

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-316>

УДК 539.1.047



ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЛЬФА-2-МАКРОГЛОБУЛИНА КАК ПРОТИВОЛУЧЕВОГО СРЕДСТВА

В.Н. Зорина[✉], Е.А. Евдокимова

Научно-клинический центр токсикологии им. академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Многообразие клинических проявлений лучевой болезни создает значительные сложности в разработке универсального средства профилактики и терапии радиационных поражений.

Цель. Оценка перспектив использования альфа-2-макроглобулина ($\alpha 2$ -МГ) как противолучевого средства.

Обсуждение. Установлено, что существующие средства не позволяют одновременно реализовать несколько механизмов противолучевого действия, основным направлением является разработка комплексных рецептур. Однако многие радиопротекторы токсичны и имеют побочные эффекты, разнонаправленность их воздействия препятствует комплексному применению. Известно, что $\alpha 2$ -МГ, помимо ингибирования протеиназ, задействован в обмене липидов и регуляции антиоксидантной системы, влияет на активность ферментов, связывает и транспортирует многие цитокины, воздействует на функции иммунокомпетентных клеток, контролирует развитие воспалительной реакции и процессы ремоделирования тканей. Опубликован ряд работ, подтверждающих, что $\alpha 2$ -МГ является перспективным радиопротектором и основным компонентом врожденной радиозащиты.

Выводы. Препараты полифункциональных белков крови человека могут служить основой для разработки средств профилактики и лечения радиационных поражений. Введение $\alpha 2$ -МГ в организм снижает летальность, защищает ДНК от повреждения, снижает уровень окислительного стресса, уменьшает выраженность лейкопении и тромбоцитопении, количество очагов некроза. Требуются дополнительные исследования радиозащитных свойств данного белка и оптимизация методов выделения из крови под производственные нужды.

Ключевые слова: альфа-2-макроглобулин; радиопротекторы; лучевая болезнь; терапия радиационных поражений; противолучевые средства

Для цитирования: Зорина В.Н., Евдокимова Е.А. Перспективы использования альфа-2-макроглобулина как противолучевого средства. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-316>

Финансирование: работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Зорина Вероника Николаевна nilimmun@yandex.ru

Статья поступила: 29.04.2025 **После доработки:** 16.07.2025 **Принята к публикации:** 29.08.2025 **Online first:** 17.10.2025

PROSPECTS FOR THE USE OF ALPHA-2-MACROGLOBULIN AS A RADIOPROTECTIVE AGENT

Veronika N. Zorina[✉], Elena A. Evdokimova

Golikov Research Center of Toxicology, St. Petersburg, Russia

Introduction. The diversity of clinical manifestations of radiation sickness creates significant difficulties in the development of a versatile means for the prevention and treatment of radiation injuries.

Objective. Assessment of the prospects for using alpha-2-macroglobulin ($\alpha 2$ M) as a radioprotective agent.

Discussion. The existing agents were established to be incapable of simultaneous implementation of multiple mechanisms of radioprotective action, rendering the development of complex formulations the primary research direction. However, the toxicity, side effects, and multidirectional nature of many radioprotectors hinders their combined application. Along with inhibiting proteinases, alpha-2-macroglobulin ($\alpha 2$ M) is involved in lipid metabolism and regulation of the antioxidant system. It influences enzyme activity, binds and transports numerous cytokines, affects the functions of immunocompetent cells, and controls the development of the inflammatory response and tissue remodeling processes. A number of published studies confirm $\alpha 2$ M to be a promising radioprotector and a key component of innate radioprotection.

Conclusions. Preparations based on human blood polyfunctional proteins can serve as a basis for the development of means for preventing and treating radiation injuries. The $\alpha 2$ M administration into the body reduces lethality, protects DNA from damage, lowers the oxidative stress level, mitigates the severity of leukopenia and thrombocytopenia, and reduces the number of necrosis foci. Further research into the radioprotective properties of this protein and the optimization of methods for its isolation from blood for industrial-scale production are required.

Keywords: alpha-2-macroglobulin; radioprotectors; radiation sickness; therapy of radiation injuries; radioprotective agents

For citation: Zorina V.N., Evdokimova E.A. Prospects for the use of alpha-2-macroglobulin as a radioprotective agent. *Extreme Medicine*. 2025. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-316>

Funding: the work was carried out without sponsorship.

Potential conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

✉ Veronika N. Zorina nilimmun@yandex.ru

Received: 29 Apr. 2025 **Revised:** 16 July 2025 **Accepted:** 29 Aug. 2025 **Online first:** 17 Oct. 2025

© В.Н. Зорина, Е.А. Евдокимова, 2025

ВВЕДЕНИЕ

Современный период развития мирового сообщества характеризуется глобализацией радиационной опасности, все чаще публично обсуждается применение тактического ядерного оружия. При этом, как правило, игнорируются отложенные эффекты лучевой болезни начиная с острой лейкемии, массово развивавшейся через 9–10 суток после бомбардировок Хиросимы и Нагасаки [1], до тератогенных эффектов, наблюдавшихся у мирных граждан, проживающих на сопредельных с загрязненными обедненным ураном территориях (Ирак, Сербия, Ливия, Сомали, Гаити и др.) в течение многих лет [2]. Необходимо учитывать, что все существующие на сегодняшний день технологии восстановления экосистем для обеспечения безопасности человека, включая методы биоревитализации и биоминерализации, имеют свои особенности и недостаточно эффективны [3]. Безусловно, трагедия Хиросимы и Нагасаки явилась для современников тяжелым уроком, стимулировав экспериментальное изучение особенностей лучевой болезни на лабораторных животных, разработку средств индивидуальной защиты и медицинских средств противорадиационной защиты. На сегодняшний день биологическое действие ионизирующего излучения рассматривается как совокупность изменений (молекулярных, биохимических, морфологических, физиологических и генетических), описаны и изучены многие детерминированные и стохастические (не зависящие от полученной дозы) эффекты [4]. В целом радиационная патология характеризуется многообразием клинических форм, и ныне не существует единой классификации радиационных поражений. Помимо длительности воздействия и дозы, большое значение для патогенеза имеют пути поступления радионуклидов в организм, особенности распределения, тропность к органам и тканям, способность индивидуального организма к адаптации и регенерации. С ростом поглощенной дозы последовательно поражаются костный мозг, кишечник, развиваются сосудисто-токсемическая, кардиоваскулярная и церебральная формы острой лучевой болезни, с соответствующим сокращением сроков летального исхода (курабельной считается доза до 10 Грей) [4]. Многообразие клинических проявлений лучевой болезни создает значительные сложности в разработке универсальных средств профилактики и лечения.

