

Бычкова Таисия Михайловна

РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОТОНОВ, МОДИФИЦИРОВАННЫЕ  
СРЕДСТВАМИ ФИЗИЧЕСКОЙ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ

14.03.08 – авиационная, космическая и морская медицина

03.01.01. - радиобиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Государственном научном центре Российской Федерации – Институте медико-биологических проблем Российской академии наук.

**Научный руководитель** **Иванов Александр Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией радиобиологии тяжелых ионов ГНЦ РФ ИМБП РАН

**Научный консультант** **Молоканов Александр Григорьевич**, кандидат технических наук, старший научный сотрудник лаборатории ядерных проблем ОИЯИ

**Официальные оппоненты** **Гребенюк Александр Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры «Мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Посыпанова Галина Ароновна**, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной биологии и молекулярной медицины Курчатовского комплекса НБИКС-природоподобных технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»

**Ведущая организация** Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_»\_\_\_\_\_ 2021 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 002.111.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Государственном научном центре Российской Федерации – Институте медико-биологических проблем Российской академии наук по адресу: 123007 г. Москва, Хорошевское шоссе, д.76а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических проблем Российской академии наук и на сайте

<http://www.imbp.ru/WebPages/win1251/ScienceN/DisserSov/Bychkova2019/Bychkova.html>

Автореферат разослан « » \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат биологических наук

С.В. Поддубко

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Протоны широкого энергетического спектра с большим диапазоном ЛПЭ являются основной компонентой галактического и солнечного космических излучений, а также радиационных поясов Земли (85-98%) (Панасюк М.И., 2007). Проведено много исследований их биологического действия, однако до сих пор остается не изученным ряд вопросов, в виду этого продолжает оставаться актуальным исследование радиобиологических эффектов протонов с различной ЛПЭ. Воздействие радиации во время космического полета может стать причиной как ранних, так и отдаленных последствий у космонавтов как соматических, так и неврологических эффектов, что, в свою очередь, сделает космическую миссию невыполнимой (Григорьев А. И. и др., 2017, Krasavin E.A. et al, 2015).

Главная задача космической радиобиологии – создание фундаментальной основы обеспечения экипажам космических кораблей радиационной безопасности и защиту от потоков частиц космического излучения (Шафиркин А.В., Митрикас В.Г и др. 2010, Cucinotta F.A. et al., 2015). Поскольку при межпланетных космических полетах радиационная обстановка в дальнем космосе существенно сложнее, чем при орбитальных полетах, необходимо совершенствовать как физическую, так и биологическую защиту, разработать методы профилактики и лечения повреждений, вызываемых корпускулярными ионизирующими излучениями с различными значениями линейной передачи энергии. Существующие противолучевые средства предназначены для применения непосредственно перед кратковременным электромагнитным облучением (гамма и рентгеновскими лучами), либо в течение первых суток после радиационного воздействия (Ильин Л.А. и др. 2004, Гребенюк А.Н. и др. 2011), и практически непригодны, в частности, для оказания медицинской помощи при длительном облучении корпускулярным излучением с низкой мощностью дозы в условиях полета, что особенно актуально для космической медицины (Ушаков И.Б., Васин М.В., 2011, Иванов А.А., Ушаков И.Б., 2013, Jones J.A. et al., 2013). В настоящее время мы не встретили систематических данных о влиянии протонного излучения на организм млекопитающих после прохождения через элементы физической защиты космического корабля, что также является чрезвычайно актуальным вопросом.

В этой связи перед нами были поставлены задачи по изучению особенностей действия протонов с различной энергией и возможности защиты от действия протонного излучения с использованием физической и фармакологической защиты.

**Цель диссертационной работы.** Оценить биомедицинские эффекты протонов с различной ЛПЭ и способы их модификации применительно к решению задачи обеспечения радиационной безопасности космонавтов во время длительных полетов.

Для достижения поставленной цели были сформулированы **задачи** исследования:

1. Создать экспериментальные условия для исследования действия протонов с различной ЛПЭ в диапазоне 0,49-1,6 кэВ/мкм *in vivo* при тотальном облучении.
2. Исследовать зависимости доза-эффект протонов в расширенном пике Брэгга *in vivo* по показателям состояния центральных органов иммунитета и кроветворения.
3. Оценить радиобиологический эффект протонов с энергией 171 МэВ, модифицированных элементами физической защиты космического корабля, по комплексу показателей функционального состояния системы кроветворения и центральной нервной системы.
4. Определить эффективность использования известных противолучевых средств при облучении протонами.

**Научная новизна исследования.** Нами показано, что в узком диапазоне изменения ЛПЭ от 0,49 до 1,6 кэВ/мкм наблюдается различие в биологическом эффекте протонов. Наиболее демонстративный радиобиологический эффект проявляется по показателю числа ядросодержащих клеток в костном мозге. Впервые экспериментально показано, что при оценке радиобиологической эффективности протонов необходимо учитывать модифицирующее действие физической защиты космического корабля, и было продемонстрировано, что использование физической преграды в виде изделия «Шторка защитная» (Карташов Д.А. и др., 2013), состоящее из содержащих воду салфеток, используемые на РС МКС и стеклянной пластины, имитирующей иллюминатор МКС, установленной на пути протонов с энергией 171 МэВ, увеличивает их ЛПЭ и происходит увеличение поглощенной дозы более, чем на 15%, что приводит к усилению радиобиологического эффекта. Впервые была продемонстрирована эффективность при протонном облучении известных противолучевых средств: водорастворимого меланина – биологически активной добавки к пище, rMnSOD и вакцины «Гриппол» при костномозговой форме острой лучевой болезни.

**Теоретическая и практическая значимость.** Доказана взаимосвязь радиобиологической эффективности протонов и их линейной передачей энергии в узком диапазоне энергий. Установлено, что ОБЭ имеет переменный характер в зависимости от дозы облучения и диагностического показателя, выбранного для оценки радиобиологического эффекта. Экспериментально подтверждено высказанное ранее предположение (Masley A.J. et al., 1963) о том, что физическая защита от корпускулярного излучения может явиться фактором, усиливающим радиобиологический эффект протонов, входящих в состав радиационных поясов Земли. Полученные данные о неэффективности физической защиты при корпускулярном излучении – резкое усиление радиобиологического эффекта при облучении 170 МэВ протонами, указывают на необходимость проведения комплексных математических,

физических (дозиметрических) и биологических исследований при проектировании радиационной защиты космических аппаратов для широкого энергетического диапазона корпускулярного излучения. Получены данные по радиопротекторной эффективности вакцины «Гриппол» при протонном облучении. Установлены противолучевые свойства меланина, и получены доказательства его эффективности при применении внутрь после кратковременного и многократного фракционированного облучения в летальных и не летальных дозах. Впервые показано, что прием меланина внутрь способствует более полному восстановлению ориентировочно-исследовательских нарушений в период реконвалесценции после острого и фракционированного облучения, и данное обстоятельство важно, как для космонавтики, так и радиотерапии онкологических больных, т.к. неблагоприятное влияние космических лучей на ЦНС космонавтов прогнозируется при межпланетных космических полетах (Красавин Е.А. и др., 2010; Шафиркин А.В., Митрикас В.Г. и др., 2010). В эксперименте с препаратом  $\gamma$ MnSOD нам удалось заменить внутрибрюшинный путь введения препарата на более приемлемый в медицинской практике – подкожный. Продемонстрирована возможность достижения позитивного эффекта препарата  $\gamma$ MnSOD не только при рентгеновском облучении, но и при протонном, что открывает определенные перспективы использования этого препарата не только для снижения негативных воздействия на членов экипажа факторов космического полета, но и для защиты здоровых тканей при осуществлении протонной терапии онкологических заболеваний.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Снижение энергии протонов со 171 МэВ до 30 МэВ приводит к увеличению их ЛПЭ и усилению радиобиологических эффектов.
2. Экспериментальное использование противорадиационной физической защиты мышей в виде комплекса из стекла, имитирующего иллюминатор космического аппарата, и салфеток, используемых на РС МКС в качестве дополнительной защиты от ионизирующего излучения «Шторка защитная» при облучении протонами с энергией 171 МэВ, приводит к снижению энергии пучка протонов, росту ЛПЭ и дозы облучения, при этом радиобиологические эффекты поражения органов кроветворения и иммунитета более выражены.
3. Традиционные противолучевые препараты в виде антиоксидантов: меланина и  $\gamma$ MnSOD, а также вакцина «Гриппол» оказывают лечебно-профилактическое действие при облучении протонами.

