

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ РАДИАЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ

Власенко Т.Н., Назаров В.Б., Гребенюк А.Н.*

Научно-производственный центр «Фармзащита» ФМБА России

* Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

141400 г. Химки Московской области, Вашутинское шоссе, д. 11, тел.: +7 (495) 571 20 11

e-mail: vlasenko_t_n@mail.ru

Резюме. В обзоре рассмотрены современные подходы к фармакологической профилактике радиационных поражений, возникающих при внешнем облучении. Показано, что в качестве радиопротекторов могут использоваться синтетические химические соединения, биологически активные вещества, подобные эндогенным регуляторам гомеостаза организма, препараты микробного, животного и растительного происхождения.

Ключевые слова: облучение, радиационные поражения, профилактика, радиопротекторы, фармакологические препараты.

MODERN APPROACHES TO PHARMACOLOGICAL PROPHYLAXIS OF RADIATION INJURES

Vlasenko T.N., Nazarov V.B., Grebenyuk A.N.*

Research and Production Center «Pharmzaschita» of Federal Medical and Biological Agency

* Medical Military Academy

141400 Khimki Moscow region, Vashutinskoe shosse, 11, tel.: +7 (495) 571 20 11

e-mail: vlasenko_t_n@mail.ru

Resume. In the review modern approaches to pharmacological prophylaxis of radiation injures from external irradiation are considered. It is shown, that as radioprotectors synthetic chemicals, biologically active substances similar endogenous regulators of a homeostasis, preparations from microorganisms, animals and plants can be used.

Key words: irradiation, radiation injures, prophylaxis, radioprotector, pharmacological preparation

Проблема противорадиационной защиты в последние годы приобретает все большую актуальность в связи с расширением сфер использования источников ионизирующих излучений в различных областях жизнедеятельности человека. Особую значимость мероприятия противорадиационной защиты приобретают при возникновении аварийных ситуаций на объектах атомной энергетики, в случае применения ядерного оружия в войнах и военных конфликтах, при использовании радиоактивных веществ в террористических или диверсионных целях. Для защиты от радиации применяют технические и инженерные решения (защита временем, расстоянием, экранированием), а также фармакологические средства (медицинская противорадиационная защита).

Существующая система медицинской противорадиационной защиты основана на проведении комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленных на сохранение жизни и здоровья людей, подвергшихся воздействию ионизирующих излучений [8]. Предотвращение неблагоприятных последствий облучения в опасных для человека дозах достигается путем применения профилактических противолучевых средств: радиопротекторов, средств длительного поддержания повышенной радиорезистентности организма, средств профилактики первичной реакции на облучение, средств профилактики внутреннего облучения, средств профилактики наружного радиоактивного заражения (средства санитарной обработки) [5, 6]. В условиях острого облучения с высокой мощностью дозы наибольшее практическое значение для целей противорадиационной защиты имеют радиопротекторы.

К числу радиопротекторов относятся препараты или рецептуры, которые при профилактическом применении способны оказывать защитное действие, проявляющееся в сохранении жизни облученного организма или ослаблении степени тяжести лучевого поражения с пролонгацией состояния дееспособности и сроков жизни [6]. В отличие от других радиозащитных средств, противолучевой эффект для радиопротекторов среди прочих фармакологических свойств является основным. Радиопротекторы эффективны исключительно в условиях профилактического применения, действие их развивается в первые минуты или часы после введения, сохраняется на протяжении относительно небольших сроков (в течение 1-6 ч) и проявляется, как правило, в условиях импульсного или однократного кратковременного радиационного воздействия. Действие радиопротекторов направлено, прежде всего, на защиту костного мозга и других

гемопозитических тканей, поэтому препараты этой группы целесообразно применять для профилактики поражений, вызываемых облучением в «костномозговом» диапазоне доз: от 1 до 10 Гр.

На территории Российской Федерации для медицинской противорадиационной защиты применяют два препарата: цистамин и препарат Б-190 (или индралин).

Цистамин принимают в дозе 1,2 г (6 таблеток по 0,2 г), запивая водой, не разжёвывая, за 30-60 мин до воздействия ионизирующих излучений. В течение первых суток при новой угрозе облучения возможен повторный приём препарата в дозе 1,2 г через 4-6 ч после первого применения [5].

Индралин относится к радиопротекторам экстренного действия. Зарегистрирован на территории Российской Федерации под торговым названием «Препарат Б-190». Препарат назначается внутрь в дозе 0,45 г (3 таблетки по 0,15 г) за 10-15 мин до предполагаемого облучения. Продолжительность его действия составляет около 1 ч, допускается повторный прием препарата через 1 ч после первого применения. К положительным чертам этого препарата относятся его малая токсичность, большая терапевтическая широта, возможность совместного применения с серусодержащими радиопротекторами без снижения радиозащитной эффективности [6].

В США и странах Западной Европы основным радиопротектором является препарат амифостин (WR-2721, этиол). Высокий радиозащитный эффект амифостина наблюдается при профилактическом применении препарата за 10-20 мин до тотального γ -облучения в костномозговом диапазоне доз [34].

Однако существующие радиопротекторы не всегда отвечают требованиям по эффективности и переносимости. В связи с этим, как у нас в стране, так и за рубежом, продолжается изыскание новых радиопротекторов из различных классов химических соединений, весьма интенсивному первичному отбору (или скринингу) подвергаются десятки тысяч соединений как природного, так и синтетического происхождения.

Наибольшее количество работ посвящено оценке радиозащитного действия новых химических веществ, синтезированных в последние годы.

Так, при изучении радиозащитного действия соединения из ряда флуорена с шифром ЛИ-8 выявлено повышение устойчивости облученных животных к действию рентгеновского и гамма-облучения и увеличение средней продолжительности их жизни [23]. Проведенные на мышах С57В1 исследования доказывают, что данное соединение в

дозе 0,5 ЛД₁₆ по сравнению с контролем (облучением) увеличивает среднюю продолжительность жизни животных в 5 раз, а в сравнении с цистамина дигидрохлоридом – в 1,67 раза. При применении этого флуорена в дозе 1/8 ЛД₁₆ средняя продолжительность жизни животных по сравнению с контролем увеличилась в 6,8 раза, а по сравнению с цистамином – в 2,29 раза. При этом, ЛД₅₀ у соединения ЛИ-8 был выше, чем у цистамина дигидрохлорида в 10 раз [23].

Экспериментально установлено, что диэтилсульфоксиды, являясь малотоксичными соединениями, защищают при внутрибрюшинном введении за 20 мин или за 1 ч до общего однократного γ -облучения 30% облучённых животных [17]. Длинноцепочечные функционально замещённые сульфоксиды оказались малоактивны при летальных дозах облучения. Несимметричные метил(алкил)сульфоксиды, содержащие в алкильной группе amino-, ациламино-, гидрокси-, метилтио- и метилсульфенильные заместители также были нетоксичны и при том же способе применения защищали 30% подопытных мышей. Диэфиры, динатриевые соли и соли сульфидатов с алифатическими аминами, обладая средней токсичностью, показали слабое противолучевое действие (10–20%). Соединения бис-ФЭА-соль-окисульфенилпропионовой кислоты, хоть и являлись токсичным (LD₅₀ составляет 50 мг/кг), но защищали 53% облучённых животных. Вновь синтезированные аренсульфинаты по сравнению с алкансульфинатами были менее токсичны, но по радиозащитной эффективности уступали алкансульфинатам [17].