Цель работы — оценка перспектив использования альфа-2-макроглобулина как противолучевого средства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературы осуществлялся в электронных библиографических базах данных на русском (E-library, CyberLeninka) и английском (PubMed) языках и патентных источниках (ФИПС, EspaseNet). Поисковые запросы включали слова: альфа-2-макроглобулин, радиопротектор, радиопротекция, противолучевые средства (alpha-2-macroglobulin, radioprotector, radioprotection, anti-radiation). Глубина поиска по сочетанию ключевых слов «альфа-2-макроглобулин» и других не задавалась, глубина поиска по остальным ключевым словам составляла 10 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Существующие и разрабатываемые противолучевые средства

Лекарственные препараты, применяемые для профилактики и лечения радиационных поражений, не имеют единой классификации, но условно могут быть разделены на радиопротекторы, средства длительно-го повышения резистентности организма и средства профилактики поражений. При делении по сценариям воздействия различают радиопротекторы (оказывающие кратковременный эффект), радиомитигаторы (длительное воздействие, стимуляция репарации), радиомодификаторы (неспецифическое повышение резистентности организма), препараты, препятствующие инкорпорации и способствующие выведению радионуклидов из организма, средства подавления нежелательных реакций организма на облучение. Также условно медицинские средства подразделяются на профилактические (радиопротекторы, стимуляторы радиорезистентности организма), лечебно-профилактические (радиомитигаторы, средства купирования первичной реакции организма и средства профилактики от воздействия инкорпорированных нуклеотидов), средства терапии (терапия острого костномозгового синдрома, поражений кожи и слизистых оболочек). Помимо этого, существуют классификации на основе биологической активности средств и других критериев [4, 5].

Необходимо учитывать, что ни одна из гипотез радиозащитного действия фармакологических соединений не позволяет приблизиться к единому теоретическому обобщению механизма действия радиопротекторов, поскольку ни одно из рекомендованных и разрабатываемых средств не позволяет одновременно реализовать несколько механизмов противолучевого действия [6]. В качестве радиопротектора в России рекомендован индралин (Б-190) [4, 6], являющийся биогенным амином. Высокая защитная эффективность индралина связана преимущественно с вазоконстрикторской активностью, приводящей к региональному нарушению кровоснабжения, в том числе в радиочувствительных тканях. Высказано предположение, что Б-190 провоцирует развитие тканевой гипоксии за счет активации тканевого дыхания через $\alpha 1$ -адренорецепторы. Описано и радиомитигирующее действие: предполагается, что индралин опосредованно высвобождает серотонин из тканей костного мозга, а серотонин, в свою очередь, стимулирует пролиферацию гемопоэтических стволовых клеток. Однако радиомитигирующие свойства индралина, внося определенный вклад в повышение радиорезистентности, все же не сопоставимы с его радиозащитным эффектом [6]. Помимо Б-190, в качестве радиопротектора применяют и такой распространенный альфа-адреномиметик сосудосуживающего действия, как нафтизин. Рекомендованный как средство профилактики и купирования первичной лучевой реакции, ондансетрона гидрохлорида дигидрат (Латран®, гранисетрон) фактически является противорвотным препаратом [5, 6]. Энтеросорбенты и прочие средства профилактики поражений инкорпорированными радионуклидами, включая калия

йодид, калий-железо гексацианоферрат (Ферроцин®), кальций-тринатриевую соль диэтилентриаминопентануксусной кислоты (Пентацин), 2,3-димеркаптопропансульфонат (унитиол) [5, 6], защищают только отдельные органы и имеют ограничения по применению, причем многие разработанные в СССР энтеросорбенты ныне не выпускаются.

Разработка и тестирование новых средств радиационной защиты не стоят на месте. Часть созданных ранее противолучевых средств (цистамин, Мексамин®) уступили по переносимости и защитным свойствам современным радиопротекторам и ищут новое медицинское применение [6]. Побочные эффекты амифостина (WR-2721 — основной радиопротектор в США и в Западной Европе) пытаются уменьшить путем модификации действующего компонента: для снижения токсичности синтезирован новый полицистеиновый пептид с тремя тиоловыми группами, отличающийся сопоставимой с амифостином эффективностью и лучшим профилем безопасности [7].

Среди оригинальных инноваций можно упомянуть предложение применять для радиозащиты молекулярный водород (как антиоксидантное, противовоспалительное, антиапоптотическое средство и фактор, влияющий на экспрессию генов). Сообщалось о защитных эффектах в отношении когнитивных функций, иммунной системы, легких, сердца, органов пищеварения, кроветворных органов, семенников, кожи и хрящевых тканей при введении мелким лабораторным животным обогащенной H_2 воды. У пациентов, получавших лучевую терапию в лечебных целях, прием такой обогащенной воды уменьшал побочные эффекты, при этом не влиял на основной эффект лечения. При ингаляции H_2 в газообразном состоянии у больных в терминальной стадии рака наблюдалось улучшение функции кроветворения [8].

Из веществ растительного происхождения описан целастрол (триптерин), представляющий собой пентациклический тритерпеноид семейства хинонметидов, получаемый из корня китайских лекарственных растений (*Tripterygium wilfordii* или *Celastrus regelii*) и отличающийся, по мнению авторов исследования, способностью ингибировать пути NF- κ B, антиоксидантной активностью, способностью подавлять перекисное окисление липидов и окислительное повреждение ДНК, повышать выживаемость животных в эксперименте [9].

В качестве отдельного направления исследований описано введение в организм бактериальных штаммов для повышения выживаемости. В частности, опубликованы данные о том, что при введении в организм радиорезистентного варианта *St. Aureus* и последующего облучения животных на уровне ЛД_{100/30}, выживаемость увеличивалась на 77,7% [10]. Предполагается, что измененные штаммы активно синтезируют антиоксидантные факторы, оказывающие влияние на разные органы и системы, что в совокупности и обеспечивает повышение резистентности организма.

Поскольку создание оригинального низкомолекулярного химического соединения, отличающегося мультитаргетностью и различными видами биологической активности, представляет большую проблему, научные группы разработчиков давно уже взяли

на вооружение использование созданного природой: в качестве средств профилактики и ранней терапии радиационных поражений изучены цитокины, гормоны, витамины [5]. Более 10 лет тому назад Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (US FDA) одобрило ряд противолучевых средств (радиомитигаторов), включая 5-андро-стендиол (neumune), генистеин (BIO 300), протеин-киназу ON01210 (Ex-RAD), агонист 5-Toll-like рецепторов CBLB502 (entolimod), кортикостероид беклометазон (OrbeShield®), рекомбинантный человеческий интерлейкин-12 (HemaMax®) и рекомбинантный фактор роста G-CSF (Neupogen®) [5]. Аналог последнего из упомянутых средств (филграстим) также позиционируется как средство патогенетической терапии острой лучевой болезни [6], но фактически является генно-инженерным гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, стимулирующим лейкопоэз. Ныне не выпускаемый беталейкин, рекомендованный в качестве эффективного радиомитигатора, предназначенного для применения в ранние сроки после аварийного облучения [5, 6], является рекомбинантным аналогом провоспалительного интерлейкина-1 β человека. Вышеперечисленные природные соединения и их рекомбинантные аналоги, демонстрируя определенную радиопротекторную активность, прямо или косвенно (например, путем стимуляции воспалительной реакции, противодействующей процессам, развивающимся при лучевой болезни), защищая отдельные органы и системы от развития лучевой болезни, все же не обеспечивают комплексной защиты организма.

