

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ВЕЩЕСТВ ПЕПТИДНОЙ И БЕЛКОВОЙ СТРУКТУРЫ В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ СРЕДСТВ ПРОТИВОРАДИАЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ

¹ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины (Россия, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4);
² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6)

Актуальность. Актуальность настоящего исследования определяется необходимостью совершенствования существующих и разработки новых образцов медицинских средств защиты.

Цель – определить проблемы и перспективы использования соединений пептидной и белковой структуры в качестве медицинских средств противорадиационной защиты.

Методология. Изучены отечественные и зарубежные публикации, посвященные перспективам развития средств профилактики и терапии лучевых поражений, эффективности применения пептидных препаратов, в том числе при использовании усилителей проницаемости.

Результаты и их анализ. Пептидные соединения могут рассматриваться в качестве перспективных средств противорадиационной защиты, при этом ингаляционный путь введения пептидов может быть привлекательной альтернативой инъекционному пути. Для повышения биодоступности макромолекул целесообразно использовать усилители проницаемости, в качестве которых могут выступать ингибиторы протеаз и вспомогательные вещества, обладающие поверхностно-активными свойствами. Наиболее универсальное действие проявляют соли желчных кислот (гликохолевая, таурохолевая), жирные кислоты (олеиновая, пальмитиновая, линолевая), неионогенные поверхностно-активные вещества (Твин-80, Спан-85), циклодекстрины.

Заключение. Ингаляционное введение пептидных соединений в комплексе с усилителями проницаемости может способствовать повышению эффективности терапии радиационных поражений. Однако выбор радиозащитных средств должен осуществляться на основании исследований стабильности с учетом сравнительных данных биодоступности и токсичности как самих препаратов, так и вспомогательных веществ.

Ключевые слова: радиобиология, медицинская защита, фармакодинамика, пептиды, цитокины, биодоступность, токсичность.

Введение

Учитывая складывающуюся международную обстановку, актуальной остается задача по совершенствованию существующих и разработке новых образцов медицинских средств защиты. На сегодняшний день в качестве медицинских средств защиты применяются большое число соединений, среди которых особое место занимают противолучевые средства. В целях профилактики лучевых поражений используют радиопротекторы, средства длительного поддержания повышенной радиорезистентности организма и профилактики поражений от внутреннего облучения при инкорпорации радионуклидов [7].

Оказание неотложной медицинской помощи при поражениях, характерных для ра-

диационных аварий, осуществляется с помощью средств ранней патогенетической терапии радиационных поражений (радиомитигаторов) [6], средств профилактики и купирования первичной реакции на облучение, а также антидотов радиоактивных веществ. Номенклатура Минздрава для этих целей предусматривает применение дезоксината, ферроцина, калия йодида, пентацина, латрана, метоклопрамида, средства перевязочного гидрогелевого противоожогового стерильного «Лиоксазин». Кроме того, для профилактики поражений радиацией могут использоваться препарат Б-190 (индралин) и цистамин [5, 7], для ранней патогенетической терапии – беталейкин, для повышения резистентности – гепарин и рибоксин [12].

Быкова Анна Федоровна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр., Гос. науч.-исслед. испытат. ин-т воен. медицины (Россия, 195043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4), e-mail: anna-kurpyakova@rambler.ru;

✉ Иванов Игорь Михайлович – канд. мед. наук, зам. нач. отд., Гос. науч.-исслед. испытат. ин-т воен. медицины (Россия, 195043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4), e-mail: toxlabs@yandex.ru;

Гребенюк Александр Николаевич – д-р мед. наук проф., каф. воен.-мед. снабжения и фармации, Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 2), e-mail: grebenyuk_an@mail.ru

Медицинские средства противорадиационной защиты. Современные подходы.

Несмотря на большое число соединений, существующие радиопротекторы не полностью отвечают требованиям по эффективности и переносимости. В связи с этим продолжается изыскание новых средств из различных классов химических веществ; первичному скринингу подвергаются большое количество соединений как природного, так и синтетического происхождения [3]. Развитие технологий получения и целевой доставки пептидных препаратов находит отражение в растущем количестве исследований, посвященных изучению эффективности соединений белковой структуры с целью устранения негативных синдромов поражения и ускорения восстановительных процессов в облученном организме. Так, в опытах на лабораторных животных показаны радиозащитные свойства препарата CBLB502, выделенного из белка жгутиков *Salmonella enteric* флагеллина [25]. В опытах на мелких лабораторных животных профилактическое введение CBLB502 за 30 мин до облучения предотвращало развитие у грызунов острой лучевой болезни при поглощенной дозе 10–13 Гр. Отечественные аналоги данного препарата обладают способностью противодействовать развитию отдаленных последствий облучения низкой интенсивности [2, 4].

В работе [1] проводили оценку радиопротекторной активности этиловых эфиров N-никотиноил аминокислот в виде комплексных соединений Mn(II), Co(II), Zn(II), Fe(III). А.Н. Котеровым и соавт. [9] показана эффективность апотрансферрина в крови человека и при облучении мышей в дозе 6 Гр. В.Ю. Ковтун и соавт. [8] синтезировали и изучили радиозащитные свойства комплексов цинка и кобальта с глутаминовой кислотой и N-ацетилцистеином. Авторы работы [11] исследуют в качестве радиопротекторов комплексы меди с производными L-тирозина, основаниями Шиффа и пр.

В качестве перспективного направления поиска эффективных радиопротекторов можно рассматривать использование гормонов как стимуляторов восстановления разных линий кроветворения после облучения. Экспериментально доказана эффективность тромбопоэтина при сверхлетальном облучении мышей (до 9 Гр) за счет стимуляции восстановления гемопоэза [52]. Также показано, что введение тромбоцитарного фактора повышает выживаемость облученных мышей, увеличивает содержание ДНК, численность мононуклеарных клеток костного мозга [80].

