

Р.Ю. Сапожников¹, Ю.Ш. Халимов¹, С.В. Гайдук¹,
С.Ю. Матвеев¹, В.И. Легеза¹, И.С. Драчев²

Современное состояние и перспективы развития средств и методов ранней патогенетической терапии острого лучевого поражения

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург

Резюме. Медицинское обеспечение радиационно-химической безопасности направлено на предотвращение сверхнормативного воздействия факторов радиационной и химической природы в ходе повседневной деятельности, на минимизацию ущерба здоровью и сохранение жизни населения и личного состава Вооруженных сил при чрезвычайных ситуациях мирного и военного времени. На основе анализа отечественной и зарубежной литературы описано современное состояние средств и методов ранней патогенетической терапии острого лучевого поражения, определены перспективные направления разработки медицинских средств противорадиационной защиты. Несмотря на то, что проблема острых лучевых поражений широко изучена и имеется огромный клинический опыт лечения пострадавших от ионизирующего излучения, успешная профилактика и лечение острой лучевой болезни проблематичны даже при использовании поддерживающей терапии и факторов роста. В настоящее время известен целый ряд лекарственных препаратов и лечебных методик, применяемых в скрытом (латентном) периоде болезни и обозначаемых термином «средства ранней терапии острой лучевой болезни». Механизм действия большинства из этих средств и методик основан на прямом или опосредованном блокировании постлучевых альтерационных процессов, создании в организме благоприятных условий для инактивации и выведения радиогенных токсических метаболитов, активации компенсаторно-восстановительных и репаративных механизмов или других биологических эффектах, приводящих к уменьшению выраженности лучевого поражения, облегчению течения и снижению вероятности неблагоприятного исхода лучевой болезни. Складывающаяся на рубеже XXI в. военно-политическая обстановка в мире не позволяет полностью исключить вероятность военных конфликтов с применением ядерного оружия. Именно поэтому разработка эффективных средств и методов оказания медицинской помощи при острых радиационных поражениях является одной из наиболее актуальных проблем современной радиобиологии, военной радиологии и медицины в целом. Существует необходимость в разработке фармакологических противолучевых средств, которые могут использоваться как в клинике, для лечения единичных случаев, так и при возникновении массовых санитарных потерь от воздействия ионизирующего излучения.

Ключевые слова: средства ранней патогенетической терапии, острая лучевая болезнь, ядерное оружие, средства медицинской защиты, цитокины, регуляторные пептиды, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, клиническая радиология, неспецифическая резистентность организма.

Использование источников ионизирующих излучений в различных сферах жизнедеятельности человека стало неотъемлемой частью существования современного общества и необходимым условием дальнейшего научно-технического прогресса. Более 40 государств имеют собственную атомную промышленность, атомные электростанции, подвижные, судовые, научно-исследовательские и другие ядерные энергетические установки. Источники радиации активно используются в медицине и фармации, научных исследованиях и промышленном производстве. Однако наряду с очевидными положительными сторонами в результате этого увеличиваются радиационные нагрузки на население и возрастает риск возникновения радиационных аварий. Крупномасштабные аварии на атомных электростанциях (Чернобыльской – в 1986 г. и Фукусима – в 2012 г.) являются убедитель-

ным свидетельством возможности радиационных инцидентов в современных условиях [1].

Разработка эффективных средств и методов оказания медицинской помощи при острых радиационных поражениях является одной из наиболее актуальных проблем современной радиобиологии, военной радиологии и медицины в целом. Это связано с тем, что складывающаяся в XXI в. военно-политическая обстановка в мире не позволяет полностью исключить вероятность военных конфликтов с применением ядерного оружия. В существующей обстановке вероятность возникновения глобального военного конфликта с санкционированным применением стратегических ядерных сил, по-видимому, невелика, однако ядерное оружие (ЯО) остается основой мощи современных армий и многие страны сохраняют в боевой готовности

весьма внушительные ядерные арсеналы. В последние годы существенно расширился круг ситуаций, в которых санкционированное применение ЯО может оказаться принципиально возможным. Так, действующая в настоящее время военная доктрина Соединённых Штатов Америки (США) не содержит обязательства не применять ЯО первым. И при этом США резервирует за собой право использовать ЯО «в критической ситуации в ответ на крупномасштабную агрессию с применением обычных вооружений», в том числе против стран, не обладающих ЯО [5].

