

## МОДИФИКАЦИЯ РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ

УДК 615:616-03:539.1.047

### ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ РАЗРАБОТОК ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СРЕДСТВ В РОССИИ В АСПЕКТЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ РАДИАЦИОННЫХ ИНЦИДЕНТАХ

© 2022 г. Л. М. Рождественский<sup>1,\*</sup>, Н. А. Богданенко<sup>1</sup>, Е. В. Ильченко<sup>1</sup>, Д. В. Гурьев<sup>1,2</sup>,  
Ю. А. Федотов<sup>1,2</sup>, А. Н. Осипов<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ Федеральный медицинский и биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФИЦ химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН, Москва, Россия

<sup>3</sup>Московский физико-технический институт, Москва, Россия

\*E-mail: lemrod@mail.ru

Поступила в редакцию 13.07.2021 г.

После доработки 28.10.2021 г.

Принята к публикации 09.11.2021 г.

Кратко рассмотрена в историческом аспекте организация в России разработок противолучевых средств (ПЛС) для раннего применения при радиационных инцидентах. Отмечены важная роль сотрудничества разных научных центров в создании двух основных медицинских противолучевых препаратов (Б-190/индралина и беталейкина) в период до аварии на ЧАЭС и постепенное снижение интенсивности разработок ПЛС во всех ведущих центрах в нулевые и десятые годы 21-го века. Кризис в разработке ПЛС связан с ослаблением государственного менеджмента в этом важном научном направлении, с кампанией консервации гамма-облучательской базы, с уменьшением исследовательских центров, с отставанием в развитии научно-исследовательской инфраструктуры (виварии, питомники экспериментальных животных, приборное оснащение). Серьезные трудности возникли на путях проведения клинических испытаний ПЛС в связи с изменением требований к их проведению. Для преодоления кризиса в разработках ПЛС необходимо, прежде всего, усилить ведомственный менеджмент (со стороны ФМБА России, РАН, Минздрава России). Задачей этого менеджмента более высокого, чем отдельные институты и центры, уровня должны стать восстановление и развитие научно-исследовательской инфраструктуры подведомственных им научных организаций. Необходимо также разработать новые методические указания доклинических исследований, нацеленных на выявление биомаркеров повышенной под влиянием ПЛС радиорезистентности или ускоренного пострадиационного восстановления. Эти биомаркеры (фармакологические эффекты) необходимы на 2-й стадии клинических испытаний для оценки без радиационного воздействия возможной эффективности испытуемого препарата в рекомендуемой для человека дозе.

**Ключевые слова:** радиационная безопасность, противолучевые средства, биомаркеры повышенной радиорезистентности, беталейкин, индралин

DOI: 10.31857/S0869803122010131

Разработка противолучевых средств (ПЛС) в период становления отечественной радиобиологии была одним из основных направлений радиобиологических исследований. Не последнюю роль в этом сыграл созданный вскоре после окончания ВОВ Центр медико-биологического обеспечения атомной промышленности в виде 3-го Главного Управления Минздрава СССР и подведомственного ему Института биофизики (ИБФ МЗ СССР). В последний к тому же были привлечены крупнейшие ученые из разных областей науки, что наряду с достойной приборной оснащённостью весьма способствовало его популярности и притоку молодых специалистов. Все это привело к тому, что указанная структура быстро выдвину-

лась на лидирующие позиции в разработке противолучевых препаратов, предназначенных для борьбы с тяжелыми радиационными поражениями при радиационных инцидентах военного и аварийно-производственного характера. Была создана целая линейка препаратов для ускоренного выведения попавших в организм радионуклидов, появились индивидуальные противорадиационные аптечки. Но наибольший успех проявился в разработке препаратов РС-10 и РС-11, показавших экстраординарный результат на облученных в больших дозах собаках [1]. Правда, эти препараты оказались слишком токсичными для человека, но вслед за ними последовали близкие по механизму действия высокомолекулярные

препараты разной природы, среди которых постепенно выделился генноинженерный аналог человеческого цитокина ИЛ-1 под названием Беталейкин [2–6]. Он был доведен до статуса медицинского препарата, к тому же с возможностью применения не только в радиационной медицине, но и в широкой медицинской практике как иммуномодулятор и гемостимулятор. В это же время был разработан радиопротектор Б-190/индралин, ставший табельным средством противолучевой защиты в гражданской обороне и в армии [7, 8]. В обоих случаях в разработке участвовали разные научные центры (при лидирующей роли ГосНИИ ОЧБ, СПб. и ИБФ МЗ СССР).

