

**А.А. Иванов^{1,2}, И.Е. Андрианова¹, Т.М. Булынина^{1,2}, О.В. Дорожкина^{1,2},
В.Н. Мальцев¹, Н.М. Ставракова¹, Г.А. Шальнова¹, А.Ю. Бушманов¹**

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕЛАНИНА У ОБЛУЧЕННЫХ МЫШЕЙ

**A.A. Ivanov^{1,2}, I.E. Andrianova¹, T.M. Bulynina^{1,2}, O.V. Dorozhkina^{1,2},
V.N. Mal'tsev¹, N.M. Stavrakova¹, G.A. Shal'nova¹, A.Yu. Bushmanov¹**

The Pharmacological Effects of Melanin in the Irradiated Mice

РЕФЕРАТ

Цель: Исследование противолучевых свойств меланина при облучении в различных дозах.

Материал и методы: В качестве модели использовали однократное и фракционированное тотальное воздействие рентгеновским или гамма-излучением в диапазоне доз, вызывающих костномозговую форму лучевой болезни у аутобредных мышей CD-1. Фитомеланин, растворенный в дистиллированной воде, мыши получали в виде питьевой воды *ad libitum* с 1-х по 30-е сут после облучения.

Результаты: Показано, что при однократном лучевом воздействии в дозах 6,0–7,5 Гр ($CD_{30} - CD_{100}$) лечение водорастворимым меланином во всех группах обеспечивало увеличение тридцати суточной выживаемости на 13–18 % по сравнению с контролем. При фракционированном облучении ежедневно по 1 Гр в течение 5 дней и затем повторно через 2 дня в том же режиме (суммарно 10 Гр, CD_{60}) прием меланина полностью предотвращал гибель мышей. Меланин снижал степень потери массы тела, частоту развития бактериурии, а также способствовал более полному восстановлению ориентировочно-двигательных расстройств у леченых животных.

Выводы: Результаты, полученные по показателям выживаемости и общесоматического статуса, свидетельствуют о наличии у меланина при его приеме внутрь лечебного действия при лучевой болезни, вызванной однократным и фракционированным воздействием.

Ключевые слова: меланин растительный, рентгеновское и гамма-облучение, однократное и фракционированное, выживаемость, бактериурия, поведенческие реакции, экспериментальная терапия

ABSTRACT

Purpose: Investigation of the melanin efficiency administered to mice after irradiation at different doses.

Material and methods: The bone marrow form of the acute radiation syndrome in mice CD-1 was reconstructed by single or fractionated whole body irradiation with gamma- or X-rays. Phytomelanin water-soluble was given with water *ad libitum* from the first to the 30-th day after irradiation.

Results: It was shown that melanin was given after the acute exposure to ionizing radiation in doses 6.0–7.5 Gy decreased the lethal outcomes in all groups of mice. The survival melanin treated mice increased by 13–18 % as compared with control. After fractionated exposure (1 Gy daily, total dose 10 Gy) melanin produced 100 % therapeutic effect when the survival of control mice was 43.7 %. Melanin treated mice has demonstrated that body weight loss and the frequency test for bacteriuria were lower than in control. Moreover in mice which received melanin a more pronounced restoration motoric and searching activity had been observed.

Conclusion: According our experimental data melanin given “*per os*” after irradiation produced a marked therapeutic effect.

Key words: phytomelanin, X-rays and gamma-irradiation, single and fractionated, survival, bacteriuria, behavioral reactions, experimental therapy

Введение

Широкое использование ионизирующих излучений и атомной энергии в различных областях народного хозяйства и медицине создает реальную опасность возникновения ситуаций, сопровождающихся лучевыми поражениями и / или загрязнением окружающей среды. В связи с этим, по-прежнему, остаются актуальными проблемы ликвидации последствий радиационных инцидентов, оказания медицинской помощи пострадавшим, а также снижения риска возникновения отдаленных эффектов у лиц, чья профессиональная деятельность связана с длительным контактом с источниками ионизирующего излучения.

Для широкого применения у последней категории лиц наиболее приемлемо использование биологически активных средств, повышающих неспецифическую резистентность организма, которые оказывают лечебное действие при многократном приеме внутрь в дозах, не вызывающих побочного действия.

