

DOI 10.12737/article_59b10b5ea417a6.00174966

И.Б. Ушаков¹, М.В. Васин²**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ПРИРОДНЫЕ АНТИОКСИДАНТЫ КАК КОМПОНЕНТЫ ПРОТИВОРАДИАЦИОННЫХ КОНТРОЛЕРОВ В КОСМИЧЕСКИХ ПОЛЕТАХ**

1. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: mikhail-v-vasin@yandex.ru.
2. Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, Москва

И.Б. Ушаков – гл.н.с., академик РАН, д.м.н., проф.; М.В. Васин – заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., проф.

Реферат

Радиационная обстановка для космонавтов при длительных космических полетах обусловлена воздействием на космический корабль низкоинтенсивного излучения галактических и солнечных космических лучей, состоящего в основном из потока протонов высоких энергий, а также, в пределах 1–2 %, из тяжелых частиц ($Z > 10$), что представляет угрозу для человека исключительно в виде стохастических эффектов радиации (небольшое увеличение риска развития опухолей и сокращение продолжительности жизни). При небольшой вероятности возникновения периодов высокой солнечной активности при длительном космическом полете, возникающих приблизительно раз в 11 лет, есть угроза облучения космонавтов в дозах, вызывающих детерминированные эффекты радиации, ведущих к развитию заболевания в виде клинических проявлений лучевого поражения. При подобном сценарии необходимо иметь доступные для космического корабля противорадиационные контролеры по защите космонавтов. Среди средств индивидуальной защиты могут быть предусмотрены противолучевые лекарственные препараты и частичное экранирование отдельных участков тела, обеспечивающее наилучшие условия для пострadiационного восстановления радиочувствительных тканей организма. Среди радиопротекторов препарат Б-190 (индралин) наиболее перспективен из небольшого числа других противолучевых препаратов, разрешенных для применения человеком. Помимо своей высокой противолучевой эффективности и большой широты радиозащитного действия препарат Б-190 хорошо переносится, в том числе при воздействии на организм экстремальных факторов полета. Из профилактики и купирования первичной лучевой реакции представляет интерес противорвотное средство латран (ондансетрон). Применение радиомитигаторов (рибоксин и др.) в условиях воздействия протонного излучения повышенной солнечной активности позволяет ускорить пострadiационные восстановительные процессы в клеточной ткани. В качестве средства патогенетической терапии острой лучевой болезни предложен нейпомакс. Обращено внимание на возможные последствия хронического окислительного стресса при длительных полетах. Природные антиоксиданты, препараты и пищевые добавки на их основе в качестве радиомодуляторов, полноценное качественное питание с включением растительных продуктов, обогащенных флавоноидами и витаминами С, Е и каротином, потенциально способствуют предотвращению сокращения биологического возраста космонавтов при длительных полетах под действием солнечных и галактических космических лучей и стрессорных факторов космического полета. Радиомодуляторы малотоксичны и в рекомендуемых дозах не имеют побочных эффектов. Противолучевое действие этих препаратов связано непосредственно с адаптивными реакциями на клеточном и организменном уровнях путем модуляции генной экспрессии, ведущей к повышению неспецифической резистентности организма. Реализация действия радиомодуляторов возможна по «горметическому механизму».

Ключевые слова: космическое излучение, пилотируемые космические полеты, противолучевые средства, индралин, латран (ондансетрон), нейпомакс (филграстим), природные антиоксиданты

Поступила: 05.05.2017. Принята к публикации: 12.07.2017

Введение. Радиационная обстановка и радиационный риск для космонавтов при космических полетах

При космических полетах радиационные воздействия возможны от радиационного пояса Земли. Вне магнитного поля Земли оно связано с низкоинтенсивным изотропным галактическим космическим излучением (ГКЛ) и с солнечными космическими лучами (СКЛ) во время развития стохастически распределенных солнечных протонных событий (СПС), опасных по своей интенсивности в периоды высокой солнечной активности (СА) с большими величинами суммарного флюенса 10^8 – 10^9 прот/см². СА сопровождается обычно более низкими значениями мощности дозы от ГКЛ приблизительно в 2–3 раза и, наоборот, в периоды минимума СА имеют место максимальные уровни мощности дозы от ГКЛ, которое по мощности дозы своей интенсивности до 1 мГр/мин состоит из протонов (85 %) с энергией от 100 до 10^{11} МэВ, альфа-частиц (14 %), тяжелых частиц с атомным весом до 40 (1 %) с максимальной энергией до 200–500 МэВ и потока электронов (2 %). Среди тяжелых частиц подавляющее место занимают атомы углерода, азота и кислорода (0,83 %) далее следуют атомы лития, бериллия и брома (0,23 %), а к наиболее тяжелым частицам относятся атомы железа (0,05 %) [1, 2].

Периоды максимума СА повторяются с 11-летним циклом. СКЛ состоят из протонов (92–96 %) с энергией

до несколько МэВ, ядер гелия (4–6 %) и тяжелых ядер (1–2 %). Околоземной радиационный пояс представлен в подавляющем числе протонами с энергией до 100 МэВ и электронами до 10 МэВ. При взаимодействии ГКЛ и СКЛ с материалами защиты, в том числе, с обшивкой космического корабля, образуется вторичное излучение, состоящее из нейтронов, протонов, электронов, рентгеновского и гамма-излучения, а также тяжелых ядер. Увеличение толщины защитного материала в противорадиационных укрытиях может привести к возрастанию потока вторичных нейтронов, из-за чего в случае равных поглощенных доз эффективная доза возрастает в 20–40 раз [2–5].

Реальные лучевые нагрузки у космонавтов при самых длительных по продолжительности космических полетах на околоземной орбите (365 и 458 дней, 2,2 года) при средней мощности дозы излучения 0,4 мГр/сут составили 13, 17,5 и 32 сГр соответственно [2]. Эти дозы многократно превышают допустимые годовые дозовые нагрузки для профессионалов, но они находятся в пределах реализации только стохастических эффектов ионизирующей радиации без проявления лучевой патологии. Вследствие неопределенности радиационной обстановки при длительных космических полетах вне магнитного поля Земли на трассе к планете Марс для здоровья космонавтов представляют угрозу не только риск стохастических эффектов ионизирующего излучения, прежде всего, развития опухо-

лей, но и возможность детерминированных эффектов радиации, не исключая проявления острых лучевых поражений. При всей вариабельности вероятности проявления СПС по интенсивности и продолжительности воздействия потока протонов с характерными его колебаниями до несколько суток, нельзя исключить весьма большие радиационные нагрузки на космонавтов, даже при использовании противорадиационных укрытий на космическом корабле [6–10]. При развитии мощных СПС реальные эквивалентные дозы за событие за малой толщиной защиты могут достигать среднелегальных доз LD_{50} для костномозгового синдрома 3 Зв с учетом ОБЭ протонов, близкого к 1,5 (1–4) при энергии частиц более 30 МэВ [11], поскольку протоны с более низкой энергией не проходят через реальную защиту космического корабля или станции. Уровни прогнозируемой дозы облучения в течение месяца достигают 0,25 Гр-экв, а в течение года 0,5 Гр-экв для небольших соматических проявлений под действием радиации со стороны кроветворной системы. Соответствующие величины для ЦНС при полетах в течение месяца и года установлены равными 0,5 Гр-экв и 1 Гр-экв. Для тяжелых частиц ($Z > 10$) по реакции ЦНС ограничение для годового полета осуществляется по поглощенной дозе, которая должна быть менее 0,1 Гр [12, 13].

Принимая во внимание данные обстоятельства, в литературе последнего десятилетия рассматривается возможность включения в систему обеспечения радиационной безопасности межпланетных космических полетов применение противолучевых лекарственных средств. Противолучевые средства могли бы снизить тяжесть проявления острых лучевых поражений при резких изменениях радиационной обстановки и сократить риск стохастических эффектов радиации [14].

2. История поиска и разработки противолучевых средств для снижения поражающего действия ионизирующего излучения при космических полетах

Вопрос о необходимости иметь индивидуальные медицинские средства защиты от поражающего действия радиации возник, начиная с первых космических полетов. Задачи по разработке противолучевых средств для космонавтов впервые решались в Институте авиационной и космической медицины МО и Институте биофизики Минздрава СССР. У истоков решения данной проблемы стоял отечественный радиационный фармаколог проф. П.П. Саксонов [15–20]. На тот момент был единственным рекомендованным для человека радиопротектор цистамин дихлоргидрат. У него, как и у других в последующем разработанных радиопротекторов из ряда аминотиолов (цистафос, гаммафос, амифостин), обладающими так же, как и цистамин, гипотензивными свойствами [21–24], имели место серьезные побочные эффекты, проявляющиеся в снижении переносимости организма к действию летных перегрузок [17, 25–33], а также отрицательное влияние на качество операторской деятельности человека [34].

Проф. П.П. Саксоновым были предложены радиозащитные рецептуры [35], позволяющие устранить

неблагоприятные побочные эффекты радиопротекторов на переносимость факторов космического полета. Одна из рецептур (РС-5) была первым противолучевым средством, входящим в состав аптечки для космонавтов. П.П. Саксонов впервые установил возможность снижения токсичности радиопротекторов с помощью витаминов при сохранении их противолучевой эффективности [36]. В Институте авиационной и космической медицины МО были начаты исследования по оценке противолучевой эффективности радиопротекторов при воздействии потока протонов высоких энергий, составляющих основную угрозу при летальных дозах радиации в условиях космического полета [16, 37–39].

Вопросу разработки рецептур, повышающих радиорезистентность организма с помощью витаминов-антиоксидантов в комплексе с некоторыми аминокислотами при воздействии длительного низкоинтенсивного излучения протонов высоких энергий, были посвящены исследования проф. В.Д. Рогозкина (Институт биофизики Минздрава СССР) [40–43]. Препарат аминотетравит, состоящий из витаминов B_1 , B_6 , аскорбиновой кислоты, рутина и аминокислот гистидина и триптофана, был рекомендован для повышения неспецифической резистентности человека, включая условия воздействия низкоинтенсивного излучения при космических полетах, в виде курсового ежедневного применения в течение двух недель. С этой же целью изучались противолучевые свойства аденилатов, АТФ и рибоксина в условиях пролонгированного облучения, в том числе под действием протонов высоких энергий [43–47].

Следующим этапом развития космической радиационной фармакологии в Институте авиационной и космической медицины МО явилось открытие высокоэффективного радиопротектора экстренного действия индралина, синтезированного в Московском химико-технологическом институте им. Д.И. Менделеева (МХТИ) проф. Н.Н. Суворовым с сотр. [48, 49]. При совместном участии Института авиационной и космической медицины МО, МХТИ им. Д.И. Менделеева и Института биофизики Минздрава СССР был разработан препарат Б-190 (индралин) для практического применения в качестве средства медицинской защиты от действия ионизирующего излучения различной природы [50]. Для обеспечения радиационной безопасности при космических полетах важно, что индралин сохраняет высокую противолучевую активность при воздействии потока протонов высокой энергии, в том числе, на крупных животных [51, 52].