**Внедрение в практику.** Материалы диссертации реализованы при подготовке Методических рекомендаций по использованию биологически активной добавки к пище, содержащей меланин, в качестве средства повышения радиорезистентности. Методические

рекомендации ФМБА России МР 12.79-15 Москва 2015 утверждены и введены в действие Федеральным медико-биологическим агентством 1 декабря 2015 года. Получен патент №2551619 «Способ профилактики и лечения острой лучевой болезни в эксперименте», в соавторстве с Котенко К.В., Бушмановым А.Ю., Ивановым А.А., Абросимовой А.Н., Андриановой И.Е., Ворожцовой С.В., Дорожкиной О.В., Северюхиным Ю.С., Ставраковой Н.М.

**Апробация диссертации.** Основные результаты работы были представлены и обсуждены на XIV Конференции по космической биологии и авиакосмической медицине с международным участием, посвященной 50-летию создания ИМБП (Москва, 2013), Международной научной конференции «Радиобиологические основы лучевой терапии опухолей» памяти А.С. Саенко (Москва, 2013), XIII Конференции молодых ученых, специалистов и студентов, посвященной 50-летию полета первого врача-космонавта Егорова Б.Б (Москва, 2014), VII Съезде по радиационным исследованиям (Москва, 2014), 40<sup>th</sup> Scientific Assembly COSPAR (Moscow, 2014), XIV Конференции молодых ученых, специалистов и студентов, посвященной 65-летию со дня рождения врача-космонавта Морукова Б.В (Москва, 2015), Российской научной конференции с международным участием «Медико-биологические проблемы токсикологии и радиобиологии» (Санкт-Петербург, 2015), Восьмом Международном Аэрокосмическом Конгрессе, посвященном 50-летию первого выхода человека в открытый космос и 70-летию ООН (Москва, 2015), Всероссийской научной конференции студентов и молодых специалистов "Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2015), XI Международной научно-практической конференции «Пилотируемые полеты в космос» (Звездный городок, 2015), Конференции молодых ученых, посвященной памяти академика А.Ф. Цыба «Перспективные направления онкологии и радиобиологии» (Обнинск, 2015), Международной конференции «Современные направления в радиобиологии и физиологии», посвященной 60-летию ОИЯИ (Дубна, 2016), Конференции молодых ученых на международном научно-практическом форуме «Ядерные технологии на страже здоровья» (Москва, 2016), XVI Конференции по космической биологии и авиакосмической медицине с международным участием (Москва, 2016), Первой всероссийской научной конференции «Токсикология и радиобиология XXI века» (Санкт-Петербург, 2017), Международной конференции «Радиобиологические основы лучевой терапии » (Обнинск, 2017), XXIII съезде Физиологического общества им. И. П. Павлова (Воронеж, 2017), XVI Конференции молодых ученых, специалистов и студентов, посвященной 60-летию с момента запуска первого искусственного спутника Земли (Москва, 2017), Школе-конференции молодых ученых с международным участием «Ильинские чтения» (Москва, 2018), 63rd Annual Meeting of the Health Physics Society (Cleveland, USA, 2018), XVII Конференции по космической биологии

и авиакосмической медицине с международным участием (Москва, 2018), Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Радиобиология. От клетки до биосферы» (Челябинск, 2019).

**Публикации и личный вклад автора.** По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 7 статей в рецензируемых изданиях из перечня ВАК РФ. Получен патент на изобретение, разработаны методические рекомендации. Материалы диссертационной работы были доложены на российских и международных конференциях и опубликованы в 21 сборнике материалов конференций. Личный вклад автора состоит в разработке плана научных исследований, выполнении экспериментальных работ и обработке результатов, подготовке докладов и публикаций. Основные экспериментальные данные диссертационного исследования получены автором лично.

**Структура и объем работы.** Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, использованных в работе, изложения полученных результатов исследования и их обсуждения, заключения, выводов и библиографического списка. Работа изложена на 134 страницах печатного текста, включает 21 таблицу, 30 рисунков и список литературы из 217 источников, из которых 95 на иностранных языках.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Экспериментальные животные.** Эксперименты выполнены на мышах. Общее количество животных 910 голов (табл. 1). Возраст к началу экспериментов превышал 2 месяца.

**Источники ионизирующего излучения.** Тотальное облучение мышей проводили пучком протонов с энергией 171 МэВ на фазотроне ОИЯИ. Была использована специальная клетка, позволяющая облучать одновременно по две мыши, изолировано друг от друга и перпендикулярно по отношению к пучку протонов. Для сравнения было проведено облучение рентгеновскими лучами на установке РУБ РУСТ М1 и  $\gamma$ -квантами  $^{60}\text{Co}$  на аппарате РОКУС–М МТК ОИЯИ. Эксперименты выполнены при облучении в диапазоне доз от 200 мГр до 8,5 Гр. Мощность дозы протонов 0,37-1,1 Гр/мин,  $\gamma$ -квантов  $^{60}\text{Co}$  1 Гр/мин.

**Физическая преграда.** В качестве физической защите нами был использован гребенчатый фильтр (Молоканов А.Г., 1989), который позволяет формировать модифицированное (расширенное) дозное распределение. Так же в качестве физической преграды на пути пучка протонов были установлены элементы радиационной защиты космического корабля: стеклянная пластина с массовой толщиной 4,9 г/см<sup>2</sup>, имитирующая иллюминатор, и укладка из штатных гигиенических водосодержащих салфеток «Шторка защитная» с массовой толщиной 5,0 г/см<sup>2</sup>.

Таблица 1 Характеристика проведенных экспериментов

Эксперимент	Вид облучения	Модифицирующие средства	Животные		
			Порода/ Гибрид/ Линия	Пол	Кол-во
Радиобиологическое действие протонов с различной ЛПЭ на разные сроки после облучения	Протоны (0,49 кэВ/мкм), модифицированные протоны (1,6 кэВ/мкм), $\gamma$ -кванты $^{60}\text{Co}$	Гребенчатый фильтр	ICR (CD-1)	Самки/самцы	177
Модификация терапевтического пучка протонов с помощью элементов радиационной защиты МКС	Протоны 171 МэВ	Шторка защитная	ICR (CD-1)	Самки	60
Радиопротекторная активность вакцины «Гриппол» при введении до облучения	Протоны 171 МэВ	Гриппол (0,2 мл)	(CBA×C57Bl)F1	Самцы	68
Изучение противолучевых свойств меланина	Протоны 171 МэВ, Рентгеновские лучи, $\gamma$ -кванты $^{60}\text{Co}$	Меланин (12,5 мг/100 мл ДВ)	ICR (CD-1)	Самки/самцы	570
Лечебное действие гMnSOD при протонном облучении	Протоны 171 МэВ	гMnSOD (1 мкг/0,5 мл ФР)	C57Bl6	Самцы	35

**Методы обследования животных.** Методы оценки иммуно-гематологического статуса.

Животных выводили из эксперимента методом декапитации через 24 часа и 8 суток после облучения. Для оценки радиобиологического эффекта были использованы классические показатели: число кариоцитов в костном мозге, число лейкоцитов в периферической крови, масса тимуса и селезенки. Состояние периферической крови и костного мозга облученных животных исследовали стандартными методиками. Цитологические и цитогенетические исследования костного мозга лабораторных животных были проведены согласно утвержденной в ГНЦ РФ – ИМБП РАН Методике определения состояния периферической крови и костного мозга животных № 1-104-9-92, 1992.