В исследованиях С.М. Елисеевой (2006) обосновала возможность применения нового радиопротектора сульфотозифан для профилактики радиационных поражений животных. Выявлено, что подкожное применение препарата за 2–4 сут до облучения в абсолютно-смертельных дозах защищает 80–100% пораженных животных. Проведены комплексные исследования по изучению токсикологических свойств сульфотозифана: изучены его острая токсичность, кумулятивные свойства, а также эмбриотоксичность и тератогенность [11].

Значительное число исследований связано с изучением радиозащитной эффективности биологически активных соединений, полученных из эндогенных регуляторов гомеостаза организма: белков, нуклеиновых кислот, витаминов и пр.

В частности, проведена оценка радиопротекторной активности комплексных соединений Mn(II), Co(II), Zn(II) и Fe(III) с этиловыми эфирами N-никотиноил аминокислот по показателям выживаемости облученных животных [3]. Изучаемые

соединения в дозе 20 мг/кг вводили за 1 ч до облучения животных в дозе СД_{100/30} (7 Гр). Наиболее выраженные эффекты были получены на фоне действия комплексов Fe(III) с этиловым эфиром никотиноил-триптофана (по степени снижения частоты хромосомных aberrаций), Co(III) с этиловым эфиром никотиноил-тирозина и Fe(III) с этиловым эфиром никотиноил-триптофана (по степени снижения пролиферативной активности), комплексов Mn(II), Co(II), Fe(III) с этиловым эфиром никотиноил-триптофана и Co(II) с этиловым эфиром никотиноил-тирозина (по числу полиплоидных форм клеток). Однако в некоторых случаях были отмечены противоположные эффекты: многократное увеличение числа хромосомных aberrаций по сравнению с облученным контролем на фоне комплекса Mn(II) с этиловым эфиром никотиноил-триптофана, а также резкая стимуляция пролиферативной активности клеток костного мозга облученных животных на фоне предварительного введения в организм комплексов Mn(II) с этиловым эфиром никотиноил-гистидина, Co(II) с этиловым эфиром никотиноил-триптофана, и, особенно, Zn(II) с этиловым эфиром никотиноил-триптофана [3].

Р.А. Щеголевой с соавторами (2005) в опытах на собаках, подвергшихся острому однократному тотальному γ -облучению в дозе 3,2 Гр, изучена переносимость и противолучевая активность металлокомплексного соединения – препарата тизоль при различных вариантах его использования: защитном, лечебном и защитно-лечебном. При внутримышечном введении препарата интактным собакам в оптимальной дозе не было отмечено каких-либо проявлений общей реакции или местно-раздражающего действия. Показано, что препарат тизоль обладает противолучевым действием при внутримышечном его применении в защитном и защитно-лечебном вариантах, обеспечивая выживаемость 20% и 33% облученных собак соответственно при полной гибели животных в контрольной группе [28].

Отмечается, что внутрибрюшинное введение мышам апотрансферрина из сыворотки крови человека в дозах 100 и 198 мг/кг за 1 сут до острого воздействия γ -излучения в дозе 6 Гр приводит к увеличению числа эндогенных колониеобразующих единиц в селезенке (КОЕс) на 8-е сут после облучения в 2,5 и 2,6 раза соответственно [16].

Экспериментально доказано, что тромбopoэтин (гормон, ранее известный как лиганд рецептора, кодируемого протоонкогеном) является наиболее важным регулятором продукции тромбоцитов и стимулятором восстановления разных линий кроветворения после облучения [40]. Авторы исследовали влияние трех временных режимов введения

тромбопоэтина на численность клеток крови, гемопоэтических предшественников костного мозга и 30-дневную выживаемость мышей C57BL6/J после общего облучения в дозах 7–10 Гр. Однократную дозу мышинового тромбопоэтина вводили за 2 ч до, через 2 ч или 24 ч после облучения. Тромбопоэтин стимулировал восстановление численности клеток крови и костного мозга по сравнению с *placebo* вплоть до 9 Гр независимо от схемы введения, однако лучший эффект оказывало введение тромбопоэтина за 2 ч до или через 2 ч после облучения. В то же время введение тромбопоэтина через 24 ч не оказывало влияния на выживаемость мышей, облученных в дозе 9 Гр. Авторы делают заключение, что применение тромбопоэтина до или вскоре после облучения повышает выживаемость мышей при сверхлетальном облучении (до 9 Гр) за счет стимуляции восстановления гемопоэза [40].

Показано также, что введение тромбоцитарного фактора 4 повышает выживаемость облученных мышей, увеличивает содержание ДНК, численность мононуклеарных клеток костного мозга и способность формировать КОЕ-ГМ, снижает пролиферативный индекс гемопоэтических клеток и повышает отношение селезенка/тело и тимус/тело [50].

М.Н. Whitnall с соавторами (2005) исследовали радиозащитную эффективность 11 стероидов, которые вводили за 24 или 48 ч до общего γ -облучения животных. Спустя 2 сут после облучения в дозе 3 Гр подсчитывали численность клеточных элементов крови, а после облучения в дозах 9–12,5 Гр регистрировали выживаемость в течение 30 сут. В результате проведенных исследований из 11 стероидов специфическая радиозащитная эффективность выявлена только у 5-андростендиола. Другой стероид – 16- α -фторандро-5-стен-17 α -ол оказывал заметное действие на выживаемость, но был менее эффективным, чем 5-андростендиол. Стероиды 5-андростентриол и 4-андростендиол слабо увеличивали выживаемость. Полученные данные являются первой демонстрацией наличия профилактического интервала длительностью 48 ч, когда одна подкожная инъекция 5-андростендиола повышает выживаемость мышей. Более того, показано, что одно подкожное введение 5-андростендиола через 1 ч после облучения менее эффективно, чем его применение за 24–48 ч до облучения. По мнению авторов, полученные эффекты являются результатом взаимодействия специфических рецепторов для конкретных стероидов, так как при подкожном введении очень похожие молекулы с такими же физико-химическими свойствами, как и 5-андростендиол, не обладали радиопротекторным эффектом [48].

Также показано, что подкожная инъекция 5-андростен-3 β ,17- β -диола (AED) стимулирует иммунную систему мышей и предотвращает смертность, вызванную подавлением гемопоэза после тотального облучения γ -лучами [49]. При подкожном введении 5-андростен-3 β ,17- β -диола в дозах от 0 до 200 мг/кг самцам мышей СЗН/HeN за 24 ч до тотального γ -облучения в дозе 9 Гр отмечено увеличение выживаемости облученных животных при дозах препарата вплоть до 5 мг/кг. Введение 5-андростен-3 β ,17- β -диола в дозе 1600 мг/кг перорально также повышало выживаемость [49].