Основным направлением развития подходов к фармакологической коррекции первичной реакции на облучение, по мнению ряда специалистов-радиологов, является создание комплексных рецептур, компоненты которых способны эффективно воздействовать на различные органы и системы и, соответственно, на разные звенья патогенеза ранних расстройств [5]. Последствием такого подхода стало поразительное разнообразие средств профилактики и лечения отдельных проявлений лучевой болезни при сомнительной приемлемости результата их сочетанного применения. Пример такого разнообразия продемонстрирован китайскими авторами [11], проиллюстрировавшими все упоминаемые в научных изданиях средства радиопротекции (рис. 1). Среди перечисленных средств, помимо «классического» амифостина, есть и нестероидный противовоспалительный бензидамин для лечения мукозита ротовой полости, и глутамин для восстановления слизистых оболочек, и пентоксифиллин со статинами для уменьшения воспаления с профилактикой фиброза, и мелоксикам как антипролиферативное средство, и супероксиддисмутаза для защиты от повреждающего действия свободных радикалов, также упомянуты агонисты Toll-подобных рецепторов, низкомолекулярные нитроокисные соединения и сфингозин-1-фосфат. Из радиозащитных средств природного происхождения описаны растительные экстракты (флавоноиды и прочее), витамины (А, С, Е), микроэлементы (селен) и компоненты бактериальных лизатов (флагеллин). Отдельно перечислены цитокины (включая ряд провоспалительных цитокинов и факторов роста) и некоторые иммуномодуляторы (β -глюкан

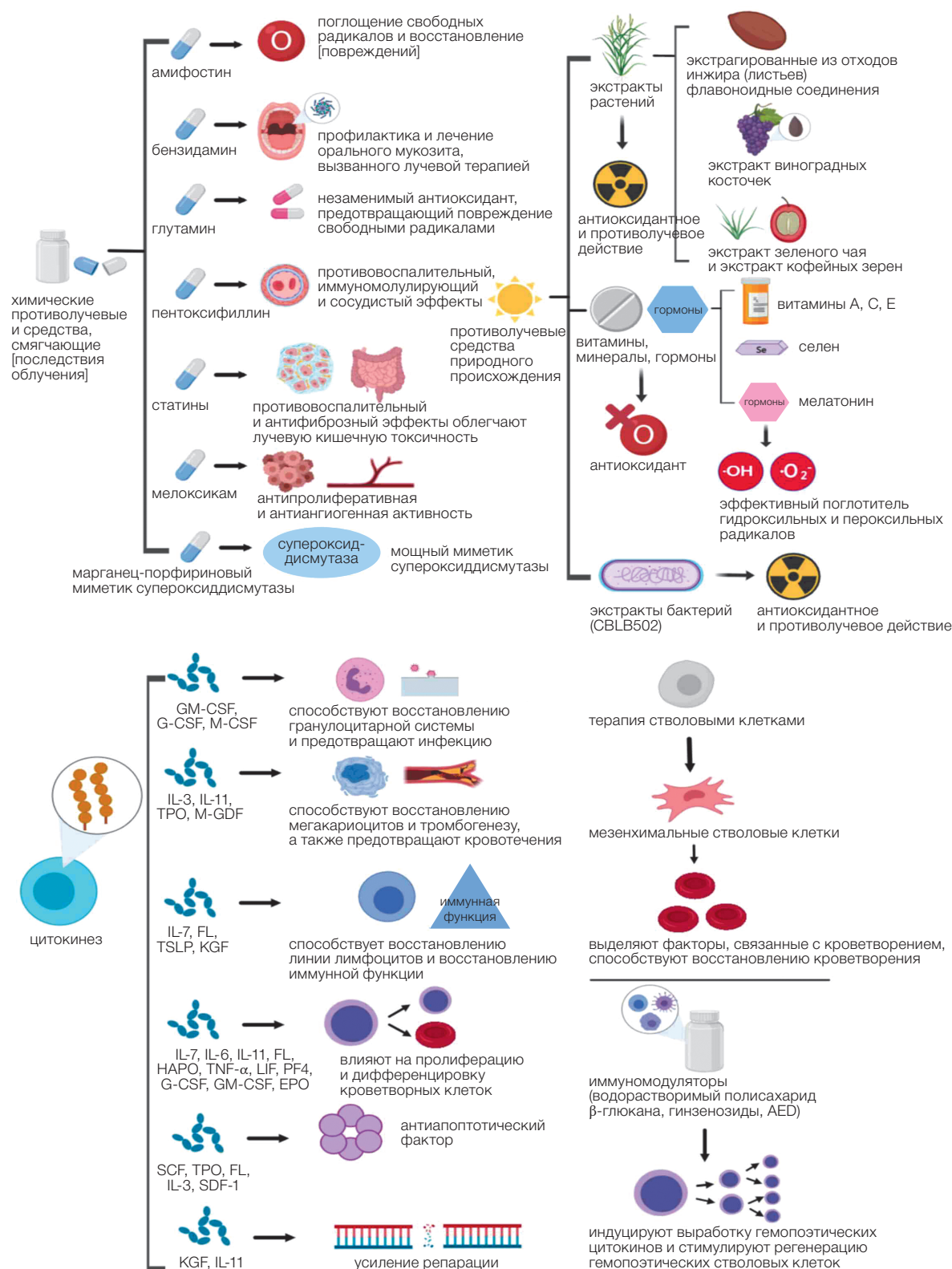


Рисунок подготовлен авторами по данным [11], лицензия CC BY

Рис. 1. Основные противолучевые средства: GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ); G-CSF — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ); M-CSF — макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ); IL — интерлейкин (ИЛ); TPO — тромбопоэтин (ТПО); M-GDF — мегакариоцитарный фактор роста и развития; FL (Flt-3 ligand) — лиганд Fms-подобной тирозинкиназы 3 (ФЛТ-3 лиганд); TSLP — тимический стромальный лимфопоэтин (ТСЛП); KGF — кератиноцитарный фактор роста (КФР); HAPo — гемангиопоэтин; LIF — фактор, ингибирующий лейкемию (ЛИФ); PF4 — тромбоцитарный фактор 4 (ТФ4); EPO — эритропоэтин (ЭПО); SCF — фактор стволовых клеток (ФСК); SDF-1 — стромальный фактор, производный от стромальных клеток-1 (SDF-1); MSC — мезенхимальная стволовая клетка (МСК); AED (5-androstenone) — 5-андростенон

и другие), упомянута терапия стволовыми клетками и генная терапия [11].