Лечебно-профилактические противолучевые средства. Для решения задачи фармакологической защиты от ионизирующего излучения были использованы препараты: меланин, гMnSOD и вакцина «Гриппол». В эксперименте использовали фермент гMnSOD произведенный в Национальном институте рака IGCCS (Италия). После облучения мышам подкожно вводилась либо гMnSOD (1 мкг/0,5 мл ФР), либо 0,5 мл официального ФР. Мыши



двух групп получали инъекцию rMnSOD однократно сразу после облучения и были обследованы: одна через 43 ч, другая через 7 суток после облучения. Третья группа ежедневно получала по одной инъекции препарата в течение шести суток, начиная с первой инъекции сразу после облучения. Обследование этой группы проведено на седьмые сутки после облучения. Три другие облученные группы получали официальный ФР по соответствующей схеме и тестировались параллельно с лечеными rMnSOD. Контрольная необлученная группа не получала никакого лечения. В эксперименте с иммунизацией животных использовали вакцину «Гриппол» производства ФГУП НПО «Микроген» серия С116-1107. Иммунизацию осуществляли в объеме 0,2 мл подкожно в область левой задней лапы. Контрольные животные получали по 0,2 мл ФР. Иммунизацию проводили за 10 суток до облучения. Меланин из производственных отходов гречихи получен в НИИ биологии Иркутского государственного университета, представлен в форме пищевой добавки к пище «Фитоцен». Растворимость в воде на уровне 95-98%, концентрация парамагнитных центров не менее  $6 \times 10^{17}$  спин/г. Меланин растворяли в дистиллированной воде из расчета 12,5 мг сухого вещества на 100 мл воды. Раствор меланина мыши получали ad libitum вместо питьевой воды. Контрольные животные в аналогичных условиях получали дистиллированную воду.

Методы оценки поведенческого статуса животных. Изменения в поведении животных оценивали с помощью теста «Открытое поле». Ориентировочно-исследовательские реакции оценивали по показателям количества заходов в сектора, центр, заглядывание в норки, стойки с упором и без упора, к эмоциональному статусу животных относятся груминг, замирания и движения на месте.

Статистическая обработка данных. Анализ полученных результатов проведен с помощью общепринятых методов вариационной статистики: нахождение среднего арифметического значения с использованием ошибки среднего, непараметрического критерия Манна-Уитни для расчета статистической значимости на уровне  $p < 0,05$ ,  $\chi^2$ , критерия Фишера и программы STATISTICA 10 и Microsoft Office Excel 2010.

Эксперименты по теме диссертации проводились в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ Министерства здравоохранения СССР № 755 от 12.08.1977) и «Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных» Совета международных медицинских научных организаций (CIOMS), Женева, 1985 г.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ**

**Влияние протонного излучения с различным уровнем ЛПЭ на процессы поражения органов кроветворения и иммунитета.** Полученные нами на организменном уровне данные демонстрируют в большинстве опытов большой поражающий эффект, проявляющийся после

облучения протонами с высоким уровнем ЛПЭ (1,6 кэВ/мкм) по сравнению с протонами с ЛПЭ 0,49 кэВ/мкм. Ни в одном из экспериментов не отмечено большего поражения после облучения протонами с низкой ЛПЭ, т.е. протоны с ЛПЭ 1,6 кэВ/мкм обладают большим поражающим эффектом в сравнении с высокоэнергетичными протонами (171 МэВ) с ЛПЭ 0,49 кэВ/мкм. В тоже время следует отметить, что поражающий радиобиологический эффект  $\gamma$ -излучения  $^{60}\text{Co}$  оказался по большинству показателей выше, чем у протонов в первые 24 часа после облучения, что может указывать на величину ОБЭ для протонов исследуемых энергий меньше 1,0. Однако, по показателям цитогенетических исследований ОБЭ протонов больше 1,0 при облучении в дозах 1 и 5 Гр. ОБЭ имеет переменный характер в зависимости от дозы и показателя, выбранного для изучения. На рисунке 1 видно, что облучение протонами с высоким уровнем ЛПЭ во всем дозовом диапазоне приводит к увеличению радиобиологического эффекта по числу клеток в костном мозге по сравнению с протонами с ЛПЭ 0,49 кэВ/мкм, причем наибольшее различие наблюдается при облучении в дозе 1 Гр.

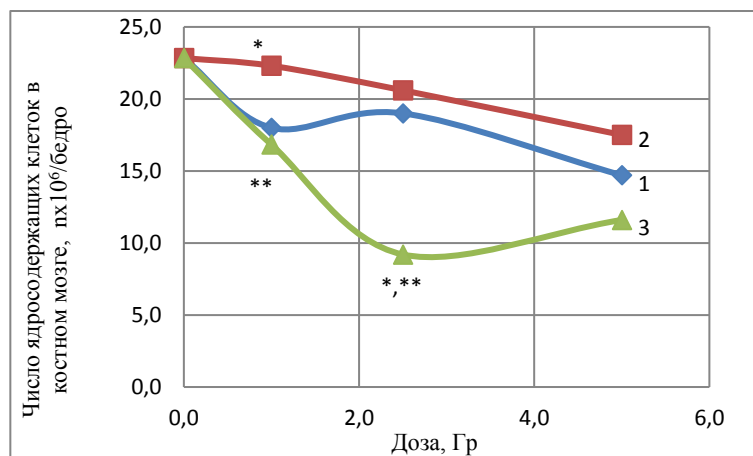


Рисунок 1 Влияние облучения мышей CD-1 протонами с различным уровнем ЛПЭ на уровень ядросодержащих клеток в костном мозге через 24 часа после воздействия радиации

*Примечание: 1 – протоны ЛПЭ 1,6 кэВ/мкм; 2 – протоны ЛПЭ 0,49 кэВ/мкм; 3 –  $\gamma$ -кванты  $^{60}\text{Co}$  ЛПЭ 0,3 кэВ/мкм. \* статистически значимая разница по сравнению с 1-ой группой,  $p < 0,05$ ; \*\* статистически значимая разница по сравнению со 2-ой группой,  $p < 0,05$*

**Влияние протонного излучения с различным уровнем ЛПЭ на восстановление органов кроветворения и иммунитета.** В период восстановления на 8 сутки после облучения отмечено статистически значимое различие по всем исследованным показателям. По показателям ядросодержащих клеток костного мозга показано статистически значимое различие между протонами с ЛПЭ 1,6 кэВ/мкм и  $\gamma$ -квантами  $^{60}\text{Co}$  ( $16,7 \pm 0,6 \times 10^6$  ядросодержащих клеток на бедро и  $20,2 \pm 1,65 \times 10^6$  ядросодержащих клеток на бедро), что свидетельствует об ускоренном восстановлении после облучения  $\gamma$ -квантами  $^{60}\text{Co}$ . Через 8 суток после облучения в дозе 5 Гр отмечаются статистически значимые различия по

цитогенетическим показателям клеток костного мозга между группами, облученными протонами: в группе с ЛПЭ 1,6 кэВ/мкм отмечено сниженная пролиферативная активности клеток, по сравнению с ЛПЭ 0,49 кэВ/мкм ( $0,9 \pm 0,15\%$  и  $1,7 \pm 0,1\%$ ), и увеличенный уровень хромосомных aberrаций, что свидетельствует о замедленном восстановлении после облучения протонами с высоким ЛПЭ (рис. 2 А, Б).