К сожалению, к моменту Чернобыльской аварии в качестве медицинского препарата существовал только Б-190, он имелся на ЧАЭС, но в силу организационных просчетов оказался недоступен медикам и не был применен для медикаментозной защиты пожарных, направлявшихся в зоны с высоким уровнем радиации. Точно также из-за низкой подготовленности служб гражданской обороны и местной медицинской сети была плохо проведена разработанная специалистами Института биофизики йодная профилактика попавшего в организм жителей, особенно детей, радиоактивного йода. Правда, на высоте оказались медики клинического отдела ИБФ МЗ СССР, боровшиеся в сотрудничестве с персоналом 6-й Клинической больницы за жизнь тяжело облученных пожарных и сумевшие некоторых из них спасти [9, 10].

Постепенно, однако, отношение к обеспечению радиационной безопасности в условиях непрогнозируемых инцидентов стало меняться. В 2000–2010 гг. стали консервировать и демонтировать гамма-облучатели в научных центрах, что было равносильно лишению ученых важнейшего оборудования. Потом стали перепрофилировать радиобиологические лаборатории, сокращать базу разработок и наработок противолучевых средств (закрытие отдела разработок ПЛС в ФГУП НПЦ “Фармзащита” ФМБА России). Стало весьма затруднительным вести совершенствование известных и разработку новых ПЛС в связи с дефицитом экспериментальных животных из-за их дороговизны (мыши) или отсутствием питомников их разведения (собаки), с резким сужением предложения новых препаратов. Особенно знаменательной стала приостановка производства на базе ФГУП “ГосНИИ особо чистых биопрепаратов” ФМБА России основного средства экстренной противолучевой терапии Беталейкина. Это произошло по предписанию лицензионной комиссии Минпромторга с требованием модернизации производственного цеха на сумму порядка 150 млн руб., которой у производителя конечно же не было. Препарат перестал поступать в аптеки, научные лаборатории, подразделе-

ния быстрого реагирования на возможный радиационный инцидент. Реакции на происходящее со стороны ФМБА России, отвечающего за поддержание радиационной безопасности, не последовало.

Таким образом, за весьма короткий срок некогда достаточно успешно развивавшаяся и конкурировавшая с зарубежными центрами область разработок ПЛС в России пришла в состояние крайнего упадка, что для страны с мощным атомным производством совершенно неприемлемо. В первую очередь, требуется анализ причин всего произошедшего, а во вторую – создание целевой программы восстановления важного научного направления.

Одной из основных, если не самой важной, причин произошедшего кризиса стало ослабление менеджмента указанными работами, снижение государственной поддержки. В условиях, когда разработка ПЛС стала чуть ли не частным делом отдельных лабораторий, первые же трудности с финансированием привели к тому, что эти исследования были отодвинуты на обочину. Ведомственные руководители просто проигнорировали Указ Президента РФ от 13.10.2018 № 585 “Об утверждении Основ государственной политики в области обеспечения ядерной и радиационной безопасности Российской Федерации ...”, в котором прямо говорилось о “производстве лекарственных препаратов для фармакологической защиты работников...” атомных производств, использовавшихся как раз уже упомянутым ослаблением контроля вышестоящих организаций.

Другая причина создавшегося положения заключается в том, что разработка ПЛС в России не стала предметом интереса крупных фармацевтических компаний (как за рубежом), которые могли бы компенсировать издержки наподобие той, что произошла с Беталейкином. Но ведь в столь же уязвимом положении находятся разработки препаратов Т1023 в МРНЦ им. А.Ф. Цыба и флагеллина, создаваемого на базе “ГосНИИ ОЧБ” ФМБА России и ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. На них нет госзаказа. Какой контраст с США, где под мониторингом государственного Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) находится порядка трех десятков противолучевых препаратов. В России же осталось всего две-три лаборатории, пытающиеся разрабатывать приблизительно такое же число новых ПЛС.

