

УДК 57+61]:615:616-03:539. 1.047

## **СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ СРЕДСТВ ЗАЩИТЫ КОСМОНАВТОВ ОТ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ**

В.Д. Гладких, К.Н. Филин

Докт мед. наук, профессор В.Д. Гладких; К.Н. Филин  
(ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России)

Анализируется состояние и перспективы совершенствования системы медикаментозной противолучевой защиты космонавтов. Акцентируется внимание на том, что медикаментозно необеспеченными остаются возможные отдаленные эффекты радиационных воздействий при длительных космических полетах. В качестве перспективного направления профилактики радиационно-индуцируемого канцерогенеза и раннего старения организма рассматриваются результаты собственных исследований, связанных с разработкой композиций на основе полифенольного лиганда, получаемого из гидролизованного лигнина, экстрактов растительных биофлавоноидов, бобрового мускуса, микроэлементов и витаминов.

**Ключевые слова:** ионизирующее излучение, пилотируемые полеты в космос, противолучевые средства, радиационные поражения

### **The State and Prospects of the Development of Medicamental Aids for Protecting Cosmonauts against Ionizing Radiation.**

**V.D. Gladkikh, K.N. Filin**

The state and prospects of improving the system of medical radiation protection of astronauts are analyzed. Attention is focused on the fact that the possible long-term effects of radiation exposure during long-term space flights remain medically unsecured. As a promising direction for the prevention of radiation-induced carcinogenesis and early aging of the body, the results of proprietary studies related to the development of compositions based on a polyphenolic ligand obtained from hydrolyzed lignin, extracts of plant bioflavonoids, beaver musk, trace elements and vitamins are considered.

**Keywords:** ionizing radiation, manned space flights, radiation injury, radiation countermeasures

В ходе космических полетов живые системы непрерывно подвергаются радиационному облучению, во много раз превышающему естественный наземный фон. Доза облучения зависит как от длительности полета, параметров орбиты, проникновения на трассу полета заряженных частиц высокой энергии, обусловленных солнечной активностью, так и условий защищенности экипажа. Основными источниками радиационной опасности в космосе являются галактические космические лучи, радиационные пояса Земли, солнечные космические лучи [1].

При всей неопределенности радиационной обстановки в длительных космических полетах вне магнитного поля Земли для здоровья космонавтов представляют угрозу не только риск стохастических эффектов ионизирующего излучения (ИИ): формирование катаракты, онкогенез, лучевые дерматиты, преждевременное старение и прочее, но и возможность детерминированных эффектов радиации, не исключая проявления острых лучевых поражений [1, 2].

В этой связи, наряду с использованием мер по физической защите космонавтов за счет конструкции оболочки корабля и мер по локальной защите, немаловажное значение принадлежит разработке медикаментозных средств противорадиационной защиты, основанных на последних достижениях в области экспериментально-клинической терапии и профилактики лучевых поражений, инициируемых воздействием на организм как гамма-лучей, так и корпускулярных излучений.

Вопрос возможности фармакохимической защиты космонавтов от поражающего действия радиации обсуждается, начиная с первых космических полетов. При рассмотрении опасности радиационного воздействия на космонавтов в условиях орбитального полета исходят из установленных фактов, что нет принципиальных различий в действии на животный организм космической протонной радиации и гамма-излучения, которое, в известной степени, изучено в земных условиях [1, 3].

В составе бортовых аптек советских космических кораблей «Восток» и «Восход» в качестве радиопротекторов были включены *цистамин* и рецептуры на его основе. В бортовых аптечках американских космических кораблей «Меркурий» и «Джемини» находились рецептуры, состоящие из *аминоэтилизотиурония*, *цистамина* и *пентобарбитала*. Прием препаратов во время полета должен регламентироваться службой радиационной безопасности, осуществляющей прогнозирование радиационной обстановки в течение всего полета [3].

В дальнейшем для космонавтов кораблей «Союз» в качестве радиопротекторов был разработан и предложен препарат *Амбратин*, представляющий собой *гидротартрат меркамин* с *пиридоксином*. Рекомендации по противорадиационной фармакохимической защите экипажей пилотируемых кораблей «Союз» включали также предполетный курсовой прием космонавтами *Рибоксина* и *витамино-аминокислотного комплекса «Амитетравит»* [3].

Опыт работы по обоснованию рекомендаций применения фармакохимических противорадиационных средств для экипажей космических кораблей «Союз» явился основой для дальнейших работ в этой области.

В табл. 1 представлен перечень современных противолучевых средств (ПЛС), производимых в Российской Федерации, которые могут быть использованы космонавтами при возникновении стохастически распределенных солнечных протонных событий, опасных по своей интенсивности в периоды высокой солнечной активности.

Таблица 1

Возможности фармакохимической защиты космонавтов РФ  
от поражающего действия радиации

Средства профилактики	Радиопротекторы (Chemical protection): <i>препарат Б-190</i> (индралин), таб. 0,15 г
	Средства стимуляции радиорезистентности организма (Biological protection): – <i>Рибоксин</i> , таб. 0,2 г – <i>витаминно-аминокислотные комплексы</i>
Лечебно-профилактические средства	Средства ранней и экстренной терапии радиационных поражений (Radiomitigators): <i>перспективные разработки</i>
	Средства профилактики и купирования первичной реакции на облучение: <i>Латран</i> <sup>®</sup> (ондансетрон), таб. 0,004 г; амп. 0,2 % – 4 мл
Средства терапии	Средства перевязочные гидрогелевые на основе 2-аллилоксиэтанола для лечения местных радиационных поражений кожи: <i>Лиоксазин</i> <sup>®</sup> -СП, <i>Лиоксазин</i> <sup>®</sup> -Гель
	Средства лечения острого костномозгового синдрома острой лучевой болезни: <i>Лейкостим</i> <sup>®</sup> , <i>Нейномакс</i> <sup>®</sup> во флаконах, 1 мл, дозировка 300 мкг/мл

**Радиопротекторы.** Входящий в состав бортовой аптечки радиопротектор (табл. 1), помимо своей эффективности, не должен вызывать развитие каких-либо выраженных побочных реакций, снижать физическую и умственную работоспособность космонавта. В этом отношении для профилактики острых лучевых поражений космонавтов в настоящее время наилучшим средством является радиопротектор экстренного действия *препарат Б-190* (индралин) [1, 2, 4].