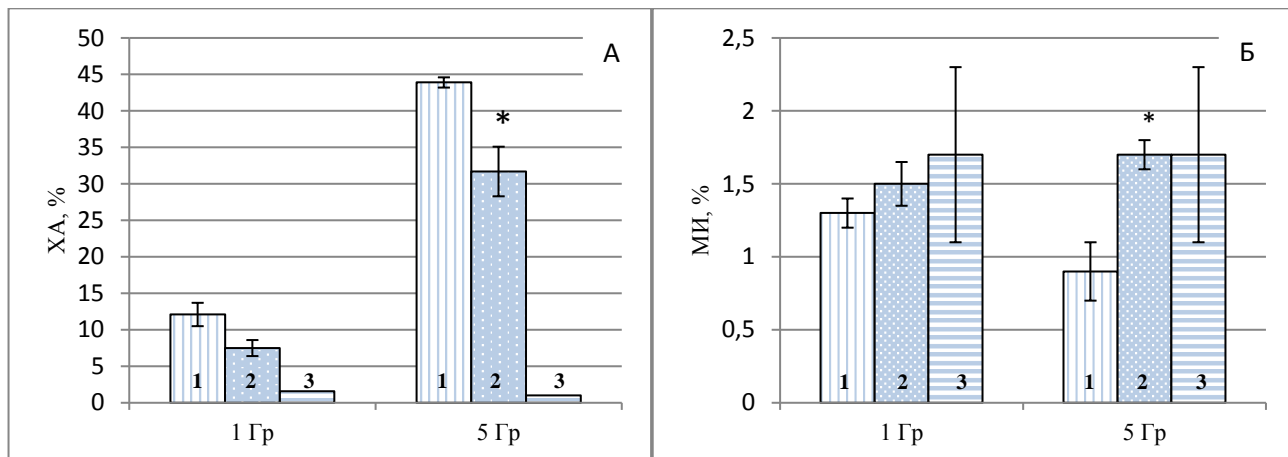


Рисунок 2 Уровень хромосомных aberrаций (А) и митотический индекс (Б) клеток костного мозга мышей CD-1 через 8 суток после облучения протонами с различным уровнем ЛПЭ в разных дозах

Примечание: 1 – протоны ЛПЭ 1,6 кэВ/мкм; 2 – протоны ЛПЭ 0,49 кэВ/мкм; 3 – БК  
\* статистически значимая разница по сравнению с 1-ой группой,  $p < 0,05$

На рисунке 3 видно, что восстановление по числу клеток в костном мозге после воздействия протонами с высокой ЛПЭ менее выражено, чем после облучения протонами с низкой ЛПЭ.

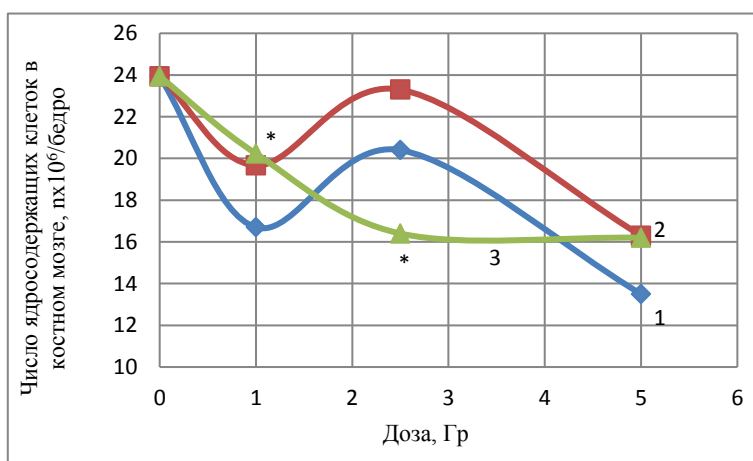


Рисунок 3. Влияние облучения мышей CD-1 протонами с различным уровнем ЛПЭ на уровень ядродержащих клеток в костном мозге через 8 суток после воздействия радиации

Примечание: 1 – протоны ЛПЭ 1,6 кэВ/мкм; 2 – протоны ЛПЭ 0,49 кэВ/мкм; 3 – γ-кванты <sup>60</sup>Со ЛПЭ 0,3 кэВ/мкм; \* статистически значимая разница по сравнению с 1-ой группой,  $p < 0,05$

**Влияние физической защиты на радиобиологические эффекты протонов. Модифицирующее действие гребенчатого фильтра в отношении радиобиологического эффекта протонов**

Гребенчатый фильтр по своей сути представляет сложную физическую преграду в виде набора пластин из плексигласа, установленных на пути пучка протонов с энергией 171 МэВ. Данный гребенчатый фильтр позволяет получить расширенный пик Брэгга, существенно повысить ЛПЭ протонов, что обеспечило увеличение мощности дозы протонного излучения и формирование вторичное излучение. Мощность дозы протонов с энергией 171 МэВ на фазотроне составила 0,37 Гр/мин, тогда как после прохождения через гребенчатый фильтр повысилась до 1,1 Гр/мин. В практическом плане это означает, что для достижения равной дозы облучения от протонов после прохождения через гребенчатый фильтр понадобится существенно меньше времени, чем без него. Нами было показано (рисунок 4), что через 24 часа после облучения, как протонами, модифицированными гребенчатым фильтром, так и протонами на входе пучка протонов в объект, наблюдается отчетливое дозозависимое поражение костномозгового кроветворения: степень аплазии костного мозга после облучения увеличивается с увеличением дозы облучения с 1,0 до 5,0 Гр. При этом поражение при всех дозах облучения было более выражено при использовании физической защиты. При сравнении 37% снижения клеточности костного мозга, отмечено усиление радиобиологического эффекта модифицированных протонов в 1,3 раза (рис. 4).

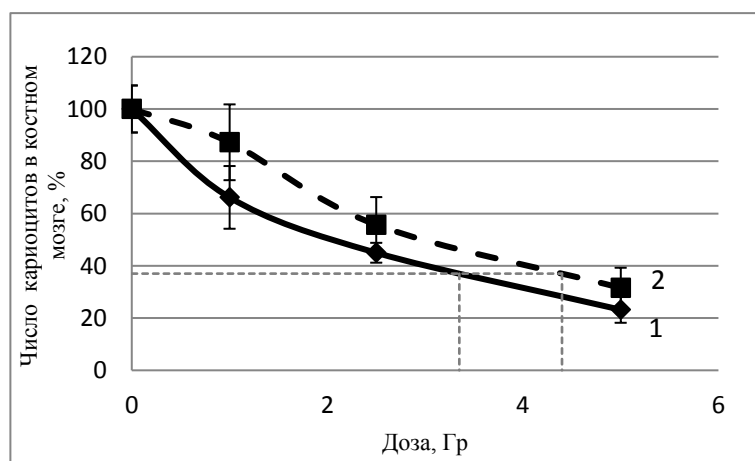


Рисунок 4. Зависимость «доза-эффект» поражения костного мозга мышей CD-1 через 24 часа после воздействия протонами, модифицированными гребенчатым фильтром (1) и протонами на входе в объект (2)

*Примечание: пунктиром показан способ определения дозы облучения, необходимой для достижения 37% радиобиологического эффекта.*

Обнаруженный эффект мы связываем с увеличением показателя ЛПЭ протонов с 0,49 до 1,6 кэВ/мкм, в результате модификации гребенчатым фильтром. Кроме того, усиление

радиобиологического эффекта возможно за счет вторичного излучения, возникающего после прохождения протонов через фильтр.

На рисунках 5 (А, Б) вышеизложенные данные представлены с позиции времени воздействия протонного излучения на объект, учитывая, таким образом, время пребывания в радиационном поле.