3. Современные концепции в системе классификации противолучевых средств как проявление стратегии их практического применения

Ранее З. Баком [53] была предложена классификация радиопротекторов на основе их химической структуры, которая в какой-то мере на тот период отражала возможные механизмы реализации их защитного действия. С позиции клинической фармакологии П.П. Саксонов разделил противолучевые средства на:

1) радиопротекторы, оказывающие выраженный противолучевой эффект при воздействии кратковременных и высокоинтенсивных ионизирующих излучений в смертельных дозах, имеющих место при радиационных катастрофах;

2) на противолучевые средства, проявляющие противолучевую активность в условиях длительного низкоинтенсивного излучения, как правило, в несмертельных дозах, что имеет место при длительных космических полетах или на загрязненной радионуклидами территории вследствие аварийных выбросов из АЭС, а также при реализации угрозы радиационного терроризма при применении «грязной» бомбы;

3) противолучевые средства, предназначенные для снижения лучевого поражения здоровых тканей при радиотерапии онкологических больных [13].

В.Г. Владимировым было предложено разделить противолучевые средства, исходя из их фармакодинамики, на радиопротекторы кратковременного или пролонгированного действия [54]. В дальнейшем на основе существующей практики применения индивидуальных средств медицинской защиты противолучевые препараты нами были разделены на:

- 1) радиопротекторы кратковременного и длительного действия;
- 2) средства, повышающие радиорезистентность организма;
- 3) средства профилактики и купирования первичной реакции на облучение, включая препараты для ранней детоксикации;
- 4) средства, ограничивающие инкорпорацию организмом радионуклидов за счет адсорбции и усиления их элиминации из организма [55].

К этому времени международным сообществом была предложена классификация противолучевых средств, исходящая из потребности клинической практики лучевой терапии, по которой они делились на:

- 1) радиопротекторы, применяемые до облучения;
- 2) радиомитигаторы, применяемые после облучения до клинических проявлений лучевого поражения;
- 3) лекарственные препараты для лечения лучевого поражения на разных стадиях развития патологического процесса [56].

Принимая во внимание принятую международную терминологию по противолучевым средствам, нами предпринята унификация ранее существующей классификации с акцентом на механизм реализации противолучевого действия препаратов, важным для оценки ожидаемой их эффективности для конкретного сценария поражающего воздействия ионизирующего излучения. Переработанная классификация выглядит следующим образом [57]:

1. Радиопротекторы (radioprotectors, chemical protection) – противолучевые препараты, осуществляющие противолучевое действие на физико-химическом и биохимическом уровне, препятствуя реализации «кислородного эффекта» как радиобиологического феномена в процессе поглощения энергии ионизирующего излучения, прежде всего, при радиоллизе ДНК.

2. Радиомитигаторы (radiomitigators) – противолучевые препараты, которые реализуют свой эффект на системном уровне путем ускорения пострадиационного восстановления радиочувствительных тканей через активацию ряда провоспалительных сигнальных путей и усиление секреции гемопоэтических ростовых факторов, применяемые, в том числе, в ранние сроки после облучения до развития клинических проявлений острого лучевого поражения как лекарственные средства неотложной и ранней терапии радиационных поражений.

3. Радиомодуляторы (radiomodulators, biological protection) – лекарственные средства и пищевые добавки, повышающие резистентность организма к действию неблагоприятных факторов среды, включая ионизирующее излучение со снижением риска его канцерогенного эффекта и сокращения биологического возраста, посредством модуляции генной экспрессии, в том числе через субстратное обеспечение адаптационных сдвигов, влекущих за собой повышение антиоксидантной защиты организма.

4. Лекарственные средства для защиты от инкорпорации в организм техногенных радионуклидов.

5. Лекарственные препараты, предотвращающие (купирующие) проявления первичной реакции на облучение.

Для планирования применения противолучевых препаратов при длительных космических полетах необходимо оценить потенциальные угрозы радиационного воздействия для космонавтов и принятые допустимые предельные риски по радиационному фактору, не приводящие к клиническому проявлению лучевого поражения. Если рассматривать полеты по околоземной орбите, то подобного сценария трудно ожидать с учетом защитного эффекта магнитного пояса Земли. Ниже представлен анализ как возможности применения известных в настоящее время лекарственных средств, обладающих противолучевым действием, так и ожидаемого проявления их эффективности при конкретных угрозах радиационного воздействия на космонавтов во время межпланетных космических полетов.

Как отмечалось выше, противолучевые лекарственные средства по своей фармакодинамике делятся на кратковременные, но обладающие потенциально максимально теоретически возможным радиозащитным действием, и длительно действующие с достаточно ограниченным потенциалом возможности повышения радиорезистентности организма. К первым относятся весьма разнообразные по структуре радиопротекторы, принадлежащие к различным классам химических соединений. Тем не менее, как лекарственные средства в настоящее время в мире применяются три радиопротектора: из ряда аминотиолов – цистамин дихлоргидрат и амифостин (WR-2721), а из группы производных биогенных аминов – препарат Б-190 (индралин).

Важной особенностью реализации противолучевых свойств радиопротекторов является их наличие в биологических структурах клетки и участие в первичных радиационно-химических процессах со снижением их интенсивности на важных для функционирования

ния клетки макроструктурах, прежде всего, на ДНК и митохондриях. При выведении радиопротекторов из организма их благотворное действие заканчивается. Эффективность радиопротекторов измеряется в показателе ФУД (факторе уменьшения дозы), представляющим собой отношение LD_{50} ионизирующего излучения при применении средств защиты к LD_{50} радиации в контрольной группе без воздействия радиопротекторов. Теоретически возможное максимальное проявление действия радиопротекторов ограничено колебаниями в реализации кислородного эффекта по различным тканям в зависимости от их васкуляризации и величины ЛПЭ ионизирующего излучения. При оптимальных благоприятных условиях ФУД радиопротекторов для кровотоковой ткани достигает величины 3, а для желудочно-кишечного тракта и кожи – до 2. При действии потока нейтронов и тяжелых ядер ФУД радиопротекторов снижается.

Реально известные радиопротекторы (цистамин и амифостин) в применяемых дозах у человека, как было установлено при лечебном фракционированном облучении онкологических больных, способны снижать лучевое поражение здоровых тканей (кожи, слюнных желез) с ФУД, близким к величине 1,3–1,4 [58, 59]. Препарат Б-190 по вызываемому им гипоксическому эффекту в радиочувствительных тканях обладает у человека противолучевым действием при оптимальных условиях его реализации, равным по ФУД 1,3–1,5 [60]. Рассматривая вопрос об ожидаемой эффективности радиопротекторов в экстремальных по радиационной обстановке условиях, необходимо отметить, что они теоретически не могут перекрыть по своей фармакокинетике и фармакодинамике продолжительность СПС. Если говорить о препарате Б-190, им можно перекрыть временной интервал в пределах 2 ч с учетом его повторного применения через 1 ч. По приблизительным оценкам, исходя из его эффективности в опытах на собаках, при воздействии протонов высокой энергии ФУД индралина у человека, как можно ожидать в этих условиях, не превысит 1,3.

4. Противолучевые лекарственные средства и нутриенты в системе обеспечения радиационной безопасности при космических полетах

По тактике применения радиопротекторов проф. П.П. Саксонов [17] выделял противолучевые средства для специалистов, выполняющих свою профессиональную деятельность в условиях, потенциально представляющих угрозу высокоинтенсивного кратковременного воздействия ионизирующего излучения и длительного низкоинтенсивного облучения при космических полетах. Если для лечения онкологических больных допустимо применение лекарственных средств в дозах с проявлением достаточно тяжелых побочных эффектов для достижения большего лечебного эффекта фармакотерапии, то к препаратам, предназначенным для применения в качестве медицинских средств защиты, предъявляются более жесткие требования. Радиопротектор, входящий в состав индивиду-

альной аптечки, не должен вызывать развитие каких-либо выраженных токсических или побочных реакций, снижать физическую и умственную работоспособность человека, влиять на координацию движений, навыки и остроту зрения, нарушать иммунитет, т.е. он не должен нарушать профессиональную деятельность и устойчивость организма к экстремальным факторам, сопровождающим профессиональную деятельность [17].

Проведенные исследования на добровольцах с оценкой возможного действия цистамин в дозе 1,2 г при пероральном применении на процессы операторской деятельности позволили установить, что радиопротектор не влиял на скорость двигательной реакции человека, однако введение в цепь инерционной задержки в реализации управления приводит к нарушению процессов прогнозирования ситуации [34]. В отношении другого радиопротектора из ряда аминотиолов амифостина выявлено, что у человека при внутривенном введении данного препарата в дозах более 500 мг/м² поверхности тела в 20–30 % случаев вызывает сонливость [23, 24]. По этой причине при парентеральном применении амифостина в дозе 800 мг/м² поверхности тела, вызывающей рвоту и резкое снижение АД, космонавты при угрожающей радиационной обстановке должны учитывать, что при данных обстоятельствах могут быть, хотя и кратковременно, серьезно нарушено их общее состояние и работоспособность в экстремальных условиях. Отмеченные побочные эффекты серосодержащих радиопротекторов (тошнота, рвота, снижение АД) не позволяют рассматривать их как средства фармакологической противолучевой защиты при космических полетах [61]. Тем не менее, поиск и открытие новых радиопротекторов из ряда аминотиолов, лишенных отмеченных побочных эффектов, не закрывает вопрос их потенциального использования в будущем [62].

В этом отношении для профилактики острых лучевых поражений в настоящее время наилучшим средством является радиопротектор экстренного действия препарат Б-190 (индралин), который обладает высокой эффективностью и большой шириной радиозащитного действия как при гамма-, гамма-нейтронном и протонном облучении. Его противолучевой эффект установлен на 6 видах животных, включая крупных (собаки, обезьяны) [50, 51, 63–65]. Препарат Б-190 не снижает работоспособность человека, оцениваемой по сдвигам в деятельности нейромоторного аппарата (способность к динамической работе, статическая выносливость, тремор покоя и движения, сенсомоторная реакция). Радиопротектор не оказывал влияния на работоспособность оператора, которую оценивали по управлению в режиме одномерного компенсаторного слежения с регистрацией ошибок управления. Препарат Б-190 не оказывал влияния на качество пилотирования летчиков. Препарат не изменял точность и качество пилотирования по дисперсии управляющих движений в поперечном и продольном каналах управления. Препарат Б-190 не снижает переносимость тепловых нагрузок в пределах до 40°C при невысокой влажности и физической нагрузке средней тяжести [50]. Препарат Б-190 не снижает устойчивости человека к воздействию продольных пе-

перегрузок «голова-таз» величиной до 5g и поперечно-направленных перегрузок «грудь-спина» до 15g, к гипоксии на высоте 5 км в течение 30 мин. Функциональное состояние испытателей, их умственная работоспособность в условиях умеренной степени кислородного голодания на фоне приема препарата Б-190 не претерпели существенных изменений. Препарат не снижает вестибулярную устойчивость человека при оценке переносимости пробы непрерывного кумулятивного воздействия ускорений Кориолиса [50, 66].

По механизму фармакологического действия препарат Б-190 относится к прямым альфа(1)-адреномиметикам [67, 68], снижает острое лучевое поражение костного мозга, кишечника, кожи и семенников [63, 69, 70]. Препарат Б-190 у человека вызывает повышение артериального давления за счет роста периферического сопротивления кровотоку вследствие вазоконстрикции на уровне прекапилляров, рефлекторное на данный эффект урежение частоты сердечных сокращений и, в итоге, снижение напряжения кислорода в подкожной клетчатке, кровеносных органах, кишечнике. В рекомендованной дозе для профилактики лучевых поражений 0,45 г при пероральном применении радиопротектор вызывает повышение систолического и диастолического АД в течение полутора часов с максимумом сдвигов АД (на 15–22 %) в интервале 15–55 мин после приема препарата. Небольшую гипертензию под действием препарата Б-190 практически здоровые люди ее не ощущают. В условиях физической нагрузки при гипертермии до 40° С отмечена тенденция к менее выраженной брадикардии и большей частоте повышения диастолического артериального давления, отсутствуют случаи нарушения ритма сердечных сокращений [50].