Совершенно очевидно, что применять подобную комплексную терапию веществами с разнонаправленным биологическим действием опасно для здоровья даже в случае прямой угрозы жизни человека, поскольку по совокупности побочных эффектов она вполне может превзойти последствия облучения. Это обосновывает необходимость поиска более универсальных медикаментозных способов защиты.

Свойства альфа-2-макроглобулина и перспективы его использования как средства профилактики и лечения радиационных поражений

Тенденция к использованию природных молекул со средней или большой молекулярной массой, позволяющих оказывать более разнообразное воздействие на организм по сравнению с низкомолекулярными химическими соединениями, очевидна, однако логического завершения она так и не нашла: высокомолекулярные компоненты препаратов крови, имеющие противолучевые свойства, в научной литературе ныне обсуждаются крайне редко.

Между тем уже более полумиллиарда лет существует семейство белков, оказывающих комплексное воздействие на органы и системы организма и обладающих в числе прочего выраженными противолучевыми свойствами. У человека основным представителем данного семейства является альфа-2-макроглобулин ($\alpha 2$ -МГ); его концентрация в сыворотке крови составляет 2–3 г/л. У человека к этому семейству также относят два белка, ассоциированных с беременностью: альфа-2-гликопротеин и протеин плазмы-А (их содержание в крови возрастает как при беременности, так и при эстроген-зависимых опухолях, но даже в этих случаях оно значительно уступает концентрации $\alpha 2$ -МГ). У грызунов к данному семейству дополнительно относят муриноглобулины. Ряд авторов также причисляют к суперсемейству С3 и С4 компоненты комплемента. Обладая значительной молекулярной массой (720 кДа), $\alpha 2$ -МГ способен осуществлять регуляторно-транспортные функции в межклеточной среде, поскольку биологически активные, но низкомолекулярные

соединения, как известно, очень медленно диффундируют при отсутствии тока жидкости. Данный гликопротеин имеет в своей структуре 4 субъединицы, каждая из которых содержит замаскированный тиоловый эфир, специфически связывающий широкий спектр протеиназ с частичным сохранением активности последних. Помимо этого, на субъединицах наличествует достаточно обширный гидрофобный участок, также являющийся сайтом связывания. Уникальным свойством $\alpha 2$ -МГ, помимо способности образовывать ковалентные и нековалентные взаимосвязи с самыми разнообразными соединениями, является способность менять конформацию и доступность сайтов связывания на своей поверхности; ряд функций запускается только после взаимодействия с протеиназами (пример структуры $\alpha 2$ -МГ по данным криоэлектронной микроскопии представлен на рисунке 2). Подобные особенности обуславливают вариативность свойств данного белка даже в части скорости его выведения из циркуляции: комплекс $\alpha 2$ -МГ с некоторыми цитокинами может длительно циркулировать в организме, в то время как после взаимодействия с протеиназой период полувыведения комплекса составляет не более 1,5 минут. В целом структура и функции $\alpha 2$ -МГ, включая вышеупомянутые, достаточно подробно описаны в научной литературе от восьмидесятых годов прошлого века по наши дни [12–17].

К числу свойств данного белка, прямо или косвенно задействованных в механизмах радиопротекции, можно отнести и тот факт, что субъединицы $\alpha 2$ -МГ связаны попарно двумя атомами цинка и могут взаимодействовать с различными металлами по конкурентному типу [18]. Данный белок способен осуществлять свои функции через рецепторы разных типов и экспрессируемые разными типами клеток, включая рецепторы эндоцитоза (семейство липопротеиновых рецепторов низкой плотности или так называемые LRP-рецепторы) и сигнальные рецепторы (в том числе GRP-78, относимый к белкам теплового шока). Ранее установлено, что $\alpha 2$ -МГ задействован в обмене липидов, ремоделировании тканей, регуляции функций ферментативной и антиоксидантной систем, контроле развития воспалительной реакции. Тот факт, что $\alpha 2$ -МГ связывает и транспортирует многие цитокины и его

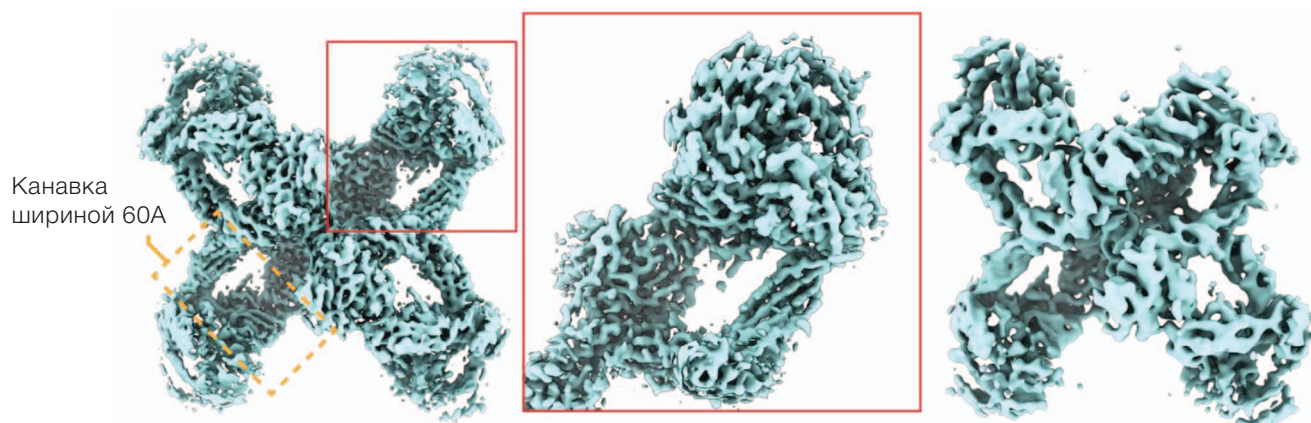


Рисунок подготовлен авторами по данным [17], лицензия CC BY

Рис. 2. Структура нативной и трансформированной после взаимодействия с протеиназой молекулы альфа-2-макроглобулина по данным криоэлектронной микроскопии

синтез регулируется цитокинами и факторами роста (ИЛ-6 стимулирует синтез, а TGF- β ингибирует), равно как и то обстоятельство, что α 2-МГ влияет на функции лейкоцитов (преимущественно нейтрофилов), лимфоцитов, макрофагов, активно задействован в воспалительных, аутоиммунных и пролиферативных процессах [12–16], сам по себе свидетельствует о том, что многие эффекты применяемых на сегодняшний день радиопротекторов реализуются при непосредственном участии данного белка. В числе прочего α 2-МГ может индуцировать активацию сигнальных путей NF- κ B [19], способен взаимодействовать с гистонами [20]. Тем не менее работ, посвященных противолучевым свойствам α 2-МГ, очень мало.