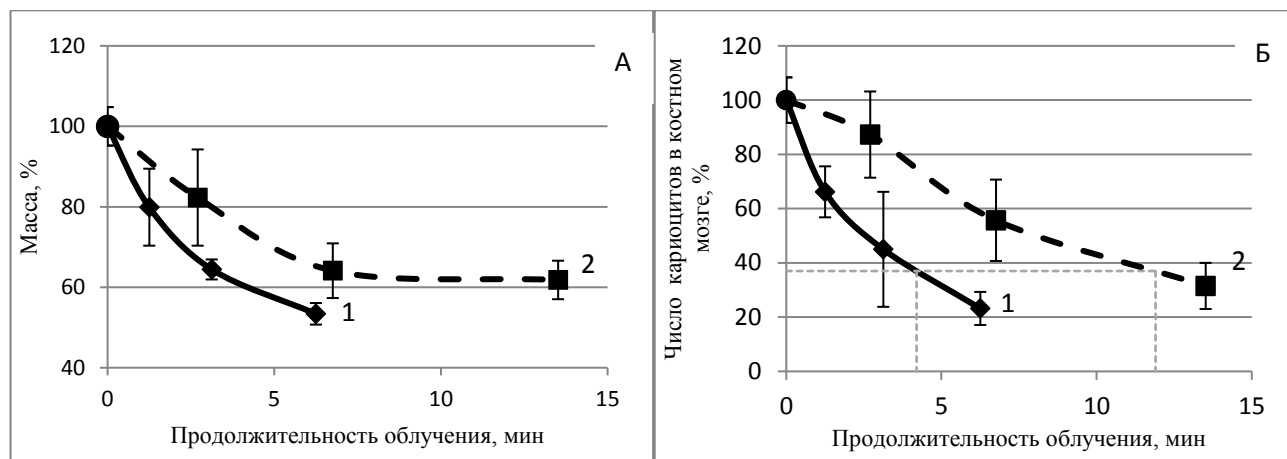


Рисунок 5. Зависимость «время облучения-эффект» поражения селезенки (А) и костного мозга (Б) мышей CD-1 через 24 часа после воздействия протонами, модифицированными гребенчатым фильтром (1) и протонами на входе в объект (2)

*Примечание: пунктиром показан способ определения времени облучения, необходимого для достижения равного 37% радиобиологического эффекта. По оси ординат – уровень снижения массы селезенки и клеточности костного мозга по отношению к БК*

Как видно на рисунке 5 Б, пучок протонов, модифицированный гребенчатым фильтром, который можно рассматривать в качестве физической защиты, в значительной степени поражает костный мозг. Для пучка протонов, модифицированного гребенчатым фильтром, временной показатель, при котором достигается 37% подавление клеточности костного мозга составил 4,2 минуты. Для пучка протонов 171 МэВ, понадобилось 11,9 минут для достижения подобного эффекта, т.е. модифицированный протонный пучок более чем в 2,5 раза интенсивнее снижает уровень ядросодержащих клеток костного мозга. Таким образом, наши опыты подтверждают реальность предположения о том, что физическая защита от корпускулярного излучения может явиться фактором, усиливающим радиобиологический эффект протонов, входящих в состав радиационных поясов Земли.

**Модификация радиобиологического эффекта терапевтического пучка протонов с помощью элементов радиационной защиты МКС.** Использование физической преграды в виде изделия «Шторка защитная», а также пластины из силикатного стекла, имитирующие иллюминатор МКС в целях защиты от протонного пучка с энергией 171 МэВ приводит к увеличению ЛПЭ и поглощенной дозы, создаваемой пучком, и усилению радиобиологических

эффектов. Так же, модифицирующее действие стеклянной пластины и материала салфеток – материалов различного химического состава, на физические и биологические показатели протонов с энергией 171 МэВ имеет сложный характер, при этом биологические эффекты определяются дозой облучения, массовой толщиной защиты, ее химическим составом и критериями радиобиологических оценок. При совместном использовании 2 видов преграды в виде стеклянной пластины и влажных салфеток, поглощенная доза увеличилась на 16% с 200 до 232 мГр. Установлено отчетливое зависимое от дозы снижение показателя клеточности костного мозга в диапазоне доз от 200 до 232 мГр через 24 ч после облучения. Получена статистически значимая разница по массе тимуса и числу лейкоцитов в периферической крови между группой, облученной протонами входа и группой, облученными протонами после прохождения через СП+ГС. Результаты, демонстрирующие влияние облучения мышей протонами на массу тела, систему кроветворения и иммунитета суммированы в таблице 2.

Таблица 2. Влияние физической защиты при облучении протонами с энергией 171 МэВ в дозе 200 мГр на входе на состояние кроветворения и иммунитета ( $M \pm m$ ) мышей самок CD-1 через 24 часа после облучения

№	Группа	Масса тела (г)	Масса тимуса (мг)	Масса селезенки (мг)	Число кариоцитов в костном мозге ( $n \times 10^6$ /бедро)	Число лейкоцитов в периферической крови ( $n \times 10^9$ /л)
1	На входе	28,3±0,3	71,8±3,7	101,3±5,7	16,7±1,1**	2,9±0,4
2	После прохождения через СП	27,5±0,6	62,1±3,6	101,6±6,2	15,6±1**	4,1±0,5
3	После прохождения через ГС	27,4±0,5	62,9±4,2	94±6,5**	15,1±0,7**	5,2±0,8*
4	После прохождения через СП+ГС	27,6±0,3	54,7±2,7*,**	94,2±5,2**	13,9±0,5*,**	4,6±0,8*
5	БК	29,8±0,5	65,7±4	111,8±5,3	21,2±0,6	4,0±0,4

*Примечание: статистически значимые отличия по сравнению: \* – с 1 группой, \*\* – с 5 группой;  $P < 0,05$*

Нами была проанализирована зависимость доза-эффект (рис. б) по показателю клеточности костного мозга в узком диапазоне доз (200 - 232 мГр), пострадиационное опустошение которого общеизвестно (Даренская Н.Г., 2004).

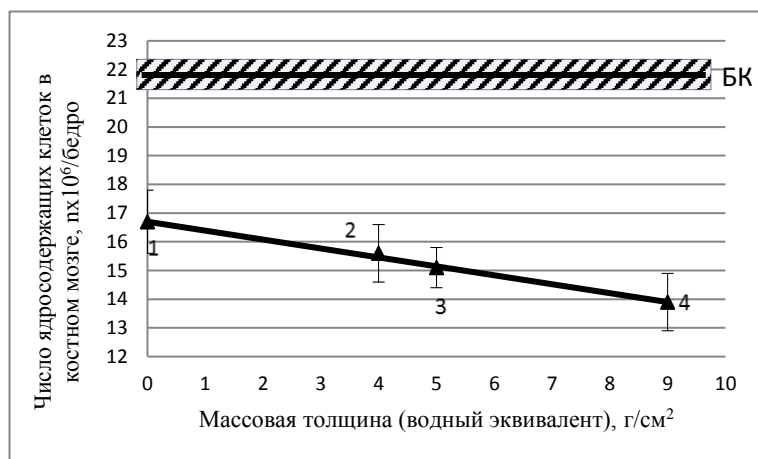


Рисунок 6. Влияние массовой толщины физической защиты по водному эквиваленту на число кариоцитов в костном мозге мышей через 24 часа после воздействия протонов ( $M \pm m$ )

*Примечание: 1 – протоны входа; 2 – протоны, модифицированные СП; 3 – протоны, модифицированные ГС; 4 – протоны, модифицированные СП+ГС*

Снижение клеточности костного мозга после облучения протонами с энергией 170 МэВ прямо пропорционально массовой толщине физической преграды различной природы, определенной по водному эквиваленту, и очевидна суммация эффекта двух конструкций из СП+ГС.

Полученные данные не исключают, а напротив, предполагают эффективную защиту от облучения низкоэнергетическими протонами, и обеспечивает защиту при воздействии нейтронами и фотонами с помощью изделия «Шторка защитная» по литературным данным (Карташов Д.А. и др., 2013). Защититься от воздействия радиации с помощью физической преграды полностью невозможно, поэтому необходимо использование фармакологической защиты. В этой связи дополнительно выполнены эксперименты с использованием фармакологических препаратов, которые действенны при фотонном излучении.

**Исследование эффективности противолучевых средств при протонном облучении. Радиопротекторная активность вакцины «Гриппол» при введении до облучения.** Результаты оценки радиопротекторной активности вакцины «Гриппол» по показателю 30-суточной выживаемости мышей после облучения 171 МэВ протонами в различных дозах представлены в таблице 3.

