

# Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

DOI: 10.30906/0023-1134-2023-57-12-3-12  
© Коллектив авторов, 2023

*М. Е. Успенская\*, Т. А. Федотчева, А. Н. Усенко, Н. Л. Шимановский*

## ПЕРСПЕКТИВЫ 5-АНДРОСТЕНДИОЛА И ЕГО СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ В КАЧЕСТВЕ НОВЫХ СРЕДСТВ РАДИАЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ

ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова" Минздрава России, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1.

\* e-mail: m.uspenskaja@mail.ru

Среди современных фармакологических средств для защиты от ионизирующей радиации особое место занимает стероидный гормон 5-андростендиол. Он эффективен в применении как до, так и после воздействия ионизирующей радиации и при этом обладает низкой токсичностью и хорошей переносимостью. 5-Андростендиол предотвращает вызванное облучением угнетение кроветворения за счет повышения выживаемости клеток-предшественников костного мозга и увеличения циркулирующих нейтрофилов и тромбоцитов в крови. В основе его радиозащитного действия лежит стимуляция синтеза G-CSF через активацию сигнального пути NF-κB, угнетение пироптоза и апоптоза, восстановление вызванных облучением нарушений ДНК, а также повышение экспрессии генов индуцибельной NO-синтазы. Создание новых синтетических форм 5-андростендиола повышает его биодоступность, делая 5-андростендиол перспективной молекулой для создания новых эффективных средств радиационной защиты.

**Ключевые слова:** 5-андростендиол; радиопротектор; радиация; ионизирующее излучение; NF-κB; G-CSF; цитокины; NO-синтаза; пироптоз; апоптоз.

Возрастающая нестабильность современного мира, высокая вероятность техногенных катастроф и неблагоприятная экологическая ситуация в ряде регионов диктуют необходимость разработки и поддержания запасов новых средств радиационной защиты. Средства защиты от ионизирующей радиации должны быть эффективными, безопасными, стабильными при хранении, легко транспортируемыми и иметь удобную форму введения. В мировой научной литературе фармакологические средства радиационной защиты подразделяются на те, которые применяются в качестве профилактических средств до воздействия ионизирующей радиации, и те, что используются после такого воздействия, для лечения осложнений, вызванных облучением [1]. В настоящее время не существует ни одного зарегистрированного лекарственного средства с показаниями для применения в качестве защиты от высоких доз радиации. Нужны эффективные и безопасные радиозащитные препараты, сочетающие в себе свойства как лечебных, так и профилактических средств, поэтому поиск и разработка новых средств противолучевой защиты постоянно продолжается. Анализ литературы показал, что одним из таких перспективных соединений может стать стероидный гормон класса андростенов 5-андростендиол, который и стал предметом настоящего обзора.

### Современные средства радиационной защиты

Согласно рекомендациям ВОЗ (National stockpiles for radiological and nuclear emergencies: policy advice.

Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO), типичные резервные запасы на случай радиационной чрезвычайной ситуации должны включать следующие лекарственные средства:

- стабильный йод, используемый для предотвращения или уменьшения воздействия радиоактивного йода на щитовидную железу;
- хелатирующие вещества для выведения радионуклидов (берлинская лазурь или ферроцин для выведения радиоактивного цезия из организма и кальций-/цинк-ДТПА для лечения интоксикации трансурановыми радионуклидами);
- цитокины, используемые для смягчения повреждения костного мозга в случае острого лучевого синдрома (ОЛС);
- лекарственные препараты, используемые для лечения рвоты, диареи и инфекций.

Воздействие высокой дозы ионизирующего излучения может привести к ОЛС, проявляющемуся в виде поражения кроветворной, желудочно-кишечной, сердечно-сосудистой и нервной систем. Как правило, при ОЛС применяют лекарственные средства для терапии поражений кроветворной и желудочно-кишечной систем, поскольку сердечно-сосудистые и неврологические синдромы считаются неизлечимыми, и пациенты нуждаются только в паллиативной помощи.

Для лечения ОЛС применяют факторы роста (т.е. цитокины), которые тропны к миелоидным клеткам — гранулоцитам (G-CSF) или гранулоцитам и макрофа-

гам (GM-CSF), усиливают пролиферацию предшественников гранулоцитарных или гранулоцитарно-макрофагальных клеток, облегчают созревание миелоида, защищают клетки от запрограммированной гибели (т.е. апоптоза) и усиливают их функцию [2, 3]. К таким миелоидным факторам роста, применимых для лечения острых и отсроченных повреждений, вызванных воздействием радиации (смягчения радиационно-индуцированной нейтропении), относятся филграстим, пегфилграстим и сарграмостим [4, 5]. Другой фактор роста, ромиплостим, который смягчает радиационно-индуцированную тромбоцитопению за счет увеличения выработки тромбоцитов, одобрен для лечения ОЛС [6]. Эритропоэтин, фактор роста, предназначенный для лечения анемии [7], также применяют для смягчения радиационно-индуцированной анемии и уменьшения потребности в переливании крови при ОЛС.

Ионизирующее излучение в дозах  $\geq 5$  Гр вызывает разрушение барьера слизистой оболочки и изменение структурной целостности желудочно-кишечного тракта, что приводит к проникновению кишечных бактерий в кровоток, тяжелой секреторной диарее, обезвоживанию и электролитному дисбалансу, опасных для жизни [8]. Основные методы лечения острого радиационного поражения желудочно-кишечного тракта, в дополнение к восполнению жидкости и электролитов, включают введение противорвотных, антидиарейных и противомикробных средств [9].

Противорвотным средством выбора является селективный антагонист серотониновых рецепторов 5-гидрокситриптамиин (ондансетрон). Диарею можно контролировать с помощью обычных противодиарейных препаратов, таких как лоперамида гидрохлорид и комбинация дифеноксилата с атропином. Лоперамид выбирают в качестве начальной терапии из-за его большей эффективности и лучшего профиля переносимости [9].

Пациенты с длительной нейтропенией подвергаются повышенному риску оппортунистических и внутрибольничных инфекций и могут получить пользу от профилактической антимикробной терапии [9 – 11], включая антибиотики, противогрибковые и противовирусные препараты.

Выбор антибиотиков зависит от наличия противомикробных препаратов, характера местной резистентности микроорганизмов, требований к мониторингу, токсичности, аллергических реакций и способа введения. Применение противомикробных препаратов зависит от степени лейко- и нейтропении и ожидаемой продолжительности иммуносупрессии, от их доступности, токсичности и взаимодействий, предполагаемого типа инфекции и местной эпидемиологии.

Эмпирическая схема приема антибиотиков ципрофлоксацина или амоксициллина/клавуланата может быть использована для амбулаторных пациентов “низкого риска” с ожидаемой продолжительностью лечения иммуносупрессии от нескольких дней до недель и/или абсолютное количество нейтрофилов у которых

составляет  $<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , но  $>0,1 \cdot 10^9/\text{л}$ . Этот режим обеспечивает широкий спектр воздействия на грамположительные стрептококки и стафилококки, а также грамотрицательные псевдомонады и энтеробактерии.