Здесь вполне обоснованной является мысль о том, не принято ли решение о сворачивании собственных разработок ПЛС в России в силу то ли неверия в потенциал отечественных специалистов, то ли в возможности фармакологической защиты от радиации вообще. Ведь и явно централизованная кампания по консервации гамма-

установок для радиобиологических исследований наводит на ту же мысль. Эту проблему тем более не решить без вмешательства государства. Вопрос стоит следующим образом: либо государство возвращается к реальному менеджменту в сфере разработок ПЛС, либо нет, и тогда это направление исследований фактически останавливается в своем развитии на неопределенное время. Если же все-таки возобладает государственный подход к указанной проблеме, то с точки зрения выбора ведущего центра управления разработкой ПЛС среди различных ведомств наиболее подходящим остается ФМБА России, так как именно в его сфере находятся структуры с наибольшим опытом работы в этой области. То обстоятельство, что в ФМБА России практически полностью обновился управленческий штат, возможно, иницирует деятельность нового руководства во главе с В.И. Скворцовой по назревшему реформированию организации разработок ПЛС.

В свете всего вышесказанного представляет особый интерес начатая в ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна кампания по аккредитации в системе Росаккредитации направления разработок ПЛС, которая может вывести эти исследования на новый уровень. Вообще, аккредитация любого направления исследований предполагает усиление внешнего контроля за тщательным соблюдением принципов надлежащей лабораторной практики по соответствующему ГОСТ'у с целью обеспечения высокого качества разрабатываемого продукта. Применительно к аккредитации разработок ПЛС это может означать намерение руководства ФМБЦ им. А.И. Бурназяна организовать исследование выбранного препарата вплоть до его клинического испытания и создания медицинского препарата. Для успешного осуществления этой акции необходима реанимация приборной базы исследований (модернизация и приобретение современных средств измерений утвержденного типа, уникальных вспомогательных средств), разработка комплекта нормативных и методических документов, регламентирующих процессы исследований и испытаний, создание аттестованных (валидированных) методик измерений с установленными нормами погрешности и неопределенности, документированные процедуры внутреннего контроля качества исследований по обеспечению достоверности и прослеживаемости измерений. Аккредитация указанного направления будет стимулом для обязательного соблюдения всех требований, предъявляемых как к самому процессу исследования и испытания ПЛС, так и к условиям его выполнения. Наличие аттестата аккредитации на эти работы позволит проводить совместные работы с другими аккредитованными в этом направлении лабораториями, в том числе передавать часть работ на аутсорсинг. Так как аккредитация направления

разработки противолучевого средства подразумевает постоянный контроль за качеством производимого препарата, то она была бы наиболее оправданной для контроля качества препарата, производимого по промышленной технологии, например, контроль качества уже выпускаемого препарата Б-190.

Повышение уровня исследования ПЛС в связи с получением аккредитации этих исследований в свою очередь потребует повышения уровня их организации в целом. Дело в том, что в настоящее время преобладает слишком ограниченный подход, не имеющий перспективы получения медицинского препарата. Радиобиологические лаборатории оценивают в опытах на различных биологических объектах (от клеточных культур до преимущественно мелких лабораторных животных) токсичность и эффективность исследуемых препаратов и фактически считают на этом свою задачу выполненной. Клинические испытания даже в случае перспективных препаратов крайне редки и практически ограничиваются оценкой допустимых доз для человека. Теперь этого недостаточно. Необходимо стремиться к тому, чтобы довести перспективный протопрепарат до уровня медицинского лекарственного средства, желательно двойного назначения (т.е. имеющего сферу применения в области не только радиационной медицины, но и общемедицинской практики с куда более массовым спросом), ибо только это обеспечивает высокую значимость таких исследований и рентабельность/надежность производства ПЛС. Для реализации такой амбициозной задачи необходимо провести клинические испытания, которые для ПЛС в силу относительной редкости радиационных поражений и невозможности проведения требуемых исследований на пациентах с такими же поражениями (понятно, что облучать испытуемого нельзя) представляют особую трудность. Приходится прибегать к экстраполяции данных с облученных животных, но единого обоснованного способа такой экстраполяции нет, и поэтому возможность серьезной ошибки в расчетах не исключена.