Таблица 3. Радиозащитное действие вакцины «Гриппол» при подкожном введении в объеме 0,2 мл за 10 суток до облучения мышей (СВАхС57В1)F1 протонами с энергией 171 МэВ

Группа	Доза облучения (Гр)	Введение	Число животных в группе	Число павших животных за 30 суток	
				абс.	%
1	7	вакцина	10	0	0
2	7	ФР	11	1	9
3	8	вакцина	10	0	0
4	8	ФР	10	1	10
5	8,5	вакцина	10	0	0
6	8,5	ФР	9	3	33
7	0	БК	8	0	0

Облучение протонами в дозах 7,0; 8,0 и 8,5 Гр вызывает гибель, соответственно, 9%, 10% и 33% контрольных животных, в то время как в группах животных с предварительным введением вакцины «Гриппол» гибели животных не отмечено. Полученные данные демонстрируют безопасность применения вакцины «Гриппол» для контингентов групп риска облучения летальными дозами, в том числе и для отряда космонавтов.

**Результаты изучения противолучевых свойств меланина.** Влияние меланина на течение радиационного поражения при однократном облучении в различных дозах. Показано, что при однократном остром лучевом воздействии рентгеновского и гамма-облучения в дозах 6,0-7,5 Гр ( $СД_{30/30}$  –  $СД_{100/30}$ ) лечение водорастворимым меланином во всех группах обеспечивало увеличение тридцати суточной выживаемости на 13-18% по сравнению с контролем. Летальность контрольных нелеченых животных составила при дозе 6 Гр – 28%, 6,5 Гр – 94%, 7 Гр и 7,5 Гр – 100%. ФИД равен 1,07. При облучении в дозе 5 Гр летальных исходов не зарегистрировано. Результаты, представленные в таблице 4, демонстрируют, что лечебное применение меланина с питьевой водой с 1-х по 30-е сутки после облучения в дозах, соответствующих  $СД_{80/30}$  и  $СД_{100/30}$ , позволило увеличить число благоприятных исходов до 40% и 7%, соответственно. В связи с близостью биологического эффекта при использовании гамма – и рентгеновского излучения, полученные результаты суммированы. Эффект меланина клинически сопровождается также поддержанием на более высоком уровне массы тела в период разгара и ускорением ее восстановления.



Таблица 4. Результаты изучения эффективности меланина при кратковременном облучении в летальных дозах

Вид воздействия	Доза облучения	Группа	Кол-во мышей	Выжило		Средняя продолжительность жизни павших, сут (M±m)
				абс	%	
Рентгеновское облучение	6,5 Гр (СД <sub>80/30</sub> )	Контроль	10	2	20	16,5 ± 2,5
		Меланин с 1-х по 30-е сутки	20	8	40	15,2 ± 2,5
Рентгеновское и гамма-облучение	7,0 – 7,5 Гр (СД <sub>100/30</sub> )	Контроль	96	0	0	12,5 ± 0,45
		Меланин с 1-х по 30-е сутки	70	5	7*	12,7 ± 0,5
		Меланин до + после облучения	50	8	16**	14,3 ± 0,2

Примечание: – статистически значимые различия по сравнению с контролем по критерию  $\chi^2$ , (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ).

Суммарный результат эффективности лечебного действия меланина после однократного тотального воздействия протонного излучения в расширенном пике Брэгга в дозе 2,5 Гр на 8 сутки после облучения представлен в таблице 5.

Таблица 5. Результаты изучения эффективности меланина при тотальном облучении протонами в расширенном пике Брэгга в дозе 2,5 Гр (M±m)

Группа	Число мышей (n)	Масса тела(г)	Масса селезенки (мг)	Масса тимуса (мг)	Число ядросодержащих клеток костного мозга $n \times 10^6$ на бедро	Число лейкоцитов в периферической крови $n \times 10^9/л$
БК	15	32,8±1	107,7±5,7	40,4±2,5	24,9±1,6*	5,24±1
Облучение + Меланин	12	35,7±1,1	99,8±7,4	38,4±2,2	23,9±1*	1,6±0,2
Облучение	12	35,4±1,3	93,3±8,2	39,1±2,7	19,2±1,2	1,5±0,2

Примечание: \* статистически значимая разница по сравнению с группой «Облучение»;  $p < 0,05$

Исследование на 8-е сутки показало, что по показателю числа ядросодержащих клеток костного мозга, в группе леченых мышей, облученных протонами в расширенном пике Брэгга статистически значимо выше, чем в группе мышей без лечения ( $19,2 \pm 1,2$  и  $23,9 \pm 1 \times 10^6$  ядросодержащих клеток на бедро;  $p < 0,05$ , соответственно).

Проведенные исследования демонстрируют противолучевые свойства меланина как при фотонном, так и при корпускулярном облучении. Анализ полученных материалов позволяет констатировать, что лечебный эффект меланина при его курсовом приеме внутрь регистрируется при кратковременном облучении в диапазоне доз (от СД<sub>30/30</sub> до СД<sub>100/30</sub>), вызывающих костномозговую форму ОЛБ. Наилучшие результаты получены при дозе, соответствующей СД<sub>80/30</sub>. Показана возможность защитно-лечебного применения.

В отличие от многих классических противорадиационных средств, снижение дозы облучения до уровня не летальных не приводит к потере специфической активности меланина, а также к появлению отягчающего действия.

Лечебная эффективность меланина при фракционированном облучении. Лечебный эффект меланина при фракционированном тотальном воздействии  $\gamma$ -квантами  $^{60}\text{Co}$ , следствием которого явилось развитие костномозговой формы ОЛБ, проиллюстрирован на рисунке 7. Из представленных данных видно, что при тотальном 10-кратном облучении по 1 Гр применение меланина с 1-х суток позволило полностью предотвратить гибель мышей, тогда как в контрольной группе выживаемость составила 43,7% ( $p = 0,002$ ) (рис. 7).

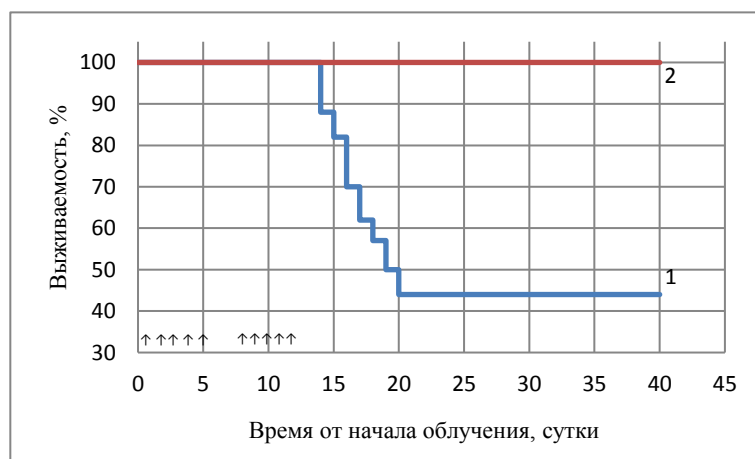


Рисунок 7. Лечебный эффект меланина при фракционированном облучении  $\gamma$ -квантами  $^{60}\text{Co}$  (суммарная доза 10 Гр) в течении 12 суток (с перерывом 2 суток)

*Примечание:  $\uparrow$  – обозначено облучение по 1 Гр; Контроль – 1; Меланин – 2 (с 1-х суток от начала воздействия и далее до 30-х суток после его окончания)*

Изучение влияния меланина на кроветворение проведено при 10-кратном рентгеновском облучении в суммарной дозе 5 Гр. Исследование кроветворения показало, что у контрольных мышей уже на 7-е сутки наблюдается заметное снижение количества лейкоцитов, миелокариоцитов в костном мозге, массы селезенки и тимуса (табл. б) и отчетливо выявляется лечебный эффект меланина.