Для ускоренного восстановления нарушенного кроветворения возможно применение целого ряда ростовых факторов, в частности гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), регулирующих пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток-предшественников, начиная с полипотентной стволовой клетки. Эти препараты демонстрируют высокую клиническую эффективность и доступны на фармацевтическом рынке [13]. Лечебное применение рекомбинантного ГМ-КСФ показано для восстановления количества нейтрофилов у пациентов после индукционной химиотерапии острого нелимфобластного лейкоза, мобилизации и последующей трансплантации аутогенных периферических клеток-предшественников, реконструкции миелоидной ткани после аллогенной трансплантации костного мозга и неудачной трансплантации костного мозга или запоздалого приживления трансплантата [74]. Другой цитокин – Г-КСФ разрешен для лечения фебрильной нейтропении после химиотерапии немиелоидных злокачественных опухолей. В клинической практике препарат вводят подкожно или инфузионно для активации дифференцировки клеток костного мозга в гранулоциты [27, 54]. В случае костно-мозгового синдрома острой лучевой болезни курсовое применение цитокинов оказывает выраженное позитивное влияние на ее течение [12].

Наряду с указанными цитокинами, показано, что потенциальный положительный эффект при радиационной цитопении могут давать эритропоэтин (ЭПО) и гормон роста человека (ГРЧ, соматотропин, hGH) [14].

Различные типы эритропоэтина выполняют функцию фактора роста кроветворных тканей и применяются в клинической практике для лечения анемии. Гормон роста человека уже более 50 лет используется для коррекции нарушений всех видов обмена веществ [17, 39, 53], а с 1980-х годов в клинической практике используется рекомбинантный гормон роста человека [39]. Он обладает комплексным свойством: оказывает анаболическое действие [24], стимулирует β -клетки поджелудочной железы, играет значительную роль в функционировании иммунной системы за счет влияния на пролиферацию тимоцитов и стимулирует цитотоксическую активность натуральных киллеров и пролиферацию лимфоцитов [81]. Гормон роста выполняет сти-

мулирующую функцию в эритропоэзе и гранулоцитопоэзе [31]. Положительный эффект рекомбинантного ГРЧ также был подтвержден в опытах на обезьянах при их облучении в дозе 2 Гр [30].

Эффективность Г-КСФ, ГМ-КСФ, ЭПО, ГРЧ в клинической практике и на различных экспериментальных моделях, а для гормона роста – наряду с доказанной безопасностью для людей, позволяет рассматривать их в качестве перспективных медицинских средств противорадиационной защиты. Однако, несмотря на интенсивное развитие биотехнологии, применение веществ пептидной и белковой структуры имеет ряд ограничений, связанных с их биохимическими свойствами, к числу которых можно отнести высокую молекулярную массу, гидрофильность, неустойчивость к химическим агентам и протеолитическим ферментам. Невозможность перорального применения обусловлена ферментативной и кислотной деградацией в желудочно-кишечном тракте. При внутривенном введении ряд белоксодержащих веществ характеризуются коротким временем полураспада, в частности, вследствие поглощения соединений клетками ретикулоэндотелиальной системы, состоящей в основном из макрофагов.

Ингаляционное введение пептидных препаратов. Учитывая вышеперечисленные ограничения, в качестве наиболее вероятного пути поступления пептидных препаратов в организм можно рассматривать ингаляционное введение, имеющее ряд преимуществ перед другими способами, к числу которых можно отнести большую скорость развития эффекта, более низкие значения эффективных доз препаратов и снижение возможных побочных эффектов соединений. Однако при ингаляционном введении необходимо принимать во внимание ряд факторов, к числу которых относятся параметры вдоха (объем вдоха, скорость вдоха и пауза на вдохе) [64, 65], размер частиц создаваемого аэрозоля, стабильность соединений в ходе ингаляции в виде водного раствора, сухого порошка, суспензии или раствора в пропеллентах [54, 83]. Эффективность и безопасность ингаляционного введения ряда соединений продемонстрирована в большом количестве исследований [28, 29, 40, 44–46, 51, 60, 68, 76, 77].

Главное преимущество ингаляционного введения радиозащитных средств – непосредственное влияние на патологический процесс и предотвращение отрицательного системного действия [10]. Большинство ра-

диозащитных средств проявляют свое протекторное действие при применении в субтоксических дозах, поэтому поиск методов сохранения их эффективности путем оптимизации дозировок и схем введения также является одной из актуальных задач.

Несмотря на преимущества ингаляционного введения, в большинстве случаев остается нерешенной проблема недостаточной биодоступности пептидных препаратов. По результатам экспериментальных исследований биодоступность пептидных и белковых биологически активных веществ (БАВ) при ингаляционном введении варьирует в широких пределах. Так, например, значение этого показателя для гормона роста составляет 5–45% [23, 32, 38, 59], для кальцитонина – 2,7–30,0% [43, 58], для Г-КСФ – 46% [55], для лейпрорелина – 40%, по другим данным – 4–18% [15].

Усилители проницаемости. Повысить биодоступность и снизить терапевтические дозы белковых препаратов можно за счет использования усилителей проницаемости, которые повышают абсорбцию через кожу, желудочно-кишечный тракт и дыхательную систему, а также путем применения ингибиторов протеаз или за счет упаковки макромолекул в микрочастицы и липосомы [70, 71, 83]. Однако необходимо учитывать, что соединения, повышающие проницаемость пептидных препаратов, могут быть токсичны [16].

В качестве усилителей проницаемости применяют поверхностно-активные вещества, циклодекстрины, микрочастицы, липосомы и фосфолипиды [16, 41]. Механизм действия поверхностно-активных веществ, к которым относятся желчные кислоты, жирные кислоты, неионогенные детергенты, обусловлен разжижением или модуляцией межклеточных плотных контактов с последующим увеличением проницаемости. Наибольшее усиление абсорбции БАВ пептидной и белковой природы отмечено при использовании олеиновой и линоленовой кислоты, полиоксиэтилена, лаурилового эфира и Спан-85. Циклодекстрины участвуют в образовании комплексов мембранных липидов и белков эпителиальных клеток, ингибируют протеолитические ферменты и модифицируют физико-химические свойства активного начала, такие как растворимость и коэффициент распределения вода/масло [41]. Увеличение абсорбции при добавлении циклодекстринов отмечали для рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона, гранулоцитарного колониестимули-

рующего фактора, кальцитонина и аналогов адренокортикотропного гормона [43, 50]. Использование микрочастиц, состоящих из биодеградируемых полимеров или липидов, для доставки пептидных и белковых соединений приводит к снижению альвеолярного клиренса и скорости деградации [26]. При этом немаловажное значение имеет природа частиц (пористые частицы или липосомы), а также их фармакологические свойства (размер частиц, материал, структура поверхности, заряд, молекулярная масса). Например, ингаляционный инсулин имеет более высокую биодоступность в случае использования больших пористых частиц по сравнению с маленькими непористыми [37]. Липосомы имеют большую транспортную емкость и обеспечивают доставку значительного числа липофильных и гидрофильных соединений за счет химического и структурного сходства с мембранами клеток [33]. Сливаясь с клеточными мембранами, они облегчают доставку содержимого внутрь клетки. В качестве другого механизма повышения биодоступности макромолекул можно рассматривать замедленное высвобождение соединений, доставляемых липосомами [45]. Однако необходимо учитывать, что в зависимости от состава липосом может проявляться их токсичность для легочной ткани.

