Jensen M. Toward development of interleukin-11 as a medical countermeasure for use in radiological/nuclear emergencies / Dig. Dis. Sci. 2014. Vol. 59, N7. P. 1349–1351.
29. Herodin F., Bourin P., Mayol J.-F. Short-term injection of antiapoptotic cytokine combinations soon after lethal  $\gamma$ -irradiation promotes survival / Blood. 2003. Vol. 101, N 7. P. 2609–2616.

30. Hofer M., Hoferova Z., Falk M. Pharmacological modulation of radiation damage. Does it exist a chance for other substances than hematopoietic growth factors and cytokines? / *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18, N 7. doi: 10.3390/ijms18071385
31. Kang A.D., Cosenza S.C., Bonagura M. et al. ON01210.Na (Ex-RAD®) mitigates radiation damage through activation of the AKT pathway / *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 3. doi: 10.1371/journal.pone.0058355
32. Kim J.S., Jang W.S., Lee S. A study of the effect of sequential injection of 5-androstenediol on irradiationinduced myelosuppression in mice / *Arch. Pharm. Res.* 2015. Vol. 38, N 6. P. 1213–1222.
33. Kim J., Thimmulappa R.K., Kumar V. et al. NRF2-mediated Notch pathway activation enhances hematopoietic reconstitution following myelosuppressive radiation / *J. Clin. Invest.* 2014. Vol. 124, N 2. P. 730–741.
34. Krivokrysenko V.I., Toshkov I.A., Gleiberman A.S. The Toll-like receptor 5 agonist Entolimod mitigates lethal acute radiation syndrome in non-human primates / *PLoS One*. 2015. Vol. 10, N 9. doi: 10.1371/journal.pone.0135388
35. Krivokrysenko V.I., Shakhov A.N., Singh V.K. Identification of granulocyte colony-stimulating factor and interleukin-6 as candidate biomarkers of CBLB502 efficacy as a medical radiation countermeasure / *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2012. Vol. 343, N 2. P. 497–508.
36. Landauer M.R., Srinivasan V., Seed T.M. Genistein treatment protects mice from ionizing radiation injury / *J. Appl. Toxicol.* 2003. Vol. 23, N 6. P. 379–385.
37. Lee C.L., Lento W.E., Castle K.D. Inhibiting glycogen synthase kinase-3 mitigates the hematopoietic acute radiation syndrome in mice / *Radiat. Res.* 2014. Vol. 181, N 5. P. 445–451.
38. Li X.H., Ha C.T., Fu D., Landauer M.R., Ghosh S.P., Xiao M. Delta-tocotrienol suppresses radiation-induced microRNA-30 and protects mice and human CD34+ cells from radiation injury// *PLoS One*. 2015. Vol. 10, N 3.
39. Miller R.C., Murley J.S., Grdina D. J. Metformin Exhibits Radiation Countermeasures Efficacy When Used Alone or in Combination with Sulfhydryl Containing Drugs / *Radiat. Res.* 2014. V. 181. P. 464-470.
40. Mirzoeva S. Paunesku T., Wanzer M.B., Shirvan A., Kaempfer R., Woloschak G.E., Small W. Single administration of p2TA (AB103), a CD28 antagonist peptide, prevents inflammatory and thrombotic reactions and protects against gastrointestinal injury in total-body irradiated mice / *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 7.
41. Morita A., Ariyasu S., Wang B. AS-2, a novel inhibitor of p53-dependent apoptosis, prevents apoptotic mitochondrial dysfunction in a transcription-independent manner and protects

mice from a lethal dose of ionizing radiation / *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014. Vol. 450, N 4. P. 1498–1504.

42. NIH Strategic Plan and Research Agenda for Medical Countermeasures Against Radiological and Nuclear Threats / U.S. Department of Health and Human Services. NIH Publication No. 05-5608, 2005.

43. Neelis K.J., Dubbelman Y.D., Qingliang L. Simultaneous administration of TPO and G-CSF after cytoreductive treatment of Rhesus monkeys prevents thrombocytopenia, accelerates platelet and reconstitution, alleviates neutropenia, and promotes the recovery of immature bone marrow cells / *Exp. Hematol.* 1997. Vol. 25, N 10. P. 1084–1093.