Поисковые исследования такого рода средств продолжаются на протяжении многих лет. Однако на сегодняшний день в литературе отсутствуют сведения о серьезных разработках, близких к практической реализации. Среди соединений с различным диапазоном физиологической активности, подвергавшихся, как правило, только первичной оценке их

¹ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: a1931192@mail.ru

² Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

¹ A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia. E-mail: a1931192@mail.ru

² Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia

радиомодифицирующего действия, следует отметить меланины — высокомолекулярные природные пигменты, биологическая роль которых крайне разнообразна [1, 2 и др.]. Природные меланины различны по химическому строению и проявляют свою активность только в растворимой форме. Противолучевые свойства этих соединений изучены недостаточно. Обнаружены единичные источники информации, в которых предприняты попытки использования меланина при воздействии ионизирующего излучения в смертельных дозах в качестве средства, вводимого парентерально до облучения [3, 4], а также в радионуклидной терапии опухолей для уменьшения поражения кроветворения [5].

Фитомеланин, предоставленный нам для исследований, получен оригинальным запатентованным способом [6], имеет высокую степень растворимости, что позволяет его использовать с питьевой водой.

Целью исследований явилось изучение лечебной эффективности меланина при облучении в различных дозах.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на 310 аутбредных мышах CD-1 самцах и самках SPF-категории массой 20–27 г, выдержанных в течение 14 сут в карантине в условиях стандартного питания. Животные содержались в клетках по 10 голов в каждой, имели свободный доступ к воде и получали полноценный брикетированный корм. Группы формировались из равнозначных по массе животных методом рандомизации.

Меланин из производственных отходов гречихи получен в НИИ биологии Иркутского государственного университета [6]. Растворимость в воде на уровне 95–98 %, концентрация парамагнитных центров не менее 6×10^{17} спин/г. Меланин растворяли в дистиллированной воде из расчета 12,5 мг сухого вещества на 100 мл воды. Этот раствор мыши получали *ad libitum* вместо питьевой воды с первых по 30-е сут после облучения. Доза меланина выбрана с учетом его фармакологических и различных противолучевых эффектов в процессе предварительных исследований [7].

Контрольные животные в аналогичных условиях получали дистиллированную воду.

Моделирование острого однократного и фракционированного радиационного поражения осуществляли воздействием рентгеновского и гамма-излучения.

Кратковременное однократное одностороннее тотальное облучение животных проводили на рентгеновской установке биологической РУСТ-M1 (РУБ РУСТ-M1): напряжение 200 кВп, ток пучка $2 \times 2,5$ мА, фильтр алюминиевый 1,5 мм. Мощность дозы в контейнере 0,85 Гр/мин ± 10 %.

Часть мышей подвергалась также тотальному одностороннему воздействию γ -излучения ^{60}Co с мощностью дозы 1 Гр/мин на установке РОКУС на базе Объединенного института ядерных исследований (Дубна). Диапазон доз облучения от 6 Гр до 7,5 Гр.

Фракционированное 10-кратное облучение на тех же установках проводили ежедневно по 1 Гр в течение пяти дней, затем повторно в том же режиме с интервалом 2 сут.

В одной серии мыши были дополнительно облучены еще два раза после двух суточного перерыва. Суммарные дозы 10 Гр и 12 Гр.

Эффективность меланина оценивали по выживаемости в течение 30 сут, динамике массы, изменениям микрофлоры мочи, состояния ориентировочно-двигательной активности и выносливости к статической нагрузке.

Для выявления бактериурии использовали бумажные диски, которые после нанесения на них капли мочи помещали в чашки Петри на твердую питательную среду Эндо. Спустя сутки после инкубации в термостате (37 °С) подсчитывали число проросших дисков. Метод апробирован нами ранее в исследованиях на интактных и облученных мышах [8].

Для измерения устойчивости к статической нагрузке использовали показатель, характеризующий силу захвата передних конечностей в граммах, который определяли на специальной установке. Тестирование проводится в трех попытках. Сила захвата оценивается по максимальному значению.