*Препарат Б-190* является уникальным, не имеющим аналогов в мире, радиопротектором, разработанным и производимым Научно-производственным центром «Фармзащита» ФМБА России. По механизму фармакологической активности препарат относится к прямым  $\alpha_1$ -адреномиметикам, снижает острое лучевое поражение костного мозга, кишечника, кожи и семенников. По вызываемому им гипоксическому эффекту в радиочувствительных тканях обладает у человека противолучевым действием при оптимальных условиях его реализации с фактором уменьшения дозы (ФУД) равным 1,5 [5–8].

Обоснованием его применения в космосе может служить обнаружение интенсивности протонного излучения более 1 сГр/мин. Препарат позволяет снизить степень тяжести острой лучевой болезни (ОЛБ) в условиях воздействия потока протонов высокой энергии в случае возникновения солнечных вспышек во время межпланетного космического полета, не снижая при этом переносимости организмом неблагоприятных факторов полета. Препарат применяется внутрь в дозе 0,45 г (3 таб.). Допускается повторный прием препарата с интервалом 1 ч [2].

С позиции ожидаемого временного окна эффективности радиопротекторы теоретически не могут перекрыть всего эпизода солнечной вспышки.

Если говорить о препарате Б-190, то при его использовании можно перекрыть временной интервал в пределах 2 ч. В дальнейшем целесообразно использовать комплексный подход, то есть применение радиопротектора и индивидуальных средств защиты (локальное экранирование радиочувствительных тканей). Для экранирования области живота рекомендовано использовать пояса, заполненные водой, со снижением дозы облучения за экраном в два раза. Механизм потенцирования эффекта радиопротекторов при экранировании отдельных участков тела связан с возможностью стимуляции фармакологическим путем миграции и «расселения» по всему организму стволовых клеток костного мозга, оставшихся неповрежденными в участке экранирования. Потенцирующий эффект экранирования на эффективность препарата Б-190 в условиях облучения мелких и крупных животных (собак) был подтвержден при воздействии сверхсмертельных доз гамма-облучения и потока протонов высокой энергии [1].

Средства стимуляции радиорезистентности организма космонавтов, как уже отмечалось выше, представлены *рибоксином* и *витаминно-аминокислотными комплексами*<sup>1</sup>.

*Рибоксин* – нуклеотид, содержащий в качестве пуринового основания гипоксантин, обладает антиоксидантной активностью в основном за счет блокады ядерного фермента поли(АДФ-рибоза)-полимеразы. Участвуя в субстратном обеспечении поврежденных тканей, поддерживает синтез белка, РНК и ДНК. У человека при приеме 2,4 г Рибоксина отмечается снижение на 6–9 % частоты радиационно-индуцированных аберраций хромосом в культуре лимфоцитов при их облучении *in vitro* в дозах 1–4 Гр, что соответствует величине ФУД, равной 1,15–1,2 [6].

В состав *витаминно-аминокислотного комплекса «Амитетравит»* входят витамины С, В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, Р и аминокислоты – d, l-триптофана и гистидина хлоргидрата. В перерывах между курсами Амитетравита рекомендован *Тетрафолевит* (поливитаминный препарат, в состав которого входят тиамин, рибофлавин, фолиевая кислота и никотинамид). Прием этих или подобных им препаратов должен осуществляться в течение всего периода пребывания в условиях повышенного радиационного фона. Кроме Амитетравита и Тетрафолевита могут использоваться поливитаминные комплексы различного состава, содержащие витамины А, Е, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, Р, С, РР, В<sub>с</sub>, В<sub>5</sub> [5, 6].

Рибоксин и витаминно-аминокислотные комплексы относятся к средствам, повышающим неспецифическую резистентность организма, действуя при низкоинтенсивном излучении как радиомодуляторы. Их эффективность оценивалась при моделировании солнечной вспышки, в том числе и в опытах на собаках. Препараты показали свою эффективность при применении до и после облучения, а при повторном использовании повышали свои противолучевые свойства. Это обстоятельство явилось предпосылкой для

<sup>1</sup> См.: Таблица 1. Возможности фармакохимической защиты космонавтов РФ от поражающего действия радиации.

рекомендации их курсового применения во время предполетной подготовки космонавтов [1–4].

Одним из вариантов фармакохимической защиты с использованием стимуляторов радиорезистентности в космосе является курсовой прием *Рибоксина* через каждые восемь часов (через полчаса после приема радиопротектора Б-190) на протяжении всего эпизода солнечного протонного события [1].

При достижении кумуляционной дозы протонного излучения более 0,5 Гр возможны проявления первичной реакции на облучение. В этом случае для профилактики появления тошноты и рвоты рекомендован блокатор серотониновых 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов антиэметик *Латран* (ондансетрон), разработанный и выпускаемый Научно-производственным центром «Фармзащита» ФМБА России<sup>2</sup>. Следует отметить, что после регистрации *Латрана* компания Glaxo Wellcome, разработавшая его аналог *Зофран*, обвинила НПЦ «Фармзащита» в незаконном использовании технологии производства субстанции. В ходе последовавшего судебного разбирательства было установлено, что технология производства *Латрана* существенно отличается от технологии производства *Зофрана*. К тому же методы синтеза субстанции препарата, разработанные сотрудниками НПЦ «Фармзащита» и защищенные патентами Российской Федерации, позволили получить более чистый продукт, чем у британской компании.

При развитии ОЛБ в качестве средства патогенетической терапии<sup>3</sup> рекомендованы ростовые гемопоэтические факторы: гранулоцитарные (Г-КСФ, G-CSF) и гранулоцитарно-макрофагальные колониестимулирующие факторы (ГМ-КСФ, GM-CSF) [5–7]. Ростовые факторы в терапии ОЛБ существенно повышают ее эффективность (ФУД до 1,6–1,7). В экстремальных условиях длительного космического полета эффективность комплексной терапии ОЛБ может снизиться более чем в 2 раза [1].

В настоящее время в клинической практике используются два основных варианта рекомбинантного Г-КСФ человека: негликозилированный Г-КСФ, получаемый в *E. coli* (наиболее известные торговые названия медицинских препаратов – *Нейпоген*, *Филграстим*) и гликозилированный Г-КСФ, получаемый из трансформированных клеток СНО (Chinese Hamster Ovary cells – клетки яичников китайских хомяков) под торговой маркой *Граноцит*<sup>®</sup>. Отечественные препараты *Лейкостим* и *Нейпомакс*<sup>4</sup> по своим противолучевым свойствам не уступают зарубежным аналогам [9].