Установлено, что введение мелатонина в дозе 5 мг/кг внутривенно крысам за 30 мин до общего γ -облучения в дозе 5 Гр препятствовало снижению числа лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови [33]. По мнению авторов, защитное действие мелатонина было связано с его свойствами ловушки свободных радикалов и фактора роста гранулоцитов в костном мозге.

Изучение радиозащитного действия мелатонина S. Sharma с соавторами (2006) проводили на 70 пальмовых белках, которых разделили на 8 групп: группы 1 и 2 получали только физиологический раствор, группы 3 и 4 – мелатонин в дозе 250 мкг/кг, группы 5 и 6 – витамин Е в дозе 250 мкг/кг в течение 4 недель. Группы 7 и 8 получали высокие дозы (5 мг/кг) мелатонина за 30 мин до или через 30 мин после рентгеновского облучения. У животных из групп 2 и 4 определяли общее количество лейкоцитов периферической крови, долю апоптозных клеток и скорость пероксидации липидов в селезенке. Животных из группы 6 забивали через 4 ч после облучения и определяли уровень пероксидации липидов. В результате проведенного исследования было показано, что предварительное введение мелатонина в дозе 250 мкг/кг способствовало увеличению общего количества лейкоцитов, снижению числа апоптозных клеток и уровня пероксидации липидов у облученных животных [47]. При профилактическом введении большой дозы мелатонина (5 мг/кг) все исследованные показатели стремились к нормализации, в то время как введение препарата после облучения не оказывало на них влияния. Витамин Е снижал уровень пероксидации липидов в облученной ткани, но действие мелатонина было более выраженным [47].

М. Monobe с соавторами (2006) установлено, что введение бетаин-глицина в дозе 93 мг на мышь перед облучением приводило к значительному увеличению 30-дневной выживаемости животных [39].

При исследовании динамики восстановления колониеобразующих единиц (КОЕ) в костном мозге мышей после облучения в дозе 4 Гр на фоне защиты тимодепрессином было установлено, что этот препарат обеспечивает выраженную стимуляцию восстановления популяции КОЕ по сравнению с контролем [24]. Во все сроки наблюдения исследуемый параметр в опытной группе в 2–5 раз превосходил контрольные значения, достигая к 14 сут уровня интактного контроля. По мнению авторов, этим эффектом может быть обусловлено увеличением выживаемости защищенных тимодепрессином животных после воздействия ионизирующего излучения [24].

Обнаружено, что введение α -липоевой кислоты мышам до рентгеновского облучения в дозах 4 и 6 Гр приводило к увеличению антиоксидантной активности плазмы крови [38]. Наблюдалось также ослабление радиационно-индуцированного снижения содержания небелковых сульфгидрильных групп в головном мозге, печени, селезенке, почках и семенниках при обеих дозах облучения. Максимальный эффект снижения содержания радиационно-индуцированных белковых карбонильных групп наблюдался в селезенке, затем (по убывающей) – в головном мозге, почках, семенниках и печени. По критерию содержания малонового диальдегида максимальный радиозащитный эффект α -липоевой кислоты отмечен для головного мозга (51,6 %), а минимальный – для селезенки. Сделан вывод, что α -липоевая кислота является перехватчиком радиационно-индуцированных свободных радикалов и сильным антиоксидантом [38].

Показано, что препарат дрожжевой РНК нуклеинат натрия также обладает определенным радиозащитным эффектом [7]. Препарат, разведенный в 1 мл физиологического раствора, в дозах 4, 6, 8, 10, 16, 32 мг на одно экспериментальное животное, вводили мышам до облучения трехкратно, с интервалом в одни сутки. Однократное общее облучение мышей проводили на гамматерапевтической установке в дозе 7 Гр при мощности дозы 0,5 Гр/мин. В большинстве опытных групп летальность регистрировалась в более поздние сроки и была в 3–9,4 раза меньше, чем в контроле. Число животных, выживших после облучения, в группах, где к рациону добавляли нуклеинат натрия, во всех случаях было больше, чем в контроле. В эксперименте также установлена способность препаратов дрожжевой РНК при профилактическом включении в рацион в суточной дозе 8 мг/мышь на 40–60% повышать выживаемость и более чем в 3 раза достоверно ($p < 0,001$) увеличивать среднюю продолжительность жизни

экспериментальных животных, подвергнутых однократному общему γ -облучению в дозе 7,0 Гр [7].

При исследовании радиопротекторной и антистрессорной активности L-аргинина и препарата «Пронумол», в котором L-аргинин входит в состав белков, находящихся в комплексе с нуклеиновыми кислотами, установлено, что неоднократное пероральное введение L-аргинина и препарата «Пронумол» повышает радиорезистентность мышей [21]. В частности, оба препарата предотвращали частично индуцированное последующим облучением или стрессом увеличение проявлений пероксидации липидов и деградации ДНК в тимусе, увеличивали выживаемость стволовых кроветворных клеток и препятствовали возрастанию числа аберраций хромосом в клетках костного мозга облученных мышей. Препарат «Пронумол», вводимый *per os* неоднократно до облучения, увеличивал выживаемость стволовых клеток эпителия тонкого кишечника у облученных мышей, а также предотвращал клеточное опустошение тимуса при последующем воздействии на животных облучения или стресса [21].

С.В. Гудковым с соавторами (2006) выявлено, что пуриновые нуклеозиды, и особенно гуанозин и инозин, являются природными антиоксидантами и защищают ДНК *in vitro* от повреждений активными формами кислорода, индуцируемыми ионизирующим излучением и теплом. Эти нуклеозиды уменьшают генерацию в водных растворах под влиянием тепла таких активных форм кислорода, как перекись водорода и гидроксильные радикалы. Установлено, что гуанозин и инозин являются радиопротекторами, увеличивающими выживаемость мышей при воздействии летальных доз γ -излучения, но эффективны также при их введении в организм животных вскоре после облучения. Выявлен также существенный радиозащитный эффект на мышах, после облучения потреблявших нуклеозиды с питьевой водой [9].

А. Каšná с соавторами (2004) проведено исследование стимулирующего эффекта адмантиламид-L-аланил-D-изоглутамина (AdDP) или его липосомной формы (L-AdDP) на восстановление гранулоцитарно-макрофагальных гемопоэтических предшественников в костном мозге сублетально облученных мышей разного возраста. В качестве параметра, отражающего стимулирующую активность, использовали число предшественников гранулоцитов и макрофагов в бедре на 10 сут после облучения. У предварительно леченных AdDP или L-AdDP мышей 3-5-месячного возраста выявлено усиленное восстановление предшественников миелопоэза при облучении в дозе 5,5 Гр [32]. Мыши в

возрасте 2 лет поддавались лечению при увеличении дозы до 6,5 Гр, в то время как эффект стимуляции у молодых мышей (6 нед.) проявлялся при дозах ниже 5,5 Гр. Заключение AdDP в липосомы усиливало стимулирующую активность сыворотки леченых мышей и пролонгировало такую активность по меньшей мере в течение 30 ч после стимуляции по сравнению с мышами, лечеными только AdDP, когда стимулирующая активность длилась только 12 ч. Авторы считают, что L-AdDP представляет собой подходящую форму препарата, которая индуцирует восстановление предшественников миелопоза у облученных мышей разного возраста, при этом стимулирующий эффект зависит от степени повреждения гемопоэтического микроокружения костного мозга, вызванного разными дозами γ -облучения [32].