К настоящему времени достаточно подробно изучены основные патогенетические механизмы, приводящие к нарушению жизненно важных функций организма, в процессе формирования клинической картины радиационного поражения. Имеющиеся в литературе сведения показывают, что проведение лечебных мероприятий в скрытом периоде острой лучевой болезни (ОЛБ) позволяет существенно повлиять на характер течения и исход при костномозговой форме поражения, когда ключевым патогенетическим механизмом является угнетение системы кроветворения и иммунитета [4].

Система медицинской защиты войск и сил флота от воздействия факторов радиационной природы в условиях военного и мирного времени представляет комплекс профилактических и лечебных мероприятий, направленных на сохранение жизни и здоровья личного состава, поддержание его высокой военно-профессиональной работоспособности. Основу этих мероприятий составляют различные лекарственные средства – радиопротекторы, средства стимуляции радиорезистентности организма от субклинических доз радиации, средства ранней и экстренной терапии радиационных поражений, средства профилактики и купирования первичной реакции на облучение, специфические средства противолучевой терапии и др. [6].

В настоящее время известен целый ряд лекарственных препаратов и лечебных методов, применяемых в скрытом (латентном) периоде болезни и обозначаемых термином «средства ранней терапии ОЛБ». Механизм действия большинства из этих средств и методов основан на прямом или опосредованном блокировании постлучевых альтерационных процессов, создании в организме благоприятных условий для инактивации и выведения радиогенных токсических метаболитов, активации компенсаторно-восстановительных и репаративных механизмов (восполнение пула нуклеотидов и макроэргов, нормализация активности ферментных систем, мобилизация пластических резервов и др.) или других биологических эффектов, приводящих к уменьшению выраженности лучевого поражения, облегчению течения и снижению вероятности неблагоприятного исхода ОЛБ [4].

К средствам ранней фармакотерапии радиационных поражений относят лекарственные препара-

ты, которые оказывают благоприятный эффект на скорость пострадиационной репарации лучевых повреждений при их применении в течение первых суток после облучения. Патогенетической основой их действия является предварительный (до реализации лучевого повреждения в виде цитопении радиочувствительных тканей) запуск системы гуморальной регуляции и репаративных процессов на клеточном уровне [8].

В качестве средств ранней патогенетической терапии ОЛБ наиболее изучены средства и методы, направленные на предупреждение или уменьшение образования токсических продуктов, инактивацию токсинов, увеличение скорости их элиминации из организма, активацию антитоксической функции различных органов и систем организма. Проведение дезинтоксикационных мероприятий в раннем постлучевом периоде позволяет существенно уменьшить выраженность пострадиационных биохимических нарушений, изменений в системе гуморального и клеточного гомеостаза [3]. Основные пути снижения уровня постлучевой токсемии состоят в применении средств, предупреждающих или уменьшающих образование токсических продуктов, способствующих их инактивации и увеличению скорости выведения. Современные представления о молекулярных механизмах свободнорадикальных процессов и роли радиотоксинов в повреждении клеток и дезорганизации метаболизма свидетельствуют о целесообразности использования средств, нормализующих функции ферментных систем (супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, каталазы и др.) [8]. Наиболее подробно изучено действие препаратов на основе декстрана (полиглюкин, реополиглюкин), белковых гидрализатов (гидролизат казеина, коллоидный инфузин), а также смесей аминокислот (полиамин) [14]. Указанные препараты этой группы проявляли отчетливое лечебное действие на экспериментальных моделях ОЛБ.

Эффективным методом ранней терапии лучевых поражений в настоящее время является экстракорпоральная детоксикация (гемосорбция, плазмаферез, лимфосорбция, селективный плазмообмен). Все перечисленные методики обладают выраженной способностью удалять из организма токсические метаболиты различной молекулярной массы, стабилизировать ионный состав плазмы, корректировать иммунореактивность организма [15].

Известно, что воздействие на организм ионизирующих излучений приводит к возникновению вторичного иммунодефицита, связанного с развитием панцитопенического синдрома. Полученные в последние годы данные показывают, что при этом нарушается функционирование практически всех звеньев системы иммунитета. Признаки поражения иммунной системы появляются сразу после облучения и имеют фазовый характер [5]. Таким

образом, можно выделить еще один класс препаратов, которые обладают лечебными свойствами и повышают общую резистентность организма. В основе их лечебного действия лежат сходные механизмы, в частности: 1) влияние на адаптационные процессы и модификация клеточного метаболизма, приводящая к повышению общей резистентности; 2) активация репаративных и восстановительных процессов; 3) иммунные реакции, позволяющие противостоять воздействию инфекционных агентов и развитию аутоиммунной агрессии; 4) гемостимулирующий эффект, обеспечивающий более раннее восстановление периферической крови. К таким соединениям относят различные биологически активные вещества природного или синтетического происхождения [10].