Под действием протонов широкого спектра энергий возможны лучевые поражения кожи, проявляющиеся в виде гиперкератоза, снижения плотности сосудистого ложа кожи и ухудшения местного иммунитета с возможностью инфекционных осложнений. В качестве лечебно-профилактических средств при этой патологии могут использоваться современные средства местного лечения радиационных поражений кожи, обладающие комплексным действием путем влияния на различные патогенетические механизмы.

<sup>2,3,4</sup>См.: Таблица 1.

К их числу относится и разработанный Научно-производственным центром «Фармзащита» *Лиоксазин-гель*, стимулирующий процессы репаративной регенерации и обладающий анальгезирующим, бактерицидным и противовоспалительным действием, а также средство перевязочное *Лиоксазин-СП*, представляющее собой биологически активный гидрогель с иммобилизованными 2-аллилоксиэтанолом и лидокаином, нанесенный на салфетку из нетканого полотна.

Что касается перспектив разработки новых ПЛС для защиты космонавтов от космического излучения, то с учетом преимущественно пролонгированных лучевых воздействий в дальнем космосе особый упор в поиске новых препаратов направлен на разработку радиомитигаторов – противолучевых средств, усиливающих репаративные постлучевые процессы.

С практической точки зрения радиомитигаторы представляют интерес из-за возможности с их помощью длительно (до недели) повышать устойчивость организма к действию радиации, будь это повторное фракционированное облучение или постоянное низкоинтенсивное. Общей чертой рассматриваемых соединений является то, что формирование повышенной резистентности под их воздействием требует определенного времени, исчисляемого ч/сут. Безотносительно пути, по которому достигается данный фармакологический эффект, будь это, например, следствие генной экспрессии под действием эстрогенов, либо реализация действия адъювантов иммунологических реакций, в конечном итоге отмечается стимуляция секреции макрофагами и клетками ретикулоэндотелиальной системы в целом, цитокинов, вызывающих инициацию у Т-лимфоцитов, фибробластов и эндотелиальных клеток продукции эндогенных гемопоетических ростовых факторов, напрямую ведущих к активации миелопоэза [5, 10–14].

Результаты мониторинга научных исследований свидетельствуют о том, что актуальность решения задач по поиску высокоэффективных и безопасных радиомитигаторов признается во всем мире. В качестве наиболее перспективных рассматриваются семь препаратов, получивших в США статус перспективных новых лекарственных препаратов (US FDA investigational new drug status): 5-Андростендиол (Neumune®), *Генистеин* (BIO 300™), *Флагеллин* (CBLB502, Entolimod™), *ингибитор фосфоинозитид-3 киназы* (ON01210, Ex-Rad®), *рекомбинантный человеческий интерлейкин-12* (HemaMax™), *Беклометазон* (BDP/SGX201, OrbeShield™), а также гранулоцитарный колониестимулирующий фактор *Филграстим* (RhuG-CSF, Neupogen®) [15–18]. В таблице 2 представлена их краткая характеристика.

Определенные перспективы в повышении эффективности ранней терапии лучевых поражений связаны также с использованием в качестве радиомитигаторов фактора стволовой клетки (stem cell factor, SCF), а также комбинаций различных антиапоптотических цитокинов – интерлейкина-3, тромбopoэтина, лиганда тирозин киназы 3 (FMS-like tyrosine kinase 3 ligand, FLT-3 ligand) и стромального фактора-1 (stromal derived factor-1, SDF-1) [18].

Таблица 2

Перечень и характеристика противолучевых средств,  
получивших статус перспективных новых лекарственных препаратов  
(US FDA investigational new drug status)

Механизм действия	Характеристика
Андростендиол (Neumune-5®)	
Иммуномодулирующие, антиапоптотическое действие, стимуляция восстановления гемопоэза. G-CSF	Временное окно эффективности: 24–48 ч до, и 1–4 ч после облучения. ФУД ~ 1,26
Беклометазон (BDP/SGX201, OrbeShield™)	
Противовоспалительное, сосудосуживающее действие	Ограниченное временное окно эффективности (2–24 ч после введения)
Генистеин (BIO 300™)	
Антиоксидант, ингибитор тирозинкиназы, модулятор клеточного цикла. Защищает костный мозг, кишечник, легкие	Ограниченное временное окно эффективности ~ 24 ч. ФУД ~ 1,2
Флагеллин (CBLB502, Entolimod™)	
Агонист 5-Toll-like рецепторов. Активатор NF-κB, стимулятор G-CSF, иммуномодулятор	Ограниченное временное окно эффективности ~ 24 ч. ФУД ~ 1,6
Ингибитор фосфоинозитид-3 киназы (ON01210, Ex-Rad®)	
Низкомолекулярный ингибитор фосфоинозитид-3 киназы. Антиапоптотическое действие	Ограниченное временное окно эффективности. Короткий период полужизни. ФУД ~ 1,16
HemaMax™	
Рекомбинантный человеческий интерлейкин-12	Лечебно-профилактическое применение. Повышает выживаемость и минимизирует повреждение костного мозга и кишечника
Филграстим (RhuG-CSF, Neupogen®)	
Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста	Стимулирует пролиферацию, дифференцировку предшественников нейтрофилов

Многочисленные исследования, связанные с разработкой радиомитигаторов, лежат в русле фармакологии низкомолекулярных соединений или т.н. «малых молекул», например: каптоприл, периндоприл, дииндолилметан, рапамицин; веществ растительного происхождения – фитохимические соединения; витаминов (в частности, производные витамина E); протеинов – палиформин, супероксид дисмутаза и пр.; цитокинов, а также комбинированных препаратов и рецептур [19–21].