Поведенческие реакции оценивали по тесту спонтанной двигательной активности (СДА) в «открытом поле». С этой целью мышь помещают в центр специального манежа и в течение трех минут фиксируют такие показатели, как время выхода из центральной зоны (лаг-фаза), количество стоек, пересечений квадратов, заглядываний в отверстия, заходы в центр [9]. Для каждого варианта опытов использовались самостоятельные группы контрольных интактных животных из того же привоза, содержащихся в аналогичных условиях.

Анализ полученных результатов проведен с помощью общепринятых методов статистической обработки: критерии Стьюдента, χ^2 , Вилкоксона—Манна—Уитни, критерий знаков и компьютерная программа Биостат.

Эксперименты выполнены с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», регламентированных приказом Министерства здравоохранения СССР № 755 от 12.08.1987 г., в том числе по гуманному отношению к ним.

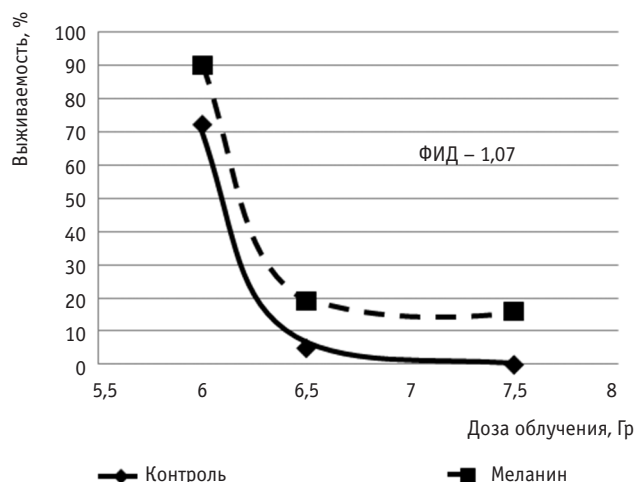


Рис. 1. Эффективность меланина при остром радиационном воздействии в различных дозах

Результаты и обсуждение

Данные, полученные при изучении лечебного действия меланина при остром рентгеновском и гамма-облучении, представлены на рис. 1. Видно, что в диапазоне доз 6–7,5 Гр (CD_{30} – CD_{100}) выживаемость мышей, пивших меланин с водой 30 сут после облучения, на 13–18 % превышает уровень в контроле. В общей сложности в пролеченной группе из 80 животных выжило 21 (26 %), а в контроле из 107 – 10 (9,3 %) ($p < 0,01$). Возможно также сочетание лечебного применения с профилактическим назначением в течение 8 дней до радиационного воздействия [10].

Результаты, представленные на рис. 2, демонстрируют влияние меланина на изменение массы облученных животных, которая у пролеченных мышей сохранялась на более высоком уровне и восстанавливалась быстрее, чем в контроле. Различия на 18–21-е сут статистически значимы ($p < 0,02–0,05$).

Накопленные материалы экспериментального изучения противолучевых средств из различных классов химических соединений показывают, что обладая выраженной активностью в условиях кратковременного облучения, при увеличении длительности или кратности воздействия их эффективность практически не выявляется [11]. Учитывая данные обстоятельства, а также в целях расширения возможных ситуаций

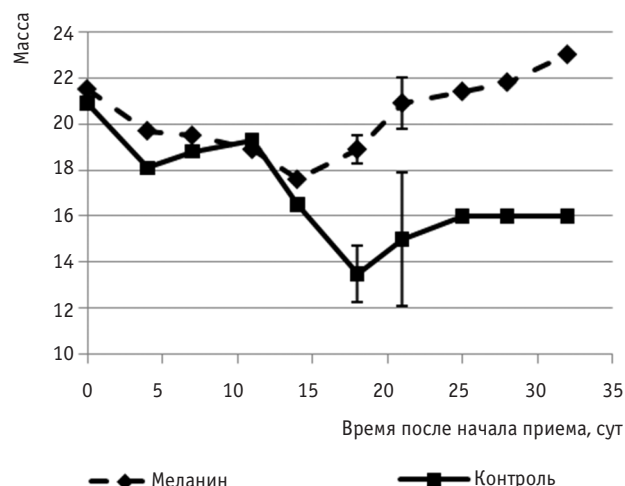


Рис. 2. Изменение массы мышей ($M \pm m$), принимавших меланин после рентгеновского облучения в дозе 6,5 Гр