Госпитализация показана людям, которым требуется внутривенное введение антибиотиков при документально подтвержденных инфекциях, а также людям, которые не переносят пероральную терапию из-за постоянной рвоты. Пациенты с выраженной нейтропенией (т.е. абсолютным количеством нейтрофилов  $<0,1 \cdot 10^9/\text{л}$ ) и/или серьезными сопутствующими заболеваниями (например, нестабильность гемодинамики, тяжелый мукозит, желудочно-кишечные симптомы, изменения психического статуса, инфекции внутривенных катетеров, новые легочные инфильтраты, сопутствующие хронические заболевания легких или печеночная или почечная недостаточность) требуют госпитализации для парентерального введения антибиотиков. У этих пациентов “высокого риска” ожидаемая продолжительность иммуносупрессии составляет от недель до месяцев, и их лечат однократным внутривенным введением антибиотика (например, цефалоспорином четвертого поколения, такого как цефепим или цефтазидим, карбапенема или пиперациллина/тазобактама), пока не будут определены результаты посевов, визуализирующих тестов и клинического течения [8].

Люди, которые либо переживают ОЛС, либо получают сублетальное облучение, могут быть подвержены позднему повреждению тканей, называемому “отсроченными последствиями острого радиационного облучения”. Исходы включают поздние повреждения легких, почек, глазные травмы, такие как образование катаракты, и неврологические последствия, такие как когнитивный дефицит. Отсроченные последствия острого радиационного облучения не следует путать с известными стохастическими эффектами радиации, которые включают повышенный риск развития определенных видов рака.

Фундаментальные исследования, направленные на выявление клеточных и молекулярных механизмов опухолевых поражений, необходимы для создания новых технологий и лекарственных препаратов для их терапии. В качестве лекарственных препаратов, известных в фармакологии, которые могут быть использованы для этих целей согласно рекомендациям ВОЗ, могут быть:

НОРО (3,4,3-(LI-1,2-гидроксипиридинонат). Это экспериментальный октадентатный хелатор (гидроксипиридинонатное соединение), который, как было доказано, является эффективным и безопасным средством для декорпорирования актинидов у грызунов. НОРО можно вводить перорально, он более эффективен, чем Са ДТРА, и вызывал незначительную токсичность в исследовании на грызунах [12]. Было также показано, что он декорпорирует плутоний (Pu) и америций (Am) у грызунов даже при введении через 5 дней после воздействия [13].

Для лечения повреждения легких после ингаляционного воздействия радиации можно использовать

1,2-дипальмитоил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин, люцин-актант, который относится к легочным сурфактантам. Он полезен для устранения твердых частиц радионуклидов, которые могут оседать в легких при вдыхании. Препарат сохранял функцию легких [14] и значительно улучшал выживаемость мышей с радиационно-индуцированным повреждением легких [15].

Для профилактики и лечения отсроченных последствий острого радиационного облучения могут оказаться полезными ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, в частности, 1-[(2*S*)-3-меркапто-2-метилпропионил]-L-пролин; (2*S*)-1-[(2*S*)-6-амино-2-[(1*S*)-1-карбоксит-3-фенилпропил]амино}гексаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота; (3*S*)-2-L-аланил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота; каптоприл. Было также показано, что они улучшают выживаемость в нескольких моделях радиационного поражения, включая исследования на животных и людях *in vivo* [16, 17]. Механизм их действия в доклинических исследованиях отсроченных последствий острого лучевого воздействия как на легкие, так и на почки предполагает наличие эффекта, отличного от их антигипертензивного действия [17]. Широкое применение этих ингибиторов для лечения высокого кровяного давления привело к получению большого количества данных у детей, взрослых и пожилых пациентов, и их влияние на радиационное поражение, по-видимому, выходит за рамки их влияния на кровяное давление [18]. Еще одно преимущество этих препаратов заключается в том, что они могут значительно увеличить выживаемость, даже если их принимать через несколько недель после радиационного воздействия [17]. Анализ данных клинического исследования показал, что каптоприл уменьшал повреждения почек и легких у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга после облучения [19].

Механизм действия средств, стимулирующих эритропоэз, предполагает, что они могут быть полезны людям, подвергшимся воздействию ионизирующего излучения, хотя существенного эффекта пока продемонстрировано не было. Их вводили в комбинации с другими цитокинами у людей, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения [20], но, поскольку их не применяли в качестве отдельного средства людям, подвергшимся облучению, пока нет общепринятых рекомендаций по их применению [21]. Доклинические данные свидетельствуют о том, что применение препаратов, действующих на предшественники эритроцитов, может улучшить выживаемость, способствуя восстановлению эритропоэза.

Эта идея подтверждается результатами исследований на облученных грызунах, которым вводили экзогенный эритропоэтин, и на нечеловеческих приматах после введения эритропоэтина с другими цитокинами [22]. Поэтому можно считать, что лица, подвергшиеся воздействию ионизирующего излучения, могут получать препараты, стимулирующие эритропоэз, когда уровень гемоглобина составляет <10 г/дл, но только в том случае, если скорость снижения уровня гемогло-

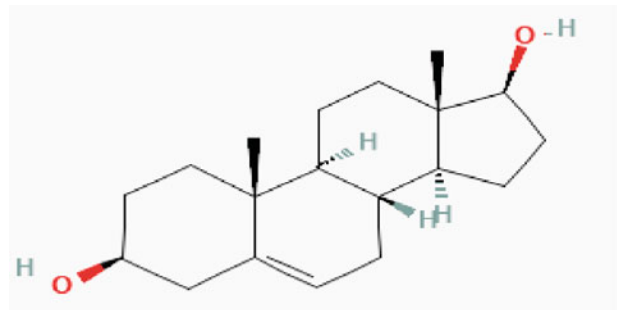
бина, вероятно, потребует переливания эритроцитов. Цель состоит в том, чтобы снизить риск аллоиммунизации и другие риски, связанные с переливанием эритроцитов. Дозу следует уменьшить или прервать прием препарата, когда уровень гемоглобина составляет >10 г/дл.

Назначение этих препаратов обусловлено их применением у пациентов с хроническим заболеванием почек. Начальная доза эпоэтина-альфа составляет 50 – 100 ед/кг массы тела один раз в неделю [23] или 10 000 – 20 000 ЕД каждые две недели [22]. Начальная доза дарбепоетина-альфа составляет 0,45 мкг/кг один раз в 4 недели, 0,45 мкг/кг один раз в неделю или 0,75 мкг/кг один раз в 2 недели.