Наряду с перечисленными выше соединениями, в качестве усилителей проницаемости фармакологических средств для ингаляционного введения могут применяться различные по структуре вещества, к числу которых можно отнести этилендиаминтетрауксусную кислоту и полиэтиленгликоль. Их использование способствует повышению парацеллюлярного транспорта посредством кальций-регулируемой модификации межклеточных плотных контактов [36].

Повысить биодоступность белковых БАВ в ингаляционных формах также можно за счет химической модификации при сшивке с полимером или другим белком, являющимся субстратом рецептор-опосредованного транспорта. Однако возможен и обратный эффект [55, 82].

В случае использования эритропоэтина его конденсация с Fc-фрагментом иммуноглобулина позволила существенно повысить биодоступность при его ингаляционном введении с 5 до 35 % за счет увеличения периода полувыведения [22]. Низкая биодоступность ЭПО без применения усилителей проницаемости обусловлена большой молекулярной

массой препарата и другими физико-химическими свойствами [61, 77].

Несмотря на многообещающие результаты, полученные в опытах на животных, клиническим исследованиям с участием добровольцев посвящены всего несколько работ [21, 34]. Здоровые добровольцы получали ЭПО-Fc-номер в аэрозольной форме в различных дозах (3, 10 и 30 мкг/кг), выполняя стандартизованный дыхательный маневр (70 % – центральное осаждение, 30 % – периферическое). Полученные результаты показали дозозависимость концентрации Эпо-Fc в плазме ($C_{\text{макс}}$ 0,2, 1,2 и 7 нг/мл после введения в дозе 3, 10 и 30 мкг/кг соответственно), в то же время не наблюдали выраженных временных различий в достижении максимума концентрации ($T_{\text{макс}}$ 21,4, 18,0 и 22,5 ч соответственно) и в конечном периоде полувыведения ($T_{1/2}$ – нет данных, 14,4 и 15,7 соответственно). Максимальной исследованной дозе соответствовал наиболее выраженный биологический эффект (повышение концентрации ретикулоцитов в крови) [21, 34, 35].

Для ГМ-КСФ возможность аэрозольного введения была предметом исследования в работах, выполненных на обезьянах более 15 лет назад [63]. Однако, несмотря на выраженный биологический эффект аэрозольного ГМ-КСФ на фагоцитирующие клетки легких, отмечали лишь минорные изменения биохимических параметров бронхоальвеолярной жидкости, являющихся маркерами повреждения легких. Несколько большее количество исследований посвящено изучению эффектов ГМ-КСФ при легочном альвеолярном протеинозе на экспериментальных моделях у мышей [62] и в клинических условиях [20, 42, 66, 67, 72, 73, 78, 79]. В исследовании J.A. Reed и соавт. [62] мышам с дефицитом ГМ-КСФ цитокин вводили в аэрозольной форме и внутрибрюшинно. После аэрозольного введения ГМ-КСФ отмечали выраженный биологический эффект, превосходящий эффект цитокина после внутрибрюшинного введения. В последующие годы в ряде работ [67] было показано, что ингаляционное введение ГМ-КСФ в аэрозольной форме при легочном альвеолярном протеинозе является безопасным и эффективным даже в случае продолжительного лечения [20, 42, 66, 67, 72, 73, 78, 79]. По результатам других работ эффект ингаляционного применения рекомбинантного ГМ-КСФ при различных онкологических заболеваниях был умеренно выраженным и заключался в том, что у части

пациентов отмечали регрессию симптомов или стабилизацию состояния [18, 19]. Препарат вводили в дозах до 240 мкг дважды в день в течение 7 дней. Существенных изменений легочной функции и побочных эффектов при применении препарата в высокой дозе не наблюдали. Прерывистая аэрозольная терапия цитокином в течение 2–6 мес не сопровождалась существенными побочными эффектами.

Для другого цитокина – Г-КСФ – основное количество экспериментальных исследований на животных посвящено его аэрозольному введению. Данные клинических исследований по этому вопросу практически отсутствуют, что, вероятно, обусловлено нестабильностью препарата в небулайзере [54, 74]. В результате экспериментальных исследований на животных было показано, что Г-КСФ при различных путях введения вызывал схожий по выраженности рост лейкоцитов в периферической крови, что указывало на сохранение функциональной активности препарата после абсорбции из легких [55]. Данные, полученные в другой работе [56], свидетельствовали о различной выраженности роста числа лейкоцитов в периферической крови при различных путях введения цитокина. Максимальный эффект отмечали при подкожном и внутривенном введении соединения, в то время как при интратрахеальной инстилляцией и инсuffляцией развивался более слабый и менее продолжительный биологический ответ.

Наряду с исследованием эффекта цитокинов при их введении в нативном виде, проводились исследования по изучению фармакокинетики и фармакодинамики пегилированных форм Г-КСФ (полиэтиленгликоль 6000 и 12000 дальтон, стабилизированных Твин-80) в сравнении со свободным цитокином при аэрозольной ингаляции или интратрахеальной инстилляцией [54, 57]. Было показано, что пегилирование и способ введения оказывали выраженное влияние на изучаемые параметры. При аэрозольном введении отмечали лучшую абсорбцию, чем после инстилляцией, непегилированный белок также абсорбировался лучше. При этом по биологическому эффекту (увеличение содержания лейкоцитов в крови) исследованные формы и способы введения значимо не различались [57]. Легочная абсорбция Г-КСФ была также предметом изучения в двух экспериментальных работах на крысах, выполненных М. Machida и соавт. [49, 50]. В первой работе проводили изучение фармакодинамики и биологического эффекта человеческого рекомбинантного Г-КСФ в раз-

личных дозах после интратрахеальной инстилляцией и внутривенного и подкожного введения. Было показано, что при интратрахеальной инстилляцией цитокина в дозе 100 мкг/кг биодоступность составляет 11,6 и 27,4% по сравнению с внутривенным и подкожным введением соответственно, в то время как при интраназальном введении – не превышает 1–2% [48].