44. Neelis K.J., Hartong S.C., Egeland T. The efficacy of single dose administration of thrombopoietin with co-administration of either granulocyte / macrophage or granulocyte colony stimulated factor in myelosuppressed Rhesus monkeys / *Blood.* 1997. Vol. 90, N 7. P. 2565–2573.

45. Pathak R. Shao L., Hauer-Jensen M. Thrombomodulin contributes to gamma tocotrienol-mediated lethality protection and hematopoietic cell recovery in irradiated mice / *PLoS One.* 2015. Vol. 10. N 4.

46. Rosen E.M., Day R., Singh V.K. New approaches to radiation protection / *Front. Oncol.* 2015. Vol. 4. Article 381. 15 p.

47. Satyamitra M., Lombardini E., Graves J. A TPO receptor agonist, ALXN4100TPO, mitigates radiation-induced lethality and stimulates hematopoiesis in CD2F1 mice / *Radiat. Res.* 2011. V. 175, N 6. P. 746–758.

48. Shukla P.N., Gairola M., Mohanti B.K., Rath G.K. Prophylactic beclomethasone spray to the skin during postoperative radiotherapy of carcinoma breast: a prospective randomized study / *Indian J. Cancer.* 2006. Vol. 43, N 4. P. 180–184.

49. Singh V.K., Beattie L.A., Seed T.M. Vitamin E: tocopherols and tocotrienols as potential radiation countermeasures / *J. Radiat. Res.* 2013. Vol. 54, N 6. P. 973–988.

50. Singh V.K., Grace M.B., Jacobsen K.O. Administration of 5-androstenediol to mice: pharmacokinetics and cytokine gene expression / *Exp. Mol. Pathol.* 2008. Vol. 84, N 2. P. 178–188.

51. Singh P.K., Wise S.Y., Ducey E.J.  $\alpha$ -Tocopherol succinate protects mice against radiation-induced gastrointestinal injury / *Radiat. Res.* 2012. Vol. 177, N 2. P. 133–145

52. Singh V.K., Newman V.L., Romaine P.L. Radiation countermeasure agents: an update (2011–2014) / *Expert. Opin. Ther. Pat.* 2014. Vol. 24, N 11. P. 1229–1255.

53. Singh V.K., Newman V.L., Seed T.M. Colony-stimulating factors for the treatment of the hematopoietic component of the acute radiation syndrome (H-ARS): a review / Cytokine. 2014. Vol. 71, N 1. P. 22–37.
54. Singh V. K., Romaine P.L., Newman V.L., Seed T.M. Tocols induce G-CSF and mobilise progenitors that mitigate radiation injury / Radiat. Prot. Dosimetry. 2014. Vol. 162, N. 1-2. P.83-87.
55. Singh V.K., Romaine P.L., Newman V.L. Biologics as countermeasures for acute radiation syndrome: where are we now? / Expert. Opin. Biol. Ther. 2015. Vol. 15, N 4. P. 465–471.
56. Singh V.K., Romaine P.L., Seed T.M. Medical countermeasures for radiation exposure and related injuries: characterization of medicines, FDA-approval status and inclusion into the Strategic National Stockpile / Health Phys. 2015. Vol. 108, N 6. P. 607–630.
57. Singh V.K., Romaine P.L., Newman V.L., Seed T.M. Medical countermeasures for unwanted CBRN exposures: part II radiological and nuclear threats with review of recent countermeasure patents / Expert. Opin. Ther. Pat. 2016. Vol. 26, N 12. P. 1399–1408.
58. Singh V.K., Hanlon B.K., Santiago P.T., Seed T.M. A review of radiation countermeasures focusing on injury-specific medicinals and regulatory approval status: part III. Countermeasures under early stages of development along with 'standard of care' medicinal and procedures not requiring regulatory approval for use / Int. J. Radiat. Biol. 2017. Vol. 93, N 9. P. 885–906.
59. Singh V.K., Seed T.M. A review of radiation countermeasures focusing on injury-specific medicinals and regulatory approval status: part I. Radiation sub-syndromes, animal models and FDA-approved counter measures / Int. J. Radiat. Biol. 2017. Vol. 93, N 9. P. 851–869.
60. Sridharan V., Tripathi P., Aykin-Burns N., Krager K.J., Sharma S.K., Moros E.G. Tocotrienol-Enriched Formulation Protects against Radiation-Induced Changes in Cardiac Mitochondria without Modifying Late Cardiac Function or Structure / Rad. Res. 2015. Vol.183, N 3. P. 357-366.
61. Stickney D.R., Dowding C., Garsd A. 5-androstenediol stimulates multilineage hematopoiesis in rhesus monkeys with radiation-induced myelosuppression / Int. Immunopharmacol. 2006. Vol. 6, N 11. P. 1706–1713.
62. Suman S., Datta K., Doiron K. Radioprotective effects of ON 01210.Na upon oral administration / J. Radiat. Res. 2012. Vol. 3, N 3. P. 368–376.