практического применения меланина как неспецифического радиомодифицирующего средства многоразового использования, проведены исследования его действия на модели фракционированного облучения, сопровождавшегося развитием костномозговой формы лучевой болезни. Полученные результаты проиллюстрированы на рис. 3. Видно, что тотальное 10-кратное облучение по 1 Гр в суммарной дозе 10 Гр привело к гибели 56,3 % контрольных мышей. В то же время у всех животных, ежедневно получавших меланин с питьевой водой во время облучения и далее на протяжении 30 сут, лучевое поражение завершилось благоприятным исходом. Различия между группами статистически значимы ($p = 0,002$).

При 12-кратном облучении по той же схеме (за 16 сут) прием меланина повысил выживаемость с 16,7 % в контроле до 22,2 %, при этом способствовал в течение всего периода наблюдения сохранению массы тела на более высоком уровне. Различия между группами по критерию знаков статистически достоверны ($p < 0,001$) (табл. 1).

Как известно, нарушения иммунного статуса приводят к развитию инфекционных осложнений, являющихся одной из основных причин гибели животных после облучения [12]. В разгар лучевой болезни эндогенные инфекционные процессы сопровождаются бактериемией, накоплением микробов в

Таблица 1

Влияние меланина на динамику массы мышей (%) после фракционированного облучения в суммарной дозе 12 Гр

Группа	n	Сроки исследования, сут						
		исх	5	7	14	21	25	28
Контроль	18	100	100,0 ± 1,5	102,6 ± 6,3	94,7 ± 5,2	77,0 ± 11,6	81,4 ± 19,2	96,9 ± 5,9
Меланин 12,5 мг/100 мл с 1 по 30-е сут после облучения	18	100	103,0 ± 7,3	106,7 ± 5,9	98,0 ± 3,1	88,4 ± 11,5	87,9 ± 12,3	107,0 ± 5,2

Таблица 2

Сводные данные о влиянии меланина на частоту высеваемости микробов из мочи мышей после воздействия излучения в дозе 7,0 Гр

Группы	Срок обследования после облучения, сут	Число проб	Из них		% (+) проб ($M \pm m$)
			(+)	(-)	
Контроль облучения	6–8	73	11	62	$15,1 \pm 4,1$
	12–14	39	16	23	$41,0 \pm 7,9$
Меланин	6–8	115	16	99	$13,9 \pm 3,2$
	12–14	56	11	45	$19,6 \pm 5,3^*$
Биоконтроль	—	135	7	128	$5,2 \pm 1,9$

Примечание:

* — статистически значимые различия по сравнению с контролем облучения ($p = 0,02$)

различных органах, в том числе обсеменением почек и выделением микробов с мочой — бактериурией [13]. Данные наблюдения за развитием бактериурии у леченных меланином и контрольных животных представлены в табл. 2.

Видно, что по мере развития лучевой болезни число положительных посевов мочи мышей контрольной группы возрастало с $15,1 \pm 4,1$ % (6–8-е сут) до $41 \pm 7,9$ % (12–14-е сут). У интактных животных тот же показатель был существенно ниже и составлял в среднем $5,2 \pm 2,0$ % ($p < 0,001$).

Частота высеваемости микробов из мочи леченных и контрольных мышей на 6–8-е сут была практически одинаковой ($13,9 \pm 3,2$ % и $15,1 \pm 4,1$ %). Однако в процессе продолжения лечения (12–14-е сут) у мышей, получавших меланин, число положительных проб было значительно меньше $19,6 \pm 5,3$ %, чем в группе сравнения — $41 \pm 7,9$ %. Эффект статистически значим ($p = 0,02$). Подавление меланином развития бактериурии после облучения может свидетельствовать о снижении выраженности эндогенной инфекции и тяжести течения ОЛБ.