Проведенные исследования свидетельствуют о наличии у меланина лечебного действия при его курсовом приеме с питьевой водой после облучения. Это действие проявляется увеличением выживаемости мышей при костномозговой форме ОЛБ, вызванной кратковременным или фракционированным радиационным воздействием. При остром облучении в дозе, соответствующей по летальности  $СД_{80/30}$ , величина достигнутого эффекта составила 40%, а при  $СД_{100/30}$  – 7-16%. При 10-кратном фракционированном облучении в суммарной дозе 10 Гр число благоприятных исходов у леченых животных превысило показатель в контроле на 56%.

Таблица 6. Гематологические показатели ( $M \pm m$ ) мышей, получавших меланин в условиях 10-кратного фракционированного рентгеновского облучения. Суммарная доза 5 Гр

Группа	Число тромбоцитов в периферической крови $n \times 10^9/\text{л}$	Число лейкоцитов в периферической крови $n \times 10^9/\text{л}$	Число ядросодержащих клеток костного мозга $n \times 10^6$ на бедро	Масса селезенки, мг	Масса тимуса, мг
Биоконтроль	$862 \pm 43,7$	$6,1 \pm 0,45$	$30,1 \pm 2,7$	$134 \pm 11,2$	$42 \pm 4,3$
Контроль облучения	$715 \pm 46,6$	$1,6 \pm 0,19$	$8,1 \pm 1,17$	$48 \pm 2,12$	$29,5 \pm 3,36$
Меланин + облучение	$873 \pm 10,6^*$	$2,0 \pm 0,7$	$13,7 \pm 2,8^{**}$	$50,3 \pm 1,8$	$31 \pm 4,2$

Примечание: \* – статистически значимые различия по сравнению с контролем ( $p < 0,02$ ) и \*\* – различия значимы при  $p < 0,01$  (критерий Манна - Уитни).

Таблица 7 Показатели спонтанной двигательной активности мышей, леченых меланином после 12-кратного курса фракционированного облучения ( $M \pm m$  актов за 3 минуты)

Группа	Доза облучения, сроки исследования	«Норковый» рефлекс	Кол-во вертикальных стоек	Заходы в центр	Число пересеченных квадратов	Суммарный показатель
Контроль	7 Гр (8 сутки)	$24 \pm 2,2$	$14 \pm 2$	$1,7 \pm 0,2$	$69 \pm 7,3$	$109 \pm 11$
Меланин		$22,2 \pm 3$	$15,8 \pm 9$	$1,4 \pm 0,5$	$68,6 \pm 9$	$108 \pm 13,4$
Контроль	12 Гр (15 сутки)	$14 \pm 3,3$	$5,6 \pm 1,9$	$1,2 \pm 0,4$	$41 \pm 9,5$	$62 \pm 13,4$
Меланин		$10,3 \pm 1,7$	$4,3 \pm 1$	$1 \pm 0,2$	$29,8 \pm 5,5$	$45,4 \pm 8$
Контроль	12 Гр (42 сутки)	$30,7 \pm 8$	$4,7 \pm 0,4$	$0,3 \pm 0,1$	$52,3 \pm 36$	$87,7 \pm 44$
Меланин		$36,5 \pm 8$	$20,2 \pm 6,5^*$	$2,3 \pm 0,3^*$	$82,5 \pm 7,6$	$141 \pm 7,6$

Примечание: \* – статистически значимые различия по сравнению с облученным контролем ( $p < 0,05$ ).

Исследование поведенческих реакций контрольных мышей в процессе фракционированного облучения показало, что по мере накопления дозы до 12 Гр все параметры, характеризующие ориентировочно-двигательную активность, заметно снижаются (таблица 7). Самые низкие значения зарегистрированы по количеству вертикальных стоек,

уровень которых составлял лишь 26% ( $5,6 \pm 1,9$  и  $21,3 \pm 2,3$  в биоконтроле). Число заглядываний в норки, стоек, заходов в центр у леченных мышей практически соответствовало уровню фоновых значений.

На 42-е сутки после 12-кратного курса фракционированного облучения в контрольной группе все изученные показатели оставались ниже физиологической нормы и колебались в диапазоне 14-83% от ее уровня. Применение меланина оказало выраженное влияние на скорость восстановления ориентировочно-двигательных реакций. Количество пересечений квадратов ( $82,5 \pm 7,6$ ) и суммарная активность ( $141 \pm 7,6$ ) составили соответственно 83% и 89%, у контрольных облученных 53% ( $52,3 \pm 36$ ) и 55,5% ( $87,7 \pm 44$ ) от показателей интактных мышей в этот срок исследования  $99 \pm 11,9$  и  $158 \pm 11,5$  (таблица 20). Прием меланина внутрь способствует более полному восстановлению ориентировочно-двигательных расстройств в период реконвалесценции после фракционированного облучения. В ходе выполненных исследований обнаружены новые данные о противолучевых свойствах меланина по влиянию на кроветворение, и получены доказательства его эффективности при применении внутрь после кратковременного и многократного фракционированного облучения в летальных и не летальных дозах.

**Лечебное действие гMnSOD при протонном облучении.** У животных, пролеченных гMnSOD в течение шести суток, показатели массы тимуса и селезенки выше, чем в группе, получавшей ФР ( $39 \pm 18,1$  и  $13 \pm 6,2$  мг,  $62,2 \pm 16,2$  и  $32,4 \pm 3,4$  мг, соответственно). На седьмые сутки после сублетального облучения отмечено восстановление клеточности костного мозга в группах, получавших гMnSOD и ФР в виде многократных инъекций. Наиболее интенсивное гиперовосстановление наблюдалось у мышей, получавших гMnSOD ежедневно  $79,5 \pm 1,7 \times 10^6$  ядродержащих клеток на бедро,  $67,9 \pm 2,6 \times 10^6$  ядродержащих клеток на бедро при введении ФР и в контроле облучения  $49,4 \pm 5,6 \times 10^6$  ядродержащих клеток на бедро. В этой группе также наблюдалось более выраженное восстановление числа лейкоцитов в периферической крови по сравнению с группой, получавшей ФР ( $7,4 \pm 0,4 \times 10^9$ /л и  $5,3 \pm 1,2 \times 10^9$ /л, соответственно). Наблюдаемые различия были статистически значимыми. Таким образом, наши результаты, характеризующие состояние органов иммунной системы и гемопоэза, указывают на наличие лечебного эффекта у препарата гMnSOD при острой лучевой болезни на уровне сублетальной дозы протонного облучения при курсовом применении. В наших экспериментах удалось заменить внутрибрюшинный путь введения препарата гMnSOD (Borrelli A. et al., 2009) на более приемлемый в медицинской практике подкожный путь введения. Продемонстрирована возможность достижения позитивного эффекта препарата гMnSOD не только при рентгеновском облучении, но и при протонном, что открывает определенные перспективы использования этого препарата не только для снижения негативных воздействия на членов