63. Suman S., Maniar M., Fornace A.J., Datta K. Administration of ON 01210.Na after exposure to ionizing radiation protects bone marrow cells by attenuating DNA damage response / *Radiat. Oncol.* 2012. Vol. 7. P. 6. doi: 10.1186/1748-717X-7-6
64. Tacyildiz N., Ozyoruk D., Yavuz G. Soy isoflavones ameliorate the adverse effects of chemotherapy in children // *Nutr. Cancer.* 2010. Vol. 62, N 7. P. 1001–1005.
65. Wang C., Zhang B., Wang S. Recombinant human thrombopoietin promotes hematopoietic reconstruction after severe whole body irradiation / *Sci. Rep.* 2015. N 5. P. 12–24.
66. Weiss J.F., Landauer M.R. Protection against ionizing radiation by antioxidant nutrients and phytochemicals / *Toxicol.* 2003. Vol. 189, N 1–2. P. 1–20.
67. Weiss J.F., Landauer M.R. History and development of radiation-protective agents / *Int. J. Radiat. Biol.* 2009. Vol. 85, N 7. P. 539–573.
68. Whitnall M.H., Elliott T.B., Harding R.A. Androstenediol stimulates myelopoiesis and enhances resistance to infection in gamma-irradiated mice / *Int. J. Immunopharmacol.* 2000. Vol. 22, N 1. P. 1–14.
69. Whitnall M.H., Villa V., Seed T.M. Molecular specificity of 5-androstenediol as a systemic radioprotectant in mice / *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2005. Vol. 27, N 1. P. 15–32.
70. Whitnall M.H., Wilhelmsen C.L., McKinney L.-A. Radioprotective efficacy and acute toxicity of 5-androstenediol after subcutaneous or oral administration in mice / *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2002. Vol. 24, N 4. P. 596–626.
71. Xiao M., Inal C.E., Parekh V.I. 5-Androstenediol promotes survival of gamma-irradiated human hematopoietic progenitors through induction of nuclear factor kappaB activation and granulocyte colony-stimulating factor expression / *Mol. Pharmacol.* 2007. Vol. 72, N 2. P. 370–379.
72. Yoon S.I., Kurnasov O., Natarajan V. Structural basis of TLR5-flagellin recognition and signaling / *Science.* 2012. Vol. 335, N 6070. P. 859–864.
73. Zhou Y., Mi M.T. Genistein stimulates hematopoiesis and increases survival in irradiated mice / *J. Radiat. Res.* 2005. Vol. 46, N 4. P. 425–433.

## References

1. Grebenyuk A.N., Gladkikh V.D. Sovremennoe sostoyanie i perspektivy razrabotki lekarstvennykh sredstv dlya profilaktiki i rannei terapii radiatsionnykh porazhenii//*Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya.* 2019. T. 59. N 2. P. 132–149 [In Russian].