На примере Г-КСФ исследованы эффекты различных усилителей абсорбции. Было установлено, что совместное введение с сурфактантами (лаурет-9, гликохолат натрия) и ингибиторами протеазы (апротинин, бестатин) сопровождалось значительным увеличением биодоступности Г-КСФ после интратрахеального введения в сравнении с внутривенным и подкожным путем введения. По-видимому, низкая биодоступность Г-КСФ обусловлена недостаточной проницаемостью мембран и протеолитическим распадом [50].

Для гормона роста человека биодоступность при ингаляционном введении по результатам различных работ составила 5–45% [23, 32, 38, 59]. В отдельных экспериментальных исследованиях биодоступность не превышала 3–6% при введении крысам посредством инстилляцией в трахею [38]. В другой работе [59] сообщается о биодоступности не менее 36% после интратрахеальной инстилляцией крысам рекомбинантного метионилпроизводного человеческого гормона роста.

Сравнительное исследование фармакокинетики гормона роста при введении в форме аэрозоля и инстилляцией [32] показало преимущества аэрозольного введения (45 против 16%). В работе С. Bosquillon и соавт. [23] приводятся данные, свидетельствующие о более быстрой абсорбции и высокой биодоступности человеческого гормона роста после инсuffляцией по сравнению с инстилляцией.

Тем не менее, несмотря на большое число работ, посвященных изучению эффективности и фармакокинетики гормона при различных путях введения, альтернативные пути введения препарата, такие как интраназальный или ингаляционный, по-прежнему находятся на экспериментальной стадии развития и характеризуются рядом недостатков. В частности, при интраназальном введении рекомбинантного ГРЧ требуются усилители абсорбции для достижения достаточной концентрации в плазме, что может вызывать раздражение слизистой оболочки носа [75]. Кроме того, в случае ингаляционной терапии ГРЧ имеет склонность к агрегации в процессе распыления посредством небулайзера, что

приводит к необходимости поиска подходов к повышению стабильности, например добавления детергентов или введения препарата в форме сухого аэрозоля [47, 54].

Заключение

Рассмотрев эффективность ингаляционного введения различных пептидных и белковых молекул как в сравнении с другими способами введения, так и при их использовании в комплексе с усилителями проницаемости, можно заключить, что в большинстве случаев для увеличения биодоступности необходимо комбинировать макромолекулы с соединениями, повышающими степень проникновения белков через различные гистогематические барьеры. При использовании пептидных биологически активных веществ в качестве потенциальных медицинских средств противорадиационной защиты ингаляционный путь введения может быть привлекательной альтернативой инъекционному пути, однако для практической реализации ингаляционного способа доставки требуется применение усилителей проницаемости, в качестве которых могут быть использованы ингибиторы протеаз и вспомогательные вещества, обладающие поверхностно-активными свойствами. Анализ данных по активности усилителей проницаемости показывает, что наиболее универсальным действием (увеличение биодоступности большинства исследованных биологически активных веществ) обладают соли желчных кислот (гликохолевой, та-

урохолиевой), жирные кислоты (олеиновая, пальмитиновая, линолевая), неионогенные поверхностно-активные вещества (Твин-80, Спан-85), циклодекстрины.

Однако нельзя забывать о токсичности усилителей проницаемости при их ингаляционном введении, проявляющейся, главным образом, при их курсовом применении. Показано, что хроническое введение усилителей абсорбции (спирты, желчные кислоты и циклодекстрины) может повреждать альвеолярный эпителий [41, 61, 69].

Наряду с использованием усилителей проницаемости, лекарственная форма и способ введения в большинстве случаев оказывают влияние на биодоступность пептидных биологически активных веществ при ингаляционном введении. При этом выбор лекарственной формы (раствор для небулайзера, дозированный аэрозольный баллончик, сухой порошок для ингаляций) должен осуществляться на основании исследований стабильности препаратов при хранении в растворах, при воздействии ультразвуком с учетом сравнительных данных биодоступности.

Таким образом, при достижении требуемой эффективности пептидных препаратов, обусловленной, в том числе, высокой биодоступностью за счет использования вспомогательных веществ, ингаляционное применение соединений пептидной и белковой структуры в комплексе с усилителями проницаемости в качестве противорадиационных средств медицинской защиты может быть перспективно.

Problems and prospects of inhalation application of peptide and protein compounds as potential medical radiation protective agents

Bykova A.F.¹, Ivanov I.M.¹, Grebenyuk A.N.²

¹ State Scientific Research Testing Institute of the Military Medicine (4 Lesoparkovaja Str., St. Petersburg, 195043, Russia);

² Kirov Military Medical Academy (6 Academic Lebedeva Str., S. Petersburg, 194044, Russia)

Anna Fedorovna Bykova – PhD Biol. Sci., Senior Research Associate, State Scientific Research Testing Institute of the Military Medicine (4 Lesoparkovaja Str., St. Petersburg, 195043, Russia), e-mail: anna-kurpyakova@rambler.ru;

✉ Igor Mikhailovich Ivanov – PhD Med. Sci., deputy head of department, State Scientific Research Testing Institute of the Military Medicine (4 Lesoparkovaja Str., St. Petersburg, 195043, Russia), e-mail: toxlabs@yandex.ru;

Alexander Nikolaevich Grebenyuk – Dr. Med. Sci., Prof., Professor of the Department of military medical supply and pharmacy, Kirov Military Medical Academy (6 Academic Lebedeva Str., S. Petersburg, 194044, Russia), e-mail: grebenyuk_an@mail.ru

Abstract

Relevance. The relevance of this study is determined by the need to improve existing and develop new samples of medical protection equipment.

Intention. Identify problems and prospects for using peptide and protein compounds as medical radiation protective agents.