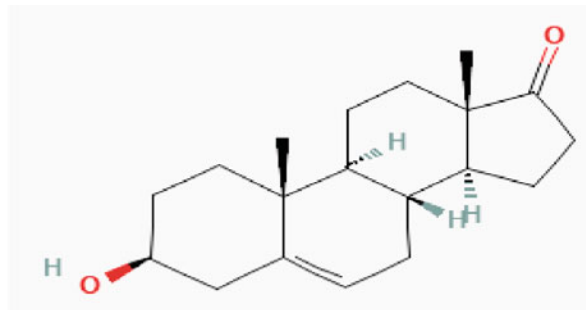
Терапия препаратами, стимулирующими эритропоэз, может вызывать гипертонию, головную боль и гриппоподобные симптомы. Гипертония может быть тяжелой, приводящей к энцефалопатии и судорогам [24]. Другие побочные эффекты, которые возникают более чем в 10 % случаев, включают отек, боль в животе, одышку и кашель.

В Российской Федерации для защиты населения во время радиационных аварий разработан формуляр, а запасы лекарственных средств инвентаризированы и хранятся в индивидуальных аптечках для профилактики и оказания первой помощи работникам АЭС и аварийно-спасательным службам. Набор для экстренной радиационной помощи содержит Индралин (Б-190, 150 мг, 6 таблеток) для экстренной защиты в случае внешнего радиационного облучения; Ондансетрон (4 мг, 4 таблетки); Калия йодид (125 мг, 1 таблетка); Берлинская лазурь (Ферроцин, 500 мг, 2 таблетки); и индивидуальные одноразовые упаковки, содержащие дезактивирующее средство для удаления химических веществ и радионуклидов на коже [25].

Б-190 относится к  $\alpha_1$ -адреномиметикам прямого действия. Оказывает радиозащитный эффект и имеет большую широту терапевтического действия [26]. Прием препарата практически здоровым человеком, как в покое, так и в условиях умеренной физической нагрузки, вызывает ряд характерных эффектов, основными из которых являются: пиломоторная реакция (гусиная кожа); парестезии в области лица, волосистой части головы и верхней половины туловища; замедление частоты сердечных сокращений; повышение систолического и диастолического АД. Препарат обладает сосудосуживающим действием, повышает кровонаполнение селезенки и почек. Указанные фармакодинамические эффекты в покое выражены больше, чем при нагрузке; они возникают в первые минуты после введения, достигают максимума к 5 – 30 мин и исчезают в большинстве случаев через час-полтора после применения препарата. Б-190, обладая спазмолитической активностью, угнетает перистальтику и уменьшает тонус кишечника, препятствует развитию диареи, не обладает гипергликемическими свойствами, не оказывает бронхолитического действия. Препарат Б-190 следует применять в качестве профилактического радиозащитного средства у практически здоровых лю-



5-Андростендиол  
( $\Delta^5$ -андростен-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -диол)



ДГЭА (Дегидроэпиандростерон)

Рис. 1. Химические структуры 5-андростендиола и его предшественника ДГЭА.

дей в чрезвычайных условиях и аварийных ситуациях при прогнозировании доз облучения, вызывающих развитие острой лучевой болезни [26].

Одним из потенциально эффективных химических соединений с радиозащитными свойствами является стероидный гормон класса андростенов 5-андростендиол, обладающий одновременно лечебными и профилактическими свойствами, и относится к веществам, повышающим радиорезистентность организма. В силу двойственности своего эффекта, а также доказанной безопасности в применении [27] (что будет подробно освещено в следующей главе), это соединение представляет собой перспективную молекулу для создания радиозащитных средств нового поколения на его основе.

#### Радиозащитные свойства 5-андростендиола

Андростендиол, или 5-андростендиол ( $\Delta^5$ -андростен-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -диол, сокращенно 5-АЕД) — это эндогенный стероидный гормон класса андростенов, продукт метаболизма надпочечникового гормона дегидроэпиандростерона (ДГЭА). В структуре андростендиола содержатся 2 функционально важных гидроксильных группы в 3 и 17 положениях: именно гидроксил в 17 положении отличает его от ДГЭА, имеющего кетогруппу (рис. 1). Андростендиол взаимопревращается *in vivo* с другими членами семейства 5-андростеновых стероидов: ДГЭА и 5-андростендиолом [28]. 5-АЕД является промежуточным продуктом в синтезе тестостерона из ДГЭА [29] и обладает аффинностью как к андрогенным, так и к эстрогенным рецепторам [30]. Эксперименты, проведенные на крысах, выявили *in vivo* сродство 5-АЕД к андрогенным рецепторам, соответствующее 1,4 % от такового у ДГЭА, 0,54 % от андростендиона и 0,21 % от аффинности тестостерона к андрогенным рецепторам [31]. 5-АЕД обладает также и потенциальной эстрогенной активностью, аналогично ДГЭА и 3 $\beta$ -андростендиолу [30]. Сродство 5-АЕД к эстрогенным рецепторам составляет примерно 6 и 17 % от аффинности эстрадиола к ER $\alpha$  и ER $\beta$  соответственно [32]. Несмотря на то, что аффинность 5-АЕД к эстрогенным рецепторам существенно ниже, чем у главного эстрогена — эстрадиола, его концентрация в

крови примерно в 100 раз выше, поэтому возможно предположить существенную эстроген-подобную активность 5-АЕД в организме [33].

5-АЕД, как и его предшественник ДГЭА, обладает иммуностимулирующими свойствами и защищает организм от летальных бактериальных и вирусных инфекций, а также паразитов [34]. При этом 5-АЕД не оказывает прямого действия на вирусные или бактериальные агенты [35], его эффект реализуется посредством стимуляции функции лимфоидных органов и нормализации баланса цитокинов [36], которые являются одними из важных регуляторов иммунной системы.

При сравнении эффектов ДГЭА и 5-АЕД на инфицированных животных выяснилось, что при введении мышам летальной дозы ( $LD_{100}$ ) вируса Коксаки В однократная инъекция ДГЭА предотвращает смертность в 83,3 % случаев, в то время как меньшая доза 5-АЕД предотвращает смертность в 100 % случаев. При введении наивысшей дозы вируса, эквивалентной 100-кратной  $LD_{100}$ , ДГЭА не оказал никакого защитного действия, в отличие от 5-АЕД, который в дозе, равной 1/3 дозы ДГЭА, создает 100 % защиту организма. На основании сравнения эффективных доз для ДГЭА и 5-АЕД выяснилось, что 5-АЕД приблизительно в 10000 раз эффективнее, нежели ДГЭА, при защите от летальной инфекции [37].