Как было показано нами ранее на интактных животных [7], меланин обладает анксиолитическими свойствами. Это послужило основанием для изуче-

ния его действия у облученных мышей. При фракционированном рентгеновском облучении проведено определение выносливости к статической нагрузке, позволяющей оценить состояние функциональных систем организма, обеспечивающих нервно-мышечную регуляцию. Данные, представленные на рис. 4, показывают, что у мышей, получавших меланин, на 8-е и 15-е сут, когда суммарные дозы облучения составляли 6 Гр и 10 Гр, сила захвата была несколько выше, чем у контрольных. После достижения дозы 12 Гр различия нивелировались.

Результаты тестирования в «открытом поле» СДА, отражающей психоэмоциональный статус животных, приведены на рис. 5. Видно, что в процессе фракционированного облучения по мере накопления дозы все параметры заметно снижаются. У контрольных мышей при дозе 7 Гр (8-е сут) показатели общей реакции составляли $68,0 \pm 6,8$ % от исходных значений и далее снижались в среднем до $39,0 \pm 7$ % на 15-е сут при достижении дозы 12 Гр. Наиболее низкие значения зарегистрированы по тесту подъемов, уровень которых составил лишь $27,0 \pm 8,9$ % от исходного.

У облученных мышей на фоне поступления меланина наблюдалась аналогичная направленность изменений, несколько более выраженная на 15-е сут в

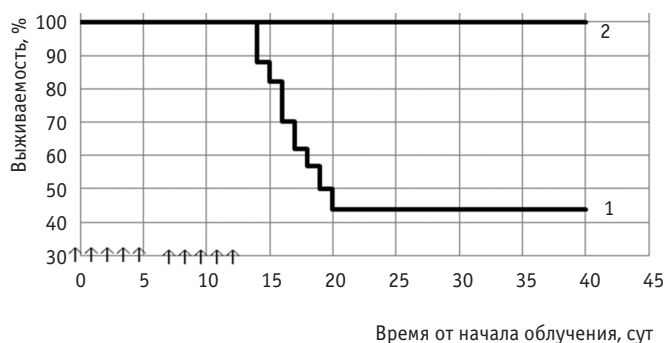


Рис. 3. Лечебный эффект меланина при фракционированном облучении (суммарная доза 10 Гр)

Примечание: ↑ — обозначено облучение по 1 Гр; контроль — 1; меланин — 2

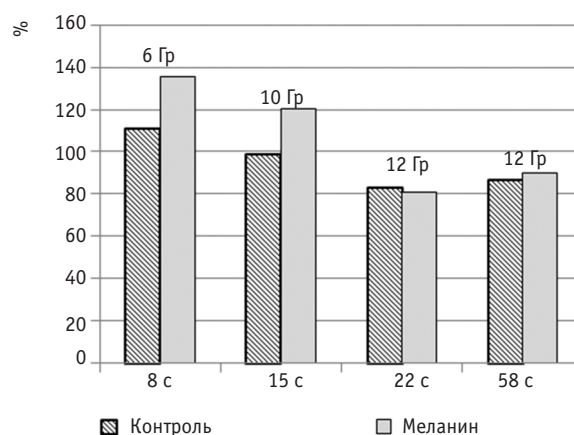


Рис. 4. Показатели силы захвата (%) мышей после фракционированного облучения

пролеченной группе. Однако достоверных различий зафиксировано не было. Такая реакция, по-видимому, может быть отражением анксиолитического действия меланина, проявляющегося и на интактных животных. На 42-е сут после 12-кратного облучения по 1 Гр в контрольной группе все изученные показатели оставались значительно ниже физиологической нормы и колебались в диапазоне 14–83 % от ее уровня. Самые высокие значения (83 ± 21 %) отмечены по частоте заглядываний в «норки». Применение меланина оказало выраженное влияние на скорость восстановления СДА. Число заглядываний в «норки», стоек, заходов в центр у леченых мышей практически соответствовало уровню фоновых значений. Количество пересеченных квадратов и суммарная активность составляли соответственно 83 ± 9 % и $89,6 \pm 5,0$ % (у контрольных облученных 53 ± 37 % и $55,5 \pm 7,9$ %; $p < 0,05$) от значения биологического контроля (см. рис. 5).