Methodology. Domestic and foreign publications devoted to the prospects of the development of medical prevention and therapy radiation protective agents, to the effectiveness of the use of peptide drugs including when using permeation enhancers were studied.

Results and Discussion. Peptide compounds can be considered as promising radiation protective agents, including the inhalation pathway of peptide administration may be an attractive alternative to the injection. To increase the bioavailability of macromolecules, it's advisable to use permeability enhancers, which can act as protease inhibitors and auxiliary substances with surface-active properties. The most versatile action shows bile salts (glycolic, taurocolate), fatty acids (yamnova, palmitic and linoleic), neionogennye surfactants, cyclodextrins.

Conclusion. Inhalation administration of peptide compounds in combination with permeation enhancers may contribute to an increase in the effectiveness of radiation damage therapy. However, the choice of radioprotective agents should be based on stability studies, taking into account the comparative bioavailability and toxicity data of both the drugs themselves and the excipients.

Keywords: radiobiology, medical protection, pharmacodynamics, peptides, cytokines, bioavailability, toxicity.

Литература

1. Баджинян С.А., Погосян А.С., Малакян М.Г. [и др.]. Изучение радиозащитной активности комплексных соединений Mn(II), Co(II), Zn(II) и Fe(III) с этиловыми эфирами N-никотиноил аминокислот // Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты : сб. тр. рос. науч. конф. СПб., 2004. С. 219–220.
2. Гладких В.Д., Баландин Н.В., Гребенюк А.Н. [и др.]. Состояние и перспективы развития средств профилактики и лечения радиационных поражений. М. : Комментарий, 2017. 304 с.
3. Гребенюк А.Н., Легеза В.И. Перспективы использования радиопротекторов для повышения эффективности медицинской противорадиационной защиты Вооруженных сил // Воен.-мед. журн. 2013. № 7. С. 46–50.
4. Гребенюк А.Н., Аксенова Н.В., Петров А.В. [и др.]. Получение различных вариантов рекомбинантного флагеллина и оценка их радиозащитной эффективности // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2013. № 3 (43). С. 75–80.
5. Гребенюк А.Н., Легеза В.И., Зацепин В.В. Радиационные аварии: опыт медицинской защиты и современная стратегия фармакологического обеспечения // Радиационная гигиена. 2012. № 5 (3). С. 53–57.
6. Гребенюк А.Н., Легеза В.И., Тарумов Р.А. Радиомитигаторы: перспективы использования в системе медицинской противорадиационной защиты // Воен.-мед. журн. 2014. № 6. С. 39–43.
7. Гребенюк А.Н., Зацепин В.В., Назаров В.Б., Власенко Т.Н. Современные возможности медикаментозной профилактики и ранней терапии радиационных поражений // Воен.-мед. журн. 2011. № 2. С. 13–17.
8. Ковтун В.Ю., Толкачев В.Н., Парфенов В.А. [и др.]. Синтез и изучение биологической активности комплексов глутатионовой кислоты и ацетилцистеина с биометаллами и подобными соединениями // Медико-биологические проблемы токсикологии и радиобиологии : тез. докл. рос. науч. конф. СПб., 2015. С. 231.
9. Котеров А.Н., Пушкарева Н.Б., Никольский А.В. Радиомодифицирующие свойства ксеногенного апотрансферрина по показателю числа эндогенных КОЕ в селезенке облученных мышей // Радиационная биология. Радиэкология. 2003. № 6 (43). С. 647–653.

References

1. Badzhinyan S.A., Pogosyan A.S., Malakyan M.G. [et al.]. Izuchenie radiozashchitnoi aktivnosti kompleksnykh soedinenii Mn(II), Co(II), Zn(II) i Fe(III) s etilovymi efirmi N-nikotinoil aminokislot [Study of the radioprotective activity of complex compounds Mn(II), Co(II), Zn(II) and Fe(III) with ethyl esters N-nicotinoyl amino acids]. *Mediko-biologicheskie problemy protivoluchевой i protivokhimicheskoi zashchity* [Biomedical problems of anti-radiation and chemical protection]: Scientific. Conf. Proceedings. Sankt-Peterburg. 2004. Pp. 219–220. (In Russ.)
2. Gladkikh V.D., Balandin N.V., Grebenyuk A.N. [et al.]. Sostoyaniye i perspektivy razvitiya sredstv profilaktiki i lecheniya radiatsionnykh porazhenii [Condition and prospects of the development of drugs for the prevention and treatment of radiation damage]. *Moskva*. 2017. 304 p. (In Russ.)
3. Grebenyuk A.N., Legeza V.I. Perspektivy ispol'zovaniya radioprotektorov dlya povysheniya effektivnosti meditsinskoй protivoradiatsionnoy zashchity Vooruzhennykh sil [Prospects of the use of radioprotectors for improvement of anti-radiation medicine in the Armed Forces]. *Voенno-meditsinskii zhurnal* [Military medical journal]. 2013. N 7. Pp. 46–50. (In Russ.)
4. Grebenyuk A.N., Aksenova N.V., Petrov A.V. [et al.]. Polucheniye razlichnykh variantov rekombinantnogo flagellina i otsenka ikh radiozashchitnoi effektivnosti [Expression of different variants of recombinant flagellin and study of their radioprotective efficacy]. *Vestnik Rossiiskoi Voенno-meditsinskoi akademii* [Bulletin of Russian Military Medical Academy]. 2013. N 3. Pp. 75–80. (In Russ.)
5. Grebenyuk A.N., Legeza V.I., Zatsypin V.V. Radiatsionnye avarii: opyt meditsinskoй zashchity i sovremennaya strategiya farmakologicheskogo obespecheniya [Radiation accidents: experience of medical protection and modern strategy of pharmacological maintenance]. *Radiatsionnaya gigiena* [Radiation hygiene]. 2012. № 3. Pp. 53–57. (In Russ.)
6. Grebenyuk A.N., Legeza V.I., Tarumov R.A. Radiomitigatory: perspektivy ispol'zovaniya v sisteme meditsinskoй protivoradiatsionnoy zashchity [Radiomitigators: prospects for use in medical radiation protection]. *Voенno-meditsinskii zhurnal* [Military medical journal]. 2014. N 6. Pp. 39–43. (In Russ.)
7. Grebenyuk A.N., Zatsypin V.V., Nazarov V.B., Vlasenko T.N. Sovremennyye vozmozhnosti medikamentoznoy profilaktiki i rannei terapii radiatsionnykh porazhenii [Modern possibilities of medicinal prophylaxis and primary therapy of irradiation injuries]. *Voенno-meditsinskii zhurnal* [Military medical journal]. 2011. N 2. Pp. 13–17. (In Russ.)
8. Kovtun V.Yu., Tolkachev V.N., Parfenov V.A. [et al.]. Sintez i izuchenie biologicheskoi aktivnosti kompleksov glutatyonovoi kisloty i atsetilsisteina s biometallami i podobnymi soedineniyami [Synthesis and study of the biological activity of glutathionic acid complexes and acetylcysteine with biometals and similar compounds]. *Mediko-biologicheskie problemy toksikologii i radiobiologii* [Biomedical problems of toxicology and radiobiology]: Scientific. Conf. Proceedings. Sankt-Peterburg. 2015. Pp. 231. (In Russ.)
9. Koterov A.N., Pushkareva N.B., Nikol'skii A.V. Radiomodifitsiruyushchie svoystva ksenogennogo apotransferrina po pokazatelyu chisla endogennykh KOE v selezenke obluchennykh myshei [Radiomodifying properties of xenogeneic apotransferrin in terms of the numbers of endogenous CFUs in the spleen of irradi-