В опытах на мышах F₁(СВАхС57В1) показано, при внутрибрюшинном введении 0,5 мл плацентарного комплекса люплатекса за 5-10 мин до или после тотального воздействия γ -излучения ¹³⁷Cs в дозе 8 Гр (ЛД_{80/30}) выживаемость увеличивалась на 40% по сравнению с контролем [1]. У нелинейных мышей-альбиносов при введении люплатекса внутрь за 30 мин до радиационного воздействия в дозе 7,5 Гр, которая для данного вида мышей близка к ЛД_{100/30}, эффект составил 48,3%.

При изучении радиозащитного действия антикоагулянтов выявлено, что гепарин в рекомендованной радиозащитной дозе 250 Ед./кг повышает выживаемость облученных животных по отношению к контролю на 40—50% [18]. По мере уменьшения дозы на 1 и 2 порядка эффективность препарата снижается и при введении его в дозе 2,5 Ед./кг прирост выживаемости составлял лишь 10%. Однако последующее снижение дозы гепарина до 0,25 Ед./кг вновь сопровождалось возрастанием его радиозащитного действия: выживаемость повышалась до 40—50%, в периферической крови достоверно увеличилось не только количество нейтрофильных лейкоцитов, но и содержание в них катионных белков (по данным лизосомально-катионного теста) [18].

Весьма активно изучаются также радиозащитные эффекты препаратов микробного происхождения.

В частности, показано, что экстракт из бактерий IRS-19 ускоряет восстановление численности лейкоцитов, ретикулоцитов и тромбоцитов после облучения. При этом восстановление лейкоцитов сопровождается увеличением численности палочкоядерных нейтрофилов и активированных лимфоцитов и моноцитов [36].

Обнаружено, что введение мышам липополисахарида *E. coli* за сутки до общего γ -облучения в дозе 7 Гр приводит к значительному возрастанию выхода эндогенных селезеночных колоний [14]. Так как данный эндотоксин приводит к значительной продукции макрофагами в различных тканях оксида азота, то авторы предполагают, что стимулирующее стволые кроветворные клетки воздействие липополисахарида *E. coli* обусловлено (полностью или частично) воздействием важного физиологического посредника – оксида азота. Авторы не исключают, что этот эффект может быть обусловлен воздействием и других посредников (типа цитокинов и ростовых факторов), которые продуцируются элементами гемопозитического микроокружения под влиянием оксида азота. При совместном введении липополисахарида *E. coli* и неспецифического ингибитора синтеза оксида азота N ω -нитро-1-аргинина обнаружено, что N ω -нитро-1-аргинина в использованной высокой дозе (250 мг/кг) только частично (примерно на 30%) уменьшал выход эндогенных селезеночных колоний, повышенный за счет введения липополисахарида за одни сутки до облучения [14].

Отмечено существенное увеличение титра антител в крови облученных животных при применении сибиреязвенного, паратифозного и рожистого антигенов [19]. Антигены вводили однократно в дозе 0,3 мл/кг живой массы внутривенно или внутрикожно за 20 сут до облучения в дозах ЛД_{80–100/30}. Выживаемость при применении антигенов составляла в среднем 66,4–83%, а средняя продолжительность жизни павших животных увеличивалась в 1,5 раза по сравнению с контролем. На основе представлений о механизме радиозащитного эффекта этих антигенов намечаются способы повышения эффективности существующих радиопротекторов, разработка новых и модификация известных соединений с защитными свойствами путем использования микробных субстанций. Взгляды авторов основываются на том, что микробные антигены изменяют биоэнергетику, усиливают антиокислительные процессы, ингибируют синтез ДНК, стимулируют иммунную систему и процессы репарации, что имеет важное значение в патогенезе лучевого поражения.

Отмечается существенное снижение летальности и увеличение продолжительности жизни вакцинированных животных, облученных в летальных и сублетальных дозах γ -излучения при профилактической иммунизации перед облучением смесью биологически активных радиационных токсинов, названных специфическими радиационными детерминантами [37]. Радиационные токсины содержат гликопротеины, липопротеины и

карбогидраты, накапливающиеся в лимфатической системе млекопитающих в первые часы после облучения, а их молекулярный вес варьирует от 200 до 250 кД. Проведение пассивной иммунизации в различные периоды времени после облучения с помощью антирадиационных иммуноглобулинов обеспечивало эффективную защиту при развитии клинических синдромов у облученных животных. У животных, которые профилактически получили субтоксические дозы радиационных токсинов с целью активной вакцинации перед облучением, наблюдалось снижение летальности с увеличением продолжительности жизни и качества пострадиационного статуса. Радиопротекторные эффекты иммунизации проявлялись через 15-35 сут после иммунизации. По мнению авторов, антирадиационная вакцина может обеспечить эффективную противорадиационную защиту работников атомных станций, пилотов гражданской и военной авиации, космонавтов и астронавтов, операторов реакторов на атомных судах, а также гражданского населения и военнослужащих в случае ядерного терроризма [37].

А.Ш. Хафизов (2007) установил факт повышения радиорезистентности организма путём подкожного однократного введения препарата облученного бифидумбактерина за 1-10 сут до облучения в летальных дозах. По мнению автора, полученные данные указывают на возможность защиты системы иммуногемопозеза при острой лучевой болезни с помощью индукторов интерферонов [26].

Не менее активно изучается также радиозащитное действие зоотоксинов и препаратов животного происхождения.

В частности, установлено, что курсовое введение яда саламандры тормозит скорость пролиферации клеток костного мозга, что может быть одним из механизмов, приводящих к повышению радиорезистентности гемопоэтических клеток [20]. Выявлены радиозащитные свойства яда саламандры, о чем свидетельствует достоверно более высокое содержание в крови облученных животных форменных элементов, нормализация процессов кроветворения, снижение активности свободнорадикальных процессов по сравнению с животными контрольных групп. Показано, что состояние радиорезистентности, которое возникает вследствие многократного введения яда в малых дозах, сохраняется в течение длительного времени (до 1 месяца). Авторы заключают, что яд саламандры, вводимый в организм перед облучением, вызывает развитие общего адаптационного синдрома, снижение пролиферативной активности клеток костного мозга,

уменьшение числа хромосомных aberrаций, что и обуславливает его способность стимулировать радиорезистентность организма [20].