Обнаруженные выраженные цитопротективные свойства 5-АЕД против инфекционных агентов позволили предположить проявление сходного эффекта против вредного воздействия ионизирующей радиации. Ионизирующее излучение вызывает нарушение гемопоэза, степень которого зависит от вида излучения, дозы и чувствительности к дозе облучения [38]. Первоначальная причина смертности в течение ранней стадии гемопоэтического синдрома, вызванного облучением, — это сепсис, возникающий в результате оппортунистических инфекций, присоединяющихся из-за сниженного уровня нейтрофилов в крови и увеличения проникновения бактерий через слизистую ЖКТ [39]. Сепсис осложняется тромбоцитопенией и сопровождается гемorragиями и дефектами в иммунной системе, проявляющимися в виде апоптоза лим-

фоцитов и недостаточного лимфопоэза [40]. Главная цель увеличения выживаемости в течение этого периода — поиск путей стимуляции гранулопоэза и тромбоцитопоэза [41]. Нейтропения и тромбоцитопения, наблюдаемые после облучения, возникают из-за гибели клеток-предшественников, способных к пролиферации и превращению в зрелые нейтрофилы и тромбоциты [42]. Поддержание уровня и пролиферация этих клеток-предшественников регулируются различными растворимыми факторами, находящимися в микроокружении гемопоэтической ткани. Цитокины стимулируют гранулопоэз и тромбоцитопоэз, а потому используются в качестве лечения после общего облучения [43]. В числе самых важных гемопоэтических цитокинов — G-CSF, GM-CSF, IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, IL-11, IL-12, TNF- $\alpha$ , эритропоэтин, тромбопоэтин [44]. Доказано, что некоторые из этих цитокинов неэффективны при системном введении или слишком токсичны при таком применении. К примеру, терапия лучевой болезни парентеральным введением G-CSF может приводить к возникновению синдрома Свита — островоспалительного нейтрофильного дерматоза [45].

Предположительно, опосредованная стимуляция локальной продукции цитокинов в тканях с помощью естественного циркулирующего в крови гормона, такого как 5-АЕД, может усилить гемопоэз при условии его хорошей переносимости. Поэтому в 2000 году группа исследователей из Научно-исследовательского института радиобиологии Вооруженных сил США (Armed Forces Radiobiology Research Institute, AFRRI) решила протестировать радиопротекторные свойства АЕД и его влияние на гемопоэз в экспериментах по облучению мышей [46]. Одна подкожная инъекция 5-АЕД в дозе 160 мг/кг за от 24 до 48 ч до или через 2 ч после гамма-облучения всего тела летальной дозой радиации значительно увеличивала выживаемость животных [47]. Было показано, что у облученных мышей, которым был введен 5-АЕД, отмечалось усиление миелопоэза (увеличение гранулоцитарно-моноцитарных предшественников на срезе костного мозга), а также увеличивалось количество циркулирующих нейтрофилов и тромбоцитов [48]. Параллельно с этим в сыворотке крови у облученных мышей существенно повышался уровень гемопоэтического фактора G-CSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) [48]. У мышей, облученных в дозе от 1 до 3 Гр и инфицированных Клебсиеллой, вызывающей пневмонию, 4 дня спустя, 5-АЕД, введенный в дозе 320 мг/кг через 2 ч после облучения, увеличивал 30-дневную выживаемость на 90 – 95 % [46]. Свойства 5-АЕД сравнили с таковыми у тестостерона и ДГЭА. Эффективность 5-АЕД по увеличению количества выживших особей после облучения или инфицирования была значительно выше, чем у ДГЭА, в то время как тестостерон не выявил значимой радиопротекторной активности [46]. Следует отметить, что уменьшение нейтропении, вызванной радиацией, с помощью 5-АЕД было сходно во всех случаях, когда 5-АЕД вводили за 24 ч, за 2 ч до облучения, а также через 2 и 24 ч после облучения.

Это позволяет рассматривать 5-АЕД в качестве универсального средства радиационной защиты, так как он обладает как лечебными, так и профилактическими свойствами [46, 47]. Позже были проведены эксперименты на макаках резус, подтвердившие способность 5-АЕД существенно снижать пост-радиационное поражение системы кроветворения. Внутримышечное введение 5-АЕД в дозе 15 мг/кг спустя 2 – 4 ч после облучения и последовательно продолжавшееся на протяжении 5 дней спустя значительно уменьшало степень и продолжительность нейтропении, тромбоцитопении и анемии у облученных животных по сравнению с контрольной группой [49]. Кроме того, подобная схема введения препарата в 2,5 раза повысила выживаемость макаков резус, облученных летальной дозой радиации 6 Гр [50]. Также было обнаружено, что стероид обладает радиозащитной эффективностью и при пероральном введении, при этом обладая чрезвычайно низкой токсичностью как при подкожном, так и при пероральном способах введения [51].

Результатом столь многообещающих исследований стала разработка совместными силами Научно-исследовательского института радиобиологии Вооруженных сил США (Armed Forces Radiobiology Research Institute, AFRRI) и фармацевтической компании Hollis-Eden Pharmaceuticals нового радиопротекторного средства на основе 5-АЕД под торговым названием Neumune™ для лечения острого радиационного синдрома. Клинические исследования на макаках резус прошли успешно: согласно данным фармацевтической компании, только 12,5 % из 40 животных, получавших Neumune™, умерло в сравнении с 32,5 % в группе, получавшей плацебо [52]. Компания подала заявку на участие в конкурсе на разработку радиопротекторных средств, объявленном в рамках программы, являющейся частью государственного проекта США по защите населения от химических, радиационных и биологических опасностей “БиоЩит” (BioShield). Neumune™ был одобрен в качестве экспериментального нового препарата для лечения ОЛС Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (US FDA) [53]. После 2,5 лет участия в конкурсной программе заявка была неожиданно отклонена Министерством здравоохранения и социальных служб США без каких-либо объяснений [54], и в марте 2007 г. Hollis-Eden Pharmaceuticals объявила о закрытии проекта Neumune™ [55]. Однако, несмотря на это, в 2010 г. компания Hollis-Eden Pharmaceuticals, сменившая свое название на Harbor BioSciences, опубликовала первые результаты клинических исследований Neumune™ на людях [27]. Рандомизированное исследование с двойным слепым контролем на группе из 129 здоровых добровольцев, включая пожилых, показало отличную переносимость, отсутствие значимых побочных эффектов и высокие гемопоэтические свойства препарата Neumune™. Внутримышечные инъекции Neumune™ существенно увеличили количество циркулирующих в периферической крови нейтрофилов и тромбоцитов, а



**Рис. 2.** Молекулярные механизмы радиозащитного действия 5-АЕД (на основании публикаций [48, 50, 51, 56 – 66]). Примечание: AIM — рецептор распознавания образов (от англ. absent in melanoma 2); ASC — апоптоз-ассоциированный шипо-подобный белок, содержащий CARD; bcl — регулятор апоптоза Bcl-2; Cdkna1a — ингибитор циклин-зависимой киназы 1A; Ddb1 — ДНК-связывающий белок-1.