10. Краев С.Ю., Драчев И.С., Селезнев А.Б. Радиозащитная эффективность препаратов рецепторного механизма действия при интратрахеальном введении // Актуальные направления развития медицинских средств защиты от экстремальных факторов: сб. материалов всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 25-летию ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России. М. : Спектр, 2017. С. 248.
11. Малакян М.Г. [и др.]. Сравнительное изучение радиопротекторной активности комплексов меди с основаниями шиффа, производными L-тирозина и изомерных 2-,3- и 4-пиридинкарбоксальдегидов // Медико-биологические проблемы токсикологии и радиобиологии : сб. тр. рос. науч. конф. СПб., 2015. С. 154–155.
12. Халимов Ю.Ш., Гребенюк А.Н., Карамуллин М.А. [и др.]. Современные возможности оказания терапевтической помощи при возникновении массовых санитарных потерь радиационного профиля // Воен.-мед. журн. 2012. № 2. С. 24–32.
13. Халимов Ю.Ш., Гребенюк А.Н., Лезега В.И. [и др.]. Современное состояние и перспективы совершенствования специализированной медицинской помощи при остром костномозговом синдроме радиационной этиологии // Воен.-мед. журн. 2013. № 1. С. 25–32.
14. Чеснокова Н.П., Моррисон В.В., Понукалина Е.В. Гемопоз и его регуляция на различных стадиях дифференцировки гемопоэтических клеток костного мозга // Саратов. науч.-мед. журн. 2012. № 8 (3). С. 711–719.
15. Adjei A., Garren J. Pulmonary delivery of peptide drugs: effect of particle size on bioavailability of leuprolide acetate in healthy male volunteers. *Pharm. Res.* 1990. Vol. 7. Pp. 565–569.
16. Agu R.U., Ugwoke M.I., Armand M. [et al.]. The lung as a route for systemic delivery of therapeutic proteins and peptides. *Respir. Res.* 2001. Vol. 2. Pp. 198–209.
17. Amato G., Mazziotti G., Di Somma C. [et al.]. Recombinant growth hormone (GH) therapy in GH-deficient adults: A long-term controlled study on daily versus thrice weekly injections. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. Pp. 3720–3725.
18. Anderson P., Kopp L., Anderson N. [et al.]. Novel bone cancer drugs: investigational agents and control paradigms for primary bone sarcomas (Ewing's sarcoma and osteosarcoma). *Expert. Opin. Investig. Drugs.* 2008. Vol. 17. Pp. 1703–1715. DOI 10.1517/13543784.17.11.1703
19. Anderson P.M., Markovic S.N., Sloan J.A. [et al.]. Aerosol granulocyte macrophage-colony stimulating factor: a low toxicity, lung-specific biological therapy in patients with lung metastases. *Clin. Cancer. Res.* 1999. Vol. 5. Pp. 2316–2323.
20. Arai T., Hamano E., Inoue Y. [et al.]. Serum neutralizing capacity of GM-CSF reflects disease severity in a patient with pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with inhaled GM-CSF. *Respir. Med.* 2004. Vol. 98. Pp. 1227–1230.
21. Bitonti A.J., Dumont J.A. Pulmonary administration of therapeutic proteins using an immunoglobulin transport pathway. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2006. Vol. 58. Pp. 1106–1118.
22. Bitonti A.J., Dumont J.A., Low S.C. [et al.]. Pulmonary delivery of an erythropoietin Fc fusion protein in non-human primates through an immunoglobulin transport pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. Vol. 101. Pp. 9763–9768.
23. Bosquillon C., Preat V., Vanbever R. Pulmonary delivery of growth hormone using dry powders and visualization of its local fate in rats. *J. Control. Release.* 2004. Vol. 96. Pp. 233–244.
24. Brennan B.P., Kanayama G., Hudson J.I. [et al.]. Human growth hormone abuse in male weightlifters. *Am. J. Addict.* 2011. Vol. 20, N 1. Pp. 9–13. DOI 10.1111/j.1521-0391.2010.00093.x
25. Burdelya L.G. An agonist of toll-like receptor 5 has radioprotective activity mouse and primate models. *Science.* 2008. Vol. 320, N 2. Pp. 226–230. DOI 10.1126/science.1154986
26. Byron P.R., Patton J.S. Drug delivery via the respiratory tract. *J. Aerosol. Med.* 1994. Vol. 7. Pp. 49–75.
27. Carulli G. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor administration on neutrophil phenotype and functions. *Haematologica.* 1997. Vol. 82. Pp. 606–615.
28. Cefalu W.T. Concept, strategies, and feasibility of noninvasive insulin delivery. *Diabetes Care.* 2004. Vol. 27. Pp. 239–246.
29. Ceglia L., Lau J., Pittas A.G. Meta-analysis: efficacy and safety of inhaled insulin therapy in adults with diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 2006. Vol. 145. Pp. 665–675.