Препарат сохраняет эффективность при его повторном применении. Чтобы пролонгировать противолучевое действие радиопротектора, возможно его повторное применение через 1 ч. Обоснованием его применения может служить обнаружение интенсивности протонного излучения более 1 сГр/мин. Если необходимо, препарат Б-190 применяется повторно через 1 ч в дозе 0,45 г внутрь (по 3 табл., тщательно их разжевывая и запивая водой). Для перекрытия всей продолжительности СПС необходимо предусмотреть комплексное применение противолучевых препаратов и индивидуальных средств защиты (локальное экранирование радиочувствительных тканей). Одним из рассмотренных вариантов является через полчаса после препарата Б-190 прием таблеток рибоксина в дозе 0,8 г внутрь (по 4 табл., тщательно их разжевывая и запивая водой) через каждые 8 ч в течение нескольких дней, пока не завершится СПС. Максимально ожидаемая эффективность рибоксина у человека в дозе 2,4 г (максимальная суточная доза) близка по ФУД 1,2 [47, 59]. Тем не менее, можно ожидать, что при снижении дозы до 0,8 г противолучевой эффект рибоксина не будет превышать по ФУД 1,1. Учитывая вероятность кумуляции фармакологического эффекта рибоксина при повторном применении, возможно повышение его противо-

лучевых свойств по ФУД до 1,15 при суммарной дозе облучения в диапазоне от 2 до 4 Гр.

Как было отмечено выше, рибоксин относится к средствам, повышающим неспецифическую резистентность организма, действуя при низкоинтенсивном излучении как радиомодулятор, он эффективен при применении до и после облучения, а при повторном применении повышает свои противолучевые свойства [47, 71–74]. Рибоксин обладает антиоксидантными свойствами в основном за счет блокады ядерного фермента поли(АДФ-рибоза) полимеразы [75–78]. Относясь к пуриновым соединениям, он участвует в субстратной терапии поврежденных тканей, тем самым поддерживая синтез белка, РНК и ДНК. В клинической практике он применяется для лечения хронической сердечной патологии. Из других радиомодуляторов может применяться аминотетралин, эффективность которого изучена при моделировании СПС, в том числе, в опытах на собаках [41]. Препарат назначают внутрь по 3 таблетки 2 раза в день в течение 14 дней. Повторный курс проводят после 3–4-недельного перерыва.

Третьим компонентом защиты при СПС является применение локального экранирования отдельных участков тела (прежде всего, в области таза и верхней трети живота), наиболее благоприятствующим репаративным процессам после облучения. Факт потенцирования противолучевого эффекта радиопротекторов при экранировании верхней четверти живота был установлен Б.Л. Разговоровым и соавт. в Институте авиационной и космической медицины МО [79]. Механизм потенцирования эффекта радиопротекторов при экранировании отдельных участков тела связан, по всей вероятности, с возможностью стимулировать фармакологическим путем миграцию и расселение оставшихся неповрежденных в участке экранирования стволовых клеток костного мозга по всему организму, что способствует ускорению восстановления системы крови и ЖКТ после облучения [80].

Потенцирующее влияние экранирования на эффективность препарата Б-190 в условиях облучения мелких и крупных животных (собак) было подтверждено при сверхсмертельных дозах гамма-облучения и потока протонов высокой энергии [50–52, 81]. Для экранирования области живота можно использовать пояса, заполненные водой, что обуславливает снижение дозы облучения за экраном в 2 раза. При достижении кумуляции дозы протонного излучения выше 0,5 Гр возможны проявления первичной лучевой реакции. В этом случае для профилактики проявления тошноты и рвоты принимается антиэметик лантан (ондансетрон) по 1 таблетке 8 мг каждые 8 ч не более 5 сут. Латран относится 5-НТ₃-серотониновым блокаторам, предупреждая рвоту центрального и периферического генеза [82]. Диарея при первичной лучевой реакции встречается у 20 % пострадавших при тяжелых формах заболевания. Для ее устранения принимают латран или периферические М-холинолитики.

Помимо отмеченного выше рибоксина, в качестве радиомитигатора может также рассматриваться бета-

лейкин (рекомбинантный человеческий ИЛ-1-бета), рекомендованный для применения в пределах 2 ч после облучения [83, 84]. Недостаточно ясны его преимущества перед рибоксином при пролонгированном облучении от СПС. Кроме того, беталейкин применяется только парентерально (подкожно или внутримышечно), но в месте введения он вызывает воспалительную реакцию и повышение температуры тела – побочные эффекты, ограничивающие его использование в экстремальных условиях космического полета [85]. Как радиомитигатор в перспективе интересен препарат НемаМах (рекомбинантный человеческий ИЛ-12), который показал хорошие результаты в опытах на обезьянах при однократном применении в течение 1 сут после облучения в смертельной дозе в условиях отсутствия поддерживающей терапии острой лучевой болезни (ОЛБ) [86]. В таком же качестве может рассматриваться Neulasta (пегфилграстим, рекомбинантный человеческий гранулоцит-колонии стимулирующий фактор – Г-КСФ), который вводится двукратно на 1-ый и 8-ой день после облучения [87, 88].

При развитии ОЛБ в качестве средства патогенетической терапии применяется нейпомакс (филграстим, рекомбинантный человеческий гранулоцит-колонии стимулирующий фактор), который вводится подкожно ежедневно на фоне антибиотикотерапии до начала выздоровления больного при угрозе снижения содержания в крови лейкоцитов менее 1 тыс/мл [89–92]. Г-КСФ предопределяет усиление миелопоэза и способен снизить выраженность лейкопении (нейтропении до уровня агранулоцитоза) радиационной и химической природы.

Принятая тактика лечения ОЛБ на основе антибиотикотерапии без применения ростовых факторов позволяет, по оптимистическим оценкам, в специализированных терапевтических отделениях лечебных учреждений обеспечить выживаемость больных с тяжелой формой заболевания, близкой по ФУД к 1,2–1,3. Ростовые факторы в терапии ОЛБ существенно повышают ее эффективность: по фактору ФУД до 1,6–1,7 [93, 94]. В экстремальных условиях длительного космического полета эффективность комплексной терапии ОЛБ может снизиться более чем в 2 раза, особенно при тяжелой форме заболевания. По этой причине сочетанное применение противолучевых средств защиты и современной терапии при возникновении СПС может существенно снизить риск тяжелых форм ОЛБ с учетом возможного колебания продолжительности интенсивного воздействия радиации с предварительной оценкой по ФУД, близкому к 1,5–2,0. Перечисленные выше противолучевые мероприятия, возможные для выполнения в порядке само- и взаимопомощи, явно недостаточны при крайне тяжелых формах ОЛБ, включая также проявления пострadiационной токсемии, кишечного или церебрального синдрома. Но принимая во внимание ничтожность вероятности подобного сценария при полетах на Марс (0,1 % при дозе 10 Гр), угрозу подобных случаев можно исключить.

Необходимо обратить внимание также на лучевые поражения кожи под действием протонов широкого

спектра энергий, проявляющихся в виде гиперкератоза, пигментации, снижения плотности сосудистого ложа кожи и местного иммунитета с возможностью инфекционных осложнений, которые требуют своевременной профилактики и терапии [95].

В условиях низкоинтенсивного воздействия ГКЛ и СКЛ при преодолении дозового порога, близкого 100 мЗв/год с учетом комплексного воздействия факторов полета, можно ожидать развития хронического окислительного стресса, характеризующегося перенапряжением и срывом антиоксидантной системы организма [96]. При более низких уровнях лучевого воздействия возможен горметический эффект, сопровождающийся повышением радиорезистентности. Комплексный хронический окислительный стресс является предтечей развития сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, повышения риска заболеваемости раком и нейродегенеративных заболеваний, что реализуется в сокращении биологического возраста человека как итог его старения.

Старение организма связано с неизбежными биологическими изменениями в структуре и функции клеток: с укорочением теломеры, аккумуляции мутаций ДНК при снижении с возрастом иммунологического надзора, биологическими часами, предопределяющими время жизни различных типов клеток и другими еще недостаточно изученными процессами [97].

Потенциальный механизм действия экзогенных и эндогенных антиоксидантов на уровне регуляции клеточного гомеостаза еще недостаточно изучен. До недавнего времени ряд исследователей рассматривал механизм действия антиоксидантов на уровне организма как реализацию их прямого антиоксидантного потенциала [98, 99]. Регуляция экспрессии генов, ответственных за синтез глутатиона и антиоксидантных ферментов, связана с взаимодействием ядра, митохондрий и пероксида.

Большая часть эндогенных клеточных антиоксидантов представлена в виде восстановленного глутатиона, концентрация которого в печени и почках достигает до 5 мМ. Лимитирующим по скорости биосинтеза глутатиона является фермент глутамат цистеин лигаза, которая активизируется под действием ядерного фактора NF-каппа В. В клетках также представлены такие антиоксиданты, как аскорбиновая кислота (цитозоль) и токоферолы (мембраны клеток). Окисленные формы эндогенных и экзогенных антиоксидантов на первом этапе могут восстанавливаться биофлавоноидами, обладающими большим антиоксидантным потенциалом. Кверцетин может аккумулироваться в митохондриях и ДНК клеток, препятствуя их пероксидации [100, 101].

Триоредоксин и глутаредоксин вместе с пероксиредоксином образуют регуляторную защитную клеточную систему, поддерживающую антиоксидантный гомеостаз. Декомпенсация антиоксидантной системы на клеточном уровне может формироваться за счет необратимой гипероксидации активных сайтов пероксиредоксина с образованием сульфоновой кислоты [102]. В то же время, нитрооксид (NO) может в определенной степени содействовать защите от окислительного

стресса, предотвращая сульфинацию пероксиредоксина через активацию Sestrine 2 [103]. Под действием окислительного стресса, прежде всего, страдают тиолы, цистеиновые компоненты митохондриальных белков, что приводит к нарушению переноса электронов в дыхательной цепи со снижением синтеза АТФ [104]. Показателями окислительного стресса являются также образование в процессе окисления белков, в том числе белковых карбониллов, 3-нитротирозина, сульфоксида метионина, дисульфидов, а также образование ковалентных связей 4-гидрокси-2-ноненала в процессе липопероксидации [105], что приводит к нарушению функции убиквитин-протеосомной системы, основного регулятора белкового пула клеток [106].

Непрямое действие природных антиоксидантов может осуществляться также через торможение редокс-чувствительных транскрипционных факторов (NF- κ B, activator protein-1, STAT1) и прооксидантных ферментов (iNOS, циклооксигеназы, ксантин оксидаза), и через активацию антиоксидантных ферментов (глутатион-S-трансфераза, супероксид дисмутаза) [107–109]. Например, генистеин и кверцетин способны повышать экспрессию генов металлотионеина, глутатион пероксидазы и супероксид дисмутаза при отсутствии действия на каталазу [110–112]. Всестороннее изучение механизма противолучевых свойств гамма-токотриенола из группы витамина Е позволило установить его стимулирующее действие на ключевые гемопоэтические цитокины (Г-КСФ, ИЛ-6) по мобилизации и расселению стволовых кроветворных клеток [113].