2. Sostoyanie i perspektivy razvitiya sredstv profilaktiki i lecheniya radiatsionnykh porazhenii / Pod red. V.D. Gladkikh. M.: Kommentarii, 2016. 304 p [In Russian].
3. Tarumov R.A., Grebenyuk A.N., Basharin V.A. Biologicheskie svoistva fitoestrogena genisteina (obzor literatury) // Med. ekstrem. situatsii. 2014. N 2. P. 55–68 [In Russian].
4. Finashov L.V., Rafikov U.M. Analiz literaturnykh dannyykh o perspektivnykh radioprotektorakh, razrabotannykh v Soedinennykh Shtatakh Ameriki //Vopr. radiats. bezopasnosti. 2017. N 2 (86). P. 75–81 [In Russian].
5. Ahmad I.U., Forman J.D., Sarkar F.H. Soy isoflavones in conjunction with radiation therapy in patients with prostate cancer / Nutr. Cancer. 2010. Vol. 62, N 7. P. 996–1000.
6. Ariyasu S., Sawa A., Morita A. Design and synthesis of 8-hydroxyquinoline-based radioprotective agents / Bioorg. Med. Chem. 2014. Vol. 22, N 1. P. 3891–3905.
7. Basile L.A., Ellefson D., Gluzman-Poltorak Z. HemaMax <sup>TM</sup>, a recombinant human interleukin-12, is a potent mitigator of acute radiation injury in mice and non-human primates / PLoS One. 2012. Vol. 7, N 2. doi: .10.1371/journal.pone.0030434
8. Burdelya L.G., Brackett C.M., Kojouharov B. Central role of liver in anticancer and radioprotective activities of Toll-like receptor 5 agonist / Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2013. Vol. 110, N 20. P. 1857–1866
9. Burdelya L.G., Krivokrysenko V.I., Tallant T.C. Anagonist of toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models / Science. 2008. Vol. 320, N 5873. P. 226–230.
10. Casey-Sawicki K. Zhang M, Kim S. et al. A basic fibroblast growth factor analog for protection and mitigation against acute radiation syndromes / Health Phys. 2014. Vol. 106, N 6. P. 704-712.
11. Chen J.K., Li Z.P., Liu Y.Z. Activation of alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor protects mice from radiation-induced intestinal injury and mortality / Radiat. Res. 2014. Vol. 181, N 6. P. 666–671.
12. Compadre C.M., Singh A., Thakkar S. Molecular dynamics guided design of tocoflexol: a new radioprotectant tocotrienol with enhanced bioavailability / Drug Dev. Res. 2014. Vol. 75, N 1. P. 10–22.
13. Davis T.A., Clarke T.K., Mog S.R., Landauer M.R. Subcutaneous administration of genistein prior to lethal irradiation supports multilineage, hematopoietic progenitor cell recovery and survival / Int. J. Radiat. Biol. 2007. Vol. 83, N 3. P. 141–151.
14. Davis T.A., Mungunsukh O., Zins S. Genistein induces radioprotection by hematopoietic stem cell quiescence / Int. J. Radiat. Biol. 2008. Vol. 84, N 9. P. 713–726.

15. Fuccio L., Guido A., Laterza L. et al. Randomised clinical trial: preventive treatment with topical rectal beclomethasone dipropionate reduces post-radiation risk of bleeding in patients irradiated for prostate cancer / *Aliment. Pharm. Ther.* 2011. Vol. 34, N 6. P. 628–637.
16. Ganai A.A., Farooqi H. Bioactivity of genistein: A review of in vitro and in vivo studies / *Biomed. Pharmacother.* 2015. Vol. 76. P. 30–38.
17. Georges G.E., Kuver R.P., Jordan R. Post-exposure oral 17,21-beclomethasone dipropionate (BDP) improves survival in a canine gastrointestinal acute radiation syndrome (GI-ARS) model / 58th Annual Meeting of the Radiation Research Society. San Juan: Lawrence, KS: Radiation Research Society, 2012.
18. Gerber S. A., Cummings R.J, Judge J.L. et al. Il-12 preserves the cutaneous physical and immunological barrier after radiation exposure / *Radiat. Res.* 2015. Vol. 183, P.72-81.
19. Ghosh S.P., Kulkarni S., Perkins M.W. Amelioration of radiation-induced hematopoietic and gastrointestinal damage by Ex-RAD(R) in mice / *J. Radiat. Res.* 2012. Vol. 53, N 4. P. 526–536.
20. Ghosh S.P., Perkins M.W., Hieber K. Radiation protection by a new chemical entity, Ex-Rad: efficacy and mechanisms / *Radiat. Res.* 2009. Vol. 171, N 2. P. 173–179.
21. Gluzman-Poltorak Z., Mendonca S.R., Vainstein V. Randomized comparison of single dose of recombinant human IL-12 versus placebo for restoration of hematopoiesis and improved survival in rhesus monkeys exposed to lethal radiation / *J. Hematol. Oncol.* 2014. Vol. 7. P. 31.
22. Gluzman-Poltorak Z., Vainstein V., Basile L.A. Association of hematological nadirs and survival in a nonhumanprimate model of hematopoietic syndrome of acute radiation syndrome / *Radiat. Res.* 2015. Vol. 184. P. 226–230.
23. Gluzman-Poltorak Z., Vainstein V., Basile L.A. Recombinant interleukin-12, but not granulocyte-colony stimulating factor, improves survival in lethally irradiated nonhuman primates in the absence of supportive care: evidence for the development of a frontline radiation medical countermeasure / *Am. J. Hematol.* 2014. Vol. 89. P. 868–873.
24. Grace M.B., Blakely W.F., Landauer M.R. Genisteininduced alterations of radiation-responsive gene expression / *Radiat. Meas.* 2007. V. 42. Is. 6–7. P. 1152–1157.
25. Grace M.B., Singh V.K., Rhee J.G. 5-AED enhances survival of irradiated mice in a G-CSF-dependent manner, stimulates innate immune cell function, reduces radiation-induced DNA damage and induces genes that modulate cell cycle progression and apoptosis / *J. Radiat. Res.* 2012. Vol. 53, N 6. P. 840–853.