экипажа факторов космического полета, но и для защиты здоровых тканей пациентов при осуществлении протонной терапии онкологических заболеваний.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы была разработана модель для изучения действия протонов с различной ЛПЭ in vivo. Проведена комплексная оценка радиобиологических эффектов протонов на уровне целостного организма при тотальном облучении на состояние центральных органов кроветворения и иммунитета. Наши данные показывают, что протоны с ЛПЭ 1,6 кэВ/мкм обладают большим поражающим эффектом в сравнении с высокоэнергетичными протонами (171 МэВ) с ЛПЭ 0,49 кэВ/мкм. В тоже время, поражающий радиобиологический эффект  $\gamma$ -излучения  $^{60}\text{Co}$  оказался в большинстве опытов за исключением цитогенетических показателей клеток костного мозга выше, чем у протонов в первые 24 часа после облучения, что может указывать на величину ОБЭ для протонов исследуемых энергий меньше 1,0. По показателям цитогенетических исследований ОБЭ протонов больше 1,0 при облучении в дозах 1 и 5 Гр. Так же была установлена способность модификации физических параметров протонов элементами физической защиты, в частности укладкой из содержащих воду салфеток «Шторка защитная», которая используется на борту МКС, что выразилось в увеличении ЛПЭ, поглощенной дозы и мощности дозы протонов, и привело к повышению биологической эффективности 170 МэВ протонов. Наличие воды в изделии «Шторка защитная» должно в определенной мере обеспечить защиту от вторичных нейтронов и фотонов. Была произведена оценка эффективности использования известных противолучевых средств при облучении протонами: показано, что фармакологическая коррекция лучевого поражения возможна при использовании вакцины «Гриппол» и антиоксидантов: водорастворимого меланина в виде водного раствора и гMnSOD. Вакцина «Гриппол» проявила защитный эффект по показателю 30-суточной выживаемости при введении за 10 суток до воздействия протонного облучения в дозах 7-8,5 Гр. Водорастворимый меланин обладает лечебным действием при остром и фракционированном гамма-рентгеновском и протонном облучении в дозах 2,5-7,5 Гр. В работе была показана целесообразность использования гMnSOD при костномозговой форме острой лучевой болезни после протонного облучения в сублетальных дозах - фермент гMnSOD оказал лечебное действие при костномозговой форме ОЛБ, развившейся после протонного облучения в дозе 4 Гр. Результаты проведенной работы могут дополнить комплекс системы радиационной безопасности человека при планировании пилотируемых полетов за пределы околоземной орбиты.

## ВЫВОДЫ

1. Созданы экспериментальные условия для изучения *in vivo* радиобиологических эффектов протонов в модифицированном пике Брэгга: изготовлено специальное устройство, проведена дозиметрическая и радиобиологическая оценка модели.

2. Моделирование сложной физической защиты в виде гребенчатого фильтра приводит к увеличению ЛПЭ протонов входа с энергией 171 МэВ с 0,49 кэВ/мкм до 1,6 кэВ/мкм и повышает радиобиологическую эффективность протонов.

3. Снижение энергии протонов со среднего значения 171 МэВ (ЛПЭ 0,49 кэВ/мкм) до среднего уровня 30 МэВ (ЛПЭ 1,6 кэВ/мкм) обеспечивает *in vivo* статистически значимое увеличение поражающего эффекта по числу ядросодержащих клеток костного мозга и замедленное восстановление по цитогенетическим показателям в диапазоне доз 1-5 Гр.

4. Экспериментальное использование средств физической защиты «Шторки защитной» и стеклянной пластины, имитирующей иллюминатор космического аппарата, приводит к увеличению поглощенной дозы протонов с энергией 171 МэВ, и, соответственно, к статистически значимому усилению радиобиологических эффектов протонов по показателям массы тимуса, числа ядросодержащих клеток костного мозга и лейкоцитов в периферической крови в опыте на мышах.

5. Вакцина «Гриппол» при профилактическом введении мышам до летального протонного облучения увеличивает выживаемость защищенных животных.

6. Установлено наличие лечебного противолучевого эффекта у препарата гMnSOD при костно-мозговой форме острой лучевой болезни после протонного облучения в сублетальной дозе по показателям состояния органов иммунитета и кроветворения.

7. Противолучевая эффективность меланина наряду с простотой применения, практическим отсутствием токсичности позволяют рассматривать эту биологически активную добавку, как перспективное средство профилактики и лечения радиационных поражений.

8. Фармакологические противолучевые средства: водорастворимый меланин, гMnSOD и вакцина «Гриппол» являются потенциальными препаратами для обеспечения радиационной безопасности космонавтов.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Иванов А.А., Молоканов А.Г., Ушаков И.Б., **Булынина Т.М.**, Ворожцова С.В., Абросимова А.Н., Крючкова Д.М., Гаевский В.Н. Радиобиологические эффекты тотального облучения мышей протонами в области пика Брэгга // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2013. – Т. 47. – № 6. – С. 49-54.
2. F.S. Ambesi-Impiombato, A.A. Ivanov, A. Mancini, O.V. Belov, A. Borrelli, A.G. Molokanov, **T.M. Bulynina**, S.V. Vorozhtsova, A.N. Abrosimova, E.A. Krasavin. Effect of Recombinant Manganese Superoxide Dismutase (rMnSOD) on the Hematologic Status in Mice Irradiated by Protons // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2014. – Т. 59. – № 6. – С. 3-9.
3. Иванов А.А., Андрианова И.Е., Мальцев В.Н., Абросимова А.Н., **Булынина Т.М.**, Ворожцова С.В., Северюхин Ю.С., Ставракова Н.М. Фармакологические свойства фитомеланина // Медицина экстремальных ситуаций. – 2014. – Т. 50. – № 4. – С. 66-72.
4. Иванов А.А., Бушманов А.Ю., Андрианова И.Е., Ставракова Н.М., **Булынина Т.М.**, Дорожкина О.В. Противолучевые свойства меланина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т.10. – №4. – С. 828-832.
5. Иванов А.А., Андрианова И.Е., **Булынина Т.М.**, Дорожкина О.В., Мальцев В.Н., Ставракова Н.М., Шальнова Г.А., Бушманов А.Ю. Фармакологические эффекты меланина у облученных мышей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2015. – Т.60. – №.5. – С. 5-11.
6. Иванов А.А., **Булынина Т.М.**, Молоканов А.Г., Ворожцова С.В., Утина Д.М., Северюхин Ю.С., Ушаков И.Б. Демонстрация возможности негативного эффекта физической защиты при тотальном облучении мышей протонами // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2015. – Т. 49. – № 4. – С. 26-30.
7. Иванов А.А., Молоканов А.Г., Шуршаков В.А., **Булынина Т.М.**, Ляхова К.Н., Северюхин Ю.С., Абросимова А.Н., Ушаков И.Б. Модификация физических параметров и радиобиологических характеристик протонного пучка элементами радиационной защиты космического корабля // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2015. – Т. 49. – № 5. – С. 36-42.
8. Иванов А.А., Абросимова А.Н., **Булынина Т.М.** Влияние вакцины «Гриппол» на резистентность мышей к облучению протонами // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – Т.11. – №4. – С. 656-658.
9. Иванов А.А., **Бычкова Т.М.**, Никитенко О.В., Ушаков И.Б. Радиобиологические эффекты протонов// Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2019. – Т.64. – №.3. – С. 19-31.

10. Иванов А.А., Андрианова И.Е., Мальцев В.Н., Шальнова Г.А., Ставракова Н.М., Булынина Т.М., Караулова Т.А., Бушманов А.Ю., Ушаков И.Б. Иммуно-микробиологическая компонента острого лучевого поражения и модификация его развития иммуотропными препаратами // Сборник статей, посвященных 70-летию ФГБУ «ГНЦ РФ – ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» (1946-2016 гг.). – 2016. – С. 201-221.

11. Пат. 2551619 Российская Федерация, С1, МПК 51 G09B 23/28 A61K 38/02 A61P 17/18 A61P 39/06. Способ профилактики и лечения острой лучевой болезни в эксперименте / Котенко К.В., Бушманов А.Ю., Иванов А.А., Абросимова А.Н., Андрианова И.Е., Булынина Т.М., Ворожцова С.В., Дорожкина О.В., Северюхин Ю.С., Ставракова Н.М.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна (RU). - № 2014119837/14, заявл. 19.05.2014; опубл. 27.05.2015 Бюл. № 15 – 6 с.

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Гр – Грей

ГС – гигиенические салфетки

кэВ – килоэлектронвольт (1000 эВ)

ЛПЭ – линейная передача энергии

мкм – микрометр (10<sup>-6</sup> метра)

МКС – Международная космическая станция

МИ – митотический индекс

МэВ – мегаэлектронвольт (1 млн. электронвольт)

ОБЭ – относительная биологическая эффективность

ОЛБ – острая лучевая болезнь

СП – стеклянная пластина

ФР – физиологический раствор

ЦНС – центральная нервная система

ХА – хромосомные аберрации

rMnSOD – рекомбинантная форма марганецсодержащей супероксиддисмутазы