Это привело к разработке особого, индикационного метода, основанного на оценке повышенной устойчивости к облучению и/или способности к ускоренному восстановлению после введения ПЛС в необлученный организм. Эта оценка производится с помощью различных показателей биохимического, биофизического, цитологического и любого иного характера, изменение которых под влиянием ПЛС коррелирует в эксперименте на животных с противолучевым эффектом, а у человека осуществляется уже без радиационного воздействия [11, 12]. Такие иницируемые ПЛС сдвиги в специально отобранных показателях получили вначале наименование индикаторов [11], а затем биомаркеров повышенной ра-

диорезистентности (БМПР) при введении средства до облучения. Если же испытуемое средство эффективно при введении после облучения, то речь идет о выявлении биомаркера ускоренного восстановления (БМУВ).

Индикационный подход исходит из положения о фармакологической природе противолучевого действия разных веществ эндогенной и экзогенной природы [13, 14]. При введении практически любого вещества (в определенных дозах, конечно) в организм он отвечает реакцией, иницируемой рецепторной структурой для этого вещества, будь то специфический клеточный рецептор (например, адренорецепторы, цитокиновые и толл-подобные рецепторы) или какие-то иные структуры (например, синтаза NO для некоторых производных тиомочевины или смешанные дисульфиды белка с глутатионом для тиолсодержащих ПЛС). Рецепторная структура передает сигнал дальше вплоть до реализации состояния повышенной радиорезистентности или активизации процессов ускоренного постлучевого восстановления.

Этот метод связан с установлением цепи передачи сигнала от рецепторной структуры до эффектора(ов), реализующего(их) противолучевой эффект. Различные показатели такой цепи, наиболее удобные для оценки на человеке, могут быть использованы как биомаркеры. Каждый из них должен быть охарактеризован строго количественно с позиций его специфичности и чувствительности (наподобие того, как это осуществляется для различных онкомаркеров). Очевидно, что биомаркеры будут разными для различных препаратов, с одной стороны, и для различных конечных эффектов (ранних и отдаленных) радиационного поражения – с другой стороны. Нахождение одного или нескольких БМПР/БМУВ для каждого определенного сценария в опытах на культурах клеток, мелких и крупных лабораторных животных позволит проводить дальнейшие исследования выявленных маркеров на человеке без использования непосредственного радиационного воздействия. Итак, обязательной задачей радиобиолога-исследователя становится выявление для испытываемого им ПЛС биомаркера эффективности с целью его использования при второй стадии клинических испытаний вместо непосредственной оценки при той же нозологической форме (т.е. с применением лучевого воздействия).

В настоящее время разработан с той или иной степенью валидности ряд биомаркеров для некоторых ПЛС. Наиболее широко представлены биомаркеры для радиопротекторов с гипоксическим механизмом действия, ибо они опираются на “кислородный эффект” – наиболее изученный феномен противолучевого действия (индра-

лин/Б-190, ингибитор NO-синтаз Т 1023). Это оценка степени гипоксии по показателю снижения напряжения свободного кислорода ( $\Delta pO_2$ ) в костном мозге (только в эксперименте на животных) или в подкожной клетчатке (возможно и у человека), показатель активности сукцинат дегидрогеназы (СДГ-тест) в лимфоцитах крови и оценка концентрации лактата в крови как суммарного производного от степени гипоксии [7, 11, 15, 16]. Проведенные уже исследования свидетельствуют о наибольшей информативности и надежности показателя  $\Delta pO_2$ , но ряд нерешенных вопросов остается.

Как первый шаг в направлении к осуществлению аккредитации направления исследования противолучевых средств в 2020 г. в ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна был регламентирован процесс оценки эффективности радиопротекторов гипоксического механизма действия в виде утвержденного Генеральным директором стандарта организации “ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ДОКЛИНИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАДИОПРОТЕКТОРОВ С ПОМОЩЬЮ БИОМАРКЕРА”.