В исследованиях А.С. Корягина (2006) детально изучен радиозащитный эффект яда пчелы медоносной. Для этого крысам предварительно в течение 7 дней с периодичностью 1 раз в сутки внутривентрально вводили пчелиный яд в дозе 0,1 мг/кг. Однократное тотальное γ -облучение (^{60}Co) в дозе 3 Гр (мощность дозы 1 Гр/мин) проводили через 7 сут после окончания инъекций в первой серии экспериментов, через 14 сут – во второй серии, через 21 сут – в третьей серии и через 28 сут – в четвертой серии экспериментов. Радиозащитные эффекты яда пчелы наиболее сильно проявлялись в первые 3 недели после окончания инъекций зоотоксина [15]. В этот период пчелиный яд достоверно увеличивал общее количество выживших клеток костного мозга, эффективно защищал лимфоидный и эритроидный ростки кроветворения, а также оказывал определенное радиозащитное действие в отношении миелоидного пула клеток. На 28-е сут после введения яда наблюдался значительный спад его противолучевой активности, хотя полностью она все же не исчезала. Автор полагает, что радиозащитное действие пчелиного яда связано с формированием неспецифической реакции адаптации [15].

Установлена возможность успешной модификации лучевого поражения с помощью низкомолекулярного хитозана (10 кД) [13]. В опытах на мышах его внутривенное или внутримышечное введение за 30 мин до облучения в дозе 8 Гр (LD_{97}) повышало выживаемость соответственно до 73 и 45%. На морских свинках при назначении через 1-3 ч после облучения в дозе 5 Гр (LD_{90}) эффект составил 50-53% при внутривенном введении и 40% при внутримышечном. По выраженности противолучевого действия хитозан с молекулярной массой 10 кД близок к своему высокомолекулярному предшественнику (65-70 кД, препараты РС-10 и РС-11) [13].

Выявлено также, что радиотерапевтический эффект низкомолекулярного хитозана (молекулярная масса 23 кД), применяемого в дозе 5 мг/кг (перорально, десятикратно), усиливается при его растворении в водном экстракте пихты сибирской (препарат «Хитабис») по сравнению с использованием хитозана, растворенного в дистиллированной воде. Введение Хитабиса крысам, облученным в дозе $\text{LD}_{90/30}$, достоверно увеличивает среднюю продолжительность жизни и выживаемость животных [10].

Кроме того, радиозащитные свойства были обнаружены у препаратов, выделенных из различных растений.

G.C. Jagetia с соавторами (2004) облучали мышей γ -лучами ^{60}Co в дозах 6–11 Гр при мощности дозы 1,66 Гр/мин. В течение 5 сут перед облучением один раз в день животным внутривенно вводили экстракт листьев *Эгле мармеладного* в дозах 5, 10, 15, 20 или 40 мг/кг. Установлено, что введение экстракт листьев *Эгле мармеладного* даже в дозе 1750 мг/кг не оказывало токсического действия на мышей. Оптимальной дозой, оказывающей радиозащитное действие, оказалась доза 15 мг/кг. При использовании экстракт листьев *Эгле мармеладного* в этой дозе отмечали самую высокую выживаемость мышей после облучения в дозе 10 Гр. ФИД для экстракт листьев *Эгле мармеладного* был равен 1,15. Кроме того, использование экстракт листьев *Эгле мармеладного* предотвращало снижение уровня глутатиона и значительно уменьшало степень возрастания уровня перекисного окисления липидов [30].

Показано также, что экстракт из коры *Aphanamixis polystachya* защищает костный мозг мышей, облученных разными дозами γ -лучей, от образования хромосомных aberrаций, если экстракт давать мышам перед облучением [31]. Механизм защитного действия этого экстракта базируется на его способности перехватывать свободные радикалы и снижать уровень перекисного окисления липидов. Показано также, что в качестве радиопротектора экстракт из коры *Aphanamixis polystachya* действует лучше, чем, например, флавонон из винограда — нарингин [31].

Установлено, что при введении концентрированного экстракта зелени пихты сибирской в расчете 5-7 мл/кг с водой и кормом крысам в течение недели до и после воздействия радиации в дозе 7 Гр, препарат обладает способностью регулировать антиокислительные процессы в печени и сдерживать развитие аутоиммунных реакций в крови облученных животных [22]. По мнению авторов, полученные результаты могут быть использованы для практического применения экстракта зелени пихты сибирской с целью повышения радиорезистентности животных в экологически неблагоприятных условиях, связанных с повышенным радиационным фоном.

Показано также, что радиозащитным действием обладает мята перечная – *Mentha piperita* (Linn) [46]. Белым мышам Swiss в течение 3 дней до облучения давали экстракт *Mentha piperita* в дозе 1 г/кг в сут. Через 30 мин после последнего приема экстракта животных подвергали общему γ -облучению в дозе 8 Гр. Применение экстракта мяты перечной повышало уровень восстановленного глутатиона, активность глутатионпероксидазы и каталазы у облученных животных, отмечалось также снижение

уровня малонового диальдегида в печени мышей. Кроме того, обнаружено, что экстракт из листьев мяты перечной обладает выраженной способностью к перехвату 1,1-дифенил-2-пикрилгидразильных радикалов и 2,2-азинобис(3-этилбензотиазолин-6-сульфонат) катион-радикалов [46].

В исследованиях N. Oršolić с соавторами (2007) показано, что водный или спиртовой экстракты прополиса в дозе 100 мг/кг, как и его фенольные компоненты (кверцетин, нарингин, кофейная кислота, хризин) оказывают защитное действие от радиационного костномозгового синдрома по тесту гибели. Наибольшей эффективностью обладает кверцетин – 63% выживших животных через 30 сут после облучения [43].

Установлено, что водный экстракт трифалы (аюрведической прописи смеси трех трав) в дозах 20 мкг/мл на 65–85% угнетал перекисное окисление липидов в микросомах печени крыс, индуцированное γ -облучение в дозах 120–360 Гр [41]. При дозе облучения 240 Гр применение раствора трифалы в дозе 25–200 мкг/мл уменьшало число разрывов в ДНК плазмиды pBR322 на 35–75%. При фотохимическом анализе установлено высокое содержание в растворе трифалы полифенолов ($38 \pm 3\%$) и танинов ($35 \pm 3\%$). Делается предположение о том, что экстракт трифалы является эффективным антиоксидантом и может действовать как сильный радиопротектор [41].

В экспериментах на мышах показано также, что экстракт из листьев *Moringa oleifera* эффективно защищает хромосомы костного мозга от лучевого воздействия, что выражается в более высокой 30-дневной выживаемости мышей после летальной дозы общего облучения [45].

В исследованиях М.Я. Ахалая с соавторами (2004) изучена радиозащитная эффективность препарата *Ginsan* в опытах на самцах мышей C57BL/6 при внутрибрюшинном (100 мг/кг) и пероральном (500-2000 мг/кг) способах введения за 1 сут до общего однократного γ -облучения ^{60}Co в дозе 10 Гр. Полученные результаты подтвердили высокую радиопротекторную эффективность препарата *Ginsan* при внутрибрюшинном введении: 100%-ная выживаемость облученных животных, получавших его, при 10%-ной выживаемости в облученном контроле [2]. Однако пероральное введение не оказывало радиозащитного эффекта во всем диапазоне исследованных доз препарата. Применение полисахарида в дозе 100 мг/кг внутрибрюшинно за 1 сут до облучения в дозе 4,5 Гр существенно предотвращало радиационно-индуцированное падение веса селезенки, а также снижало индукцию

маркера окислительного стресса фермента гемоксигеназы (с 157% до 122%) и повышенный уровень небелковых тиолов (с 150% до 120%) в селезенке облученных животных. Авторы предполагают, что один из механизмов действия полисахарида *Ginsan* как иммуномодулятора связан с его непрямыми прооксидантными свойствами [2].