Определенные надежды связаны с производными витамина E – токоферолами и токотриенолами, обладающими способностью снижать выраженность лучевого поражения костного мозга и кишечного эпителия [22, 23]. Показано, что радиозащитный эффект одного из наиболее перспективных представителей этой группы соединений – гамма-токотриенола, обусловлен не столько антиоксидантной активностью, сколько способностью ингибировать

(HMG-CoA)-редуктазу и стимулировать экспрессию эндотелиального тромбомодулина [24]. Возможность получения аддитивного эффекта при совместном применении гамма-токотриенола и рекомбинантного человеческого тромбомодулина, способствующего существенному снижению постлучевой дисфункции сосудистого эндотелия, дает основания для разработки новой стратегии повышения эффективности радиозащитных средств [25]. Также был уточнен механизм антиапоптотического действия дельта-токотриенола, связанный с угнетением экспрессии интерлейкина-1 и микро РНК-30 с, играющей ключевую роль в радиационно-индуцированном повреждении клеток через апоптотические пути [26].

Перспективным представляется поиск новых противолучевых средств среди ингибиторов радиационно-индуцированного апоптоза. В частности была продемонстрирована возможность использования хелаторов цинка в качестве нового типа ингибиторов белка p53 и подавления p53-зависимого апоптоза, что позволяет рассматривать их как потенциальные радиозащитные средства [27, 28]. Также показана высокая радиозащитная эффективность избирательного агониста  $\alpha 7$  никотиновых ацетилхолиновых рецепторов препарата PNU282987, реализуемая путем ингибирования процессов апоптоза [29]. Активация этих рецепторов до радиационного воздействия может рассматриваться в качестве новой стратегии для предотвращения радиационно-индуцированного повреждения и гибели [14, 30].

В качестве перспективного подхода к ослаблению лучевого поражения гемопоэтической системы предложено использование ингибиторов киназы гликогенсинтазы-3 (GSK-3) – мультифункциональной серин-треониновой киназы, вовлеченной в множественные пути передачи сигналов, регулирующих самообновление, дифференцировку и ответную реакцию на повреждение ДНК в гемопоэтических клетках [31]. Показано, что фармакологическая активация сигнальных путей, опосредуемых ядерным фактором Nrf-2, повышает функциональную активность гемопоэтических клеток предшественников и ослабляет радиационно-индуцированную миелосупрессию и гибель [32].

Перспективные российские разработки новых радиозащитных средств, направлены:

- на создание противолучевых средств на основе производных флагеллина и обратимых ингибиторов NO-синтазы в ряду S-производных этил(винил)-изотиомочевин;
- радиозащитных рецептур, позволяющих потенцировать противолучевой эффект, снизить токсичность, купировать побочные эффекты, получить полифункциональные препараты;
- на разработку новых лекарственных форм существующих противолучевых средств с целью повышения их биодоступности, пролонгации противолучевого эффекта и снижения побочных эффектов [5, 7, 8, 12, 30], [33, 34, 37].



При разработке инновационных радиозащитных средств (и их дальнейшей регистрации в качестве лекарственных препаратов) актуализируется значимость установления новых «биомишеней», фармакологическое воздействие на которые приводит к повышению радиорезистентности, и выявлению верифицированных фармакологических маркеров радиомодифицирующего действия потенциальных противолучевых средств (в частности, повышение концентрации ИЛ-6 и экспрессии гена NF-κB, снижение активности эндогенного синтеза оксида азота и экспрессии гена p53) [35].

В условиях низкоинтенсивного галактического излучения и солнечного протонного потока при преодолении дозового порога, близкого к 0,1 Зв в год, возможен срыв антиоксидантной системы организма с формированием хронического окислительного стресса, который рассматривается в качестве предтечи отсроченных и отдаленных последствий воздействия радиации, проявляющихся формированием катаракты, лучевых дерматитов, онкогенезом и преждевременным старением.

Предотвращение развития отдаленных вредоносных эффектов радиации потенциально возможно достичь посредством прерывания ряда патогенетических механизмов действия радиации:

- генотоксического (одно- и двухцепочные разрывы ДНК);
- нарушения структуры хромосом (связь генетического материала со структурными белками ядра и митохондрий);
- продолжения клеточного цикла в клетках, подвергшихся опухолевому перерождению;
- прооксидантного действия радиации;
- вторичных механизмов воздействия ИИ (провоспалительного действия, активации образования соединительной ткани, нарушения регенерации и др.).

Углубление представлений о радиационно-индуцированной нестабильности генома, как возможной предшественнице малигнизации клетки, способствует поиску препаратов, способных затормозить или предотвратить развитие радиационно-индуцированных опухолей, в частности за счет воздействия на белок p53, регулирующий процессы репарации и апоптотической элиминации поврежденных геномов [9, 14, 30, 35].

В экспериментах показана эффективность препаратов, восстанавливающих функцию белка p53 и блокирующих «эффект свидетеля» (Амифостин), стимуляторов репарации двунитиевых разрывов ДНК (Авотермин), ингибиторов медиаторов «щелевого контакта» – коннектинов (Линдан), стимуляторов экспрессии сиртуинов (Ресвератрол). Их применение снижает радиационно-индуцированный риск опухолевой трансформации органов и тканей, уменьшает выход хромосомных aberrаций, а порой и увеличивает среднюю продолжительность жизни облученных животных [36, 37].

К средствам, повышающим неспецифическую резистентность организма к низкоинтенсивному излучению космической природы, относят природные

антиоксиданты и компоненты антиоксидантной системы клеток (биофлавоноиды, микроэлементы, витамины и др.), аминокислоты, биологически активные добавки к пище (БАДы) на их основе [1, 4–6].

Анализ эффектов радиозащитных соединений и геропротекторов позволяет сделать вывод о том, что механизмы их воздействия на биологические мишени нередко совпадают. Предотвращение отдаленных эффектов радиации, как и геропротекторное действие, опосредуется индукцией апоптоза клеток с измененным генетическим материалом, а также снижением энергопотребления. К соединениям, сочетающим радиозащитные и геропротекторные эффекты, относятся биофлавоноиды (гинсенозиды, ресвератрол, кверцетин, производные лигнина и пр.), которые наряду с антиоксидантной активностью, проявляют модулирующее действие в отношении клеточного цикла: с одной стороны способствуют его остановке и запуску процессов репарации ДНК, с другой – обладают проапоптотическим действием [38].