Большого внимания в качестве потенциальных лекарственных препаратов раннего постлучевого периода заслуживают иммуномодуляторы естественной и синтетической природы, причем эти вещества могут относиться к разным классам химических соединений. Имеется целая серия работ, посвященных изучению лечебного действия иммуномодуляторов. Установлен лечебный эффект различных белков плазмы крови – гомо- и гетерологичных иммуноглобулинов, а также белка острой фазы – альфа-1 кислого гликопротеида [7]. Терапевтический эффект установлен для индометацина, рибоксина, левамизола, разнообразных иммуномодуляторов белковой природы: ориглицина, тималина (влияет на Т-систему иммунитета), миелопида (влияет на В-систему иммунитета) и др. [15]. Лечебное действие природных (тималин) или синтетических (тимоген, тимогексин) иммуномодулирующих пептидов по показателям выживаемости лабораторных животных практически одинаково. Скорее всего, лечебное действие пептидных препаратов связано с активацией миелоидного ростка костного мозга, с восстановлением массы тимуса, повышением активности Т-клеток и стимуляцией процессов репарации, т. е. они выступают как факторы регуляции пролиферации и дифференцировки кроветворения и иммуногенеза [12].

Особый интерес представляет использование эндогенных иммуномодуляторов – цитокинов, тканевых пептидов. В частности, рекомбинантный беталейкин, представляющий собой точную копию эндогенного интерлейкина-1, стимулирует гемо- и иммунопоэз при лейкопении, обусловленной действием ионизирующего излучения или цитостатиков. Курсовое парентеральное введение беталейкина приводит к быстрому восстановлению числа лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови, что позволяет проводить химио- и лучевую терапию опухолей с планируемыми интервалами [7]. Беталейкин зарегистрирован в Российской Федерации в качестве гемостимулирующего, иммуностимулирующего и радиозащитного средства и рекомендован для лечения пострадавших от

острых тотальных и субтотальных облучений в дозах выше 1 Гр в течение двух часов после лучевого воздействия. Эффективность иммуномодуляторов проявляется лишь при достаточной сохранности костномозговых клеток [13].

В последнее десятилетие в области радиационной фармакологии значительно возрастает интерес к препаратам природного происхождения, одним из которых является белок филаментов бактерий – флагеллин, мощный активатор врожденного и адаптивного иммунитета. Флагеллин является единственным известным естественным лигандом толл-подобных рецепторов 5 (ТЛР-5), локализованных на поверхности многих клеток иммунной системы (дендритных, макрофагов, нейтрофилов, Т-клеток) и разных типов эпителиальных клеток. В остром опыте на лабораторных животных было доказано, что рекомбинантный флагеллин, синтезированный отечественными специалистами, проявляет выраженную радиозащитную активность. Введение препарата в дозах 1 и 2 мг/кг внутрибрюшинно за 15–30 мин до облучения мышей в диапазоне летальных доз (ЛД)_{70–100} в течение 30-суточного периода наблюдения обеспечивало выживаемость 67–87% животных. Профилактическое введение флагеллина оказывало значимое модифицирующее влияние на динамику и степень радиационно-индуцированной потери массы тела облученных мышей. Исходя из этого, рекомбинантный флагеллин может служить основой для разработки фармакологически оптимизированных производных, а также компонентом рецептур с противорадиационными свойствами [11].

К препаратам, повышающим неспецифическую резистентность, следует отнести также комплексы витаминов и аминокислот, в частности витаминно-коферментный комплекс, включающий антиоксиданты. Он ослабляет дисферментозы и нормализует метаболические процессы, что совпадает по времени с улучшением гематологических показателей, общего состояния лабораторных животных и способствует благоприятному исходу [14].