В экспериментах на крысах установлено, что предварительное однократное γ -облучение в малой дозе за 28-30 сут способствует развитию адаптивного ответа со стороны клеток костного мозга при последующем воздействии ионизирующего излучения в дозе 7 Гр [22]. Более выраженный эффект наблюдается в сочетании с фитопрепаратами, когда одна из групп предварительно облученных крыс за неделю до воздействия радиации ЛД_{60/30} ежедневно с водой и кормом получала 10% раствор эраконда в расчете 7-10 мл/кг, а другая – концентрированный экстракт пихты сибирской в объеме 5-7 мл/кг массы тела. Установлено, что сочетание предварительного воздействия радиации в малой дозе с препаратами природного происхождения повышает компенсаторные и репаративные возможности гемопоэза и способствует более полному восстановлению кроветворения у животных, подвергнутых летальному воздействию радиации [22].

Показано, что экидистерон, туркестерон и аскендозид Д увеличивали выживаемость мышей после их тотального облучения в дозе 5 Гр с мощностью дозы 0,53 Гр/мин, поддерживали на достаточно высоком уровне гемопоэз и иммуногенез, способствовали репопуляции клеток тимуса, костного мозга и лимфатических узлов. По мнению авторов, выявленные радиозащитные свойства исследуемых веществ могут быть связаны как с повышением под их влиянием общей неспецифической сопротивляемости организма, так и с ускорением постлучевого восстановления кроветворной и лимфоидной тканей. Авторы предполагают, что фитоэкидистероиды и циклоартановые гликозиды могут представлять существенный интерес в качестве радиозащитных средств [27].

По результатам экспериментов на крупных животных (собаки), выполненных О.А. Бочаровой и Р.В. Карповой (2006), сделан вывод о том, что Фитомикс-40 (ФМ-40) обладает радиопротекторным эффектом при остром и пролонгированном облучении. При этом максимальная эффективность наблюдается при использовании препарата до лучевого воздействия, то есть в профилактическом варианте. ФМ-40 не имеет побочных действий, улучшает общее состояние, а также увеличивает продолжительность жизни животных. При длительном применении ФМ-40 оказывает определенное стимулирующее действие на кроветворение в организме собак. Этот факт расценивают как повышение

неспецифической резистентности организма, что свойственно ФМ-40 по другим известным показателям (иммуномодулятор, адаптоген) [4].

Интересные данные получены при содержании животных на диете с добавлением 10% сухого красного *Miso* (I) или *Miso* быстро ферментированного (II; немедленная ферментация), среднеферментированного (III; 4 мес) или длительно ферментированного (IV; 6 мес) [42]. Установлено, что выживаемость животных после облучения γ -лучами ^{60}Co в дозе 8 Гр с мощностью дозы 2 Гр/мин в группе IV была значительно выше по сравнению с II и контрольной группами. Отсрочка гибели наблюдалась во II, III и IV группах с существенным увеличением выживаемости.

Показано, что порошок мицелия *Mortierella isabellina* оказывает сильное положительное действие на радиорезистентность мышей: численность лейкоцитов была выше, частота хромосомных и клеточных мутаций ниже, уровень липопероксидации ниже, активность супероксиддисмутазы выше у животных экспериментальной группы по сравнению с контрольной [35]. По мнению авторов, именно эти процессы послужили основой для того, чтобы выживаемость после облучения у мышей экспериментальной группы животных значительно увеличивалась [35].

Установлено, что генистеин – нетоксичный изофлавоноид из сои, обладает не только иммуномодулирующими, но и радиозащитными свойствами [29]. По мнению авторов, повышение выживаемости при его профилактическом применении было вызвано ускоренным восстановлением нейтрофилов и тромбоцитов, связанным с ранним и более выраженным восстановлением гемопоэтических клеток-предшественников в бедренном отделе костного мозга. В проведенных экспериментальных исследованиях было выявлено, что на 15 сут после облучения количество миелоидных и эритроидных клеток-предшественников у получавших генистеин животных в 6-20 раз превосходило таковые по сравнению с контролем [29].

При изучении средства растительного происхождения кладосента, представляющего собой гранулы лишайника *Cladina stellfris (Opiz.) Brodo*, установлено, что радиозащитный эффект препарата обусловлен его способностью ингибировать процессы перекисного окисления липидов, стабилизировать биологические мембраны клеток и стимулировать иммунную систему [25]. Показано, что курсовое введение кладосента смягчает симптомокомплекс лучевого поражения – гемодепрессию, поражение желудочно-кишечного тракта, развитие вторичного иммунодефицитного состояния. По

мнению автора, разработанный препарат может эффективно применяться в экологически напряженных регионах с повышенным уровнем природного или техногенного радиационного фона [25].

Установлено, что при радиационном воздействии растительный препарат эновитон оказывает обеззараживающее, радиопротекторное и терапевтическое действие [44]. Препарат снижал степень повреждений и способствовал более быстрому и качественному восстановлению гемопоза. Одно из преимуществ эновитона, заключается в том, что он пригоден для многоразового использования в течение длительного периода времени. Полученные данные показали, что эновитон стимулирует иммунную систему здорового необлученного организма и смягчает вызванную ионизирующей радиацией иммунодепрессию [44].

В экспериментальных исследованиях на различных видах лабораторных животных изучалась радиозащитная эффективность производных 1,4-дигидропиредина при однократном общем, местном и сочетанном остром лучевых поражениях [12]. Соединения вводились внутривенно, внутримышечно, внутривентально и перорально, а дозы облучения составляли от 2 до 20 Гр. Наибольшая радиозащитная эффективность была обнаружена у глутапирона, все дозировки которого оказались эффективными, но наилучшие результаты получены при введении его в дозе от 50 до 200 мг/кг. Все эффективные дозировки препарата были нетоксичны (LD_{50} препарата превышает 3000 мг/кг), что свидетельствует о большой широте терапевтического действия и очень важным преимуществом препарата перед аналогами, радиозащитное действие которых проявляется только при дозах, близких к токсическим. Весьма важным является гемопротекторное действие глутапирона, проявляющееся в отношении всех ростков кроветворения, а также клоногенных клеток костного мозга, количество которых во все сроки исследования на протяжении 30 сут увеличивалось приблизительно в 2 раза, а восстановление происходило быстрее и качественнее [12].