В связи с вышеизложенным к перспективным направлениям создания ПЛС, предотвращающих развитие отдаленных последствий радиационных воздействий, можно отнести выполняемые НПЦ «Фармзащита» ФМБА России совместно с НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова работы по созданию БАД на основе полифенольного лиганда *BP-Cx-1*, получаемого из гидролизованного лигнина по отечественной технологии. Его радиомитигирующие, антиканцерогенные и гепопротекторные свойства обусловлены воздействием на глюкокортикоидные и серотониновые рецепторы антиоксидантным действием, активацией роста стволовых клеток в различных тканях и продукции факторов роста G-CSF и GM-CSF дендритными клетками, а также изменением иммунофенотипа ДНК дендритных клеток после облучения [39].

В качестве дополнительных компонентов БАД предлагается использовать растительные *биофлавоноиды* (гинсенозиды, экстракты элеутерококка, ресвератрол и пр.) *бобрового мускуса, микроэлементов и витаминов* [40].

На экспериментальных моделях радиационно-химического канцерогенеза у лабораторных грызунов и рыб *D. rerio* (англ. *zebrafish*), воспроизводящих основные механизмы старения человека (окислительный стресс, повреждение ДНК, соматические мутации, хроническое воспаление и др.), проведена оценка бобрового мускуса, композиций на основе растительных экстрактов и бобрового мускуса с добавлением микроэлементов и витаминов; полифенольной композиции BP-Cx-1 и ее комбинации с бобровым мускусом. Композиции тестировались в лечебно-профилактическом режиме при их введении двумя курсами (перерыв между курсами – один месяц) длительностью по два месяца каждый в дозах, эквивалентных планируемому у человека. Перед проведением исследований была обоснована релевантность морфологических и молекулярных характеристик, индуцированных ИИ и канцерогенами патологий, включая опухоли различных локализаций, патологическим изменениям, связанным со старением.

Показано, что все композиции обладают антиканцерогенным действием, уменьшая количество развивавшихся опухолей легкого у мышей, и оказывают нормализующее влияние на показатели кроветворения и поведенческой активности животных.

На опухолевых культурах рака легкого человека было показано, что антиканцерогенный эффект препаратов не связан с их прямым антипролиферативным действием. В то же время ни один из исследованных препаратов не снижал эффективность терапии цисплатином, а ВР-Сх-1 и бобровый мускус потенцировал эффект цитостатика.

Показано также, что полифенольная композиция ВР-Сх-1 и ее комбинация с бобровым мускусом обладали гепатопротекторным действием, снижая выраженность стеатоза печени, развивающегося у стареющих животных и потенцирующего воздействием уретана.

Также *in vivo* было показано нормализующее влияние исследованных композиций на параметры «белой» крови и поведенческую активность животных в «открытом поле», сниженную у животных, получавших уретан.

Результаты выполненных токсикологических исследований свидетельствуют о безопасности протестированных препаратов (низкая токсичность, широкий терапевтический индекс).

Таким образом, на основании комплекса медико-биологических исследований показано, что все исследованные композиции являются потенциально безопасными для человека и их можно рекомендовать к применению лицам, хронически подвергающимся агрессивному воздействию окружающей среды с целью минимизации влияния на здоровье вредных факторов.

## Выводы

На основании анализа состояния и перспективных направлений совершенствования системы медикаментозной противолучевой защиты космонавтов, по-настоящему медикаментозно необеспеченными, остаются отдаленные последствия радиационных воздействий на человека. К ним относятся, прежде всего, раки и фиброзы в локальном проявлении, преждевременное старение и снижение продолжительности жизни в интегральном виде. Именно профилактика отдаленных последствий радиационных воздействий низкой интенсивности имеет все основания считаться приоритетным направлением прикладных исследований космической радиобиологии.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Ушаков И.Б. Космос. Радиация. Человек: (радиационный барьер в межпланетных полетах). – М.: Научная книга, 2021. – 352 с.
- [2] Ушаков И.Б., Васин М.В. Фармакохимическая защита в дальнем космосе: современный взгляд // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2019. – Т. 59. – № 2. – С. 150–160.

- [3] Ефимов В.И., Рогозкин В.Д. К обоснованию рекомендаций по фармакологической защите экипажей космических кораблей «Союз» // Избранные материалы «Бюллетеня радиационной медицины» / Под общей ред. Л.А. Ильина и А.С. Самойлова. – М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. – 2016. – С. 596–602.
- [4] Ушаков И.Б., Васин М.В. Лекарственные средства и природные антиоксиданты как компоненты противорадиационных контрагентов в космических полетах // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2017. – Т. 62. – № 4. – С. 66–78.
- [5] Состояние и перспективы развития средств профилактики и лечения радиационных поражений; под ред. В.Д. Гладких. – М.: Комментарий, 2017. – 304 с.
- [6] Васин М.В. Противолучевые лекарственные средства. – Москва, 2020. – 239 с.
- [7] Гребенюк А.Н., Гладких В.Д. Современное состояние и перспективы разработки лекарственных средств для профилактики и ранней терапии радиационных поражений // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2019. – Т. 59. – № 2. – С. 132–149.
- [8] Гладких В.Д., Филин К.Н. Профилактика и экстренная терапия радиационных поражений. Состояние и перспективы развития // VIII съезд по радиационным исследованиям, Москва, (12–15 октября 2021 г.): тезисы докладов. – Дубна: ОИЯИ, 2021. – С. 205.
- [9] Рождественский Л.М. Прошлое и будущее радиобиологии противолучевых средств в Институте биофизики Минздрава СССР – ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2016. – № 5. URL: <http://www.medradiol.ru> (дата обращения 19.04.2022).
- [10] Радиомитигаторы: классификация, фармакологические свойства, перспективы применения / В.И. Легеза, А.Н. Гребенюк, И.С. Драчев // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2019. – Т. 59. – № 2. – С. 161–169.
- [11] Классификация радиомитигаторов – новый взгляд на проблему / В.И. Легеза, А.Н. Гребенюк, И.С. Драчев [и др.] // Проблемы химической защиты и репарации при радиационных воздействиях. Междунар. конф. – Дубна: ОИЯИ, 2018. – С. 96–98.
- [12] Разработка противолучевых средств в России как основа медицинского обеспечения различных сценариев радиационного воздействия на человека / Л.М. Рождественский // Состояние и перспективы разработки медицинских средств защиты от поражающих факторов радиационной, химической и биологической природы: материалы конф., посвященной 50-летию НИИЦ (медико-биологической защиты) / ГНИИИ ВМ МО РФ. – СПб, 2019. – С. 30–37.
- [13] Симбирцев А.С., Кетлинский С.А. Перспективы использования цитокинов и индукторов синтеза цитокинов в качестве радиозащитных препаратов // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2019. – Т. 59. – № 2. – С. 170–176.
- [14] Рождественский Л.М. Классификация противолучевых средств в аспекте их фармакологического сигнала и сопряженности со стадией развития лучевого поражения // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2017. – Т. 57. – № 2. – С. 117–135.
- [15] Singh V.K., Newman V.L., Romaine P.L. et al. Radiation Countermeasure Agents: an Update (2011–2014), *Expert. Opin. Ther. Pat.* 2014, Vol. 24, No 11, pp. 1229–1255.
- [16] Singh V.K., Romaine P.L., Seed T.M. Medical Countermeasures for Radiation Exposure And Related Injuries: Characterization of Medicines, FDA-approval Status