Приведенные выше биомаркеры находятся в разной степени разработанности, к тому же остается неясным, какую степень приближения к определению основных параметров эффективности исследуемого препарата именно для человека они могут дать. Оценки разработчиков этих биомаркеров колеблются от указания точной выживаемости для соответствующего уровня доз до приблизительной оценки в нескольких категориях. Есть основания считать, что эти расхождения и трудности при дальнейшей совместной работе и разработке регламентирующих документов будут преодолены.

Как обстоит дело с группой ПЛС под названием радиомодификаторы или радиомитигаторы, которые реализуют свое действие путем усиления восстановительных процессов независимо от того, вводятся они до облучения или, что особенно ценно, после лучевого воздействия (беталейкин, тромбopoэтин, флагеллин)? Для препарата энтолимод, близкого по механизму действия к беталейкину, в США в качестве биомаркеров предложена активация экспрессии генов *Г-КСФ* и *ИЛ-6* [12]. В наших исследованиях, правда, 3–4-годичной давности (арендовавшийся гамма-облучатель был законсервирован), на модели низкоэнергетического пролонгированного облучения мышцей были получены результаты о возможной биомаркерной функции ряда генов в отношении выхода злокачественных лимфом через 10 мес. после лучевого воздействия [17, 18].

Таким образом, можно резюмировать, что в принципе индикационный подход к оценке эффективности различных ПЛС показал свою со-

стоятельность, но пока в основном в экспериментах на животных. Исключение составили лишь весьма ограниченные исследования в России на человеке биомаркеров  $\Delta pO_2$  и активности СДГ для оценки эффективности индралина с неоднозначной интерпретацией полученных результатов и, вероятно, использование показателей экспрессии генов *Г-КСФ* и *ИЛ-6* для оценки эффективности энтолимоды у человека в США.

Другой урок, который должен извлечь наш великий менеджмент из истории развития исследований ПЛС в России, состоит в том, что ставка на многочисленные работающие чаще всего скрининговым методом отдельные лаборатории себя в конечном итоге не оправдала. Два успешных проекта по созданию медицинских препаратов Б-190/индралина и Беталейкина были следствием того, что возникли неформальные объединения нескольких институтов вокруг креативных центров: в первом случае ИБФ МЗ СССР и во втором случае — ГосНИИ ОЧБ. Теперь надо попытаться реализовать этот опыт на современном этапе явно кризисного состояния всего направления. Необходимо создать 2–3 центра разработок ПЛС с законченными технологическими цепочками, включающими в себя следующие структуры: первичный разработчик (лаборатория химикотехнологического или биотехнологического профиля) — исследователь (радиобиологическая и фармакологическая лаборатории) — испытатель (клиническое отделение, имеющее опыт работы с облученными пациентами, с лучевой и химиотерапией онкологических больных). Необязательно, чтобы все элементы цепочки были представлены в одном учреждении, но обязательно, чтобы вся цепочка находилась под мониторингом основного центра разработки. В настоящее время на роль таких центров точно подходят ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (Москва) и МРНЦ им. А.Ф. Цыба (Обнинск), возможно — ИБК РАН (Пушино). Особое место во всей системе разработок ПЛС занимает в настоящее время “ГосНИИ особо чистых биопрепаратов” ФМБА России, похоже, единственный аккредитованный разработчик ПЛС в России. Возможно, он может сам стать ведущим центром разработок, наряду с уже перечисленными организациями. Конечно, такие центры должны быть обеспечены современными облучательскими установками, дозиметрической службой, современными вивариями (желательно с отделениями для крупных лабораторных животных). С учетом современных реалий в работе такой технологической цепочки должны участвовать метрологическая служба и служба контроля качества.

Создание таких технологических цепочек должно осуществляться в процессе разработки конкретных препаратов и, конечно, по госзаказу. Выбор здесь невелик. На данный момент наибо-

лее продвинута разработка препарата Т1023 (ингибитор NO-синтаз, производное тиомочевины) в МРНЦ им. А.Ф. Цыба, но готовность к проведению клинических испытаний с использованием на 2-й стадии предложенного разработчиками биомаркера лактатамии пока остается неясной. Имеется задел в совместной разработке дженерика флагеллина “ГосНИИ ОЧБ” ФМБА России, ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России и ФГБНУ “Институт экспериментальной медицины” (Санкт-Петербург), но работа практически остановлена из-за сложностей с наработкой препарата. Имеется задел в работе с пероксиредоксинами в ИБК РАН.