Первые из обнаруженных в научной литературе попыток использовать α 2-МГ в качестве противолучевого средства относятся еще к шестидесятым годам прошлого века: в 1967 г. было показано, что фракции альфа-макроглобулинов (19S), выделенные методом зонального ультрацентрифугирования из сыворотки крови крыс и мышей и вводимые как по отдельности, так и в смеси, увеличивают выживаемость мышей, облученных в дозе 750 рентген. Показано, что «мышинная» фракция α 2-МГ стимулирует гемопоэз: различия в активности кроветворения у облученных (400 рентген) мышей, получавших фракцию макроглобулинов, по сравнению с контролем в среднем составляли 3–5 раз в костном мозге и 9–10 раз в селезенке. При этом введение фракции изолированных белков с меньшей молекулярной массой не давало подобного эффекта [21], что подчеркивает важность использования именно нативных, не поврежденных при очистке препаратов высокомолекулярных белков. О способности α 2-МГ к радиозащите, в том числе в составе фракций или имеющего примеси IgA, сообщали и английские исследователи в 1974 г.: мышей облучали в сублетальной дозе 500 рад, затем вводили α 2-МГ или содержащую его фракцию белков через четыре часа после облучения всего тела, повторное введение осуществляли через 4 дня. В качестве «белка сравнения» использовали человеческий альбумин. Установлено, что введение α 2-МГ способствовало увеличению общего количества лейкоцитов. Поскольку нефизиологично высокая доза (20 мг), напротив, отличалась супрессивным эффектом, перспективной сочли дозу 5 мг. Было высказано предположение, что более раннее введение (менее 4 часов после воздействия радиации) будет отличаться большей эффективностью [22].

Попытки использовать α 2-МГ в качестве противолучевого средства предпринимались и в России. В частности, в 1995 г. был зарегистрирован патент на изобретение способа получения фракции плазмы крови, содержащей в своем составе α 2-МГ и предназначенной в числе прочего для лечения лучевых поражений [23]. Несмотря на достаточно примитивный и спорный способ получения (фактически фракция является смесью α 2-МГ и IgM), эффективность разработки продемонстрирована в клинических исследованиях с участием больных онкологическими заболеваниями, принимающих химио- и радиотерапию по показаниям. Получаемый «препарат» вводили внутримышечно многократно. У пациентов, дополнительно получавших

«препарат» на фоне лечения, уменьшалась частота лейкопении и тромбоцитопении, улучшалось общее самочувствие, уменьшалось количество воспалительных инфильтратов, в отдельных случаях наблюдалась регрессия метастазов [23].

Сербские ученые опубликовали серию работ по радиопротективным свойствам α 2-МГ в 2003, 2009 и 2011 гг. Первые эксперименты проводили на крысах, которых облучали в дозе 6,7 Гр. В качестве препарата сравнения использовался амифостин. Метод очистки α 2-МГ включал хроматографию на DEAE-целлюлозе и гель-фильтрацию. Продемонстрировано, что профилактическое ведение α 2-МГ давало 100% защиты от летального исхода при облучении в указанной дозе, как и амифостин; сохранению общего количества лейкоцитов и тромбоцитов в данном эксперименте лучше всего способствовала смесь из амифостина и α 2-МГ [24]. В другом исследовании эта же группа авторов вводила α 2-МГ в физиологическом солевом растворе в дозе 4,5 мг на крысу весом 200–250 г через 30 минут после облучения на уровне 6,7 Гр. В группе без терапии через 4 недели наблюдения погибло около 50% животных, в группах, получавших амифостин или α 2-МГ, все животные выжили, зарегистрирована прибавка в весе. У облученных животных без введения средств уменьшался относительный вес печени, рассчитываемый из отношения абсолютной массы органа к массе животного, при введении α 2-МГ и амифостина относительный вес, напротив, увеличивался, достигая пика различий через 14 дней. При изучении морфологических изменений в тканях печени облученных животных введение α 2-МГ и амифостина способствовало минимизации поражения и отсутствию очагов некроза [25].

Экспериментально установлено, что α 2-МГ и амифостин значительно снижали количество повреждений ДНК у облученных животных (хотя и не нормализовали полностью данный показатель), также выявлено сопоставимое по направленности и выраженности влияние амифостина и α 2-МГ на активность супероксиддисмутазы, экспрессию универсального фактора транскрипции (NF- κ B) и изменения концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови крыс при облучении. На основании полученных результатов авторы исследований сделали вывод, что радиозащитная эффективность α 2-МГ является результатом сочетания нескольких механизмов действия, каждый из которых эффективен сам по себе. Возможно, ряд защитных эффектов амифостина обусловлен его способностью стимулировать синтез α 2-МГ. Таким образом, α 2-МГ является центральным эффектором естественной радиозащиты, по крайней мере, у крыс [26, 27]. Эти данные представляют особый интерес в связи с тем, что амифостин токсичен, а ряд его радиозащитных эффектов опосредован активностью нетоксичного белка (α 2-МГ), синтез которого он стимулирует.

Китайские исследователи Y. Liu и соавт. в 2018 г. в экспериментах на культурах клеток продемонстрировали, что α 2-МГ благотворно влиял на дифференцировку и пролиферацию облученных клеток костной ткани, уменьшал аутофагию, снижал уровень окислительного стресса и активность апоптоза, проявляя выраженное радиозащитное действие [28]. Другие

китайские исследователи, С. Huangfu и соавт., в 2022 г. опубликовали данные, подтверждающие восстановление функций и поддержание жизнеспособности фибробластов, подвергшихся облучению, а также снижение уровня окислительного стресса под воздействием $\alpha 2$ -МГ. Повреждение митохондрий, вызванное облучением, было уменьшено с помощью $\alpha 2$ -МГ, предположительно за счет ингибирования потери потенциала митохондриальной мембраной, экспрессии кальция и TRPM2 [29].