30. Chen B.J., Deoliveira D., Spasojevic I. [et al.]. Growth hormone mitigates against lethal irradiation and enhances hematologic and immune recovery in mice and nonhuman primates. *Plos. One*. 2010. Vol. 5, N 6. Pp. 113–120. DOI 10.1371/journal.pone.0011056
31. Chen S., Xu Y., Wang S. [et al.]. Subcutaneous administration of rhIGF-I post irradiation exposure enhances hematopoietic recovery and survival in BALB/c mice. *J. Radiat. Res.* 2012. Vol. 53, N 4. Pp. 581–587. DOI 10.1093/jrr/rrs029
32. Colthorpe P., Farr S.J., Smithl. J. [et al.]. The influence of regional deposition on the pharmacokinetics of pulmonary-delivered human growth hormone in rabbits. *Pharm. Res.* 1995. Vol. 12. Pp. 356–359.
33. Dhand R. New frontiers in aerosol delivery during mechanical ventilation. *Respir. Care*. 2004. Vol. 49. Pp. 666–677.
34. Dumont J.A., Bitonti A.J., Clark D. [et al.]. Delivery of an erythropoietin-Fc fusion protein by inhalation in humans through an immunoglobulin transport pathway. *J. Aerosol. Med.* 2005. Vol. 18. Pp. 294–303.
35. Dumont J.A., Low S.C., Peters R.T. [et al.]. Monomeric Fc fusions: impact on pharmacokinetic and biological activity of protein therapeutics. *BioDrugs*. 2006. Vol. 20. Pp. 151–160.
36. Edwards D.A., Dunbar C. Bioengineering of therapeutic aerosols. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2002. Vol. 4. Pp. 93–107.
37. Edwards D.A., Hanes J., Caponetti G. [et al.]. Large porous particles for pulmonary drug delivery. *Science*. 1997. Vol. 276. P. 1868–1871.
38. Folkesson H.G., Hedin L., Westrom B.R. Lung to blood passage of human growth hormone after intratracheal instillation: stimulation of growth in hypophysectomized rats. *J. Endocrinol.* 1992. Vol. 134. Pp. 197–203.
39. Grumbach M.M., Bin-Abbas B.S., Kaplan S.L. The growth hormone cascade: Progress and long-term results of growth hormone treatment in growth hormone deficiency. *Horm. Res.* 1998. Vol. 49, N 2. Pp. 41–57.
40. Guntur V.P., Dhand R. Inhaled insulin: extending the horizons of inhalation therapy. *Respir. Care*. 2007. Vol. 52. Pp. 911–922.
41. Hussain A., Arnold J.J., Khan M.A. [et al.]. Absorption enhancers in pulmonary protein delivery. *J. Control. Release*. 2004. Vol. 94. Pp. 15–24.
42. Ioachimescu O.C., Kavuru M.S. Pulmonary alveolar proteinosis. *Chron. Respir. Dis.* 2006. Vol. 3. Pp. 149–159.
43. Kobayashi S., Kondo S., Jun iK. Study on pulmonary delivery of salmon calcitonin in rats: Effects of protease inhibitors and absorption enhancers. *Pharm. Res.* 1994. Vol. 11. Pp. 1239–1243.
44. Kohler D. Aerosolized heparin. *J. Aerosol. Med.* 1994. Vol. 7. Pp. 307–314.
45. Kohler D., Fleischer W. *Medikamente In Theorie und Praxis der Inhalationstherapie*. Arcis. Verlag. Munchen. 2000. Pp. 71–99.
46. Laube B.L. The expanding role of aerosols in systemic drug delivery, gene therapy, and vaccination. *Respir. Care*. 2005. Vol. 50. Pp. 1161–1176.
47. Lechuga-Ballesteros D., Charan C., Stults C.L.M. [et al.]. Trileucine improves aerosol performance and stability of spray-dried powders for inhalation. *J. Pharm. Sci.* 2008. Vol. 97. Pp. 287–302.
48. Machida M., Sanok, ArakawaM. [et al.]. Absorption of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) from rat nasal mucosa. *Pharm. Res.* 1993. Vol. 10. Pp. 1372–1377.
49. Machida M., Hayashi M., Awazu S. Pulmonary absorption of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) after intratracheal administration to rats. *Biol. Pharm. Bull.* 1996. Vol. 19. Pp. 259–262.
50. Machida M., Hayashi M., Awazu S. The effects of absorption enhancers on the pulmonary absorption of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) in rats // *Biol. Pharm. Bull.* 2000. Vol. 23. Pp. 84–86.
51. Mastrandrea L.D., Quattrin T. Clinical evaluation of inhaled insulin. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2006. Vol. 58. Pp. 1061–1075.
52. Mouthon M.-A., Van der Meer A., Vandamme M. [et al.]. Thrombopoietin protects mice from mortality and myelo-suppression following high-dose irradiation: Importance of time scheduling. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2002. Vol. 80, N 7. Pp. 717–721.
53. Nilsson A.G. Effects of growth hormone replacement therapy on bone markers and bone mineral density in growth hormone-deficient adults. *Horm. Res.* 2000. Vol. 54, N 1. Pp. 52–57.
54. Niven R.W. Delivery of biotherapeutics by inhalation aerosol. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier. Syst.* 1995. Vol. 12. Pp. 151–231.
55. Niven R.W., Lott F.D., Cribbs J.M. Pulmonary absorption of recombinant methionyl human granulocyte colony stimulating factor (r-huG-CSF) after intratracheal instillation to the hamster. *Pharm. Res.* 1993. Vol. 10. Pp. 1604–1610.
56. Niven R.W., Lott F.D., Ip A.Y. [et al.]. Pulmonary delivery of powders and solutions containing recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) to the rabbit. *Pharm. Res.* 1994. Vol. 11. Pp. 1101–1109.
57. Niven R.W., Whitcomb K.L., Shaner L. [et al.]. The pulmonary absorption of aerosolized and intratracheally instilled rhG-CSF and monoPEGylatedrhG-CSF. *Pharm. Res.* 1995. Vol. 12. Pp. 1343–1349.
58. Patton J.S., Trinchero P., Platz R.M. Bioavailability of pulmonary delivered peptides and proteins: a-interferon, calcitonins and parathyroid hormones. *J. Control. Release*. 1994. Vol. 28. P. 79–85.
59. Patton J.S., McCabe J.G., Hansen S.E. [et al.]. Absorption of human growth hormone from the rat lung. *Biotechnol. Ther.* 1989. Vol. 1. Pp. 213–228.
60. Patton J.S., Bukar J.G., Eldon M.A. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled insulin. *Clin. Pharmacokinet.* 2004. Vol. 43. Pp. 781–801.
61. Patton J.S., Fishburn C.S., Weers J.G. The lungs as a portal of entry for systemic drug delivery. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004. Vol. 1. Pp. 338–344.
62. Reed J.A., Ikegami M., Cianciolo E.R. [et al.]. Aerosolized GMCSF ameliorates pulmonary alveolar proteinosis in GMCSF-deficient mice. *Am. J. Physiol.* 1999. Vol. 276. Pp. 556–563.
63. Rose R.M., Kobzik L., Dushay K. [et al.]. The effect of aerosolized recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor on lung leukocytes in nonhuman primates. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992. Vol. 146. Pp. 1279–1286.
64. Scheuch G., Kohlhaeufel M.J., Brand P. [et al.]. Clinical perspectives on pulmonary systemic and macromolecular delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2006. Vol. 58. Pp. 996–1008.
65. Scheuch G., Siekmeier R. Novel approaches to enhance pulmonary delivery of proteins and peptides. *J. Physiol. Pharmacol.* 2007. Vol. 58, N 5. Pp. 615–625.
66. Seymour J.F., Presneill J.J. Pulmonary alveolar proteinosis. Progress in the first 44 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. Vol. 166. Pp. 215–235.