Природные антиоксиданты способны находить свою реализацию также на системном уровне, например, через гипофиз-адреналовую ось. Аскорбиновая кислота является важным кофактором для синтеза адреналина и глюкокортикоидов в надпочечниках, где ее концентрация достигает максимальных значений по сравнению с другими тканями [114]. Механизм антиатерогенного, противовоспалительного, антиаллергического, антибактериального и антиканцерогенного действия природных антиоксидантов интенсивно изучается [115–119].

Для достижения оптимального эффекта требуется время и повторное их применение. Известно, что аскорбиновая кислота, биофлавоноиды эпигаллакахетин-3-галлат, лютеолин, кверцетин, кемпферол, апегенин и таксифолин способны блокировать синтез жирных кислот, тем самым препятствуя развитию ожирения, одного из рассматриваемых неблагоприятных факторов, способствующих онкогенезу [120, 121]. Флавоноиды блокируют различные протеинкиназы, моделируют активность МАРК-пути, что препятствует развитию нейродегенеративных и аутоиммунных процессов и сердечно-сосудистых заболеваний [122–124].

В последние десятилетия уделялось большое внимание эпидемиологическим исследованиям по влиянию структуры питания у различных народов со свойственными им национальными традициями и предпочтениями, выработанными в течение многих столетий и благотворно влияющими на продолжительность жизни, которые снижают интенсивность возрастных изменений, связанных с развитием атеро-

склероза, сердечно-сосудистых заболеваний и риска появления рака. Пища является источником восстановительных эквивалентов, обеспечивающих работу митохондрий по синтезу АТФ. Известно, что восточные традиции чаепития, употребление сухого вина с древнейших времен на Средиземноморье, питание рыбопродуктами, богатыми омега-ненасыщенными кислотами, овощами, фруктами, источниками биофлавоноидов, витаминов-антиоксидантов и пищевых растительных волокон, способствовали сохранению здоровья и жизнеспособности популяций людей, включая проживание в экстремальных условиях внешней среды. Все это необходимо учитывать при организации питания космонавтов при длительных полетах, необходима, например, разработка оптимальной технологии выращивания зелени на космических кораблях. Экстремальный режим с резкой сменой температуры и влажности в оранжереях способствует накоплению в овощах кверцетина, отсутствующий в них при парниковых условиях их произрастания [125, 126]. При длительных космических полетах необходимо обеспечить полноценное обогащенное витаминами, пищевыми волокнами и полноценными животными белками питание. Важно особое внимание на продукты, обеспечивающие поступление в организм наиболее активных природных антиоксидантов из группы биофлавоноидов [127].

Помимо высококачественного питания для снижения риска стохастических эффектов ГКЛ и СКЛ (при отсутствии повышенной СА) целесообразна тактика проведения субстратной терапии, включая лекарственные средства, поддерживающие антиоксидантную систему организма в условиях возможного развития радиационного окислительного стресса [128]. Получены экспериментальные данные об эффективности селенометионина, мелатонина и ряд природных антиоксидантов при облучении животных тяжелыми частицами ГКЛ [129–134]. Данное направление исследований весьма перспективно для снижения риска реакций со стороны ЦНС на действие тяжелых частиц высоких энергий и возможных отдаленных последствий ее поражения в виде церебрального атеросклероза.

К средствам, повышающим неспецифическую резистентность организма к низкоинтенсивному излучению космической природы (радиомодуляторам), относят природные антиоксиданты и компоненты антиоксидантной системы клеток (витамины С, Е, А, биофлавоноиды, микроэлементы и др.), природные стимуляторы синтеза белка и нуклеиновых кислот (нуклеозиды, инозин), аминокислоты, пищевые добавки в виде белковых гидролизатов, антигипоксанты (мелатонин, мексидол и др.). Рибоксин, аминотетравит, тетрафолевит и другие аналогичные препараты целесообразно принимать в виде ежедневного курса до 1 мес с возможным повторением через 1–2 мес. [47, 70]. Радиомодуляторы малотоксичны и в рекомендуемых дозах не имеют побочных эффектов. Их противолучевое действие связано с непосредственным участием в адаптивных реакциях на клеточном и организменном уровнях с модуляцией генной экспрессии компонентов антиоксидантной системы. Реализация

эффекта радиомодуляторов, возможно, происходит по гормональному механизму. Сравнительная оценка противолучевых свойств данных соединений усложнена тем фактом, что судить объективно о последствиях их применения можно только по снижению или устранению сокращения продолжительности жизни организма под действием несмертельных доз длительного низкоинтенсивного ионизирующего излучения в комплексе с другими благоприятными факторами космического полета. Принципиальная возможность радиомодуляторов увеличить продолжительность жизни облученных животных была экспериментально установлена Эпперли с соавт. при применении диеты с пищевыми добавками из большого числа известных компонентов антиоксидантной системы [135].

Выводы

1. При длительных межпланетных космических полетах помимо риска стохастических эффектов ГКЛ и СКЛ существует опасность (хотя и весьма ничтожная по своей вероятности) лучевого поражения с развитием соматогенной патологии, прежде всего, ОЛБ за счет возникновения высокоинтенсивного потока протонов высокой энергии.

2. Радиопротектор экстренного действия препарат Б-190 (индралин) позволяет снизить степень тяжести острой лучевой болезни в условиях воздействия потока протонов высокой энергии в случае возникновения СПС во время межпланетного космического полета, не снижая при этом переносимость организмом других неблагоприятных факторов полета.

3. Частичное экранирование радиочувствительных тканей потенцирует противолучевую эффективность препарата Б-190 в условиях сверхсмертельных доз протонного излучения СПС.

4. Применение средств патогенетической терапии (нейпомакс) на фоне антибактериальной схемы лечения острой лучевой болезни позволяет существенно снизить смертность при тяжелых формах заболевания в условиях протонного излучения СПС большой интенсивности.

5. Применение радиомитигаторов (рибоксин и др.) в условиях воздействия протонного излучения СКЛ позволяет ускорить пострadiационные восстановительные процессы в клеточной ткани.

6. Природные антиоксиданты, препараты и пищевые добавки на их основе, полноценное качественное питание с включением растительных продуктов, обогащенных флавоноидами и витаминами С, Е и каротином, потенциально способствуют предотвращению сокращения биологического возраста космонавтов при длительных полетах под действием СКЛ и ГКЛ и стрессорных факторов космического полета.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Comstock G.M., Fan C.Y., Simpson J.A. Energy spectra and abundances of the cosmic-ray nuclei helium to iron from the OGO-1 satellite experiment // *Astrophys. J.* 1969. Vol. 155. P. 609–617.
- Maalouf M., Durante M., Foray N. Biological effects of space radiation on human cells: history, advances and outcomes. A general review // *J. Radiat. Res.* 2011. Vol. 52. P. 126–246.

- Durante M. Physical and biomedical countermeasures for space radiation risk // *Z. Med. Phys.* 2008. Vol. 18. P. 244–252.
- Durante M., Cucinotta F. A. Heavy ion carcinogenesis and human space exploration // *Nature Rev. Cancer.* 2008. Vol. 8. P. 465–472.
- Шафиркин А.В. Биологическая эффективность нейтронного спектра деления и протонов с энергией 60–126 МэВ при остром и протяженном облучении // *Авиакосм. эколог. мед.* 2015. Т. 49. № 6. С. 5–13.
- Шафиркин А.В., Коломенский А.В., Митрикас В.Г., Петров В.М. Дозовые нагрузки и величины радиационного риска для космонавтов при экспедиции к Марсу на основе реальных конструкторских разработок марсианского корабля // *Авиакосм. эколог. мед.* 2010. Т. 44. № 1. С. 5–14.
- Petrov V.M. Problems and conception of ensuring radiation safety during Mars missions // *Adv. Space Res.* 2004. Vol. 34. № 6. P. 1451–1454.
- Ушаков И.Б., Петров В.М., Шафиркин А.В., Штемберг А.С. Проблемы обеспечения радиационной безопасности человека в условиях межпланетных полетов // *Радиацион. биол. Радиоэкол.* 2011. Т. 51. № 5. С. 595–610.
- Shafirkin A.V., Grigoriev Yu. G. Radiobiological foundation of crew radiation risk for Mars mission to the problem of the space flight safety // *Amer. J. Life Sci. Special issue: Space flight factors: from cell to body.* 2015. Vol. 3. № 1–2. P. 32–42. doi: 10.11648/j.ajls.s.2015030102.16
- Carnell L., Blatting S., Hu S. et al. Evidence Report: Risk of Acute Radiation Syndromes due to Solar Particle Events. – NASA Technical Report JSC-CN-35747. 2016. 66 pp.
- Haskin F.E., Harper F.T., Gooseens L.H. et al. Probabilistic accident consequence uncertainty analysis: Early health effects uncertainty assessment // *Main Report. NUREG/CR-6545, EUR 15855 Vol. 1* – Washington: US Nuclear Regulatory Commission, DC. 1997.
- Kim M.Y., De Angelis G., Cucinotta F.A. Probabilistic assessment of radiation risk for astronauts in space missions // *Acta Astronautica.* 2011. Vol. 68. P. 747–759.
- Romero-Weaver A.L., Wan X.S., Diffenderfer E.S. et al. Effect of SPE-like proton and photon radiation on the kinetics of mouse peripheral blood cells and radiation biological effectiveness determinations // *Astrobiology.* 2013. Vol. 13. P. 570–577.
- Ушаков И.Б., Васин М.В. Противолучевые средства в системе радиационной безопасности при длительных межпланетных полетах // *Авиакосм. эколог. мед.* 2011. Т. 45. № 3. С. 3–12.
- Frank G.M., Saksonov P.P., Antipov V.V., Dobrov N.N. Radiobiological problems in space flights. // In: Proc. First Internat. Symposium on “Basic environmental problems of man in space”. Paris. 19.10–2.11 1962. Ed. By H. Bjurstadt. – N.Y.: Springer-Verlag. 1965. P. 240–264.
- Saksonov P.P., Antipov V.V., Shashkov V.S. et al. On the biological effects high-energy protons // 14th Int. Astronautical Congress. Paris. 25.09–1.10 1963. – Washington: NASA Report CR 15202. 1963.
- Саксонов П.П., Антипов В.В., Давыдов Б.И. Очерки космической радиобиологии. Проблемы космической биологии. Т. 9. – М.: Наука. 1968. 532 с.
- Саксонов П.П., Антипов В.В., Давыдов Б.И., Добров Н.Н. Защита космонавтов от космической радиации радиопротекторами // *Косм. биол. мед.* 1970. Т. 4. № 5. С. 17–19.
- Saksonov P.P. Protection against radiation (biological, pharmacological, chemical, physical). // In: *Foundation of Space Biology and Medicine.* Vol. 3. Ed. by M. Calvin, O.G. Gzenko. – Washington: NASA. 1975. P. 316–347.
- Саксонов П.П., Шашков В.С., Сергеев П.В. Радиационная фармакология. – М.: Медицина. 1976. 255 с.
- Кузнецов В.И., Танк Л.И. Фармакология и клиническое применение аминотиолов. – М.: Медицина. 1966. 169 с.
- Шашков В.С., Васин М.В., Саксонов П.П., Козлов В.А. Фармакологические свойства противолучевых средств // *Фармакол. токсикол.* 1967. Т. 30. № 1. С. 109–117.