- and Inclusion into the Strategic National Stockpile // *Health Phys*, 2015, Vol. 108, No 6, pp. 607–630.
- [17] Singh V.K., Romaine P.L., Newman V.L., Seed T.M. Medical Countermeasures for Unwanted CBRN Exposures: Part II Radiological and Nuclear Threats with Review of Recent Countermeasure Patents // *Expert. Opin. Ther. Pat.* 2016, Vol. 26, No 12, pp. 1399–1408.
- [18] Гладких В.Д. Перспективные направления фармакологической профилактики и ранней терапии радиационных поражений (обзор зарубежной литературы). Текст: электронный // *Биомедицинский журнал Медлайн.ру*. – 2020. – Т. 21. – С. 246–270. URL: <http://www.medline.ru> (дата обращения 19.04.2022).
- [19] Гудков С.В., Попова Н.Р., Брусков В.И. Радиозащитные вещества: история, тенденции, перспективы // *Биофизика*. – 2015. – Т. 60. – № 4. – С. 801–811.
- [20] Hofer M., Hoferova Z., Depes D., Falk M. Combining Pharmacological Countermeasures to Attenuate the Acute Radiation Syndrome – a Concise Review // *Molecules*, 2017, Vol. 22, No 5, P. E834.
- [21] Rosen E.M., Day R., Singh V.K. New approaches to radiation protection // *Front. Oncol*, 2014, Vol. 4, P. 381.
- [22] Singh V.K., Beattie L.A., Seed T.M. Vitamin E: Tocopherols and Tocotrienols as Potential Radiation Countermeasures // *Journal of Radiation Research*. 2013, Vol. 54, No 6, pp. 973–988.
- [23] Singh P.K., Wise S.Y., Ducey E.J. et al.  $\alpha$ -Tocopherol Succinate Protects Mice Against Radiation-Induced Gastrointestinal Injury // *Journal of Radiation Research*, 2012, Vol. 177, No 2, pp. 133–145.
- [24] Compadre C.M., Singh A., Thakkar S. Et al. Molecular Dynamics Guided Design of Tocoflexol: a New Radioprotectant Tocotrienol with Enhanced Bioavailability // *Drug Development Research*. 2014, Vol. 75, No 1, pp. 10–22.
- [25] Sridharan V., Tripathi P., Aykin-Burns N. et al. Tocotrienol-enriched Formulation Protects Against Radiation-Induced Changes in Cardiac Mitochondria Without Modifying Late Cardiac Function or Structure // *Journal of Radiation Research*, 2015, Vol. 183, No 3, pp. 357–366.
- [26] Li X.H., Ha C.T., Fu D. et al. Delta-Tocotrienol Suppresses Radiation-Induced microRNA-30 and Protects Mice and Human CD34+ Cells from Radiation Injury // *PLoS One*. 2015, Vol. 10, No 3. e0122258.
- [27] Ariyasu S., Sawa A., Morita A. et al. Design and Synthesis of 8-Hydroxyquinoline-based Radioprotective Agents // *Bioorganic and medicinal chemistry*, 2014, Vol. 22, No 1, pp. 3891–3905.
- [28] Morita A., Ariyasu S., Wang B. et al. AS-2, a Novel Inhibitor of p53-Dependent Apoptosis, Prevents Apoptotic Mitochondrial Dysfunction in a Transcription-Independent Manner and Protects Mice From a Lethal Dose of Ionizing Radiation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014, Vol. 450, No 4, pp. 1498–1504.
- [29] Chen J.K., Li Z.P., Liu Y.Z. et al. Activation of Alpha 7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Protects Mice From Radiation-Induced Intestinal Injury and Mortality // *Journal of Radiation Research*. 2014, Vol. 181, No 6, pp. 666–671.
- [30] Рождественский Л.М. Проблемные вопросы разработки противолучевых средств // *Радиационная биология. Радиоэкология*. – 2019. – Т. 59. – № 2. – С. 117–126.
- [31] Lee C.L., Lento W.E., Castle K.D. et al. Inhibiting Glycogen Synthase Kinase-3 Mitigates the Hematopoietic Acute Radiation Syndrome in Mice // *Journal of Radiation Research*. 2014, Vol. 181, No 5, pp. 445–451.