26. Grebenyuk A.N., Gladkikh V.D. Modern condition and prospects for the development of medicines towards prevention and early treatment of radiation damage / *Biol. Bull.* 2019. Vol. 46, N. 11. P. 1540–1555.
27. Goldman D.C., Alexeev V., Lash E., Guha C., Rodeck U., Fleming W.H. The Triterpenoid RTA 408 is a Robust Mitigator of Hematopoietic Acute Radiation Syndrome in Mice / *Radiat. Res.* 2015. Vol. 183, N 3. P. 338-44.
28. Hauer-Jensen M. Toward development of interleukin-11 as a medical countermeasure for use in radiological/nuclear emergencies / *Dig. Dis. Sci.* 2014. Vol. 59, N7. P.1349-1351.
29. Herodin F., Bourin P., Mayol J.-F. Short-term injection of antiapoptotic cytokine combinations soon after lethal  $\gamma$ -irradiation promotes survival / *Blood.* 2003. Vol. 101, N 7. P. 2609–2616.
30. Hofer M., Hoferova Z., Falk M. Pharmacological modulation of radiation damage. Does it exist a chance for other substances than hematopoietic growth factors and cytokines? / *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18, N 7. doi: 10.3390/ijms18071385
31. Kang A.D., Cosenza S.C., Bonagura M. et al. ON01210.Na (Ex-RAD<sup>®</sup>) mitigates radiation damage through activation of the AKT pathway / *PLoS One.* 2013. Vol. 8, N 3. doi: 10.1371/journal.pone.0058355
32. Kim J.S., Jang W.S., Lee S. A study of the effect of sequential injection of 5-androstenediol on irradiationinduced myelosuppression in mice / *Arch. Pharm. Res.* 2015. Vol. 38, N 6. P. 1213–1222.
33. Kim J., Thimmulappa R.K., Kumar V. et al. NRF2-mediated Notch pathway activation enhances hematopoietic reconstitution following myelosuppressive radiation / *J. Clin. Invest.* 2014. Vol. 124, N 2. P. 730–741.
34. Krivokrysenko V.I., Toshkov I.A., Gleiberman A.S. The Toll-like receptor 5 agonist Entolimod mitigates lethal acute radiation syndrome in non-human primates / *PLoS One.* 2015. Vol. 10, N 9. doi: 10.1371/journal.pone.0135388
35. Krivokrysenko V.I., Shakhov A.N., Singh V.K. Identification of granulocyte colony-stimulating factor and interleukin-6 as candidate biomarkers of CBLB502 efficacy as a medical radiation countermeasure / *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2012. Vol. 343, N 2. P. 497–508.
36. Landauer M.R., Srinivasan V., Seed T.M. Genistein treatment protects mice from ionizing radiation injury / *J. Appl. Toxicol.* 2003. Vol. 23, N 6. P. 379–385.
37. Lee C.L., Lento W.E., Castle K.D. Inhibiting glycogen synthase kinase-3 mitigates the hematopoietic acute radiation syndrome in mice / *Radiat. Res.* 2014. Vol. 181, N 5. P. 445–451.