Неоднократно подтверждена значимость $\alpha 2$ -МГ и его рецептора LRP1 (CD91) в прогрессии злокачественных новообразований; предполагается, что восстановление гомеостаза $\alpha 2$ -МГ в опухоли до уровня, характерного для здоровых тканей, может подавлять способность опухоли уклоняться от иммунного надзора и способствовать гибели раковых клеток [30]. Поскольку уровень $\alpha 2$ -МГ и активность экспрессии LRP-рецепторов напрямую взаимосвязаны с активностью роста целого ряда злокачественных опухолей и старения организма, со снижением резистентности к внешним воздействиям в целом, очевидно, что и ряд тератогенных эффектов, наблюдаемых при радиационных поражениях, также может регулироваться путем воздействия на содержание данного белка в организме.

Обращает на себя внимание, что в открытой печати практически отсутствуют публикации ученых Западной Европы и Северной Америки, посвященные изучению противолучевых свойств $\alpha 2$ -МГ. Нами найдена только одна работа, в которой американские исследователи продемонстрировали, что люди с высокими уровнями $\alpha 2$ -МГ в крови легче переносят облучение, назначаемое в терапевтических целях [31].

Из обзоров научной литературы, обобщающих информацию о радиозащитных свойствах $\alpha 2$ -МГ, обнаружен обзор специалистов из Китая, предпринявших попытку описать возможные механизмы его действия, включая способность стимулировать активность антиоксидантных ферментов, профилактику развития фиброзов, способность поддерживать гомеостаз и гомодинамическое равновесие, улучшать процессы репарации ДНК и восстановления клеток [32].

Необходимо отметить, что одной из возможных причин отсутствия большого количества работ, посвященных научным исследованиям радиозащитных свойств $\alpha 2$ -МГ, является ряд сложностей в выделении из крови высокоочищенных препаратов $\alpha 2$ -МГ с сохраненной структурой и активностью.

Поскольку агрессивные растворители (например, ацетонитрил), а также буферы для элюции с кислым pH разрушают структуру белка, методы хроматографии с использованием ВЭЖХ малоприменимы, хотя и имеют ограниченное использование для научных целей, как и попытки получить рекомбинантные белки, позволяющие очищать $\alpha 2$ -МГ методом аффинной хроматографии [33]. Наиболее приемлемыми являются щадящие методы многоэтапной препаративной хроматографии низкого давления.

Значительный вклад в изучение и разработку методов препаративного выделения $\alpha 2$ -МГ внесли датские специалисты: в период с 1970 по 1990 г. были опубликованы результаты целого ряда исследований, посвященных изучению данного белка и других представителей семейства, включая описание структуры, механизмов взаимодействия с рецепторами и лигандами [34–36]. Основным предложенным методом выделения $\alpha 2$ -МГ из крови являлось удаление плазминогена путем осаждения полиэтиленгликолем, цинк-хелатная хроматография, затем гель-фильтрация и концентрирование методом ультрафильтрации [37]. Изучением $\alpha 2$ -МГ и его рецепторов, предполагающим получение препаратов нативного $\alpha 2$ -МГ в приемлемых количествах, также занимались ученые из США [20], Германии [13], Аргентины [19] и России [38–40]. Зарегистрирован патент на изобретение, описывающий два этапа цинк-хелатной хроматографии, применяемой для выделения данного белка из крови [41]. Опубликован методический подход к получению препаратов $\alpha 2$ -МГ, включающий удаление плазминогена на лизин-сефарозе, осаждение полиэтиленгликолем, хроматографию на анионообменнике, цинк-хелатную хроматографию и гель-фильтрацию [42]. Некоторыми авторами предпринимались попытки по упрощению методов получения и объединения их с общими подходами к переработке крови, а также попытки сделать более безопасными, что уже является большим шагом вперед [43, 44], однако описанный ими способ получения $\alpha 2$ -МГ из так называемой IV фракции Кона нельзя назвать идеальным с точки зрения качества получаемого белка.

В любом случае методические подходы к получению препаратов нативного $\alpha 2$ -МГ требуют адаптации под нужды промышленного производства препаратов крови. Однако не обнаружено публикаций, посвященных прикладным научным исследованиям по глубокой переработке сыворотки и плазмы крови, позволяющим получать подобные препараты крови, помимо «стандартного» перечня, рекомендованного к практическому применению в клинической практике: альбумин, протеиновая фракция (тот же альбумин с примесями), ряд белков, влияющих на свертываемость крови (фибриноген, тромбин, антигемофильный глобулин, фибринолизин, компоненты криопреципитата), отдельные классы иммуноглобулинов¹.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Альфа-2-макроглобулин является перспективным противолучевым средством и основным компонентом врожденной радиорезистентности. Введение данного белка в организм снижает летальность и уровень окислительного стресса, защищает ДНК от повреждения, уменьшает выраженность лейкопении и тромбоцитопении, количество очагов некроза. Требуется дополнительное исследование радиозащитных свойств данного белка и оптимизация методов выделения из крови под производственные нужды.

¹ Белобородов ВА, Кельчевская ЕА. Переливание крови и ее компонентов: Учебное пособие. ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. Иркутск: ИГМУ; 2020.