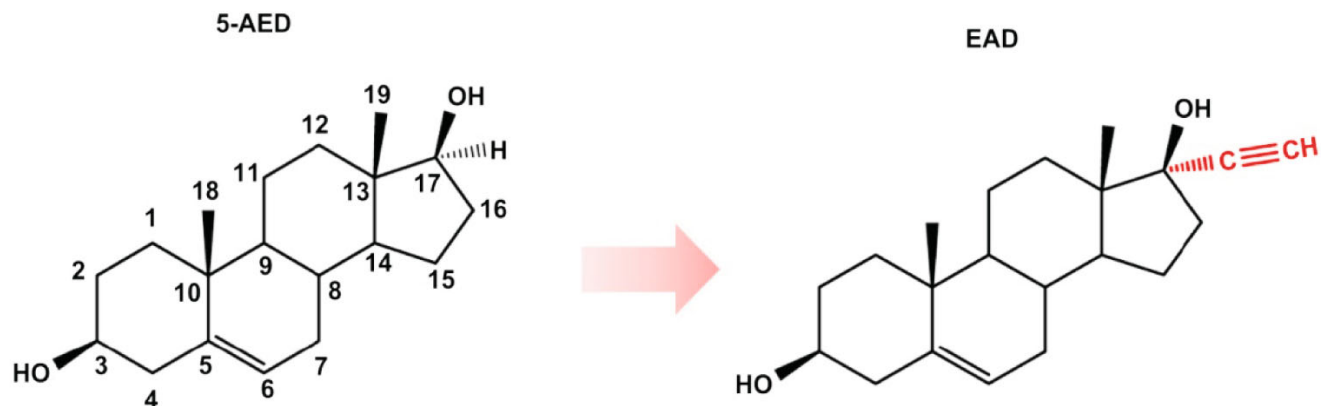
наиболее частым побочным эффектом была лишь небольшая локальная реакция в месте введения, имевшая преходящий характер [27].

#### Молекулярные механизмы радиозащитного действия 5-андростендиола

В настоящее время известно несколько механизмов радиопротекторного действия 5-АЕД. Основным и наиболее изученным механизмом, лежащим в основе радиозащитных свойств 5-АЕД, является его способность стимулировать миелопоэз и предотвращать гибель клеток-предшественников [56], увеличивая количество нейтрофилов и тромбоцитов в циркулирующей крови [48, 50, 51]. Эта стимуляция миелопоэза осуществляется посредством активации синтеза G-CSF через сигнальный путь NF-kB [56]. Транскрипционный фактор NF-kB представляет собой ДНК-связывающий гетеродимер, состоящий из двух субъединиц, в наиболее распространенном случае — субъединиц p65/p50 [57]. Активация NF-kB вызывает экспрессию генов иммунного ответа, клеточного цикла и выживания [58]. В цитоплазме клетки NF-kB находится в неактивном состоянии в комплексе с ингибиторным белком IκB. Ионизирующая радиация стимулирует высвобождение IκB и дальнейшую деградацию субъединицы p50 комплекса NF-kB в клетках-предшественниках костного мозга CD34<sup>+</sup>. 5-АЕД предотвращает деградацию комплекса NF-kB под воздействием ионизирующей радиации, стабилизирует его и активирует экспрессию генов сигнального пути NF-kB [56], что приводит к резкому увеличению секреции G-CSF. Было показано, что, помимо G-CSF, 5-АЕД вызывал также и повышение уровня другого гемопоэтического цитокина, IL-6, в периферической крови мышей

[59]. Однако этот процесс повышения уровня IL-6 ингибировался антителами к G-CSF, что позволяет судить о том, что первична именно стимуляция синтеза G-CSF под воздействием 5-АЕД, а уже G-CSF по системе сложной обратной связи запускает каскад образования других цитокинов, стимулирующих гемопоэз, в том числе IL-6 [59]. Дальнейшие эксперименты показали, что применение 5-АЕД за 24 ч до облучения мышью дозой 7,5 Гр (LD<sub>20</sub>) вызывало увеличение экспрессии мРНК гемопоэтических цитокинов GM-CSF, IL-2, IL-3, IL-6 и IL-10 в тканях селезенки, а также GM-CSF и IL-2 в костном мозге — предположительно, по тому же механизму активации сигнального пути NF-kB [60].

Еще один, новый механизм радиопротекторного действия 5-АЕД связан с недавно открытым врожденным рецептором распознавания образов AIM2 (от англ. absent in melanoma 2). AIM2 представляет собой белок-сенсор, который в случае обнаружения в клетке чужеродной ДНК запускает иммунный ответ, а также находит повреждения ДНК, вызванные радиацией, и инициирует процесс гибели клеток [61]. Эта гибель клеток осуществляется по следующему механизму. Облучение может вызывать повреждение двуцепочечной ДНК, и это повреждение распознается белком AIM2. После активации AIM2 рекрутирует ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, апоптоз-ассоциированный шипо-подобный белок, содержащий CARD — цитозольный адаптерный белок, необходимый для формирования инфламмосом), и их комплекс переводит в активное состояние индуктор пироптоза каспазу-1. ASC и каспаза-1 вместе формируют инфламмосому AIM2, которая активирует эффектор пироптотической гибели клеток гасдер-



**Рис. 3.** Синтез нового радиопротекторного соединения 17 $\alpha$ -этинил-андрост-5-ен-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -диола (ЕАД) из 5-АЕД (рисунок взят из публикации Fan Bai, Limei Wang, et al. [72]).

мин D (GSDMD, Gasdermin D) [62]. GSDMD, в свою очередь, перфорирует клеточную мембрану, что ведет к образованию клеточных пор и запрограммированному литическому уничтожению клетки — пироптозу. Было показано, что 5-АЕД препятствует пироптозу в клетках кишечного эпителия мышей, облученных летальной дозой 9 Гр, за счет того, что уменьшает взаимодействие между AIM2 и ASC и тормозит активацию каспазы-1 и GSDMD [63]. Это, в свою очередь, предотвращает образование инфламмосом и пироптотическое разрушение клеток под воздействием ионизирующего излучения.

Помимо угнетения пироптоза, 5-АЕД также предотвращает повреждения ДНК и гибель клеток под воздействием радиации по классическому апоптотическому пути. Инкубация клеток с 5-АЕД вызывала экспрессию антиапоптотических белков семейства Bcl-2 в облученных мышцах [64]. Также 5-АЕД вызывает снижение экспрессии гена iNOS [65]. Было показано, что ионизирующая радиация существенно повышает уровень экспрессии гена индуцибельной NO-синтазы (iNOS) [66], которая, в свою очередь, запускает апоптоз клеток за счет активации апоптотических каспаз, что является одним из механизмов повреждения тканей под воздействием радиации [67]. 5-АЕД угнетает экспрессию гена iNOS [62, 66], что ведет к существенному снижению уровня апоптотической каспазы-3 и уменьшает образование апоптосом [68], являясь одним из механизмов радиозащитного эффекта 5-АЕД. Кроме этого, предыдущие исследования нового радиопротектора T1023, ингибитора NO-синтаз, показали, что в основе его радиопротекторного действия лежит преимущественно ингибирование именно iNOS [69], что позволяет предполагать еще один механизм радиозащитного действия 5-АЕД.