38. Li X.H., Ha C.T., Fu D., Landauer M.R., Ghosh S.P., Xiao M. Delta-tocotrienol suppresses radiation-induced microRNA-30 and protects mice and human CD34+ cells from radiation injury// PLoS One. 2015. Vol. 10, N 3.
39. Miller R.C., Murley J.S, Grdina D. J. Metformin Exhibits Radiation Countermeasures Efficacy When Used Alone or in Combination with Sulfhydryl Containing Drugs / Radiat. Res. 2014. V. 181. P. 464-470.
40. Mirzoeva S. Paunesku T., Wanzer M.B., Shirvan A., Kaempfer R., Woloschak G.E., Small W. Single administration of p2TA (AB103), a CD28 antagonist peptide, prevents inflammatory and thrombotic reactions and protects against gastrointestinal injury in total-body irradiated mice / PLoS One. 2014. Vol. 9, N 7.
41. Morita A., Ariyasu S., Wang B. AS-2, a novel inhibitor of p53-dependent apoptosis, prevents apoptotic mitochondrial dysfunction in a transcription-independent manner and protects mice from a lethal dose of ionizing radiation / Biochem. Biophys. Res. Commun. 2014. Vol. 450, N 4. P. 1498–1504.
42. NIH Strategic Plan and Research Agenda for Medical Countermeasures Against Radiological and Nuclear Threats / U.S. Department of Health and Human Services. NIH Publication No. 05-5608, 2005.
43. Neelis K.J., Dubbelman Y.D., Qingliang L. Simultaneous administration of TPO and G-CSF after cytoreductive treatment of Rhesus monkeys prevents thrombocytopenia, accelerates platelet and reconstitution, alleviates neutropenia, and promotes the recovery of immature bone marrow cells / Exp. Hematol. 1997. Vol. 25, N 10. P. 1084–1093.
44. Neelis K.J., Hartong S.C., Egeland T. The efficacy of single dose administration of thrombopoietin with co-administration of either granulocyte / macrophage or granulocyte colony stimulated factor in myelosuppressed Rhesus monkeys / Blood. 1997. Vol. 90, N 7. P. 2565–2573.
45. Pathak R. Shao L., Hauer-Jensen M. Thrombomodulin contributes to gamma tocotrienol-mediated lethality protection and hematopoietic cell recovery in irradiated mice / PLoS One. 2015. Vol. 10. N 4.
46. Rosen E.M., Day R., Singh V.K. New approaches to radiation protection / Front. Oncol. 2015. Vol. 4. Article 381. 15 p.
47. Satyamitra M., Lombardini E., Graves J. A TPO receptor agonist, ALXN4100TPO, mitigates radiation-induced lethality and stimulates hematopoiesis in CD2F1 mice / Radiat. Res. 2011. V. 175, N 6. P. 746–758.

48. Shukla P.N., Gairola M., Mohanti B.K., Rath G.K. Prophylactic beclomethasone spray to the skin during postoperative radiotherapy of carcinoma breast: a prospective randomized study / *Indian J. Cancer*. 2006. Vol. 43, N 4. P. 180–184.
49. Singh V.K., Beattie L.A., Seed T.M. Vitamin E: tocopherols and tocotrienols as potential radiation countermeasures / *J. Radiat. Res.* 2013. Vol. 54, N 6. P. 973–988.
50. Singh V.K., Grace M.B., Jacobsen K.O. Administration of 5-androstenediol to mice: pharmacokinetics and cytokine gene expression / *Exp. Mol. Pathol.* 2008. Vol. 84, N 2. P. 178–188.
51. Singh P.K., Wise S.Y., Ducey E.J.  $\alpha$ -Tocopherol succinate protects mice against radiation-induced gastrointestinal injury / *Radiat. Res.* 2012. Vol. 177, N 2. P. 133–145
52. Singh V.K., Newman V.L., Romaine P.L. Radiation countermeasure agents: an update (2011–2014) / *Expert. Opin. Ther. Pat.* 2014. Vol. 24, N 11. P. 1229–1255.
53. Singh V.K., Newman V.L., Seed T.M. Colony-stimulating factors for the treatment of the hematopoietic component of the acute radiation syndrome (H-ARS): a review / *Cytokine*. 2014. Vol. 71, N 1. P. 22–37.
54. Singh V. K., Romaine P.L., Newman V.L., Seed T.M. Tocols induce G-CSF and mobilise progenitors that mitigate radiation injury / *Radiat. Prot. Dosimetry*. 2014. Vol. 162, №. 1-2. P.83-87.
55. Singh V.K., Romaine P.L., Newman V.L. Biologics as countermeasures for acute radiation syndrome: where are we now? / *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2015. Vol. 15, N 4. P. 465–471.
56. Singh V.K., Romaine P.L., Seed T.M. Medical countermeasures for radiation exposure and related injuries: characterization of medicines, FDA-approval status and inclusion into the Strategic National Stockpile / *Health Phys.* 2015. Vol. 108, N 6. P. 607–630.
57. Singh V.K., Romaine P.L., Newman V.L., Seed T.M. Medical countermeasures for unwanted CBRN exposures: part II radiological and nuclear threats with review of recent countermeasure patents / *Expert. Opin. Ther. Pat.* 2016. Vol. 26, N 12. P. 1399–1408.
58. Singh V.K., Hanlon B.K., Santiago P.T., Seed T.M. A review of radiation countermeasures focusing on injury-specific medicinals and regulatory approval status: part III. Countermeasures under early stages of development along with 'standard of care' medicinal and procedures not requiring regulatory approval for use / *Int. J. Radiat. Biol.* 2017. Vol. 93, N 9. P. 885–906.
59. Singh V.K., Seed T.M. A review of radiation countermeasures focusing on injury-specific medicinals and regulatory approval status: part I. Radiation sub-syndromes, animal