Таким образом, анализ источников современной литературы показал, что отечественными и зарубежными учеными изучены радиозащитные свойства множества препаратов из различных фармакологических групп, но в настоящее время поиск радиопротекторов не закончен, а активно продолжается. Связано это с относительно низкой радиозащитной эффективностью изученных препаратов, с токсическими свойствами табельных радиопротекторов и невозможностью их длительного применения. По нашему

мнению, определенные перспективы в решении этого вопроса могут быть связаны с препаратами эндогенных модуляторов радиорезистентности, а также с комбинированным применением радиозащитных препаратов из различных фармакологических групп.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрианова И.Е. Люплатекс и его противолучевые свойства / И.Е. Андрианова, Т.Г. Малинина, В.А. Глушков, Ю.И. Любимов // Радиационная биология. Радиозкология. – 2004. – Т. 44, № 4. – С 412-414.
2. Ахалая М.Я. Радиозащитные эффекты полисахарида Ginsan из *Panax Ginseng* и возможные механизмы его действия / М.Я. Ахалая, J.-Y. Song, А.Г. Платонов и др. // Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты: Сб. тр. Рос. науч. конф. – СПб., 2004. – С. 218-219.
3. Баджиян С.А. Изучение радиозащитной активности комплексных соединений Mn(II), Co(II), Zn(II) и Fe(III) с этиловыми эфирами N-никотиноил аминокислот / С.А. Баджиян, А.С. Погосян, М.Г. Малакян и др. // Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты: Сб. тр. Рос. науч. конф. – СПб., 2004. – С. 219-220.
4. Бочарова О.Д. Экспериментальное изучение радиопротекторного действия комплексного фитоадаптогена / О.Д. Бочарова, Р.В. Карпова, Д.Ю. Дроботова // Радиология практике. – 2006. – № 1 – С. 18-21.
5. Бутомо Н.В. Основы медицинской радиобиологии / Н.В. Бутомо, А.Н. Гребенюк, В.И. Легеза и др.; под ред. И.Б. Ушакова. – СПб.: Фолиант, 2004. – 384 с.
6. Васин М.В. Противолучевые лекарственные средства / М.В. Васин. – М.: ГИУВ МО РФ, 2010. – 180 с.
7. Гаврилов С.Н. Использование препаратов дрожжевой РНК в качестве радиозащитных компонентов рациона в эксперименте / С.Н. Гаврилов // Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты: Сб. тр. Рос. науч. конф. – СПб., 2004. – С. 228-229.
8. Гребенюк А.Н. Принципы, средства и методы медицинской противорадиационной защиты / А.Н. Гребенюк, В.В. Зацепин, А.А. Тимошевский // Медицина катастроф. – 2007. – № 3 (59). – С. 32-35.

9. Гудков С.В. Гуанозин и инозин как природные антиоксиданты и радиопротекторы для мышечной ткани при действии летальных доз γ -облучения / С.В. Гудков, И.Н. Штаркман, В.С. Смирнова и др. // Докл. РАН. – 2006. – Т. 407, № 1. – С. 115-118.
10. Гулик Е.С. Противолучевая активность хитозана, растворенного в водном экстракте пихты сибирской / Е.С. Гулик, Н.Я. Костеша // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2004. – Т. 44, № 5. – С. 563-565.
11. Елисеева С.М. Токсикологическая оценка и радиозащитная эффективность сульфотозифана: Автореф. дис. ... канд. биол. наук / С.М. Елисеева. – Казань: Фед. центр токсикол. и радиац. безопас. животных, 2006. – 17 с.
12. Иванов Е.В. Производные 1,4-дигидропиридина в качестве средств эффективной профилактики и ранней терапии лучевых поражений / Е.В. Иванов, Т.В. Пономарева, Г.Н. Меркушев и др. // Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты: Сб. тр. Рос. науч. конф. — СПб., 2004. – С. 239-240.
13. Ильин Л.А. Лечебно-профилактические свойства низкомолекулярного хитозана при экспериментальном лучевом поражении / Л.А. Ильин, И.Е. Андрианова, В.А. Глушков и др. // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2004. – Т. 44, № 5. – С. 547-549.
14. Конопляников А.Г. Радиозащитное действие эндотоксина *E. coli* на стволовые кроветворные клетки частично подавляется ингибированием продукции оксида азота путем введения N ω -нитро-L-аргинина / А.Г. Конопляников, О.А. Конопляникова // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2002. – Т. 42, № 4. – С. 395-398.
15. Корягин А. С. Продолжительность радиорезистентности системы крови крыс, возникающей при многократном введении малых доз некоторых зоотоксинов / А.С. Корягин, Е.А. Ерофеева, О.Н. Гамова, О.Ю. Ванеева // Фундаментальные и прикладные исследования в системе образования: Матер. 3 Междунар. науч.-практ. конф. – Тамбов, 2005. – С. 93-96.
16. Котеров А.Н. Радиомодифицирующие свойства ксеногенного апотрансферрина по показателю числа эндогенных КОЕ в селезенке облученных мышей / А.Н. Котеров, Н.Б. Пушкарева, А.В. Никольский // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2003. – Т. 43, № 6. – С. 647-653.

17. Лисина Н.И. Изучение острой токсичности и радиозащитной эффективности сульфоксидов и сульфинатов / Н.И. Лисина, В.В. Знаменский, Р.А. Щеголева, Т.П. Васильева // 4 Съезд по радиац. исследованиям: Тез. докл. – Т. 2. – М., 2001. – С. 479.
18. Лукашин Б.П. Гепарин и радиорезистентность / Б.П. Лукашин; под ред. А.Н. Гребенюка. – СПб.: Фолиант, 2007. – 128 с.
19. Низамов Р.Н. Изучение радиопротекторных свойств антигенов микробного происхождения / Р.Н. Низамов, Г.В. Конюхов, А.С. Титов и др. // 4 Съезд по радиац. исследованиям: Тез. докл. – Т. 2. – М., 2001. – С. 457.
20. Овощникова Л.В. Физиологический анализ действия яда саламандры на систему крови крыс в норме и при экспериментальном лучевом поражении: Автореф. дис. ... канд. биол. наук / Л.В. Овощникова. – Н. Новгород: Нижегород. гос. ун-т, 2004. – 21 с.
21. Рябченко Н.И. Радиопротекторные и антистрессовые свойства модуляторов продукции оксида азота / Н.И. Рябченко, А.Г. Конопляников, Б.П. Иванник и др. // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2005. – Т. 45, № 1. – С. 68-72.
22. Сафонова В.А. Влияние предварительного облучения животных малой дозой радиации в сочетании с фитопрепаратами на содержание клеток костного мозга и периферической крови при последующем летальном радиационном воздействии / В.А. Сафонова, В.Ю. Сафонова // Вестн. КрасГАУ. – 2008. – № 2. – С. 190-195.
23. Саядова З.С. Новое соединение из ряда флуорена для защиты при лучевом поражении / З.С. Саядова, Л.И. Маслова // Труды 3-й научной сессии Ростовского государственного медицинского университета. – Ростов н/Д., 2000. – С. 34–35.
24. Семина О.В. Синтетический D-пептид тимодепрессин защищает КОЕ-С от воздействия ионизирующей радиации / О.В. Семина, В.И. Дейгин, Т.Н. Семенец и др. // 4 Съезд по радиац. исследованиям: Тез. докл. – Т. 2. – М., 2001. – С. 435.
25. Содномова Л.Б. Радиозащитное действие гранул *Cladina stellaris* (Opiz.) Brodo: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.Б. Содномова. – Улан-Удэ: Ин-т общ. и эксперим. биол. СО РАН, 2003. – 21 с.
26. Хафизов А. Ш. Изыскание радиозащитных средств из класса веществ микробного происхождения: Автореф. дис. ... канд. биол. наук / А.Ш. Хафизов. – Казань: Федер. центр токсикол. и радиац. безопас. животных, 2007. – 20 с.