23. Torrissi A.T., Kligerman P., Glover D.J. et al. I phase of clinical investigation of WR-2721 // In: Radioprotectors and Anticarcinogens. Ed. by O.F.Nygaard. – N.Y.: Acad. Press. 1983. P. 681–694.
24. Glick J.H., Glover D.J., Torrissi A.T. Phase I trials of WR-2721 // In: Radioprotectors and Anticarcinogens. Ed. by O.F. Nygaard. – N.Y.: Acad. Press. 1983. P. 719–734.
25. Антипов В.В., Васин М.В., Давыдов Б.И., Саксонов П.П. Влияние перегрузок на чувствительность организма животных к цистамину // Известия АН СССР. Сер. биол. 1969. № 3. С. 434–437.
26. Antipov V.V., Vasin M.V., Davydov B.I. et al. Study of reactivity of the organism exposed to transverse accelerations and radioprotectants // *Aerosp. Med.* 1971. Vol. 42. № 8. P. 837–839.
27. Васин М.В., Антипов В.В., Давыдов Б.И., Саксонов П.П. Чувствительность мышечных радиопротекторов из ряда индолилалкиламинов и аминотиолов в период последствие поперечно-направленных перегрузок // В кн. “Проблемы космической биологии”. Т. 14. Под ред. П.П. Саксонова, Б.И. Давыдова. – М.: Наука. 1971. С. 53–57.
28. Давыдов Б.И., Гайдамакин Н.А. Влияние противолучевых препаратов из группы меркаптоалкиламинов (цистамин, S, b-аминоэтилизиотиуроний) на реактивность животных к поперечным перегрузкам // В кн. “Проблемы космической биологии”. Т. 14. Под ред. П.П. Саксонова, Б.И. Давыдова. – М.: Наука. 1971. С. 1–29.
29. Давыдов Б.И., Козлов В.А. Влияние мононитрат соли g-аминоэтилтиофосфорной кислоты на резистентность животных к поперечным перегрузкам // В кн. “Проблемы космической биологии”. Т. 14. Под ред. П.П. Саксонова, Б.И. Давыдова. – М.: Наука. 1971. С. 30–32.
30. Козлов В.А., Давыдов Б.И. Влияние радиопротекторов из группы аминотиолов на сердечную функцию морских свинок при действии перегрузок // В кн. “Проблемы космической биологии”. Т. 14. Под ред. П.П. Саксонова, Б.И. Давыдова. – М.: Наука. 1971. С. 33.
31. Давыдов Б.И. Реактивность облученных животных, защищенных меркапто- (цистамин, цистафос) и индолилалкиламины (мексамин, серотонин) к поперечным перегрузкам // В кн. “Проблемы космической биологии”. Т. 14. Под ред. П.П. Саксонова, Б.И. Давыдова. – М.: Наука. 1971. С. 410.
32. Колемеева Л.Я., Шашков В.С., Егоров Б.Б. Противолучевой эффект мексамина и цистамина на животных во время гипокинезии и воздействия ионизирующего излучения // *Косм. биол. авиакосм. мед.* 1975. Т. 9. № 6. С. 78–79.
33. Воробьев Е.И., Ефимов В.И., Карсанова С.К. Действие радиопротекторов на реактивность организма при воздействии факторов космического полета // *Косм. биол. авиакосм. мед.* 1982. Т. 16. № 1. С. 4–12.
34. Васин М.В., Лебедева Н.Н. Влияние цистамина на работоспособность человека-оператора // *Косм. биол. авиакосм. мед.* 1975. Т. 9. № 5. С. 54–57.
35. Бадюгин И.С., Забродский П.Ф., Поляруш В.П. и соавт. Военная токсикология, радиология и защита от оружия массового поражения. Под ред. И.С. Бадюгина. – М.: Военное изд-во. 1992. 336 с.
36. Белай В.Е., Васильев П.В., Саксонов П.П. Материалы к сравнительной фармакологической характеристике различных солей меркамина // *Фармакол. токсикол.* 1960. Т. 23. С. 450–453.
37. Ярмоненко С.П., Аврунина Г.А., Шашков В.С., Говорун Р.Д. Изучение биологической защиты от облучения протонами высоких энергий // *Радиобиология.* 1962. Т. 2. С. 188–192.
38. Шашков В.С., Саксонов П.П., Антипов В.В. Сравнительные противолучевые эффекты меркапто- и индолилалкиламинов при гамма-облучении и облучении протонами с энергией 660 и 120 МэВ // *Фармакол. токсикол.* 1965. Т. 28. № 3. С. 350–351.
39. Shashkov V.S., Morosov V.S. Injurious effect of 660 and 120 MeV protons and the efficacy of pharmacological and chemical protection // *NASA Technical Report № 66-1926609-04.* 1966.
40. Рогозкин В.Д., Сбитнева М.В. О профилактическом и лечебном действии витаминов группы В при острой лучевой болезни // В кн.: «Вопросы патогенеза, экспериментальной терапии и профилактики лучевой болезни». – М.: Медгиз. 1960. С. 182–190.
41. Рогозкин В.Д. Применение витаминно-аминокислотного комплекса при облучении протонами при несмертельных дозах // В кн.: «Биологическое действие протонов высоких энергий». – М.: Атомиздат. 1967. С. 417–433.
42. Рогозкин В.Д., Сбитнева М.В., Шапиро Г.А. и соавт. Опыт применения средств профилактики при облучении, имитирующим радиационное поражение в условиях космического полета // *Косм. биол. мед.* 1970. Т. 4. № 2. С. 20–24.
43. Рогозкин В.Д., Тихомирова М.В., Давыдова С.А. и соавт. Эффективность аминотетравита и аденозин трифосфорной кислоты в условиях пролонгированного облучения // *Косм. биол. авиакосм. мед.* 1974. Т. 8. № 3. С. 11–14.
44. Тихомирова М.В., Рогозкин В.Д. Эффективность использования АТФ, антибиотиков и витаминов при пролонгированном облучении обезьян // *Радиобиология.* 1977. Т. 17. № 3. С. 400–403.
45. Тихомирова М.В., Яшкин П.Н. Сравнительная противолучевая активность аденилатов при кратковременном и пролонгированном облучении // *Радиобиология.* 1983. Т. 23. № 1. С. 100–104.
46. Тихомирова М.В., Яшкин П.Н., Федоренко Б.С., Чертков К.С. Противолучевая эффективность АТФ и аденозина от протонов высоких энергий // *Косм. биол. авиакосм. мед.* 1984. Т. 18. № 5. С. 75–77.
47. Чертков К.С., Петров В.М. Фармакохимическая защита и заместительное лечение как составные части системы радиационной безопасности космонавтов при экспедиции к Марсу // *Авиакосм. и экол. мед.* 1993. Т. 27. № 5–6. С. 27–32.
48. Васин М.В. Поиск и исследование новых эффективных средств фармакохимической защиты организма от поражающего действия ионизирующего излучения. Дисс. докт. мед. наук. М.: ГНИИИ авиационной и космической медицины. 1977. 510 с.
49. Ильин Л.А. Реалии и мифы Чернобыля. – М.: ALARA Lmtd. 1994. 448 с.
50. Ильин Л.А., Рудный Н.М., Суворов Н.Н. и соавт. Индралин – радиопротектор экстренного действия. Противолучевые свойства, фармакология, механизм действия, клиника. – М. 1994. 436 с.
51. Шашков В.С., Ефимов В.И., Васин М.В. и соавт. Индралин как новый эффективный радиопротектор при воздействии протонов высоких энергий // *Авиакосм. и экол. мед.* 2010. Т. 44. № 1. С. 15–20.
52. Шашков В.С., Карсанова С.К., Яснецов В.В. Защитное действие радиопротекторов и экранирования при воздействии протонов высоких энергий в экспериментах на крысах // *Авиакосм. и экол. мед.* 2008. Т. 42. № 2. С. 58–60.
53. Bacq Z. Chemical protection against ionizing radiation. Springfield: Tomas Press. 1965. Пер. на рус.яз. Бак З. Химическая защита от ионизирующего излучения. – М.: Атомиздат. 1968. 263 с.
54. Владимиров В.Г. Радиопротекторы и их современная классификация // *Военно-мед. журн.* 1978. № 6. С. 39–43.
55. Васин М.В. Классификация средств профилактики лучевых поражений как формирование концептуального базиса современной радиационной фармакологии // *Радиацион. биол. Радиоэкол.* 1999. Т. 39. № 2–3. С. 212–222.
56. Stone H., Moulder J., Coleman C. et al. Models for evaluating agents intended for the prophylaxis, mitigation and treatment of radiation injuries. Report of an NCI Workshop, Dec. 3–4. 2003. // *Radiat. Res.* 2004. Vol. 162. № 6. P. 711–728.
57. Васин М.В. Классификация противолучевых средств как отражение современного состояния и перспективы развития радиационной фармакологии // *Радиацион. биол. Радиоэкол.* 2013. Т. 53. № 5. С. 459–467.
58. Владимиров В.Г., Джаракян Т.Г. Радиозащитные эффекты у животных и человека. – М.: Энергоатомиздат. 1982. 88 с.
59. Васин М.В. Лекарственные противолучевые средства. – М.: РМАПО. 2010. 180 с.