- [32] Kim J., Thimmulappa R.K., Kumar V. et al. NRF2-Mediated Notch Pathway Activation Enhances Hematopoietic Reconstitution Following Myelosuppressive Radiation // *The Journal of clinical investigation*. 2014, Vol. 124, No 2, pp. 730–741.
- [33] Макаруч В.М., Филимонова М.В., Измestьева О.С. и др. Радиозащитные свойства ингибитора NO-синтазы T1023: III. Механизмы противолучевого действия *in vivo* // *Радиационная биология. Радиоэкология*. – 2016. – Т. 56. – № 6. – С. 590–597.
- [34] Филимонова М.В., Филимонов А.С. Современные проблемы и перспективы разработки и внедрения отечественных противолучевых препаратов // *Радиационная биология. Радиоэкология*. – 2019. – Т. 59. – № 2. – С. 127–131.
- [35] Разработка возможных биомаркёров медикаментозно повышенной радиорезистентности и ускоренного пострадиационного восстановления / Рождественский Л.М., Блохина Т.М., Сычева Л.П. [и др.] // VIII съезд по радиационным исследованиям, Москва, 12–15 окт. 2021 г.: тезисы докладов. – Дубна: ОИЯИ, 2021. – С. 232.
- [36] Перспективные направления разработки средств профилактики и терапии отдаленных последствий облучения / В.И. Легеза, И.С. Драчев, А.Н. Гребенюк // VIII съезд по радиационным исследованиям, Москва (12–15 октября, 2021 г.): тезисы докладов. – Дубна: ОИЯИ, 2021. – С. 224.
- [37] Ингибиторы NOS как основа нового класса перспективных радиомодификаторов для ядерной медицины и онкологии / М.В. Филимонова, Л.И. Шевченко, А.С. Филимонов [и др.] // VIII съезд по радиационным исследованиям, Москва (12–15 октября, 2021 г.): тезисы докладов. – Дубна: ОИЯИ, 2021. – С. 239.
- [38] Биологически активные вещества, сочетающие радиозащитные и геропротекторные свойства / Быков В.Н., Федорос Е.И., Анисимов В.Н. [и др.] // VIII съезд по радиационным исследованиям, Москва (12–15 октября 2021 г.): тезисы докладов. – Дубна: ОИЯИ, 2021. – С. 195.
- [39] Панченко А.В. Новый класс препаратов на основе продуктов гидролизного лигнина: обоснование применения в качестве средств сопроводительной химио- и лучевой терапии злокачественных новообразований (экспериментальное исследование): дис. ... док. мед. наук.; спец. 14.01.12. СПб, 2019. – 267 с.
- [40] Гладких В.Д., Романенко С.Н. К вопросу разработки биологических добавок к пище, снижающих риск развития отдаленных последствий воздействия ионизирующего излучения // VIII съезд по радиационным исследованиям, Москва, (12–15 октября 2021 г.): тезисы докладов. – Дубна: ОИЯИ, 2021. – С. 207.

## REFERENCES

- [1] Ushakov I.B. *Outer Space. Radiation. Human. (Radiation barrier in interplanetary flights)*. – Moscow: “Nauchnaya Kniga” Publishing House, 2021, 352 p.
- [2] Ushakov I.B., Vasin M.V. *Pharmacological Protection in Distant Space: Modern View: Radiation Biology. Radioecology*, 2019, Vol. 59, No 2, pp. 150–160.
- [3] Efimov V.I., Rogozkin V.D. Substantiation of Recommendations on Pharmacological Protection of Soyuz Spacecraft Crews. In the book: featured content of the Bulletin of Radiation Medicine. L.A. Ilyin and A.S. Samoilov (ed.), Moscow: A.I. Burnazyan Federal Medical Research Center, 2016, pp. 596–602.
- [4] Ushakov I.B., Vasin M.V. *The Drugs and Natural Antioxidants as the Components of Anti-Radiation Countermeasures During Space Flights: Medical Radiology and Radiation Safety*, 2017, Vol. 62, No 4, pp. 66–78.

- [5] Special Means of Antiradiation Protection: Current State and Development Prospects. Edited by Gladkikh V.D., Moscow: "Kommentariy" Publ., 2017, 304 p.
- [6] Vasin M.V. Radioprotective Pharmaceuticals, Moscow, 2020, 239 p.
- [7] Grebenyuk A.N., Gladkikh V.D. Modern Condition and Prospects for Development of Medicines for Prevention and Early Treatment of Radiation Injuries: Radiation Biology. Radioecology, 2019, Vol. 59, No 2, pp. 132–149.
- [8] Gladkikh V.D., Filin K.N. Prevention and Emergency Therapy of Radiation Injuries. Status and Development Prospects. VIII Congress on Radiation Research, Moscow, (October 12–15, 2021): Abstracts. Dubna: OIYaI (JINR), 2021, p. 205.
- [9] Rozhdestvensky L.M. The Past and Future of Radiobiology of Anti-Radiation Agents at the Institute of Biophysics of the USSR HealthMin, A.I. Burnazyan Federal Medical Research Center: Medical Radiology and Radiation Safety, 2016, No 5. Available at: <http://www.medradiol.ru>. (accessed 19.04.2022).
- [10] Legeza V.I., Grebenyuk A.N., Drachev I.S. Radiomitigators. Classification, Pharmacological Properties and Application Prospects. Radiation Biology. Radioecology, 2019, Vol. 59, No 2, pp. 161–169.
- [11] Legeza V.I., Grebenyuk A.N., Drachev I.S., Reznik V.M. Classification of Radiomitigators – a New Look at the Problem. Issues of chemical protection and reparation under radiation exposure. International Conference. Dubna: OIYaI, 2018, pp. 96–98.
- [12] Rozhdestvensky L.M. Development of Radiation Protection Agents in Russia as a Basis for Medical Support for Various Scenarios of Radiation Exposure to Humans. Status and prospects for the development of medical protectors against damaging factors of radiation, chemical and biological nature: proceedings of the conference dedicated to the 50<sup>th</sup> Anniversary of the Scientific Research Center (Med. Bio.Protection). State Research Experimental Institute of Military Medicine, St. Petersburg, 2019, pp. 30–37.
- [13] Simbirtsev A.S., Ketlinsky S.A. Perspectives for Cytokines and Cytokine Synthesis Inducers as Radioprotectors. Radiation Biology. Radioecology. 2019, Vol. 59, No 2. pp. 170–176.
- [14] Rozhdestvensky L.M. Classification of Radiation Countermeasures in the Aspect of Their Pharmacological Effects and Association with Radiation Injury Progressing. Radiation Biology. Radioecology. 2017, Vol. 57, No 2, pp. 117–135.
- [15] Singh V.K., Newman V.L., Romaine P.L. et al. Radiation Countermeasure Agents: an Update (2011–2014). Expert. Opin. Ther. Pat. 2014, Vol. 24, No 11, pp. 1229–1255.
- [16] Singh V.K., Romaine P.L., Seed T.M. Medical Countermeasures for Radiation Exposure and Related Injuries: Characterization of Medicines, FDA-approval Status and Inclusion Into the Strategic National Stockpile. Health Phys. 2015, Vol. 108, No 6, pp. 607–630.
- [17] Singh V.K., Romaine P.L., Newman V.L., Seed T.M. Medical Countermeasures for Unwanted CBRN Exposures: Part II Radiological and Nuclear Threats With Review of Recent Countermeasure Patents. Expert. Opin. Ther. Pat. 2016, Vol. 26, No 12, pp. 1399–1408.
- [18] Gladkikh V.D. Promising Directions of Pharmacological Prevention and Early Therapy of Radiation Injuries (Review of Foreign Literature). Medline.ru, Vol. 21, Radiology. May 17, 2020, pp. 246–270.
- [19] Gudkov S.V., Popova N.R., Bruskov V.I. Radioprotective Substances: History, Trends, Prospects. Biophysics. 2015, Vol. 60, No 4, pp. 801–811.