Ведущая роль среди фармакологических средств ранней патогенетической терапии ОЛБ принадлежит гемопоэтическим ростовым факторам, применяющимся в клинической практике в качестве стимуляторов кроветворения при панцитопенических состояниях. Наиболее широкое распространение получили гранулоцитарно-макрофагальные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ), являющиеся стимуляторами гранулоцитопоэза при миелодепрессиях различной этиологии. К наиболее известным препаратам данной группы относятся нейпоген (рекомбинантный негликолизированный человеческий Г-КСФ) и граноцит (рекомбинантный гликолизированный человеческий Г-КСФ). Клиническое применение также получили препараты Г-КСФ – лейкостим, грасальва, граноген, неуластим [8, 9, 13].

Так, например, в опытах с использованием лабораторных животных вводилась смесь цитокинов пептидной природы, составленной из интерлейкина (ИЛ)-3 и ИЛ-6 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), в течение 6 дней начиная с первых суток, что позволило повысить выживаемость лабораторных животных, облученных в ЛД₁₀₀, на 60%. Введение мелким лабораторным животным Г-КСФ в течение 7 сут ускорило восстановление кроветворения [7, 13]. Также показано, что применение ИЛ-11 в течение 2 недель повышало выживаемость лабораторных животных на 40%. Таким образом, судя по данным экспериментальных исследований, лечение ОЛБ гемопоэтическими ростовыми факторами представляется весьма перспективным и оправданным [2].

Проблема разработки эффективного лечения ОЛБ сегодня далека от своего окончательного решения. Достаточно сказать, что современная противолучевая терапия эффективна лишь при костномозговой форме ОЛБ и практически бесперспективна при крайне тяжелых формах заболевания. Необходимо отметить важность и практическую значимость ранней патогенетической терапии ОЛБ, которая напрямую влияет на выживаемость при изолированных и комбинированных радиационных поражениях. Одним из актуальных направлений совершенствования медицинской помощи при острых радиационных поражениях является разработка средств раннего патогенетического лечения. Известные на сегодняшний день препараты указанного назначения обеспечивают повышение выживаемости лабораторных животных на 25–50%. Рассматриваются методы восстановления структурно-функционального состояния иммунной системы, связанные с лечением вторичных иммунодефицитов, развившихся в результате воздействия ионизирующего излучения [4].

Возникновение любой чрезвычайной ситуации, в том числе и техногенной катастрофы, вызывается сочетанием действий субъективных и объективных факторов, создающих причинный ряд событий. Непосредственными причинами техногенных катастроф могут быть стихийные бедствия, технические неисправности оборудования на производствах, человеческие ошибки. К сожалению, количество аварий во всех сферах производственной деятельности неуклонно растет. По оценке экспертов, человеческие ошибки обуславливают 45% экстремальных ситуаций на атомных электростанциях, 60% авиакатастроф и 80% катастроф на море. В сложной внешнеполитической обстановке, сложившейся для нашей страны, нельзя забывать о возможности применения вероятным противником оружия массового поражения (ядерного, химического, бактериологического). Поэтому, к сожалению, не представляется возможным предугадать

развитие той или иной техногенной катастрофы, а тем самым проводить профилактику последствий этих катастроф. В связи с этим очевидно, что наиболее перспективным и актуальным направлением в системе диагностики, лечения и профилактики радиационных поражений является разработка средств и методов ранней патогенетической терапии радиационных поражений, а именно средств иммуномодулирующего действия, таких как рекомбинантные и вакцины на основе дезоксирибонуклеиновой кислоты, цитокины и регуляторные пептиды.