60. Васин М.В., Ушаков И.Б., Королева Л.В., Антипов В.В. Роль клеточной гипоксии в противолучевом эффекте радиопротекторов // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т. 39. № 2–3. С. 238–248.
61. Wasserman T.H., Brizel D.M. The role of amifostine as a radioprotector // *Oncol. (Williston Park)* 2001. Vol. 15. P. 1349–1354.
62. Copp R.R., Peebles D.D., Soref C.M. et al. Radioprotective efficacy and toxicity of a new family of aminothiols analogs // *Int. J. Radiat. Biol.* 2013. Vol. 89. № 7. P. 485–492.
63. Васин М.В., Антипов В.В., Чернов Г.А. и соавт. Исследование радиозащитного эффекта индралина на кровяной системе у различных видов животных // Радиационная биология. Радиоэкология. 1996. Т. 36. № 2. С. 168–189.
64. Васин М.В., Чернов Г.А., Антипов В.В. Широка радиозащитного действия индралина в сравнительных исследованиях на различных видах животных // Радиационная биология. Радиоэкология. 1997. Т. 37. № 6. С. 896–904.
65. Vasin M.V., Semenov L.F., Suvorov N.N. et al. Protective effect and the therapeutic index of indralin in juvenile monkeys // *J. Radiat. Res.* 2014. Vol. 55. № 6. P. 1048–1055. doi: 10.1093/jrr/rtr046.
66. Васин М.В. Средства профилактики и лечения лучевых поражений. – М.: РМАПО. 2006. 340 с.
67. Васин М.В., Чернов Г.А., Королева Л.В. и соавт. К механизму противолучевого действия индралина // Радиационная биология. Радиоэкология. 1996. Т. 36. № 1. С. 36–46.
68. Васин М.В., Ушаков И.Б., Семенова Л.А., Ковтун В.Ю. К фармакологическому анализу противолучевого действия индралина // Радиационная биология. Радиоэкология. 2001. Т. 41. № 3. С. 307–309.
69. Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. Радиопротектор индралин при ранних и поздних проявлениях местных лучевых поражений // *Вопросы онкологии.* 2016. Т. 62. № 3. С. 406–412.
70. Померанцева М.Д., Рамайя Л.К., Васин М.В., Антипов В.В. Влияние индралина на генетические нарушения, индуцированные радиацией у мышей // *Генетика.* 2003. Т. 39. № 9. С. 1293–1296.
71. Вартарян Л.П., Крутовских Г.Н., Пустовалов Л.Ю., Гормаева Г.Ф. Противолучевое действие рибоксина (инозина) // *Радиобиология.* 1989. Т. 29. № 5. С. 707–709.
72. Легеза В.И., Абдуль Ю.А., Антушевич А.Е. и соавт. Клинические и экспериментальные исследования противолучевого эффекта рибоксина при низких дозах фракционированного облучения // Радиационная биология. Радиоэкология. 1993. Т. 33. № 6. С. 800–807.
73. Gudkov S.V., Gudkova O.Y., Chernikov A.V., Bruskov V.I. Protection of mice against X-ray injuries by the post-irradiation administration of guanosine and inosine. // *Int. J. Radiat. Biol.* 2009. Vol. 85. № 2. P. 116–125.
74. Попова Н.Р., Гудков С.В., Брусков В.И. Природные пуриновые соединения как радиозащитные средства // Радиационная биология. Радиоэкология. 2014. Т. 54. № 1. С. 38–49.
75. Virag L., Scabo C. Purines inhibit poly (ADP-ribose) polymerase activation and modulate oxidant induced cell death // *FASEB J.* 2001. Vol. 15. P. 99–107.
76. Buckley S., Barsky L., Weinber K. In vivo inosine protects alveolar epithelial type 2 cells against hyperoxia induced DNA damage through MAP kinase signaling // *Amer. J. Physiol.* 2005. Vol. 288. P. L569–L575.
77. Гудков С.В., Брусков В.И. Гуанозин и инозин (рибоксин). Антиоксидантные и радиозащитные свойства. – Saarbrücken: LAMBERT Acad. Publ. 2011. 177 с.
78. Gudkov S.V., Shtarkman I.N., Smirnova V.S. et al. Guanosine and inosine display antioxidant activity, protect DNA in vitro from oxidative damage induced by reactive oxygen species, and serve as radioprotectors in mice. // *Radiat. Res.* 2006. Vol. 165. P. 538–545.
79. Разговоров Б.Л., Саксонов П.П., Антипов В.В. и соавт. Изменение реактивности животных к некоторым фармакологическим препаратам при экранировании частей тела во время общего облучения // В кн.: «Проблемы космической биологии». Т. 14. Под ред. П.П. Саксонова, Б.И. Давыдова. – М.: Наука. 1971. С. 175–185.
80. Васин М.В. Потенциальная роль фактора неравномерности поглощения энергии ионизирующего излучения в организме в эффективности противолучевых препаратов // *Мед. радиол. радиацион. безоп.* 2011. Т. 56. № 4. С. 60–70.
81. Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и соавт. Противолучевые свойства радиопротектора экстренного действия индралина при его применении после облучения в условиях частичного экранирования живота крыс // Радиационная биология. Радиоэкология. 2008. Т. 48. № 2, С. 199–201.
82. King G.L., Rabin B.M., Weatherspoon J.K. 5-HT₃ receptor antagonists ameliorate emesis in the ferret evoked by neutron or proton radiation // *Aviat. Space Environ. Med.* 1999. Vol. 70. P. 485–492.
83. Рождественский Л.М. Цитокины в аспекте патогенеза и терапии острого лучевого поражения // Радиационная биология. Радиоэкология. 1997. Т. 37. № 4. С. 590–596.
84. Рождественский Л.М., Коровкина Э.Р., Дешевой Ю.Б. Применение рекомбинантного человеческого интерлейкина-1бета (беталейкина) для экстренной терапии острой лучевой болезни тяжелой степени у собак // Радиационная биология. Радиоэкология. 2008. Т. 48. № 2. С. 185–194.
85. Гребенюк А.Н., Легеза В.И. Противолучевые свойства интерлейкина-1 – СПб: Фолиант. 2012. 215 с.
86. Gluzman-Poltorak Z., Vainstein V., Basile L.A. Recombinant interleukin-12, but not granulocyte-colony stimulating factor, improves survival in lethally irradiated nonhuman primates in the absence of supportive care: evidence for the development of a frontline radiation medical countermeasure // *Amer. J. Hematol.* 2014. Vol. 89. № 9. P. 868–873.
87. Farese A.M., Cohen M.V., Stead R.B. et al. Pegfilgrastim administered in an abbreviated schedule, significantly improved neutrophil recovery after high-dose radiation-induced myelosuppression in rhesus macaques // *Radiat. Res.* 2012. Vol. 178. № 5. P. 403–413. doi: 10.1667/RR2900.1.
88. Hankey K.G., Farese A.M., Blaauw E.C. et al. Pegfilgrastim improves survival of lethally irradiated nonhuman primates // *Radiat. Res.* 2015. Vol. 183. № 6. P. 643–655.
89. Farese A.M., Cohen M.V., Katz B.P. et al. Filgrastim improves survival in lethally irradiated nonhuman primates // *Radiat. Res.* 2013. Vol. 179. № 1. P. 89–100. doi: 10.1667/RR3049.1.
90. Рождественский Л.М., Шлякова Т.Г., Щеголева Р.А. и соавт. Оценка лечебной эффективности отечественного препарата Г-КСФ в опытах на собаках // Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т. 53. № 1. С. 47–54.
91. Селидовкин Г.Д. Современные методы лечения больных острой лучевой болезнью в специализированном стационаре // *Медицина катастроф.* 1995. № 1–2. С. 135–149.
92. Селидовкин Г.Д., Барабанова А.В. Лечение острой лучевой болезни от равномерного и неравномерного облучения // В кн.: «Радиационная медицина». Т. 2. Под ред. Л.А. Ильина. – М.: Изд. АТ. 2001. С. 108–129.
93. Li M., Holmes V., Ni H. et al. Broad-spectrum antibiotic or G-CSF as potential countermeasures for impaired control of bacterial infection associated with an SPE exposure during space flight // *PLoS One.* 2015. Vol. 10. № 3. e0120126. doi: 10.1371/journal.pone.0120126.
94. Wu H., Huff J.L., Casey R. et al. Risk of acute radiation syndrome due to solar particle events // In: *Human Research Program Requirements Document HRP-47052.4.5.* 2009. Chapter 5. P. 171–190.
95. Sanzari J.K., Diffenderfer E.S., Hagan S. et al. Dermatopathology effects of simulated solar particle event radiation exposure in the porcine model // *Life Sci. Space Res. (Amst).* 2015. Vol. 6. P. 21–28. doi: 10.1016/j.lssr.2015.06.003.
96. Langel J., Jennings R., dark J., Ward J.B. Jr. Pharmacological agents for the prevention and treatment of toxic radiation exposure in spaceflight // *Aviat. Space Environ. Med.* 2008. Vol. 79. № 7. P. 651–660.
97. Shin D.M., Kucia M., Ratajczak M.Z. Nuclear and chromatin reorganization during cell senescence and aging: A mini review // *Gerontology.* 2011. Vol. 57. № 1. P. 76–84. doi: 10.1159/000281882