models and FDA-approved counter measures / *Int. J. Radiat. Biol.* 2017. Vol. 93, N 9. P. 851–869.

60. Sridharan V., Tripathi P., Aykin-Burns N., Krager K.J., Sharma S.K., Moros E.G. Tocotrienol-Enriched Formulation Protects against Radiation-Induced Changes in Cardiac Mitochondria without Modifying Late Cardiac Function or Structure / *Rad. Res.* 2015. Vol. 183, N 3. P. 357–366.

61. Stickney D.R., Dowding C., Garsd A. 5-androstenediol stimulates multilineage hematopoiesis in rhesus monkeys with radiation-induced myelosuppression / *Int. Immunopharmacol.* 2006. Vol. 6, N 11. P. 1706–1713.

62. Suman S., Datta K., Doiron K. Radioprotective effects of ON 01210.Na upon oral administration / *J. Radiat. Res.* 2012. Vol. 3, N 3. P. 368–376.

63. Suman S., Maniar M., Fornace A.J., Datta K. Administration of ON 01210.Na after exposure to ionizing radiation protects bone marrow cells by attenuating DNA damage response / *Radiat. Oncol.* 2012. Vol. 7. P. 6. doi: 10.1186/1748-717X-7-6

64. Tacyildiz N., Ozyoruk D., Yavuz G. Soy isoflavones ameliorate the adverse effects of chemotherapy in children // *Nutr. Cancer.* 2010. Vol. 62, № 7. P. 1001–1005.

65. Wang C., Zhang B., Wang S. Recombinant human thrombopoietin promotes hematopoietic reconstruction after severe whole body irradiation / *Sci. Rep.* 2015. N 5. P. 12–24.

66. Weiss J.F., Landauer M.R. Protection against ionizing radiation by antioxidant nutrients and phytochemicals / *Toxicol.* 2003. Vol. 189, N 1–2. P. 1–20.

67. Weiss J.F., Landauer M.R. History and development of radiation-protective agents / *Int. J. Radiat. Biol.* 2009. Vol. 85, N 7. P. 539–573.

68. Whitnall M.H., Elliott T.B., Harding R.A. Androstenediol stimulates myelopoiesis and enhances resistance to infection in gamma-irradiated mice / *Int. J. Immunopharmacol.* 2000. Vol. 22, N 1. P. 1–14.

69. Whitnall M.H., Villa V., Seed T.M. Molecular specificity of 5-androstenediol as a systemic radioprotectant in mice / *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2005. Vol. 27, N 1. P. 15–32.

70. Whitnall M.H., Wilhelmsen C.L., McKinney L.-A. Radioprotective efficacy and acute toxicity of 5-androstenediol after subcutaneous or oral administration in mice / *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2002. Vol. 24, N 4. P. 596–626.

71. Xiao M., Inal C.E., Parekh V.I. 5-Androstenediol promotes survival of gamma-irradiated human hematopoietic progenitors through induction of nuclear factor kappaB activation and granulocyte colony-stimulating factor expression / *Mol. Pharmacol.* 2007. Vol. 72, N 2. P. 370–379.

72. Yoon S.I., Kurnasov O., Natarajan V. Structural basis of TLR5-flagellin recognition and signaling / Science. 2012. Vol. 335, N 6070. P. 859–864.

73. Zhou Y., Mi M.T. Genistein stimulates hematopoiesis and increases survival in irradiated mice / J. Radiat. Res. 2005. Vol. 46, N 4. P. 425–433.