Говоря о свойствах 5-АЕД смягчать воздействие ионизирующей радиации, еще одним его механизмом является то, что 5-АЕД восстанавливает повреждения ДНК, возникающие под воздействием ионизирующей радиации, за счет регуляции синтеза белков клеточного цикла. Было показано, что 5-АЕД вызывает увеличение экспрессии внутриклеточного белка-ингибитора

циклин-зависимой киназы 1A (Cdkn1a) [64], который играет критическую роль в клеточном ответе на повреждение ДНК, а также белка ddb1 (DNA damage-binding protein 1, участвующего в эксцизионной репарации нуклеотидов (Nucleotide Excision Repair, NER) — одном из механизмов репарации ДНК, позволяющем исправить однонитевые повреждения ДНК, образующиеся в ДНК под действием ионизирующей радиации [64]. Механизмы радиозащитного действия 5-АЕД представлены на рис. 2.

### **Перспективы создания новых радиопротекторных средств с улучшенной биодоступностью на основе производных 5-андростендиола**

Основной проблемой, стоящей на пути создания лекарственной формы 5-АЕД, является его низкая растворимость в воде. 5-АЕД, как и другие стероидные гормоны, является липофильным веществом, поэтому радиопротекторные препараты на его основе представляют собой водную суспензию для инъекций. При этом размер диспергированных частиц влияет на скорость системной абсорбции вещества и способен обуславливать последующую фармакодинамику препарата. Эксперименты на макаках резус показали, что наибольшую эффективность имела микронизированная суспензия в дозировке 15 мг/кг: ее радиопротекторные свойства были выше, чем у нано-суспензии, несмотря на то, что у нано-суспензии диспергированность выше [50], что требует дальнейшего продолжения экспериментов.

Однако суспензированная форма для парентерального введения имеет ряд существенных ограничений, в связи с чем предпринимаются различные попытки увеличения биодоступности 5-АЕД. Известно, что в организме стероидные гормоны, к которым относится 5-АЕД, претерпевают превращение в сульфаты под действием кофактора 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфата в присутствии фермента сульфотрансферазы и в дальнейшем транспортируются белками-переносчиками [70]. Поэтому использование водорастворимых метаболитов II фазы 5-АЕД — конъюгатов с фосфатами, сульфатами, сахарами и нуклеотидами, где в качестве противоионов были использованы про-

тонируемые органические основания с низкой токсичностью — давало возможность в кратчайшие сроки достичь необходимой для обеспечения радиопротекторного эффекта концентрации 5-АЕД в плазме крови и радиочувствительных органах [71].

Помимо низкой растворимости, еще одной проблемой при создании пероральной лекарственной формы 5-АЕД является его инактивация ферментом 17 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназой (17 $\beta$ -HSD) в печени [60]. Коллективом китайских ученых была предпринята интересная попытка решения этой проблемы путем создания модифицированной формы 5-АЕД, не подверженной действию 17 $\beta$ -HSD [72]. Для этого 17 $\beta$ -группа 5-АЕД была замещена этинильной группой, новое полученное вещество, 17 $\alpha$ -этинил-андрост-5-ен-3 $\beta$ ,17 $\beta$ -диол (ЕАД, рис. 3), оказалось устойчивым к действию 17 $\beta$ -HSD и обнаружило хорошую биодоступность при пероральном приеме.

Новое синтезированное вещество ЕАД показало высокие радиопротекторные свойства. При пероральном применении ЕАД на протяжении 3 дней перед облучением мышей летальной дозой радиации 9 – 10 Гр выжило 100 % животных (по сравнению со 100 % умерших в контрольной группе). Гистологический анализ костного мозга показал высокую выживаемость стволовых клеток и клеток-предшественников у мышей, облученных сублетальной дозой 6,5 Гр, также применение ЕАД существенно снизило у них панцитопению. При этом, в отличие от 5-АЕД, новый радиопротекторный компонент не вызывал повышения G-CSF, что говорит о том, что его радиозащитное действие и положительное влияние на гемопоэз осуществляется по другим механизмам [72].

Предпринимались и другие попытки создать синтетические производные 5-АЕД. К примеру, нитросоединения андростендиола, нитрат и динитрат АЕД, показали более высокую противоопухолевую активность по отношению к клеткам рака молочной железы MCF-7, чем сам 5-АЕД [73], и потенциально могут обладать и более выраженными радиопротекторными свойствами.

### Заключение

Все представленные в настоящее время фармакологические средства противорадиационной защиты имеют те или иные недостатки или ограничения применения. К примеру, не описано успешных случаев применения радиопротектора Б-190 для защиты нормальных тканей у пациентов, подвергающихся лучевой или химиолучевой терапии опухолей [74]. Использующийся для этих целей амифостин — единственный препарат, разрешенный Управлением по санитарному надзору за качеством продуктов и медикаментов США (US FDA) к применению у пациентов, подвергающихся лучевой или химиолучевой терапии опухолей, для избирательного снижения поражения тканей, не вовлеченных в опухолевый рост [75]. Однако, несмотря на это, применение препарата ограничено его токсичностью и

плохой переносимостью эффективных доз [76]. Стимулятор лейкопоэза беталейкин имеет неудобную форму применения: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и подкожного введения, который необходимо хранить при температуре 2 – 15 °С. Кроме этого, в настоящее время нет радиозащитных препаратов, эффективных одновременно при приеме как до, так и после воздействия ионизирующей радиации, при развитии острого гемопоэтического лучевого синдрома. Эффективность после перорального приема, хранение при температуре окружающей среды и предполагаемое двойное использование — как лечебное и профилактическое средство — делают производные 5-АЕД с повышенной биодоступностью идеальным кандидатом для практического использования. Синтез производных 5-АЕД и его метаболитов открывает большие возможности для разработки новых эффективных радиозащитных фармакологических средств и представляет собой обширное поле для дальнейших исследований.

### Благодарности

Авторы выражают благодарность доктору химических наук Владимиру Марковичу Ржезникову.

### Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Никакого финансирования и гранта на проведение данного исследования получено не было.

### Вклад авторов

Успенская М. Е., Федотчева Т. А., Усенко А. Н. — подготовка проекта рукописи; Шимановский Н. Л. — концептуализация, рецензирование и редактирование рукописи.