Литература / References

1. Супотницкий МВ. Ядерная война так, как она выглядит. *Вестник войск ПХБ защиты*. 2023;7(3):205–36. Supotnitskiy MV. Nuclear war as it looks. *Journal of NBC Protection Corps*. 2023;7(3):205–36 (In Russ.). <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2023-7-3-205-235>
2. Indjić DR. Remediation of the areas contaminated by depleted uranium ammunition. *Military Technical Courier*. 2021;69(1):230–52. EDN: [HFRRZX](https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2021.106773)
3. Cheng C, Chen L, Guo K, Xie J, Shu Y, He S, et al. Progress of uranium-contaminated soil bioremediation technology. *Journal of Environmental Radioactivity*. 2022;241:106773. <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2021.106773>
4. Гладких ВД, Баландин НВ, Башарин ВА, Беловолов АЮ, Гребенюк АН, Дружков АВ и др. *Состояние и перспективы развития средств профилактики и лечения радиационных поражений*. Ред. Гладких ВД. М.: Комментарий; 2017. Gladkikh VD, Balandin NV, Basharin VA, Belovolov AYU, Grebenyuk AN, Druzhkov AV, et al. *Status and prospects of development of means of prevention and treatment of radiation injuries*. Ed. of Gladkikh VD. Moscow: Commentary; 2017 (In Russ.).
5. Гребенюк АН, Гладких ВД. Современное состояние и перспективы разработки лекарственных средств для профилактики и ранней терапии радиационных поражений. *Радиационная Биология. Радиоэкология*. 2019;59(2):132–49. Grebenyuk AN, Gladkikh VD. Modern Condition and prospects of medicines for prevention and early treatment of radiation injuries. *Radiation Biology. Radioecology*. 2019;59(2):132–49 (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0869803119020085>
6. Васин МВ. Препарат Б-190 (индралин) в свете истории формирования представлений о механизме действия радиопротекторов. *Радиационная Биология. Радиоэкология*. 2020;60(4):378–95. Vasin MV. B-190 (indralin) in the light of history of formation of ideas of the mechanism of action of radioprotectors. *Radiation Biology. Radioecology* 2020;60(4):378–95 (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0869803120040128>
7. Zhang J, Li K, Zhang Q, Zhu Z, Huang G, Tian H. Polycysteine as a new type of radio-protector ameliorated tissue injury through inhibiting ferroptosis in mice. *Cell Death and Disease*. 2021;12(2):195. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03479-0>
8. Hirano S, Ichikawa Y, Sato B, Yamamoto H, Takefuji Y, Satoh F. Molecular hydrogen as a potential clinically applicable radioprotective agent. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(9):4566. <https://doi.org/10.3390/ijms22094566>
9. Wang H, Ahn KS, Alharbi SA, Shair OH, Arfuso F, Sethi G, et al. Celastrol alleviates gamma irradiation-induced damage by modulating diverse inflammatory mediators. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(3):1084. <https://doi.org/10.3390/ijms21031084>
10. Гайнутдинов ТР, Рыжкин СА, Шавалиев РФ, Вагин КН, Курбангалеев ЯМ, Калимуллин ФХ и др. Оценка противорадиационной эффективности лечебного средства на основе *Staphylococcus aureus*. *Медицина Экстремальных Ситуаций*. 2024;6(2):67–75. Gaynutdinov TR, Ryzhkin SA, Shavaliyev RF, Vagin KN, Kurbangaleev YM, Kalimullin FH, et al. Evaluation of anti-radiation efficacy of the *Staphylococcus aureus*-derived therapeutic agent. *Extreme Medicine*. 2024;6(2):63–75 (In Russ.). <https://doi.org/10.47183/mes.2024.023>
11. Liu L, Liang Z, Ma S, Li L, Liu X. Radioprotective countermeasures for radiation injury (Review). *Molecular Medicine Reports*. 2023;27(3):66.
12. Petersen CM. Alpha 2-macroglobulin and pregnancy zone protein. Serum level, alpha 2-macroglobuline receptors, cellular synthesis and aspects of function relation to immunology. *Danish Medical Bulletin*. 1993;40:409–46.
13. Birkenmeier G. Targetting the proteinase inhibitor and immune modulatory function of human alpha 2-macroglobulin. *Mod. Asp. Immunobiol*. 2001;2:32–6.
14. Зорин НА, Зорина ВН. Сигнальная система макроглобулинов. Обзор литературы. *Биомедицинская химия*. 2012;58(4):400–10. Zorin NA, Zorina VN. Macroglobulin signaling system. *Biomedical Chemistry*. 2012;58(4):400–10 (In Russ.).
15. Зорина ВН, Зорин НА. Эволюция и механизмы реализации регуляторной системы белков семейства макроглобулинов. *Успехи Современной Биологии*. 2013;133(3):284–91. Zorina VN, Zorin NA. Evolution and mechanisms for implementing functions of the regulatory system of proteins belonging to the macroglobulin family. *Advances in Current Biology*. 2013;133(3):284–91 (In Russ.). EDN: [QYZWJN](https://doi.org/10.1016/j.jmb.2021.167413)
16. Vandooren J, Itoh Y. Alpha-2-Macroglobulin in inflammation, immunity and infections. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:803244. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.803244>
17. Arimura Y, Funabiki H. Structural mechanics of the Alpha-2-Macroglobulin transformation. *Journal of Molecular Biology*. 2022;434(5):167413. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2021.167413>
18. Зорина ВН, Евдокимова ЕА, Рейнюк ВЛ. Изучение возможности взаимодействия различных металлов с альфа-2-макроглобулином и другими белками крови человека *in vitro*. *Медицина Экстремальных Ситуаций*. 2023;25(2):105–11. Zorina VN, Evdokimova EA, Rejniuk VL. Assessing the possibility of interactions of various metals with alpha-2-macroglobulin and other human blood proteins *in vitro*. *Extreme Medicine*. 2023;25(2):105–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.47183/mes.2023.011>
19. Cáceres LC, Bonacci GR, Sánchez MC, Chiabrando GA. Activated α(2) macroglobulin induces matrix metalloproteinase 9 expression by low-density lipoprotein receptor-related protein 1 through MAPK-ERK1/2 and NF-κB activation in macrophage-derived cell lines. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2010;111(3):607–17. <https://doi.org/10.1002/jcb.22737>
20. Chu CT, Howard GC, Misra UK, Pizzo SV. Alpha 2-macroglobulin: a sensor for proteolysis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1994;737:291–307. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1994.tb44319.x>
21. Hanna MG, Nettesheim P, Fisher WD, Peters LC, Francis MW. Serum alpha globulin fraction: survival-and-recovery effect in irradiated mice. *Science*. 1967;157(3795):1458–61.
22. Tunstall AM, James K. The effect of human alpha 2-macroglobulin on the restoration of humoral responsiveness in x-irradiated mice. *Clinical and Experimental Immunology*. 1975;21(1):173–80.
23. Терещенко ИП, Мурашова НС, Шальнова ГА. *Способ получения вещества для лечения опухолей, лучевых поражений и токсикоинфекционных состояний*. Патент Российской Федерации № 2042953; 1995 Tereshchenko IP, Murashova NS, Shalnova GA. *Method for obtaining a substance for the treatment of tumors, radiation injuries and toxic infectious conditions*. Patent of the Russian Federation No. 2042953; 1995 (In Russ.). EDN: [CJUSLD](https://doi.org/10.1269/jrr.44.59)
24. Sevaljević L, Dobrić S, Bogoević D, Petrović M, Koricanac G, Vulović M, Kanazir D, Ribarac-Stepić N. The radioprotective activities of turpentine-induced inflammation and alpha2-macroglobulin: the effect of dexamethasone on the radioprotective efficacy of the inflammation. *Journal of Radiation Research*. 2003;44(1):59–67. <https://doi.org/10.1269/jrr.44.59>