27. Шахмурова Г.А. О радиозащитных свойствах фитоэкдистероидов и циклоартановых гликозидов / Г.А. Шахмурова, З.А. Хушбактова, В.Н. Сыров, А.А. Батырбеков // Узб. биол. журн. – 2004. – № 5. – С. 26-29.
28. Щеголева Р.А. Исследование противолучевых свойств препарата тизоль в опытах на крупных лабораторных животных в условиях острого облучения / Р.А. Щеголева, В.В. Знаменский, Н.И. Лисина и др. // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. – 2005. – № 1, прил. – С. 180.
29. Davis T.A. Subcutaneous administration of genistein prior to lethal irradiation supports multilineage, hematopoietic progenitor cell recovery and survival / T.A. Davis, T.K. Clarke, S.R. Mog, M.R. Landauer // Int. J. Radiat. Biol. – 2007. – Vol. 83, № 3. – P. 141-151.
30. Jagetia G.C. Evaluation of the radioprotective effect of bael leaf (*Aegle marmelos*) extract in mice / G.C. Jagetia, P. Venkatesh, M.S. Baliga // Int. J. Radiat. Biol. – 2004. – Vol. 80, № 4. – P. 281-290.
31. Jagetia G.C. Treatment of mice with stem bark extract of *Aphanamixis polystachya* reduces radiation-induced chromosome damage / G.C. Jagetia, P. Venkatesh // Int. J. Radiat. Biol. – 2006. – Vol. 82, № 3. – P. 197-209.
32. Kašná A. Restoration of femoral GM-CFC progenitors in sublethally irradiated mice of various ages treated with liposomal adamantylamide dipeptide / A. Kašná, J. Turánek, A. Vacek et al. // Int. J. Immunopharmacol. – 2004. – Vol. 4, № 8. – P. 1099-1106.
33. Koc M. The effect of melatonin on peripheral blood cells during total body irradiation in rats / M. Koc, M.E. Buyukokuroglu, S. Taysi // Biol. Pharm. Bull. – 2002. – Vol. 25, № 5. – P. 656-657.
34. Kuna P. Acute toxicity and radioprotective effects of amifostine (WR-2721) or cystamine in single whole body fission neutrons irradiated rats / P. Kuna, M. Dostál, O. Neruda et al. // J. Appl. Biomed. – 2004. – Vol. 2, № 1. – P. 43-49.
35. Lin Y. Effect of *Mortierella isabellina* Mycelium Powder on radiation-resistance ability of mice / Y. Lin, S. Li, Q. Shi, S. Wu // Yingyong yu huanjing shengwu xuebao = Chin. J. Appl. and Environ. Biol. – 2003. – Vol. 9, № 1. – P. 89-91.
36. Macková N.O. Recovery of peripheral blood cells in irradiated mice pretreated with bacterial extract IRS-19 / N.O. Macková, P. Fedoročko // Physiol. Res. – 2000. – Vol. 49, № 6. – P. 703-710.

37. Maliev V. Mechanisms of action for an anti-radiation vaccine in reducing the biological impact of high dose and dose-rate, low-linear energy transfer radiation exposure / V. Maliev, D. Popov, R.C. Casey, J.A. Jones // *Rad. Biol. Radioecol.* – 2007. – Т. 47, № 3. – С. 286-291.
38. Manda K. α -Lipoic acid attenuates X-irradiation induced oxidative stress in mice / K. Manda, M. Ueno, T. Moritake, K. Anzai // *Cell Biol. Toxicol.* – 2007. – Vol. 23, № 2. – P. 129-137.
39. Monobe M. Effects of glycine betaine on bone marrow death and intestinal damage by gamma rays and carbon ions / M. Monobe, N. Hamano, M. Sumi et al. // *Radiat. Prot. Dosim.* - 2006. – Vol. 122, № 4. – P. 494-497.
40. Mouthon M.-A. Thrombopoietin protects mice from mortality and myelosuppression following high-dose irradiation: Importance of time scheduling / M.-A. Mouthoné, A. Van der Meeren, M. Vandamme et al. // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 80, № 7. – P. 717-721.
41. Naik G.H. Evaluation of antioxidant activity and phytochemical analysis of triphala / G.H. Naik, K.I. Priyaclarsini, H. Mohan // *BARC Newslett.* – 2005. – № 261. – P. 76-78.
42. Ohara M. Radioprotective effects of miso (fermented soy bean paste) against radiation in B6C3F1 mice: Increased small intestinal crypt survival, crypt lengths and prolongation of average time to death / M. Ohara, H. Lu, K. Shiraki et al. // *Hiroshima J. Med. Sci.* – 2001. – Vol. 50, № 4. – P. 83-86.
43. Oršolić N. Assessment by survival analysis of the radioprotective properties of propolis and its polyphenolic compounds / N. Oršolić, V. Benković, A. Horvat-Knežević et al. // *Biol. Pharm. Bull.* – 2007. – Vol. 30, № 5. – P. 946-451.
44. Petrunov P. Radioprotective action of enoviton / P. Petrunov, M. Aliakov, L. Hadjiiski, V. Rangelov // *Acta Med. Bulg.* – 2004. – Vol. 31, № 2. – P. 72-76.
45. Rao A.V. In vivo radioprotective effect of *Moringa oleifera* leaves / A.V. Rao, P.U. Devi, R. Kamath // *Indian J. Exp. Biol.* – 2001. – Vol. 39, № 9 – P. 858-863.
46. Samarth R.M. Radioprotective influence of *Mentha piperita* (Linn) against gamma irradiation in mice. Antioxidant and radical scavenging activity / R.M. Samarth, M. Panwar, M. Kumar, A. Kumar // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2006. – Vol. 82, № 5. – P. 331-337.

47. Sharma S. Melatonin prevents X-ray irradiation induced oxidative damage in peripheral blood and spleen seasonally breeding rodent, *Funambulus pennanti* during reproductively active phase / S. Sharma, Ch. Haldar // *Int. J. Radial. Biol.* – 2006. – Vol. 82, № 6. – P. 411-419.
48. Whitnall M.H. Molecular specificity of 5-androstenodiol as a systemic radioprotectant in mice / M.H. Whitnall, V. Villa, Th. Seed et al. // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* – 2005. – Vol. 27, № 1. – P. 15-32.
49. Whitnall M.H. Radioprotective efficacy and acute toxicity of 5-androstenodiol after subcutaneous or oral administration in mice / M.H. Whitnall, C.L. Wilhelmsen, L.-A. McKinney et al. // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* – 2002. – Vol. 24, № 4. – P. 596-626.
50. Yang L. Radiation protection of platelet factor 4 / L. Yang, B.-G. Zhu, Q. Tian et al. // *Disi junyi daxue xuebao = J. Forth Milit. Med. Univ.* – 2003. – Vol. 24, № 16. – P. 1444-1447.