### ЛИТЕРАТУРА

1. L. Lianchang, L. Zhenzhen, M. Shumei, et al., *Mol. Med. Rep.*, **27**(3), 66 (2023); doi: 10.3892 / mmr.2023.12953
2. K. Kaushansky, *N. Engl. J. Med.*, **354**(19), 2034 – 2045 (2006); doi: 10.1056 / NEJMra052706
3. N. Dainiak, *Health Phys.*, **98**(6), 38 – 42 (2010); doi: 10.1097 / HP.0b013e3181b3fce5
4. Product development under the animal rule. Guidance for industry. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research (2015); <https://www.fda.gov/media/88625/download>
5. A. L. DiCarlo, Z. P. Horta, J. T. Aldrich, et al., *Radiat Res.*, **192**(1), 99 – 120 (2019); doi: 10.1667 / rr15363.1
6. Romiplostim 2021. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (2021); [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/125268s1671bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125268s1671bl.pdf)
7. S. A. Peslak, J. Wenger, J. C. Bemis, et al., *Blood*, **120**(12), 2501 – 2511 (2012); doi: 10.1182 / blood-2011-11-394304
8. T. J. MacVittie, A. M. Farese, G. A. Parker, et al., *Health Phys.*, **116**(3), 305 – 338 (2019); doi: 10.1097 / hp.0000000000000903
9. N. Dainiak, R. N. Gent, Z. Carr, et al., *Disaster Med. Public Health Prep.*, **5**(3), 183 – 201 (2011); doi: 10.1001 / dmp. 2011.73
10. J. K. Waselenko, T. J. MacVittie, W. F. Blakely, et al., *Ann. Intern. Med.*, **140**(12), 1037 – 1051 (2004); doi: 10.7326 / 0003-4819-140-12-200406150-00015

11. N. Dainiak, *J. Radiat. Res.*, **59**, 54 – 64 (2018); doi: 10.1093/jrr/rry004
12. R. J. Abergel, P. W. Durbin, B. Kullgren, et al., *Health Phys.*, **99**(3), 401 – 407 (2010); doi: 10.1097/HP.0b013e33181c21273
13. D. R. Cassatt, J. M. Kaminski, R. J. Hatchett, et al., *Radiat. Res.*, **170**(4), 540 – 548 (2008); doi: 10.1667/rr1485.1
14. M. Christofidou-Solomidou, R. A. Pietrofesa, E. Arguiri, et al., *Radiat. Res.*, **188**(5), 491 – 504 (2017); doi: 10.1667/RR14686.1
15. A. L. DiCarlo, D. R. Cassatt, W. E. Dowling, et al., *Radiat. Res.*, **190**(6), 659 – 676 (2018); doi: 10.1667/RR15137.1
16. J. P. Williams, I. L. Jackson, J. R. Shah, et al., *Radiat. Res.*, **177**(5), e0025 – e0039 (2012); doi: 10.1667/RR1880.1
17. E. P. Cohen, B. L. Fish, J. E. Moulder, *Radiat. Res.*, **185**(3), 313 – 318 (2016); doi: 10.1667/RR4243.S1
18. M. Holecki, J. Szewieczek, J. Chudek, *Pharmacol. Rep.*, **63**(3), 740 – 751 (2011); doi: 10.1016/S1734-1140(11)70586-2
19. E. P. Cohen, M. Bedi, A. A. Irving, et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **83**(1), 292 – 296 (2012); doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.081
20. P. Gourmelon, M. Benderitter, J. M. Bertho, et al., *Health Phys.*, **98**(6), 825 – 832 (2010); doi: 10.1097/HP.0b013e33181ce64d4
21. N. Dainiak, R. N. Gent, Z. Carr, et al., *Disaster Med. Public Health Prep.*, **5**(3), 202 – 212 (2011); doi: 10.1001/dmp.2011.68
22. R. Provenzano, S. Bhaduri, A. K. Singh, *Clin. Nephrol.*, **64**(2), 113 – 123 (2005); doi: 10.5414/cnp64113
23. J. S. Berns, Treatment of anemia in nondialysis chronic kidney disease. Waltham (MA): UpToDate, Inc. (2021); <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-anemia-in-nondialysis-chronic-kidney-disease>
24. M. E. Edmunds, J. Walls, B. Tucker, et al., *Nephrol. Dial Transplant.*, **4**(12), 1065 – 1069 (1989).
25. Ю. В. Мирошниченко, В. В. Бояринцев, А. Н. Гребенюк и др., *Кремлевская медицина. Клинический вестник*, **2**, 176 – 181 (2013).
26. M. M. Vasin, I. B. Ushakov, V. Y. Kovtun, *Vopr. Onkol.*, **62**(3), 406 – 412 (2016).
27. D. R. Stickney, J. R. Groothuis, C. Ahlem, et al., *J. Radiol. Prot.*, **30**(4), 687 – 698 (2010); doi: 10.1088/0952-4746/30/4/004
28. H. Lardy, A. Marwah, P. Marwah, *Vitam. Horm.*, **71**, 263 – 299 (2005); doi: 10.1016/S0083-6729(05)71009-8
29. H. W. G. Baker, H. G. Burger, D. M. De Kretser, et al., *Clin. Endocrinol.*, **5**, 349 – 372 (1976).
30. R. Hackenberg, I. Turgetto, A. Filmer, et al., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **46**(5), 597 – 603 (1993); doi: 10.1016/0960-0760(93)90187-2
31. D. S. Coffey, Androgen action and the sex accessory tissues, in: *The Physiology of Reproduction*, E. Knobil, J. Neill (eds.), Raven Press, New York (1988), pp. 1081 – 1119.
32. G. G. Kuiper, B. Carlsson, K. Grandien, et al., *Endocrinology*, **138**(3), 863 – 870 (1997); doi: 10.1210/endo.138.3.4979
33. R. Bradbury, *Cancer*, Springer Science & Business Media (2007); ISBN 978-3-540-33120-9
34. R. M. Loria, D. Ben-Nathan, *Isr. J. Vet. Med.*, **66**(4), 119 – 129 (2011).
35. D. Ben-Nathan, D. A. Padgett, R. M. Loria, *J. Med. Microbiol.*, **48**(5), 425 – 431 (1999); doi: 10.1099/00222615-48-5-425
36. D. A. Padgett, R. M. Loria, *J. Immunol.*, **153**(4), 1544 – 1552 (1994).
37. R. M. Loria, D. A. Padgett, *Arch. Virol.*, **127**(1 – 4), 103 – 115 (1992); doi: 10.1007/BF01309578
38. N. Dainiak, *Exp. Hematol.*, **30**(6), 513 – 528 (2002); doi: 10.1016/S0301-472X(02)00802-0
39. I. Brook, T. B. Elliott, G. D. Ledney, et al., *Mil Med.*, **167**(2):105 – 6 (2002).
40. T. M. Fliedner, D. Graessle, C. Paulsen, et al., *Cancer Biother. Radiopharm.*, **17**(4), 405 – 426 (2002); doi: 10.1089/108497802760363204
41. T. J. MacVittie, *Stem Cells*, **15**(2), 263 – 268 (1997); doi: 10.1002/stem.5530150735
42. L. Shao, Y. Luo, D. Zhou, *Antioxid. Redox Signal.*, **20**(9), 1447 – 1462 (2014); doi: 10.1089/ars.2013.5635
43. R. Neta, *Stem Cells*, **15**(2), 87 – 94 (1997); doi: 10.1002/stem.5530150713
44. N. J. Ketley, A. C. Newland, *Postgrad. Med. J.*, **73**(858), 215 – 221 (1997); doi: 10.1136/pgmj.73.858.215
45. S. Paydaş, B. Sahin, E. Seyrek, et al., *Br. J. Haematol.*, **85**(1), 191 – 192 (1993); doi: 10.1111/j.1365-2141.1993.tb08668.x
46. M. H. Whitnall, T. B. Elliott, R. A. Harding, et al., *Int. J. Immunopharmacol.*, **22**(1), 1 – 14 (2000); doi: 10.1016/S0192-0561(99)00059-4
47. M. H. Whitnall, C. E. Inal, W. E. Jackson, et al., *Radiat. Res.*, **156**, 283 – 293 (2001).
48. V. K. Singh, R. L. Shafran, C. E. Inal, et al., *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, **27**(4), 521 – 34 (2005); doi: 10.1080/08923970500416707
49. D. R. Stickney, C. Dowding, A. Garsd, et al., *Int. Immunopharmacol.*, **6**(11), 1706 – 1713 (2006); doi: 10.1016/j.intimp.2006.07.005
50. D. R. Stickney, C. Dowding, S. Authier, et al., *Int. Immunopharmacol.*, **7**(4), 500 – 505 (2007); doi: 10.1016/j.intimp.2006.12.005
51. M. H. Whitnall, C. L. Wilhelmsen, L. A. McKinney, et al., *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, **24**(4), 595 – 626 (2002); doi: 10.1081/iph-120016038
52. HOLLIS - EDEN Annual report (2002), p. 10.
53. V. K. Singh, P. L. Romaine, T. M. Seed, *Health Phys.*, **108**(6), 607 – 630 (2015).
54. NewScientist, US drops plans for anti-radiation drug, 17 March 2007, Issue 2595.
55. <https://www.reuters.com/article/holliseden-neumuneidUSBNG5187720070316>
56. M. Xiao, C. E. Inal, V. I. Parekh, et al., *Mol. Pharmacol.*, **72**(2), 370 – 379 (2007); doi: 10.1124/mol.107.035394
57. J. E. Thompson, R. J. Phillips, H. Erdjument-Bromage, et al., *Cell*, **80**(4), 573 – 582 (1995); doi: 10.1016/0092-8674(95)90511-1
58. D. Joyce, C. Albanese, J. Steer, et al., *Cytokine Growth Factor Rev.*, **12**(1), 73 – 90 (2001).
59. M. B. Grace, V. K. Singh, J. G. Rhee, et al., *J. Radiat. Res.*, **53**(6), 840 – 853 (2012); doi: 10.1093/jrr/rrs060
60. V. K. Singh, M. B. Grace, K. O. Jacobsen, et al., *Exp. Mol. Pathol.*, **84**(2), 178 – 188 (2008); doi: 10.1016/j.yexmp.2007.12.001
61. B. Hu, C. Jin, H-B. Li, et al., *Science*, **354**(6313), 765 – 768 (2016); doi: 10.1126/science.aaf7532
62. S. B. Kovacs, E. A. Miao, *Trends Cell Biol.*, **27**(9), 673 – 684 (2017); doi: 10.1016/j.tcb.2017.05.005
63. T. Wu, W. Liu, T. Fan, et al., *Biomed. Pharmacother.*, **121**, 109597 (2020); doi: 10.1016/j.biopha.2019.109597
64. M. B. Grace, V. K. Singh, J. G. Rhee, et al., *J. Radiat. Res.*, **53**(6), 840 – 853 (2012); doi: 10.1093/jrr/rrs060
65. T. Shimizu, L. Szalay, Y-C. Hsieh, et al., *Ann. Surg.*, **244**(1), 131 – 138 (2006); doi: 10.1097/01.sla.0000217709.00863.82
66. J. G. Kiang, J. T. Smith, N. G. Agravante, *Radiat. Res.*, **172**(3), 321 – 330 (2009); doi: 10.1667/RR1585.1
67. S. L. Freeman, W. K. MacNaughton, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **278**(2), G243 – 50 (2000); doi: 10.1152/ajpgi.2000.278.2.G243
68. J. G. Kiang, R. M. Peckham, L. E. Duke, et al., *J. Appl. Physiol.*, **102**(3), 933 – 941 (2007); doi: 10.1152/jappphysiol.00919.2006
69. M. V. Filimonova, V. M. Makarchuk, L. I. Shevchenko, et al., *Radiat. Res.*, **194**(5), 532 – 543 (2020); doi: 10.1667/RADE-20-00046.1
70. B. Testa, S. D. Krämer, *Chem. Biodivers.*, **4**(9), 2031 – 2122 (2007); doi: 10.1002/cbdv.200790169
71. В. Д. Гладких, С. В. Козлов, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **81**, 55 – 56 (2018).