98. Кольтовер В.К. Антиоксидантная биомедицина: от химии свободных радикалов к системно биологическим механизмам // Известия Акад. наук. Сер. хим. 2010. № 1. С. 37–43.
99. Meyers K.J., Rudolf J.L., Mitchell A.E. et al. Influence of dietary quercetin on glutathione redox status in mice // *J. Agric. Food Chem.* 2008. Vol. 56. № 3. P. 830–838.
100. Fiorani M., Guidarelli A., Blasa M. Mitochondria accumulate large amounts of quercetin: prevention of mitochondrial damage and release upon oxidation of the extramitochondrial fraction of the flavonoid // *J. Nutr. Biochem.* 2010. Vol. 21. № 5. P. 397–404. doi: 10.1016/j.jnutbio.2009.01.014.
101. Janjua N.K., Siddiq A., Yaqub A. Spectrophotometric analysis of flavonoid–DNA binding interactions at physiological conditions // *Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectrosc.* 2009. Vol. 74. № 5. P. 1135–1143.
102. Lim J.C., Choi H.L., Park Y.S. et al. Irreversible oxidation of the active site cysteine of peroxiredoxin to cysteine sulfonic acid for enhanced molecular chaperone activity, // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283. № 43. P. 28873–28880. doi: 10.1074/jbc.M804087200.
103. Essler S., Dehne N., Brune B. et al. Role of sestrin2 in peroxide signaling in macrophages // *FEBS Lett.* 2009. Vol. 583. № 21. P. 3531–3539.
104. Smith M.R., Vayalil P., Zhou F. et al. Mitochondrial thiol modification by a targeted electrophile inhibits metabolism in breast adenocarcinoma cells by inhibiting enzyme activity and protein levels // *Redox Biol.* 2016. Vol. 8. P. 136–148. doi: 10.1016/j.redox.2016.01.002.
105. Butterfield A., Perluigi M. Redox Proteomics: A key tool for new insights into protein modification with relevance to disease // *Antioxid. Redox Signal.* 2017. Vol. 26. № 7. P. 277–279. doi:10.1089/ars.2016.6919.
106. Höhn A., König J., Jung T. Metabolic syndrome, redox state, and the proteasomal system // *Antioxid. Redox Signal.* 2016. Vol. 25. No. 16. P. 902–917.
107. Frei B., Higdon J.V. Antioxidant activity of tea polyphenols in vivo: Evidence from animal studies // *J. Nutr.* 2003. Vol. 133. № 10. P. 3275S–3284S.
108. Chen J.C., Ho F.M., Pei Dawn L.C. et al. Inhibition of iNOS gene expression by quercetin is mediated by the inhibition of I κ B kinase, nuclear factor kappa b and STAT1, and depends on heme oxygenase 1 induction in mouse BV 2 microglia // *Eur. J. Pharma Col.* 2005. Vol. 521. № 1–3. P. 9–20.
109. Ivanov V., Cha J., Ivanova S., Kalinovsky, T. Essential nutrients suppress inflammation by modulating key inflammatory gene expression // *Int. J. Mol. Med.* 2008. Vol. 22. № 6. P. 731–741.
110. Chung M.J., Kang A.Y., Lee K.M. et al. Water soluble genistin glycoside isoflavones upregulate antioxidant metallothionein expression and scavenge free radicals // *J. Agric. Food Chem.* 2006. Vol. 54. № 11. P. 3819–3826.
111. Dröse S., Brandt U., Wittig I. Mitochondrial respiratory chain complexes as sources and targets of thiol-based redox-regulation // *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. Vol. 1844. № 8. P. 1344–1354. doi: 10.1016/j.bbapap.2014.02.006.
112. Ullmann K., Wiencierz A.M., Muller C. et al. A high throughput reporter gene assay to prove the ability of natural compounds to modulate glutathione peroxidase, superoxide dismutase and catalase gene promoters in V79 cells // *Free Radic. Res.* 2008. Vol. 42. № 8. P. 746–753. doi: 10.1080/10715760802337273
113. Singh V.K., Beattie L.A., Seed T.M. Vitamin E: tocopherols and tocotrienols as potential radiation countermeasures // *J. Radiat. Res.* 2013. Vol. 54. № 6. P. 973–988. doi: 10.1093/jrr/rrt048
114. Patak P., Willenberg H.S., Bornstein S.R. Vitamin C is an important cofactor for both adrenal cortex and adrenal medulla // *Endocr. Res.* 2004. Vol. 30. № 4. P. 871–875.
115. Hafidh R.R., Abdulmir A.S., Abu Bakar F. Antioxidant research in Asia in the period from 2000–2008 // *Amer. J. Pharmacol. Toxicol.* 2009. Vol. 4. № 3. P. 48–66.
116. Batra P., Sharma A.K. Anti-cancer potential of flavonoids: recent trends and future perspectives // *Biotech.* 2013. Vol. 3. № 6. P. 439–459. doi: 10.1007/s13205-013-0117-5
117. Lee J.H., Khor T.O., Shu L. et al. Dietary phytochemicals and cancer prevention: Nrf2 signaling, epigenetics, and cell death mechanisms in blocking cancer initiation and progression // *Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 137. № 2. P. 153–171.
118. Izzi V., Masuelli L., Tresoldi I. et al. The effects of dietary flavonoids on the regulation of redox inflammatory networks // *Front. Biosc.* 2012. Vol. 17. P. 2396–2418.
119. Schmidt H.H., Stocker R., Vollbracht C. et al. Antioxidants in translational medicine // *Antioxid. Redox Signal.* 2015. Vol. 23. № 14. P. 1130–1143. doi: 10.1089/ars.2015.6393.
120. Yokozawa T., Kim H.Y., Kim H.J. et al. Amla (*Emblca officinalis* Gaertn.) prevents dyslipidaemia and oxidative stress in the ageing process // *Brit. J. Nutr.* 2007. Vol. 97. № 6. P. 1187–1195.
121. Brusselmans K., Vrolix R., Verhoeven G., Swinnen J.V. Induction of cancer cell apoptosis by flavonoids is associated with their ability to inhibit fatty acid synthase activity // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 80. № 7. P. 5636–5645.
122. Schroeter H., Boyd C., Spencer J.P. et al. MAPK signaling in neurodegeneration: influences of flavonoids and of nitric oxide // *Neurobiol. Aging.* 2002. Vol. 23. P. 861–880.
123. Yoshizumi M., Tsuchiya K., Suzuki Y. et al. Quercetin glucuronide prevents VSMC hypertrophy by angiotensin II via the inhibition of JNK and AP-1 signaling pathway // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. Vol. 293. P. 1458–1465.
124. Ahn S.C., Kim G.Y., Kim J.H. et al. Epigallocatechin-3-gallate, constituent of green tea, suppresses the LPS-induced phenotypic and functional maturation of murine dendritic cells through inhibition of mitogen-activated-protein kinases and NF- κ B // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004. Vol. 313. P. 148–155.
125. Berkovich Y.A., Krivobok N.M., Sinyak Y.Y. et al. Developing a vitamin greenhouse for the life support system of the International Space Station and for future interplanetary missions // *Adv. Space Res.* 2004. Vol. 34. № 7. P. 1552–1557.
126. Oh M.M., Carey E.E., Rajashekar C.B. et al. Environmental stresses induce health promoting to chemicals in lettuce // *Plant. Physiol. Biochem.* 2009. Vol. 47. № 7. P. 578–583. doi: 10.1016/j.plaphy.2009.02.008
127. Guan, J., Wan, X.S., Zhou Z. Effects of dietary supplements on space radiation induced oxidative stress in Sprague–Dawley rats // *Radiat. Res.* 2004. Vol. 162. № 5. P. 572–579.
128. Kennedy A.R., Guan J., Ware J.H. Countermeasures against space radiation induced oxidative stress in mice // *Radiat. Environ. Biophys.* 2007. Vol. 46. № 2. P. 201–203.
129. Rabin B.M., Shukitt-Hale B., Joseph J., Todd P. Diet as a factor in behavioral radiation protection following exposure to heavy particles // *Gravit. Space Biol. Bull.* 2005. Vol. 18. № 2. P. 71–77.
130. Yang T.C., Tobias C.A. Neoplastic cell transformation by energetic heavy ions and its modification with chemical agents // *Adv. Space Res.* 1984. Vol. 4. № 10. P. 207–213.
131. Kennedy A.R. Biological effects of space radiation and development of effective countermeasures // *Life Sci. Space Res.* 2014. Vol. 1. P. 10–43.
132. Kennedy A.R., Todd P. Biological countermeasures in space radiation health // *Gravit. Space Biol. Bull.* 2003. Vol. 16. № 2. P. 37–44.
133. Kennedy A.R., Zhou Z., Donahue J.J., Ware J.H. Protection against adverse biological effects induced by space radiation by the Bowman–Birk inhibitor and antioxidants // *Radiat. Res.* 2006. Vol. 166. № 2. P. 327–332.
134. Langell J., Jennings R., Clark J., Ward J. Pharmacological agents for the prevention and treatment of toxic radiation exposure in spaceflight // *Aviat. Space Environ. Med.* 2008. Vol. 79. № 7. P. 651–660.
135. Epperly M.W., Wang H., Jones J.A. et al. Antioxidant chemoprevention diet ameliorates late effects of total body irradiation and supplements radioprotection by MnSOD-plasmid liposome administration // *Radiat. Res.* 2011. Vol. 175. P. 759–765.

DOI 10.12737/article_59b10b5ea417a6.00174966

The Drugs and Natural Antioxidants as the Components of Anti-Radiation Countermeasures during Space Flights

I.B. Ushakov¹, M.V. Vasin²

1. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia.

E-mail: mikhail-v-vasin@yandex.ru. 2. Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health Care of the Russian Federation, Moscow

I.B. Ushakov – Chief Scientific Researcher, Member of RAS, Dr. Sc. Med., Prof., M.V. Vasin – Honoured Science Worker of the Russian Federation, Dr. Sc. Med., Prof.

Abstract

Radiation situation for cosmonauts over long-term space flights is caused by low-rate radiation of galactic cosmic rays and solar cosmic rays consisting of high-energy proton as well as heavy particles ($Z>10$) within 1–2 % that is exclusively a threat of stochastic radiation effects (small increase of cancer risk and decrease of mean life span) for men. During interplanetary expedition periods the small probability of raised solar activity occurring approximately every 11 years there is a threat of exposure to astronauts at doses that cause deterministic radiation effects leading to the development of the disease as a clinical manifestation of radiation injuries. In a similar scenario it is necessary to have available to spaceship anti-radiation countermeasures for astronaut protection. Among personal radioprotective equipment can be provided with radiation protective agents and partial shielding of body separate section providing the best condition for post-radiation repair of radiosensitive body tissues. Preparation B-190 (indralin) is the most perspective from a small number of other radioprotectors permitting for men administration. Besides high radioprotective efficacy and large broadness of radioprotective action B-190 is well tolerated including the impact of extreme flight factors. Antiemetic agent latran (ondansetron) is most interesting among preparation for prophylaxis and reduction of prodromal radiation reaction. To accelerate post-radiation hematopoietic recovery after raised solar activity an administration of radiomitigators (riboxin et al.) is substantiated. Neupomax (neupogen) is recommended as a preparation for pathogenesis therapy of acute radiation syndrome. Possible consequences of long-term space voyages for oxidative stress development are taken into consideration. On their basis of natural antioxidants, preparations and nutrients as radiomodulators, fully qualitative nutrition including vegetable food enriched flavonoids, vitamins C, E and carotene potentially prevent a shorten of cosmonaut biological age induced by solar cosmic rays and galactic cosmic rays and stress factors of long-term cosmic voyages. Radiomodulators are low and non-toxic and have not side effects in recommended doses. Their radioprotective effect is directly induced by adaption reaction on cellular and organismic levels through gene expression modulation and in that way the increase of non-specific body tolerance. The implementation of radiomodulator action is possible through hormesis mechanism.

Key words: space radiation, manned space flights, radiation protective agents, indralin, latran (ondansetron), neupomax (filgrastim), natural antioxidants

REFERENCE

Pp. 1–4 see P. 73.

- Shafirkin A.V. [Biological effectiveness of fission spectrum neutrons and protons with energies 60–126 MeV during acute and prolonged irradiation] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2015. Vol. 49. № 6. P. 5–13.
- Shafirkin A.V., Kolomenskiĭ A.V., Mitrikas V.G., Petrov V.M. [Dose loads on and radiation risk values for cosmonauts on a mission to Mars estimated from actual Martian vehicle engineering development] // *Aviacosm. Ekolog. Med.* 2010. Vol. 44. № 1. P. 5–14.
- Petrov V.M. Problems and conception of ensuring radiation safety during Mars missions // *Adv. Space Res.* 2004. Vol. 34. № 6. P. 1451–1454.
- Ushakov I.B., Petrov V.M., Shafirkin A.V., Shtemberg A.S. [Problems of ensuring human radiation safety during interplanetary flights] // *Radiats. Biol. Radioecol.* 2011. Vol. 51. № 5. P. 595–610. Pp. 9–13 see P. 73.
- Ushakov I.B., Vasin M.V. [Radiation protectors within the radiation safety system for extended duration exploration missions] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2011. Vol. 45. № 3. P. 3–12. Pp. 15–16 see P. 73.
- Saksonov P.P., Antipov V.V., Davydov B.I. [Essay of space radiobiology. Problems of space biology]. Vol. 9. – Moscow: Nauka. 1968. 532 pp.
- Saksonov P.P., Antipov V.V., Davydov B.I., Dobrov N.N. [Protection of cosmonauts from cosmic radiation by radioprotectors] // *Kosm. Biol. Med.* 1970. Vol. 4. № 5. P. 17–19. P. 19 see P. 73.
- Saksonov P.P., Shashkov V.S., Sergeev P.V. [Radiation pharmacology]. – Moscow: Medistina. 1976. 255 pp.
- Kuznestov V.I., Tank L.I. [Pharmacology and clinic application of aminothiols] – Moscow: Medistina. 1966. 169 pp.
- Shashkov V.S., Vasin M.V., Saksonov P.P., Kozlov V.A. [Pharmacological properties of radioprotective agents] // *Farmakol. Toksikol.* 1967. Vol. 30. № 1. P. 109–117. Pp. 23, 24 see P. 74.
- Antipov V., cystamine V., Vasin M.V., Davydov B.I., Saksonov P.P. [The influence of overloads to cystamine sensitivity] // *Izvestiia AN SSSR Ser. Biol.* 1969. № 3. P. 434–437. P. 26 see P. 74.
- Vasin M.V., Antipov V.V., Davydov B.I., Saksonov P.P. [Mouse sensitivity to radioprotectors from family of indolylalkylamines and aminothiols during afteraction of tranverse accelerations] // In. “Problems of space biology”. Eds. P.P. Saksonov, B.I. Davydov. Moscow: Nauka. 1971. Vol. 14. P. 53–57.
- Davydov B.I., Daidamakin N.A. [The influence of radioprotective agents from the family of mercapthoalkylamines (cystamine S, b-aminoethylsithiuronium) to animal reactivity transverse acceleration] // In. “Problems of space biology”. Eds. P.P. Saksonov, B.I. Davydov. Moscow: Nauka. 1971. Vol. 14. P. 1–29.
- Davydov B.I., Kozlov V.A. [The influence of mononitrate salt g-amineethylthiophosphoric acid to animal resistance with transverse acceleration] // In. “Problems of space biology”. Eds. P.P. Saksonov, B.I. Davydov. Moscow: Nauka. 1971. Vol. 14. P. 30–32.
- Kozlov V.A., Davydov B.I. [The influence of radioprotectors from the family of aminothiols to guinea pig heart function during overloads] // In. “Problems of space biology”. Eds. P.P. Saksonov, B.I. Davydov. Moscow: Nauka. 1971. Vol. 14. P. 33–39.
- Davydov B.I. [Reactivity of irradiated animals protected by mercapto-(cystamine, cystafos) and indolylalkylamines (mexamine, serotonin) to transverse acceleration] // In. “Problems of space biology”. Eds. P.P. Saksonov, B.I. Davydov. Moscow: Nauka. Vol. 14. P. 410–421.
- Kolemeeva L.Ya., Shashkov V.S., Egorov B.B. [Radioprotective effect of mexamine and cystamine in animals during hypokinesia and ionizing irradiation] // *Kosm. Biol. Aviakosm. Med.* 1975. Vol. 9. № 6. P. 78–79.
- Vorobyev E.I., Efimov V.I., Karsanova S.K. [Radioprotector effect on body reactivity during space flight factors] // *Kosm. Biol. Aviakosm. Med.* 1982. Vol. 16. № 1. P. 4–12.
- Vasin M.V., Lebedeva N.N. [Cystamine influence to men-operator capacity] // *Kosm. Biol. Aviakosm. Med.* 1975. Vol. 9. № 5. P. 54–57.
- Badyugin I.S., Zabrodskii P.F., Polyarush V.P. et al. [Military toxicology, radiology and protection from weapon of mass defeat]. Ed. I.S. Badyugin. Moscow: Military publishers. 1992. 336 pp.
- Belay V.E., Vasilyev P.V., Saksonov P.P. [Material to comparative pharmacological characteristic of various salts of mercamine] // *Farmakol. Toksikol.* 1960, Vol. 23. P. 450–453.
- Yarmonenko S.P., Avrunina G.A., Shashkov V.S., Govorun R.D. [Study of biological protection from high energy proton irradiation] // *Radiobiologiya.* 1962. Vol. 2. P. 188–192.
- Shashkov V.S., Saksonov P.P., Antipov V.S. [Comparative radioprotective effects of mercapto- and indolylalkylamines during gamma-irradiation and proton irradiation of high energy 660 and 120 MeV] // *Farmakol. Toksikol.* 1965. Vol. 28. № 3. P. 350–351. P. 39 see P. 74.