Создание ведущих центров разработки ПЛС с законченными технологическими цепочками и аккредитацией в них всестороннего исследования различных ПЛС под менеджментом единой государственной структуры позволит обеспечить более надежное поддержание радиационной безопасности страны.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Горизонтов П.Д., Разоренова В.А., Сбитнева М.Ф., Андрианова И.Е.* Радиозащитная и лечебная эффективность препарата РС-10 в опытах на собаках // Радиационная биология. Радиоэкология. 2017. Т. 57. № 5. С. 529–539. [*Gorizontov P.D., Razorenova V.A., Sbitneva M.F., Andrianova I.E.* Radiozashchitnaia i lechebnaia effektivnost preparata RS-10 v opytakh na sobakakh // Radiats. Boil. Radioekol. 2017. V. 57. № 5. P. 529–539 (In Russ.)]
2. *Кетлинский С.А.* Перспективы клинического применения рекомбинантных цитокинов // Вестн. РАН. 1993. № 2. С. 11–18. [*Ketlinskii S.A.* Perspektivy klinicheskogo primeneniia rekombinantnykh tsitokinov // Vestn. RAMN. 1993. № 2. P. 11–18 (In Russ.)]
3. *Симбирцев А.С., Кетлинский С.А., Гершанович М.Л.* Новые подходы к клиническому применению Беталейкина — рекомбинантного интерлейкина-1 бета человека // Terra Medica. 2000. № 1 (17). С. 3–6. [*Simbirtsev A.S., Ketlinskii S.A., Gershanovich M.L.* Novye pokhody k klinicheskomu primeneniiu Beta-leikina rekombinantnogo interleikina-1 beta cheloveka // Terra Medica. 2000. № 1 (17). P. 3–6 (In Russ.)]
4. *Рогачева С.А., Симбирцев А.С.* Применение рекомбинантных интерлейкинов-1а и 1б человека в качестве средств раннего лечения острой лучевой болезни в эксперименте // Радиационная биология. Радиоэкология. 1997. Т. 37. Вып. 1. С. 61–67. [*Rogacheva S.A., Simbirtsev A.S.* Primenenie rekombinantnykh interleikinov-1a i 1b cheloveka v kachestve sredstv rannego lecheniia ostroi luchevoi bolezni v eksperimente // Radiats. Biologiya. Radioekologiya. 1997. V. 37. Vyp. 1. P. 61–67 (In Russ.)]
5. *Рождественский Л.М., Кончаловский М.В., Баранов А.Е. и др.* Возможность применения Беталейкина (интерлейкин-1) для экстренной терапевти-