72. F. Bai, L. Wang, Z. Li, et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **103**(1), 217 – 228 (2019); doi: 10.1016 / j.ijrobp. 2018.08.002
73. Т. А. Федотчева, Н. Л. Шимановский, А. И. Сендерович и др., *Хим.-фарм. журн.*, **41**(7) (2007); doi: 10.30906 / 0023-1134-2007-41-7-3-7
74. А. Н. Гребенюк, В. Д. Гладких, *Радиац. биол. радиоэкол.*, **59**(2), 132 – 149 (2019).
75. M. King, S. Joseph, A. Albert, et al., *Oncology*, **98**(2), 61 – 80 (2020); doi: 10.1159 / 000502979
76. P. Kuna, M. Dostal, O. Neruda, et al., *J. Appl. Biomed.*, **2**(1), 43 – 49 (2004).

Поступила 17.08.23

## THE PROSPECTS OF 5-ANDROSTENEDIOL AND ITS SYNTHETIC DERIVATIVES AS NOVEL RADIO-PROTECTIVE DRUGS

M. E. Uspenskaya\*, T. A. Fedotcheva, A. N. Usenko, and N. L. Shimanovsky

Pirogov Russian National Medical University, Moscow, 117997 Russia

\* e-mail: m.uspenskaja@mail.ru

The World Health Organization recommends using several groups of medicaments for radiological and nuclear emergencies, but there are still no registered drugs assigned to protect from high doses of ionizing radiation. The continuous search for novel radio-protective drugs revealed that a steroid hormone 5-androstenediol (5-AED) has been advanced as a possible countermeasure for treating the haematological component of acute radiation syndrome. 5-Androstenediol stimulates myelopoiesis, increases the numbers of circulating neutrophils and platelets, and enhances resistance to infection in g-irradiated animals. It is highly effective both before and after exposure of ionizing radiation and at the same time is safe and well-tolerated. The radioprotective effectiveness of 5-AED is based on several mechanisms: stimulation of G-CSF synthesis through NF- $\kappa$ B pathway activation, inhibition of pyroptosis and apoptosis, DNA reparation and increase of inducible NO-synthase production. Development of new synthetic derivatives of 5-AED helps to enhance its bioavailability and makes 5-AED to be a prospective molecule to create novel safe and effective radioprotective drugs.

**Keywords:** 5-androstenediol; radioprotector; ionizing radiation; NF- $\kappa$ B; G-CSF; cytokines; NO-synthase; pyroptosis; apoptosis.