67. Seymour J.F., Dunn A.R., Vincent J.M. [et al.]. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 335. Pp. 1924–1925.
68. Siekmeier R., Scheuch G. Inhaled insulin - does it become reality. *J. Physiol. Pharmacol.* 2008. Vol. 59, N 6. Pp. 81–113.
69. Siekmeier R., Scheuch G. Systemic treatment by inhalation of macromolecules – principles, problems and examples. *J. Physiol. Pharmacol.* 2008. Vol. 59, N 6. Pp. 53–79.
70. Sinha V.R., Kaur M.P. Permeation enhancers for transdermal drug delivery. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2000. Vol. 26. Pp. 1131–1140.
71. Song Y., Wang Y., Thakur R. [et al.]. Mucosal drug delivery: Membranes methodologies, and applications. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 2004. Vol. 21. Pp. 195–256.
72. Tazawa R., Hamano E., Arai T. [et al.]. Granulocytemacrophage colony-stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. Vol. 171. Pp. 1142–1149.
73. Tazawa R., Nakata K., Inoue Y. [et al.]. Granulocytemacrophage colony-stimulating factor inhalation therapy for patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis: a pilot study, and long-term treatment with aerosolized granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: a case report. *Respirology.* 2006. Vol. 11, N 1. Pp. 61–64.
74. Thippawong J. Inhaled cytokines and cytokine antagonists. *Adv. Drug Delivery Rev.* 2006. Vol. 58. Pp. 1089–1105.
75. Търкер С., Онур Е., Озер Y. Nasal route and drug delivery systems. *Pharm. World Sci.* 2004. Vol. 26. Pp. 137–142.
76. Valente A.X.C.N., Langner R., Stone H.A. [et al.]. Recent advances in the development of an inhaled insulin product. *BioDrugs.* 2003. Vol. 17. Pp. 9–17.
77. Wolff R.K. Safety of inhaled proteins for therapeutic use. *J. Aerosol. Med.* 1998. Vol. 11. Pp. 197–219.
78. Wylam M.E., Ten R., Prakash U.B.S. [et al.]. Aerosol granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 27. Pp. 585–593.
79. Yamamoto H.A., Yamaguchi E., Agata H. [et al.]. Combination therapy of whole lung lavage and GM-CSF inhalation in pulmonary alveolar proteinosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2008. Vol. 43. Pp. 828–830.
80. Yang L., Zhu B.-G., Tian Q. [et al.]. Radiation protection of platelet factor 4. *J. Forth Milit. Med. Univ.* 2003. Vol. 24, N 16. Pp. 1444–1447.
81. Yang X., Song W., Mingqiang S. [et al.]. hGH promotes megakaryocyte differentiation and exerts a complementary effect with c-Mpl ligands on thrombopoiesis. *Blood.* 2014. Vol. 123, N 14. Pp. 2250–2260. DOI 10.1182/blood-2013-09-525402
82. Youn Y.S., Kwon M.J., Na D.H. [et al.]. Improved intrapulmonary delivery of site-specific PEGylated salmon calcitonin: optimization by PEG size selection. *J. Control. Release.* 2008. Vol. 125. Pp. 68–75.
83. Yu J., Chien Y.W. Pulmonary drug delivery: physiologic and mechanistic aspects. *Crit. Rev. Ther. Drug. Carrier. Syst.* 1997. Vol. 14. Pp. 395–453.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Поступила 11.04.2018 г.

Для цитирования. Быкова А.Ф., Иванов И.М., Гребенюк А.Н. Проблемы и перспективы ингаляционного применения веществ пептидной и белковой структуры в качестве потенциальных медицинских средств противорадиационной защиты // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2018. № 2. С. 60–69. DOI 10.25016/2541-7487-2018-0-2-60-69

Authors declare the absence of existing and potential conflicts of interest concerning the article publication.

Received 11.04.2018

For citing: Bykova A.F., Ivanov I.M., Grebenyuk A.N. Problemy i perspektivy ingyalyatsionnogo primeneniya veshestv peptidnoy i belkovooy struktury v kachestve potentsialnykh medichinskikh sredstv protivoradiachionnoy zashity. *Mediko-biologicheskije i sotsial'no-psihologicheskije problemy bezopasnosti v chrezvychnykh situatsiyakh.* 2018. N 2. Pp. 60–69. **(In Russ.)**

Bykova A.F., Ivanov I.M., Grebenyuk A.N. Problems and prospects of inhalation application of peptide and protein compounds as potential medical radiation protective agents. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations.* 2018. N 2. Pp. 60–69. DOI 10.25016/2541-7487-2018-0-2-60-69