- ческой помощи при остром аварийном облучении человека // Человек и лекарство: Тез. докл. Пятого Рос. нац. конгр. М., 1998. С. 231–232. [*Rozhdestvensky L.M., Konchalovsky M.V., Baranov A.E. i dr. Vozmozhnost primeneniia Betaleikina interleikin-1 dlia ekstremnoi terapevticheskoi pomoshchi pri ostrom avariinom obluchenii cheloveka // Chelovek i lekarstvo: Tez. Dokl. Piatogo Ros. nats. Kongr. M., 1998. P. 231–232 (In Russ.)*]
6. *Гершанович М.Л., Филатова Л.В.* Беталейкин (рекомбинантный интерлейкин-1 $\beta$ ) – эффективный стимулятор и протектор лейкопоза в условиях комбинированной химиотерапии злокачественных опухолей: Пособие для врачей. СПб.: Новая Альтернативная полиграфия, 2008. 16 с. [*Gershovich M.L., Filatova L.V.* Betaleikin rekombinantnyi interleikin-1 effektivnyi stimulator i protektor leukopoeza v usloviakh kombinirovannoi khimioterapii zlokachestvennykh opukholei: Posobie dlia vrachei. SPb.: Novaya Alternativnaia poligrafiia, 2008. 16 s. (In Russ.)]
  7. *Ильин Л.А., Рудный Н.М., Суворов Н.Н. и др.* Индралин – радиопротектор экстренного действия. М.: Вторая типография МЗ РФ, 1994. 436 с. [*Illin L.A., Rudnyi N.M., Suvorov N.N. et al.* Indralin radioprotektor ekstremnogo deistviia. M.: Vtoraia tipografiia MZ RF, 1994. 436 s. (In Russ.)]
  8. *Васин М.В.* Препарат Б-190 (индралин) в свете формирования представлений о механизме действия радиопротекторов // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т. 60. № 4. С. 378–395. [*Vasin M.V.* Preparat B-190 indralin v svete formirovaniia predstavlenii o mekhanizme deistviia radioprotektorov // Radiats. Biol. Radioekol. 2020. V. 60. № 4. P. 378–395 (In Russ.)]
  9. *Баранов А.Е., Гуськова А.К., Протасова Т.Г.* Опыт лечения пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС и непосредственные исходы заболевания // Мед. радиология. 1991. № 3. С. 29–32. [*Baranov A.E., Guskova A.K., Protasova T.G.* Opyt lecheniia posttradaвших pri avarii na Chernobylskoi AES i neposredstvennye iskhody zabolevaniia // Med. Radiol. 1991. № 3. P. 29–32 (In Russ.)]
  10. *Селидовкин Г.Д.* Оказание медицинской помощи в ранней фазе развития аварии на Чернобыльской АЭС. Прочеты и ошибки // Медицина катастроф. Спец. вып. 1996. С. 5–12. [*Selidovkin G.D.* Okazanie meditsinskoi pomoshchi v rannei faze razvitiia avarii na Chernobylskoi AES. Proshchety i oshibki // Meditsina katastrof. Spets. Vypusk. 1996. P. 5–12 (In Russ.)]
  11. *Рождественский Л.М.* Механизмы радиозащитного эффекта и индикация эффективности радиопротекторов. М.: Энергоатомиздат, 1985. 128 с. [*Rozhdestvensky L.M.* Mekhanizmy radiozashchitnogo effekta i indikatsiia effektivnosti radioprotektorov. M.: Energoatomizdat, 1985. 128 s. (In Russ.)]
  12. *Krivokrysenko V.I., Shakhov A.N., Gudkov A.V., Feinstein E.* Identification of G-CSF and IL-6 as Candidate Biomarkers of CBLB502 Efficacy as a Medical Radiation Countermeasure // JPET Fast Forward. July 26, 2012. JPET № 196071. P. 1–46.
  13. *Кулинский В.И.* Радиопротекторы рецепторного действия // Радиационная биология. Радиоэкология. 1993. Т. 33. Вып. 3 (6). С. 831–846. [*Kulinsky V.I.* Radioprotektory retseptornogo deistviia // Radiats. Biologiya. Radioekologiya. 1993. V. 33. Vyp. 3 (6). P. 831–846 (In Russ.)]
  14. *Рождественский Л.М.* Классификация противолучевых средств в аспекте их фармакологического сигнала и сопряженности со стадией развития лучевого поражения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2017. Т. 57. № 2. С. 1–18. [*Rozhdestvensky L.M.* Klassifikatsiia protivoluchevykh sredstv v aspekte ikh farmakologicheskogo signala i sopriazhennosti so stadiiei razvitiia lucheвого porazheniia // Radiats. Biologiya. Radioekologiya. 2017. V. 57. № 2. P. 1–18 (In Russ.)]
  15. *Васин М.В., Ушаков И.Б., Королева Л.В., Антипов В.В.* Роль клеточной гипоксии в противолучевом эффекте радиопротекторов // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т. 39. № 2–3. С. 238–248. [*Vasin M.V., Ushakov I.B., Koroleva L.V., Antipov V.V.* Rol kletochnoi gipoksii v protivoluchevom effektk radioprotektorov // Radiats. Biol. Radioekol. 1999. V. 39. № 2–3. P. 238–248 (In Russ.)]
  16. *Макаrchук В.М., Филимонова М.В., Филимонов А.С. и др.* Лактатаemia как возможный фармакологический маркер радиорезистентности при действии ингибитора NOS T1023 // Радиация и риск. 2020. Т. 29. № 1. С. 45–56. [*Makarchuk V.M., Filimonova M.V., Filimonov A.S. i dr.* Laktatemiiia kak vozmozhnyi farmakologicheskii marker radiorezistentnosti pri deistvii ingibitora NOS T1023 // Radiatsiia i risk. 2020. V. 29. № 1. P. 45–56 (In Russ.)]
  17. *Рождественский Л.М., Михайлов В.Ф., Шуленина Л.В. и др.* Оценка влияния противолучевых средств при пролонгированном низкоинтенсивном излучении на экспрессию генов и микроРНК в костном мозге мышей в отдаленный период // Радиационная биология. Радиоэкология. 2018. Т. 58. № 6. С. 608–618. [*Rozhdestvensky L.M., Mikhailov V.F., Shulenina L.V. i dr.* Otsenka vliianiia protivoluchevykh sredstv pri prolongirovannom nizkomoshchnostnom izlucheniia na ekspressiiu genov i mikroRNK v kostnom mozge myshei v otdalennyi period // Radiatsionnaia biologiya. Radioekologiya. 2018. V. 58. № 6. P. 608–618 (In Russ.)]
  18. *Салеева Д.В., Михайлов В.Ф., Рождественский Л.М. и др.* Анализ изменения активности генов, контролирующей регуляцию гемопоеза при формировании опухолей у облученных мышей // Докл. РАН. Науки о жизни. 2020. Т. 491. № 1. С. 168–171. [*Saleeva D.V., Mikhailov V.F., Rozhdestvensky L.M. i dr.* Analiz izmeneniia aktivnosti genov kontroliruiushchikh reguliatsiiu gemopoeza pri formirovaniia opukholei u obluchennykh myshei // Doklady RAN. Nauki o zhizni. 2020. V. 491. № 1. P. 168–171 (In Russ.)]