Литература

1. Аксенова, Н.В. Экспериментальное обоснование использования интерлейкина-1 при различных вариантах радиационного воздействия: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Аксенова. – СПб., 2004. – 20 с.
2. Алексанин, С.С. Клинико-экспериментальное обоснование интерлейкина-1 как средства профилактики и ранней терапии поражений при радиационных авариях и катастрофах / С.С. Алексанин, А.А. Тимошевский // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезвычай. ситуац. – 2009. – № 2. – С. 5–11.
3. Васин, М.В. Классификация противолучевых средств как отражение современного состояния и перспективы развития радиационной фармакологии / М.В. Васин // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2013. – Т. 53, № 5. – С. 459–467.
4. Гребенюк, А.Н. Радиационные аварии: опыт медицинского обеспечения / А.Н. Гребенюк, В.И. Легеза, В.В. Зацепин // Радиационная гигиена. – 2012. – Т. 5, № 3. – С. 53–57.
5. Гребенюк, А.Н. Основы радиобиологии и радиационной медицины. – СПб.: Фолиант, 2012. – 232 с.
6. Гладких, В.Д. Специальные средства медицинской противохимической и противорадиационной защиты: современное состояние и перспективы развития / В.Д. Гладких [и др.] // Военн. мед. журн. – 2018. – № 1 (339). – С. 29–36.
7. Иванов, А.А. Иммуномикробиологическая компонента острого лучевого поражения и модификация его развития иммуностимулирующими препаратами / А.А. Иванов [и др.] // Мед. радиол. и радиац. безопасность. – 2016. – № 5. – С. 13–26.
8. Першко, В.А. Клинико-экспериментальное исследование эффективности цитокинов при миелодепрессии лучевой этиологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.А. Першко. – СПб.: ВМА, 2013. – 48 с.
9. Першко, В.А. Эффективность колониестимулирующих факторов при лечении костномозгового синдрома острой лучевой болезни / В.А. Першко, Ю.Ш. Халимов, С.В. Гайдук // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2017. – № 3 (59). – С. 195–198.
10. Рождественский, Л.М. Средства противолучевой защиты и терапии: современное состояние, проблемы и перспективы / Л.М. Рождественский // Мед. радиол. и радиац. безопасность. – 2012. – Т. 57. – № 5. – С. 72–82.
11. Софронов, Г.А. Перспективные направления использования препаратов на основе рекомбинантного флагеллина / Г.А. Софронов [и др.] // Мед. акад. журн. – 2017. – Т. 17, № 2. – С. 7–20.
12. Халимов, Ю.Ш. Перспективные направления развития военно-полевой терапии / Ю.Ш. Халимов [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2013. – Т. 334. – № 6. – С. 36–42.

13. Халимов, Ю.Ш. Экспериментальное изучение лечебного действия препарата гранулоцитарного колониестимулирующего фактора лейкостима при миелодепрессии лучевой этиологии / Ю.Ш. Халимов [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2012. – № 2 (38). – С. 103–107.
14. Mang, X. Pharmacological countermeasures for the acute radiation syndrome / X. Mang, Mark H. Whitnall // Current molecular pharmacology. – 2009. – № 2. – P.122–133.
15. Singh, V.K. Colony-stimulating factors for the treatment of the hematopoietic component of the acute radiation syndrome. A review. Cytokine. – 2015. –Vol. 71. – P.22–37.

R.Yu. Sapozhnikov, Yu.Sh. Khalimov, S.Yu. Matveev, S.V. Gaiduk, V.I. Legeza, I.S. Drachev

Modern condition and prospects of development of means and methods of early pathogenetic therapy of acute radiation

Abstract. *Medical support of radiation and chemical safety is aimed at preventing the above-standard exposure to factors of radiation and chemical nature in the course of daily activities, at minimizing damage to health and preserving the life of the population and personal composition of the Armed Forces during emergency situations during peacetime and wartime. Based on the analysis of domestic and foreign literature, the current state of the means and methods of early pathogenetic therapy of acute radiation injury is described; promising areas for the development of medical anti-radiation protection are identified. Despite the fact that the problem of acute radiation injuries is widely studied, and there is vast clinical experience in treating victims of ionizing radiation, successful prevention, and treatment of acute radiation sickness is problematic even with the use of supportive therapy and growth factors. Currently, a number of drugs and therapeutic methods used in the latent period of the disease and designated by the term «means of early therapy of acute radiation disease» are known. The mechanism of action of most of these tools and methods is based on direct or indirect blocking of post-radiation alteration processes, creating favorable conditions in the body for inactivation and excretion of radiogenic toxic metabolites, activation of compensatory-restorative and reparative mechanisms or other biological effects that lead to a decrease in the severity of radiation damage, facilitate the course and reduce the likelihood of an adverse outcome of radiation disease. The emerging military-political situation in the world, at the turn of the 21st century, does not completely eliminate the possibility of military conflicts with the use of nuclear weapons. That is why the development of effective means and methods of providing medical care for acute radiation lesions is one of the most pressing problems of modern radiobiology, military radiology, and medicine in general. There is a need to develop pharmacological anti-radiation drugs that can be used both in the clinic for the treatment of isolated cases, and in the event of massive sanitary losses from exposure to ionizing radiation.*

Key words: *means of early pathogenetic therapy, acute radiation sickness, nuclear weapons, medical protection, cytokines, regulatory peptides, granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor, clinical radiology, non-specific resistance of the organism.*

Контактный телефон: 8-981-888-89-21; e-mail: vmeda-nio@mil.ru