Ускорение восстановления ориентировочно-двигательных расстройств под действием меланина наблюдалось и при остром воздействии в дозе 6,5 Гр у мышей, перенесших ОЛБ. На 34-е сут после облучения суммарный показатель активности у пролеченных животных составлял 75,7 % ($94,6 \pm 6,7$), тогда как у контрольных только 42 % ($52,8 \pm 19,8$) ($p < 0,05$) от значений физиологической нормы (125 ± 8).

Таким образом, проведенные исследования расширяют существующие представления о противолучевых свойствах меланина. Совокупность имеющихся материалов позволяет констатировать, что лечебный эффект меланина при его курсовом приеме внутрь регистрируется при однократном и фракционированном облучении в диапазоне доз от СД₃₀ до СД₁₀₀, вызывающих костномозговую форму лучевого поражения. В отличие от многих классических противорадиационных средств, снижение дозы облучения до уровня среднелетальных и несмертельных не приводит к потере специфической активности меланина, а также к каким-либо проявлениям отягчающего действия [10]. Достаточно высокий (44 %) позитивный лечебный эффект, полученный при фракционированном воздействии, позволяет рассчитывать на успешность применения меланина в условиях облучения с малой мощностью дозы.

Анализ соматического состояния, оцениваемого по динамике прироста массы, выносливости к статической нагрузке, ориентировочно-двигательной активности, показывает, что у пролеченных меланином мышей общая астенизация выражена значительно слабее, чем у контрольных. Наблюдавшееся снижение частоты эндогенной инфекции, судя по тесту бактериурии, согласуется с опубликованными нами ранее данными о влиянии меланина на кровет-

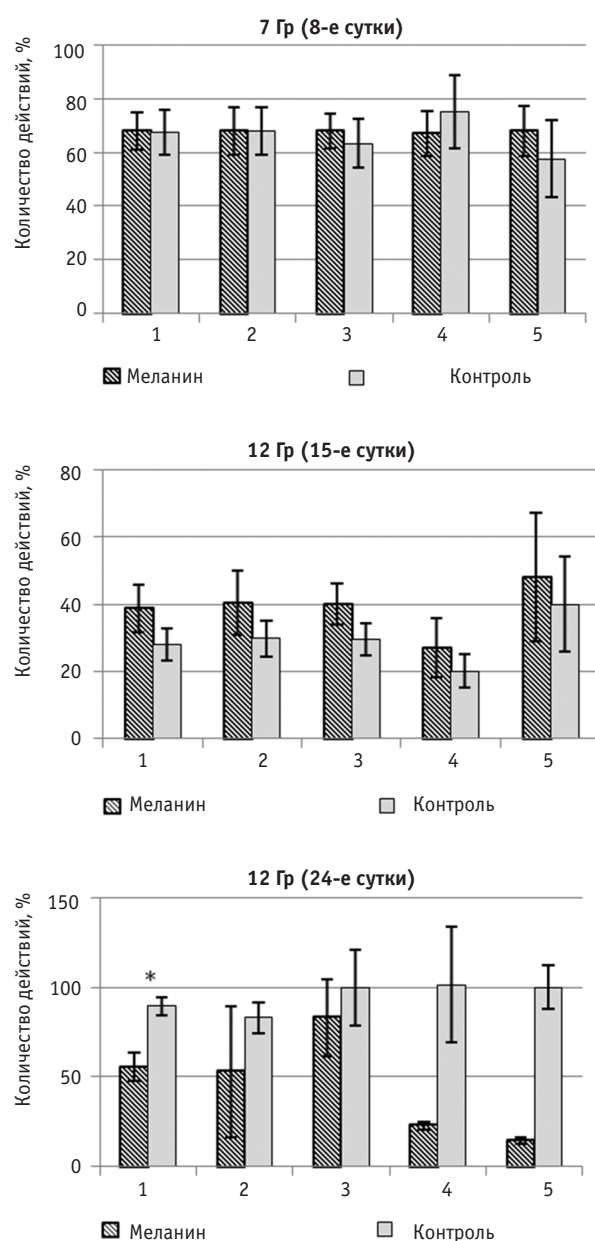


Рис. 5. Показатели ориентировочно-двигательной реакции (%) мышей после фракционированного облучения. Суммарная двигательная активность (1), пересечение квадратов (2), заглядывание в «норки» (3), подъемы (4), заходы в центр (5)
* – статистически значимые различия по сравнению с контролем ($p < 0,05$)

ворение и состояние центральных органов иммунной системы [7, 10]. Вовлеченность иммунной системы в реакции на введение меланина отмечают и другие авторы [1, 14, 15].