- [20] Hofer M., Hoferova Z., Depes D., Falk M. Combining Pharmacological Countermeasures to Attenuate the Acute Radiation Syndrome – a Concise Review. *Molecules*. 2017, Vol. 22, No 5. P. E834.
- [21] Rosen E.M., Day R., Singh V.K. New Approaches to Radiation Protection. *Front. Oncol.* 2014, Vol. 4, pp. 381.
- [22] Singh V.K., Beattie L.A., Seed T.M. Vitamin E: Tocopherols and Tocotrienols as Potential Radiation Countermeasures. *J. Radiat. Res.*, 2013, Vol. 54, No 6, pp. 973–988.
- [23] Singh P.K., Wise S.Y., Ducey E.J. et al.  $\alpha$ -Tocopherol Succinate Protects Mice Against Radiation-Induced Gastrointestinal Injury. *J. Radiat. Res.*, 2012, Vol. 177, No 2, pp. 133–145.
- [24] Compadre C.M., Singh A., Thakkar S. et al. Molecular Dynamics Guided Design of Tocoflexol: a New Radioprotectant Tocotrienol With Enhanced Bioavailability. *Drug Dev. Res.*, 2014, Vol. 75, No 1, pp. 10–22.
- [25] Sridharan V., Tripathi P., Aykin-Burns N. et al. Tocotrienol-enriched Formulation Protects Against Radiation-Induced Changes in Cardiac Mitochondria Without Modifying Late Cardiac Function or Structure. *J. Radiat. Res.* 2015, Vol. 183, No 3, pp. 357–366.
- [26] Li X.H., Ha C.T., Fu D. et al. Delta-Tocotrienol Suppresses Radiation-Induced MicroRNA-30 and Protects Mice and Human CD34+ Cells from Radiation Injury. *PLoS One*, 2015, Vol. 10, No 3: e0122258.
- [27] Ariyasu S., Sawa A., Morita A. et al. Design and Synthesis of 8-hydroxyquinoline-based Radioprotective Agents, *Bioorganic and medicinal chemistry*. 2014, Vol. 22, No 1, pp. 3891–3905.
- [28] Morita A., Ariyasu S., Wang B. et al. AS-2, a Novel Inhibitor of p53-dependent Apoptosis, Prevents Apoptotic Mitochondrial Dysfunction in a Transcription-Independent Manner and Protects Mice From a Lethal Dose of Ionizing Radiation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014, Vol. 450, No 4, pp. 1498–1504.
- [29] Chen J.K., Li Z.P., Liu Y.Z. et al. Activation of Alpha 7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Protects Mice from Radiation-Induced Intestinal Injury and Mortality, *Radiat. Res.* 2014, Vol. 181, No 6, pp. 666–671.
- [30] Rozhdestvensky L.M. Challenges of Development of Radiation Countermeasures. *Radiation Biology. Radioecology*. 2019, Vol. 59, No 2, pp. 117–126.
- [31] Lee C.L., Lento W.E., Castle K.D. et al. Inhibiting Glycogen Synthase Kinase-3 Mitigates the Hematopoietic Acute Radiation Syndrome in Mice. *Radiat. Res.* 2014, Vol. 181, No 5, pp. 445–451.
- [32] Kim J., Thimmulappa R.K., Kumar V. et al. NRF2-mediated Notch Pathway Activation Enhances Hematopoietic Reconstitution Following Myelosuppressive Radiation. *J. Clin. Invest.* 2014, Vol. 124, No 2, pp. 730–741.
- [33] Makarchuk V.M., Filimonova M.V., Izmetieva O.S. et al. Radioprotective Properties of the NO-synthase Inhibitor T1023: III. Mechanisms of anti-radiation action in vivo. *Radiation Biology. Radioecology*, 2016, Vol. 56, No 6, pp. 590–597.
- [34] Filimonova M.V., Filimonov A.S. Contemporary Problems and Perspectives of Development and Implementation of Domestic Radioprotective Drugs. *Radiation Biology. Radioecology*, 2019, Vol. 59, No 2, pp. 127–131.
- [35] Rozhdestvensky L.M., Blokhina T.M., Sycheva L.P. et al. Development of Potential Biomarkers of Drug-Induced Increased Radioresistance and Accelerated Post-Radiation Recovery. VIII Congress on Radiataion Research, Moscow, October 12–15, 2021. Abstracts. Dubna: OIYaI (JINR), 2021, P. 232.



- [36] Legeza V.I., Drachev I.S., Grebenyuk A.N. Promising Directions for the Development of Means for the Prevention and Treatment of Long-Term Effects of Radiation. VIII Congress on Radiataion Research, Moscow, October 12–15, 2021: Abstracts. Dubna: OIYaI (JINR), 2021, P. 224.
- [37] Filimonova M.V., Shevchenko L.I., Filimonov A.S. et al. NOS Inhibitors as the Basis of a New Class of Promising Radio Modifiers for Nuclear Medicine and Oncology. VIII Congress on Radiataion Research, Moscow, October 12–15, 2021: Abstracts. Dubna: OIYaI (JINR), 2021, P. 239.
- [38] Bykov V.N., Fedoros E.I., Anisimov V.N. et al. Biologically Active Substances that Combine Radioprotective and Geroprotective Properties. VIII Congress on Radiataion Research, October 12–15, 2021: Abstracts. Dubna: OIYaI (JINR), 2021, P. 195.
- [39] Panchenko A.V. A New Class of Drugs Based on Hydrolytic Lignin Products: Justification for the Use of Malignant Neoplasms as an Accompanying Chemo- and Radiation Therapy (Pilot Study): doctoral dissertation. St. Petersburg, 2019, 267 p.
- [40] Gladkikh V.D., Romanenko S.N. The Issue of Developing Biological Food Supplements that Reduce the Risk of Developing Long-Term Effects of Exposure to Ionizing Radiation. VIII Congress on Radiataion Research, Moscow, October 12–15, 2021: Abstracts. Dubna: OIYaI (JINR), 2021, P. 207.