40. Rogozkin V.D., Sbitneva M.V. [To prophylactic and therapeutic effect of vitamins from family of B during acute radiation disease // In: Question of pathogenesis, experimental therapy and prophylaxis of radiation disease]. – Moscow: Medgiz. 1960. P. 182–190.
41. Rogozkin V.D. [The use of vitamin-amino acid complex during proton irradiation in non-lethal doses // In: Biological effect of high energy proton]. Moscow: Atomizdat. 1967. P. 417–433.
42. Rogozkin V.D., Sbitneva M.V., Shapiro G.A. et al. [The experience of prophylactic agent use during irradiation imitated radiation injury in space flight] // *Kosm. Biol. Med.* 1970. Vol. 4. № 2. P. 20–24.
43. Rogozkin V.D., Tikhomirova M.V., Davydova S.A. et al. [The effectiveness of aminotetravit and adenosine triphosphate acid in the condition of prolonged irradiation] // *Kosm. Biol. Aviakosm. Med.* 1974. Vol. 8. № 3. P. 11–14.
44. Tikhomirova M.V., Rogozkin V.D. [The effectiveness of use of ATP, antibiotics and vitamins during prolonged monkey irradiation] // *Radiobiologiya.* 1977. Vol. 17. № 3. P. 400–403.
45. Tikhomirova M.V., Yashkin P.N. [Comparative radioprotective efficacy of adenylates during short-term and prolonged irradiation] // *Radiobiologiya.* 1983. Vol. 23. № 1. P. 100–104.
46. Tikhomirova M.V., Yashkin P.N., Fedorenko B.S., Chertkov K.S. [Radioprotective efficacy of ATP and adenosine at high energy proton irradiation] // *Kosm. Biol. Aviakosm. Med.* 1984. Vol. 18. № 5. P. 75–77.
47. Chertkov K.S., Petrov V.M. Pharmacological protection and substitutive therapy as composite part of cosmonaut radiation safety system during an expedition to Mars // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 1993. Vol. 27. № 5–6. P. 27–32.
48. Vasin M.V. Search and study of new effective agents of pharmacological body protection from ionizing radiation injury. – Diss. D. Sc. Med. Moscow: State Sc test Institute of aviation and space medicine. 1977. 510 pp.
49. Ilyin L.A. Reality and myth. – Moscow: ALARA Limited. 1994. 448 pp.
50. Ilyin L.A., Rudny N.M., Suvorov N.N. et al. [Indralin – radioprotector of emergency action. Radioprotective properties, pharmacology, mechanism of action, clinic]. – Moscow. 1994. 436 pp.
51. Shashkov V.S., Efimov V.I., Vasin M.V. et al. [Indralin as new effective radioprotector during high energy proton irradiation] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2010. Vol. 44. № 1. P. 15–20.
52. Shashkov V.S., Karsanjva S.K., Yasnestov V.V. [Protective effect of radioprotectors and shielding during high energy proton irradiation on experiments with rats] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2008. Vol. 42. № 2. P. 58–60.
P. 53 see P. 74.
53. Vladimirov V.G. [Radioprotectors and their modern classification] // *Voenn-Med. Zhurn.* 1978. № 6. P. 39–43.
54. Vasin M.V. [Classification of radiation protective agents as a basis of modern radiation pharmacology]. *Radiats. Biol. Radioecol.* 1999. Vol. 39. № 2–3. P. 212–222.
P. 56 see P. 74.
55. Vasin M.V. [Classification of radiation protective agents as a reflection up-to-day state and perspective of radiation pharmacology development] // *Radiats. Biol. Radioecol.* 2013. Vol. 53. № 5. P. 459–467.
56. Vladimirov V.G., Dzharakyan T.G. Radioprotective effects on animal and men. Moscow: Energoatomizdat. 1982. 88 pp.
57. Vasin M.V. Radioprotective drugs. Moscow: Russian medical academy of post-graduated education. 2010. 180 pp.
58. Vasin M.V., Ushakov I.B., Koroleva L.V., Antipov V.V. [The role of cell hypoxia in the effect of radiation protectors] // *Radiats. Biol. Radioecol.* 1999. Vol. 39. № 2–3. P. 238–248.
P. 61 see P. 75.
59. Copp R.R., Peebles D.D., Soref C.M. et al. Radioprotective efficacy and toxicity of a new family of aminothiols // *Int. J. Radiat. Biol.* 2013. Vol. 89. № 7. P. 485–492.
60. Vasin M.V., Antipov V.V., Chernov G.A. et al. [Studies of the radiation-protective effects of indralin on the hematopoietic system of different species of animals]. // *Radiats. Biol. Radioecol.* 1996. Vol. 36. № 2. P. 168–189.
61. Vasin M.V., Chernov G.A., Antipov V.V. [Width of radiation protective effects of indralin in comparative studies using different animal species] // *Radiats. Biol. Radioecol.* 1997. Vol. 37. № 6. P. 896–904.
P. 65 see P. 75.
62. Vasin M.V. Medicine for prophylaxis and therapy of radiation injuries. – Moscow: Russian medical academy of post-graduated education. 2006. 340 pp.
63. Vasin M.V., Chernov G.A., Koroleva L.V. et al. [Mechanism of the radiation-protective effect of indralin] // *Radiats. Biol. Radioecol.* 1996. Vol. 36. № 1. P. 36–46.
64. Vasin M.V., Ushakov I.B., Semenova L.A., Kovtun V.Iu. [Pharmacologic analysis of the radiation-protecting effect of indralin] // *Radiats Biol Radioecol.* 2001. Vol. 41. № 3. P. 307–309.
65. Vasin M.V., Ushakov I.B., Kovtun V.Yu. Radioprotector indralin at early and late manifestation of local radiation injuries // *Vopr. Onkol.* 2016. Vol. 62. № 3. P. 406–412.
66. Pomerantseva M.D., Ramaia L.K., Vasin M.V., Antipov V.V. [Effect of indralin on genetic disruption induced by radiation in mice] // *Genetika.* 2003. Vol. 39. № 9. P. 1293–1296.
67. Vartanian L.P., Krutovskikh G.N., Pustovalov Iu.I., Gornaeva G.F. [The radioprotective effect of riboxine (inosine)] // *Radiobiologiya.* 1989. Vol. 29. № 5. P. 707–709.
68. Legeza V.I., Abdul Iu.A., Antushevich A.E. et al. [Clinical and experimental investigation on the radioprotective effect of riboxine in low-dose fractionated irradiation]. *Radiats. Biol. Radioecol.* 1993. Vol. 33. № 6. P. 800–807.
P. 73 see P. 75.
69. Popova NR, Gudkov SV, Bruskov VI. [Natural purine compounds as radioprotective agents] // *Radiats. Biol. Radioecol.* 2014. Vol. 54. № 1. P. 38–49.
Pp. 75, 76 see P. 75.
70. Gudkov S.V., Bruskov V.I. [Guanosine and inosine (riboxin). Antioxidative and radioprotective properties. – Saarbrücken: LAMBERT Acad. Publ. 2011. 177 c.
P. 78 see P. 75.
71. Rasgovorov P.L., Saksonov P.P., Antipov V.V. et al. [Modification of animal reactivity to some pharmacologic agents at the shielding of body part during whole irradiation. In. “Problems of space biology”]. Eds. P.P. Saksonov, B.I. Davydov. Moscow: Nauka. 1971. Vol. 14. P. 175–185.
72. Vasin M.V. Potential role of non-uniformity of body absorption of ionizing radiation energy in the efficacy of radiation protective drugs // *Med. Radiol. Radiat. Bezop.* 2011. Vol. 56. № 4. P. 60–70.
73. Vasin M.V., Ushakov I.B., Kovtun V.Iu. et al. [Radioprotective properties of a radioprotector of emergency action indralin at its administration after irradiation in conditions of local shielding of a rat abdomen] // *Radiats. Biol. Radioecol.* 2008. Vol. 48. № 2. P. 199–201.
Pp. 82 see P. 75.
74. Rozhdestvenskii L.M. [Cytokines in the aspect of pathogenesis and therapy of acute radiation sickness]. *Radiats. Biol. Radioecol.* 1997. Vol. 37. № 4. P. 590–596.
75. Rozhdestvenskii L.M., Korovkina E.P., Deshevoi Iu.B. [Recombinant human interleukine-1beta (betaleukine) usage for acute radiation sickness of severe degree treatment at canines] // *Radiats. Biol. Radioecol.* 2008. Vol. 48. № 2. P. 185–194.
76. Grebenyuk A.N., Legeza V.I. Radioprotective properties of interleukin-1. – S.Peterburg: Foliant. 2012. 215 pp.
Pp. 86–89 see P. 75.
77. Rozhdestvenskii L.M., Shliakova T.G., Shchegoleva R.A. et al. [Evaluation of the treatment effectiveness of domestic G-SCF preparations in experiments on irradiated dogs] // *Radiats. Biol. Radioecol.* 2013. Vol. 53. № 1. P. 47–54.
78. Selidovkin G.D. [Modern methods of therapy of the patients with acute radiation disease in specialized hospital] // *Medicine Catastrophe.* 1995. № 1–2. P. 135–149.
79. Seligovkin G.D., Barabanjva A.V. [Therapy of acute radiation disease from uniform and non-uniform irradiation. Radiation medicine.] Ed. L.A. Ilyin. – Moscow: Izd.AT. 2001. Vol. 2. P. 108–129.
Pp. 93–97 see P. 75.
80. Koltover V.K. [Antioxidative medicine: from chemistry of free radical to system biological mechanism] // *Izvestiia Akad. Nauk. Ser. Chim.* 2010. № 1. P. 37–43.
Pp. 99–135 see P. 76.