## Issues of the Organization of the Development of Anti-Radiation Agents in Russia in the Aspect of Drug Safety in Case of Radiation Incidents

L. M. Rozhdestvensky<sup>a,#</sup>, N. A. Bogdanenko<sup>a</sup>, E. V. Ilchenko<sup>a</sup>, D. V. Guryev<sup>a,b</sup>,  
Yu. A. Fedotov<sup>a,b</sup>, and A. N. Osipov<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup>*A.I. Burnazyan Federal Medical and Biophysical Center, Moscow, Russia*

<sup>b</sup>*N.N. Semenov Federal Center of Chemical Physics, Russian Academie of Sciences, Moscow, Russia*

<sup>c</sup>*Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russia*

<sup>#</sup>*E-mail: lemrod@mail.ru*

The paper reviews in short historical aspect the development of anti-radiation agents for radiation incidents in Russia. There has been noted the important role of different science centers collaboration in the creation of 2 base medical drugs B-190/indralin and betaleukine in the period before Chernobyl accident. But then in zero and the tenth years of 21st century it was occurred the decreasing of anti-radiation agents development in all the leading centers.. The reasons of the crisis are connected to management decreasing, to massive  $\gamma$ -irradiation facility conversation, the closure of research center range, the retardation in science research infrastructure (modern vivariums, nurseries for lab animals breeding, modern facility equipment). There were arised serious difficulties regarding 2nd stage clinical trials carrying for anti-radiation agents. To overcome the crisis it's required first of all to consolidate departmental management concerning specifically Federal medico-biological agency of Russia, Russian Academy of sciences, Ministry of Health. The goal of departmental management should consist in restoration and advancement science-research infrastructure of their subordinate centers and institutes. It's necessary also to develop new methodological guidelines of anti-radiation agents preclinical study. The last should be targeted at finding biomarkers of increased (under anti-radiation agents influence) radioresistance. The biomarkers, that detect pharmacological effect correlating with anti-radiation effect might be applied at human beings in 2nd stage of clinical trials without radiation exposure.

**Keywords:** anti-radiation agents, betaleukin, indralin, biomarkers of increased radioresistance