Механизм действия меланина достаточно сложен и далек от окончательного понимания. Разнообразие его биологических свойств большинство исследователей связывают с выраженной антиоксидантной

активностью [1, 16 и др.]. Однако, по нашему мнению, противолучевые эффекты меланина объясняются не только этими свойствами. В отличие от подавляющего большинства известных антиоксидантов, меланин относится к высокомолекулярным соединениям, многие из которых обладают высокой противолучевой активностью [17–21]. Поэтому уместно предположить, что действие меланина определяется целым каскадом реакций, присущих различным природным и синтетическим полимерам, в ответ на их парентеральное введение. При пероральном пути поступления, в данном случае меланина, эти реакции выражены слабее, развиваются более медленно, растянуты во времени, в связи с чем для реализации и поддержания фармакологического эффекта требуется курсовое применение. Возможно, именно это и обеспечивает более высокую эффективность при фракционированном облучении.

На сходство действия меланина и других высокомолекулярных соединений указывают наблюдающиеся у интактных мышей колебания содержания лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови, ядродержащих клеток в костном мозге, изменение массы селезенки и тимуса [7], стимуляция фагоцитоза и синтеза антител [15], индукция различных цитокинов, участвующих в регуляции иммунитета и гемопоэза [11, 22], и, как следствие, способность ускорять процессы пострадиационного восстановления в облученном организме.

Показано также, что меланин, как и другие высокомолекулярные соединения, снижает накопление радионуклидов [23–26].

Приведенные соображения не дают полного ответа на вопросы о механизме противолучевого действия меланина. В то же время выполненные исследования демонстрируют возможность его перорального использования для снижения тяжести и коррекции неблагоприятных эффектов, вызванных облучением в поражающих дозах.

Выводы

1. Водорастворимый фитомеланин обладает выраженным митигирующим действием при лучевом поражении, проявлением которого являются повышение выживаемости, положительные соматические и поведенческие эффекты.

2. Фитомеланин является веществом, перспективным для создания на его основе медицинского препарата для лечения лучевых поражений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жеребин Ю.М., Бондаренко Н.А., Макан С.Ю. и соавт. Фармакологические свойства меланиновых пигментов. // Доклады АН УССР, 1984, № 3, серия Б, С. 64–67.
2. Островский М.А., Донцов А.Е. Физиологические функции меланина в организме. // Физиология человека, 1985, 11, № 4, С. 670–678.
3. Kunwar A., Adihary B., Jayakumar S. et al. Melanin a promising radioprotector: mechanisms of actions in mice model. // Toxicol. Appl. Pharmacol, 2012, 264, No. 2, P. 202–211.
4. Бердышев Г.Д. О защитном действии меланина при облучении мышей. // Радиобиология, 1964, 4, № 4, С. 644–645.
5. Schweitzer A.D., Revskaya E., Chu P. et al. Melanin-covered nanoparticles for protection of bone marrow during radiation therapy of cancer. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2010, 78, No. 5, P. 1494–1502.
6. Огарков Б.Н., Самусенок Л.В. Способ получения пигмента-красителя из растительного сырья. Патент RU 2215761 C09861, 2003.
7. Иванов А.А., Андрианова И.Е., Мальцев В.Н. и соавт. Фармакологические свойства фитомеланина. // Медицина экстрем. ситуаций, 2014, № 4, С. 66–72.
8. Иванов А.А., Шальнова Г.А., Мальцев В.Н. и соавт. Бактериурия при экспериментальной острой лучевой болезни. // Мед. радиол. и радиац. безопасность, 2014, 59, № 3, С. 12–15.
9. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстен Дж.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. — М.: Высш. шк., 1991, 399 с.
10. Бушманов А.Ю., Иванов А.А., Андрианова И.Е. и соавт. Противолучевые свойства меланина. // Саратовский научно-мед. журнал, 2014, 10, № 4, С. 828–832.
11. Васин М.В. Средства, повышающие радиорезистентность организма (средства «биологической защиты»). // В кн. «Радиационная медицина». Под ред. Л.А. Ильина. — М.: ИздАТ, 2004, 1, С. 756–761.
12. Иванов А.А., Мальцев В.Н. Иммунная система. // В кн.: «Радиационная медицина». Под ред. Л.А. Ильина. — М.: ИздАТ, 2004, 1, С. 327–348.
13. Петров Р.В. Иммунология острого лучевого поражения. — М.: Атомиздат, 1962, 267 с.
14. Борщевская М.И., Васильева С.М. Развитие представлений о биохимии и фармакологии меланиновых пигментов. // Вопросы мед. химии, 1999, 45, вып. 1, С. 13–24.
15. Измestьева О.С., Дубовик Б.В., Жаворонков Л.П. Экспериментальная оценка радиозащитного действия меланина на соматическое развитие при облучении в антенатальном периоде онтогенеза. //