25. Mihailović M, Milosević V, Grigorov I, Poznanović G, Ivanović-Matić S, Grdović N, et al. The radioprotective effect of alpha2-macroglobulin: a morphological study of rat liver. *Medical Science Monitor*. 2009;15(7):BR188–93.
26. Mihailović M, Dobrić S, Poznanović G, Petrović M, Uskoković A, Arambasić J, et al. The acute-phase protein alpha2-macroglobulin plays an important role in radioprotection in the rat. *Shock*. 2009;31(6):607–14. <https://doi.org/10.1097/shk.0b013e31818bb625>
27. Bogojević D, Poznanović G, Grdović N, Grigorov I, Vidaković M, Dinić S, et al. Administration of rat acute-phase protein alpha(2)-macroglobulin before total-body irradiation initiates cytoprotective mechanisms in the liver. *Radiation and Environmental Biophysics*. 2011;50(1):167–79. <https://doi.org/10.1007/s00411-010-0331-z>
28. Liu Y, Cao W, Kong X, Li J, Chen X, Ge Y, et al. Protective effects of alpha-2-macroglobulin on human bone marrow mesenchymal stem cells in radiation injury. *Molecular Medicine Reports*. 2018;18(5):4219–28. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9449>
29. Huangfu C, Tang N, Yang X, Gong Z, Li J, Jia J, et al. Improvement of irradiation-induced fibroblast damage by alpha2-macroglobulin through alleviating mitochondrial dysfunction. *Pharmaceutical Biology*. 2022;60(1):1365–73. <https://doi.org/10.1080/13880209.2022.2096077>
30. Olbromski M, Mrozowska M, Piotrowska A, Kmiecik A, Smolarz B, Romanowicz H, et al. Prognostic significance of alpha-2-macroglobulin and low-density lipoprotein receptor-related protein-1 in various cancers. *American Journal of Cancer Research*. 2024;14(6):3036–58. <https://doi.org/10.62347/VUJV9180>
31. von Reibnitz D, Yorke ED, Oh JH, Apte AP, Yang J, Pham H, et al. Predictive modeling of thoracic radiotherapy toxicity and the potential role of serum alpha-2-macroglobulin. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:1395. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01395>
32. Chen X, Kong X, Zhang Z, Chen W, Chen J, Li H, et al. Alpha-2-macroglobulin as a radioprotective agent: a review. *Clinical Journal of Cancer Research*. 2014;26(5):611–21. <https://doi.org/10.3978/j.issn.1000-9604.2014.09.04>
33. Гупалова ТВ, Бормотова ЕА. Использование рекомбинантного белка, связывающего альбумин и иммуноглобулин G для целей протеомики. Патент Российской Федерации № 2758604; 2021. Gupalova TV, Bormotova EA. Use of a recombinant protein that binds albumin and immunoglobulin G for proteomics purposes. Patent of the Russian Federation No. 2758604; 2021 (In Russ.). EDN: [0INWVX](https://www.edn.ru/0INWVX)
34. Sottrup-Jensen L. Alpha-macroglobulins: structure, shape, and mechanism of proteinase complex formation. *The Journal of Biological Chemistry*. 1989;264(20):11539–42.
35. Sottrup-Jensen L, Stepanik TM, Kristensen T, Wierzbicki DM, Jones CM, Lønblad PB, et al. Primary structure of human alpha 2-macroglobulin. V. The complete structure. *The Journal of Biological Chemistry*. 1984;259(13):8318–27.
36. Kristensen T, Moestrup SK, Gliemann J, Bendtsen L, Sand O, Sottrup-Jensen L. Evidence that the newly cloned low-density-lipoprotein receptor related protein (LRP) is the alpha 2-macroglobulin receptor. *FEBS Letters*. 1990;276(1–2):151–5. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(90\)80530-v](https://doi.org/10.1016/0014-5793(90)80530-v)
37. Sottrup-Jensen L, Petersen TE, Magnusson S. A thiol-ester in alpha 2-macroglobulin cleaved during proteinase complex formation. *FEBS Letters*. 1980;121(2):275–9. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(80\)80361-9](https://doi.org/10.1016/0014-5793(80)80361-9)
38. Зорин НА, Жабин СГ, Чирикова ТС. Изменение а2-макроглобулинов в процессе эволюции. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 1990;26(3):289. Zorin NA, Zhabin SG, Chirikova TS. Changes in a2-macroglobulins during evolution. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 1990;26(3):289 (In Russ.).
39. Зорин НА, Жабин СГ, Белогорлова ТИ, Архипова СВ. Сравнительное изучение альфа-2-макроглобулина и ассоциированных с беременностью альфа2-гликопротеина и протеина А как возможных аналогов. *Вопросы Медицинской Химии*. 1991;37:48–50. Zorin NA, Zhabin SG, Belogorlova TI, Arkhipova SV. Possible similarity between α2-macroglobulin and pregnancy-dependent α2-glycoprotein and protein A: comparative study. *Problems of Medical Chemistry*. 1991;37:48–50 (In Russ.).
40. Дорофейков ВВ, Фрейдлин ТС, Щербак ИГ. Альфа-2-макроглобулин как главный цитокин-связывающий белок плазмы крови. *Медицинская Иммунология*. 1999;1(5):5–12. Doropheikov VV, Freidlin TS, Shcherbak IG. Human alpha-2-macroglobulin as a main cytokine-binding plasma protein. *Medical Immunology*. 1999;1(5):5–12 (In Russ.).
41. Зорин НА, Жабин СГ. Способ выделения альфа-макроглобулина и альфа-гликопротеина, ассоциированного с беременностью, из плазмы крови. Патент Российской Федерации № RU 2000809; 1993. Zorin NA, Zhabin SG. Method for isolation of alpha-macroglobulin and alpha-glycoprotein associated with pregnancy from blood plasma. Patent of the Russian Federation No. RU 2000809; 1993 (In Russ.). EDN: [CTLDGH](https://www.edn.ru/CTLDGH)
42. Зорин НА, Зорина РМ, Зорина ВН. Получение препаратов а-макроглобулина с заданными свойствами. *Гематология и Трансфузиология*. 2000;5:20–1. Zorin NA, Zorina RM, Zorina VN. Production of alpha-2-macroglobulin preparations with desired properties. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2000;5:20–1 (In Russ.).
43. Huangfu C, Ma Y, Lv M, Jia J, Zhao X, Zhang J. Purification of alpha2-macroglobulin from Cohn Fraction IV by immobilized metal affinity chromatography: A promising method for the better utilization of plasma. *Journal of Chromatography B*. 2016;1025:68–75. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.05.013>
44. Huangfu C, Zhao X, Lv M, Jia J, Zhu F, Wang R, et al. Inactivation of viruses during a new manufacturing process of alpha2-macroglobulin from Cohn Fraction IV by dry-heat treatment. *Transfusion*. 2016;56(9):2274–7. <https://doi.org/10.1111/trf.13714>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.Н. Зорина — концептуализация, администрирование данных, поиск источников литературы, написание, оформление текста и его редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; Е.А. Евдокимова — обобщение патентной информации, сбор и анализ данных, поиск источников литературы, создание рукописи и ее редактирование.

ОБ АВТОРАХ

Зорина Вероника Николаевна, д-р биол. наук
<https://orcid.org/0000-0001-9183-7663>
niliimmun@yandex.ru

Евдокимова Елена Алексеевна
<https://orcid.org/0000-0002-5415-6460>
niao@toxicology.ru