- Радиационная биология. Радиоэкология, 2007, **47**, № 6, С. 684–689.
16. *Островский М.А., Донцов А.Е.* Физиологические функции меланина в организме. // Физиология человека, 1985, **11**, № 4, С. 670–678.
 17. *Жукова Н.А., Палыга Г.Ф., Максименко А.А.* Влияние полиинозиновой-полицитидиловой кислоты (полиИ – полиЦ) и декстрансульфата (ДС) на радиорезистентность животных. // Радиация и организм, Обнинск, 1979, № 3, С. 16–19.
 18. *Li Yuhuan.* Radioprotective activity of Poly I: C. // Clin. J. Radiol. Med. Protect., 1982, 2, No. 4, P. 31–33.
 19. *Patchen M.L., MacVittie T.J., Jackson W.E.* Postirradiation glucan administration enhances the radioprotective effects of WR – 2721. // Radiat. Res., 1989, **117**, P. 59–69.
 20. *Андрианова И.Е., Андрущенко В.Н., Вернигорова Л.А. и соавт.* Экспериментальная разработка и внедрение в практику комплекса противолучевых средств и способа лечения массовых радиационных поражений. // Медицина экстрем. ситуаций, 1999, № 2, С. 52–58.
 21. *Ильин Л.А., Андрианова И.Е., Глушков В.А.* Изучение зависимости радиозащитной активности хитозана от его молекулярной массы. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2004, **44**, № 2, С. 176–178.
 22. *El-Obeid A., Al-Harbi S., AL-Jomah N., Hassib A.* Herbal melanin modulates tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), interleukin 6 (IL-6) and vascular endothelial growth factor (VEGF) production. // Phytomedicine, 2006, **13**, No. 5, P. 324–333.
 23. *Hampfreys E.R., Howells G.R.* The effect of oral sodium alginate on the retention of radioactive barium in the rat. // Contamin. Radionucleid. Osteotrop. et Radioprot. Soc. Franc. Radioprot. 5^{ème} Congr. Int., Grenoble, 1971, Montrouge, 1971, P. 593–598.
 24. *Жоголев К.Д., Цыган В.Н., Никитин В.Ю., Егоров В.Н.* Применение препаратов хитозана в качестве биологически активных добавок к пище. // Мед. аспекты радиац. и хим. безопасности. Материалы конференции – СПб., ВМА, 2001, С. 432–433.
 25. *Тарасенко Г.А.* Радиопротекторные и антиоксидантные свойства хитозана из панциря камчатского краба по отношению ^{40}K , ^{137}Cs и ^{203}Hg . // Новые перспективы в использовании хитина и хитозана. Материалы 5-й конференции. – М.: Изд. ВНИРО, 1999, С. 197–198.
 26. *Сенюк О.Ф., Горовой Л.Ф., Ковалев В.А. и соавт.* Особенности и возможность химической модификации поведенческих реакций в приподнятом крестообразном лабиринте хронически облученных мышей с различной генетически детерминированной радиочувствительностью. // Радиационная биология. Радиоэкология, 2013, **53**, № 2, С. 170–182.

Поступила: 23.04.2015

Принята к публикации: 23.06.2015