

**МАТЕРИАЛЫ МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ “ПРОБЛЕМЫ
ХИМИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ И РЕПАРАЦИИ ПРИ РАДИАЦИОННЫХ
ВОЗДЕЙСТВИЯХ” (Дубна, 30–31 мая 2018 г.)**

УДК [57+61]::52-7:615:616:614.876:539.1.047

**ФАРМАКОХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА В ДАЛЬНЕМ КОСМОСЕ:
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД**

© 2019 г. И. Б. Ушаков^{1,2}, М. В. Васин^{3,*}

¹ Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА РФ, Москва, Россия

² Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, Москва, Россия

* E-mail: mikhail-v-vasin@yandex.ru

Поступила в редакцию 19.06.2018 г.

Радиационная обстановка для космонавтов при длительных космических полетах обусловлена воздействием на космический корабль низкоинтенсивного излучения галактических и солнечных космических лучей. При небольшой вероятности возникновения периодов высокой солнечной активности в длительном космическом полете есть угроза облучения космонавтов в дозах, вызывающих детерминированные эффекты радиации. Среди радиопротекторов препарат Б-190 (индралин) наиболее перспективен из небольшого числа других противолучевых соединений, разрешенных для применения человеком. Из средств профилактики и купирования первичной лучевой реакции представляет интерес соединение латран (ондансетрон). Применение радиомитигаторов в условиях воздействия протонного излучения позволяет ускорить пострадиационные восстановительные процессы в кроветворной ткани. В качестве средства патогенетической терапии острой лучевой болезни предложен нейпомакс. Природные антиоксиданты, препараты и пищевые добавки в качестве радиомодуляторов, полноценное качественное питание с включением растительных продуктов, обогащенных флавоноидами и витаминами С, Е и каротином, потенциально способствуют предотвращению ускоренного старения космонавтов при длительных полетах под действием солнечных и галактических космических лучей и стрессорных факторов космического полета.

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

DOI: 10.1134/S0869803119020176

После открытия Зеноном Баком в 1951 г. радиопротектора цистамина были проведены многочисленные исследования по скринингу противолучевых препаратов среди практически всех известных к тому времени фармакологических групп лекарственных средств. Современное состояние исследований и разработки радиопротекторов представлено в ряде обзоров [1–4]. Особого внимания заслуживают исследования по поиску и обоснованию применения противолучевых соединений для персонала, подверженного по роду своей деятельности воздействию экстремальных факторов среды, при гарантии отсутствия негативного влияния фармакологических препаратов на выполнение профессиональных задач, например, работу космонавтов в открытом космосе. Кроме того, необходимо учитывать характер воздействия и физическую природу ионизирующего излучения в перспективных дальних космиче-

ских полетах вне околоземной орбиты. Целью настоящего исследования был анализ реальных лекарственных противолучевых средств с точки зрения алгоритма их практического применения и оценки их эффективности в данных условиях.

**РАДИАЦИОННАЯ ОБСТАНОВКА
И РАДИАЦИОННЫЙ РИСК
ДЛЯ КОСМОНАВТОВ
В КОСМИЧЕСКИХ ПОЛЕТАХ**

При выполнении космических полетов радиационное воздействие возможно от радиационного пояса Земли. Вне магнитного поля Земли оно связано с низкоинтенсивным изотропным галактическим космическим излучением (ГКИ) 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). ГКИ по своей интенсивности до 1 мкГр/мин состоит из протонов (85%) с энергией от 100 до 10^{11} МэВ, α -частиц (14%), из тяжелых частиц с атомным весом до 40 (1%) с максимальной энергией до 200–500 МэВ и потока электронов (2%). Среди тяжелых частиц главенствующее место занимают атомы углерода, азота и кислорода (0.83%), далее следуют атомы лития, бериллия и брома (0.23%), и к наиболее тяжелым частицам относятся атомы железа (0.05%) [5, 6].

Максимумы 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 преимущественно протонами с энергией до 100 МэВ и электронами до 10 МэВ. Увеличение толщины защитного материала в противорадиационных укрытиях может привести к более интенсивному облучению, в основном потоками нейтронов, при этом в случае равных поглощенных доз эффективная доза возрастает в 20–40 раз [7, 8].

Реальные лучевые нагрузки у космонавтов при самых длительных по продолжительности космических полетах на околоземной орбите (365 и 438 дней, всего 2.2 года) при средней мощности дозы излучения 0.4 мГр/сут составили 13, 17.5 и 32 сГр. При всей неопределенности радиационной обстановки в длительных космических полетах вне магнитного поля Земли на трассе к планете Марс для здоровья космонавтов представляя угрозу не только риск стохастических эффектов ионизирующего излучения, но и возможность детерминированных эффектов радиации, не исключая проявления острых лучевых поражений. При развитии мощных СПС реальные эквивалентные дозы за событие с учетом малой толщины защиты могут достигать среднелетальных доз LD_{50} для костномозгового синдрома 3 Зв с учетом ОБЭ протонов, близкого к 1.5 (1–4) при энергии частиц более 30 МэВ, поскольку протоны с более низкой энергией не проходят через реальную защиту космического корабля (КК) или станции. Уровни планируемой 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 кровяной 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 [9–12].

При подобном сценарии необходимо иметь доступные для космического корабля противора-

диационные контрмеры 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. Вопрос о необходимости иметь радиопротекторы для защиты от поражающего действия радиации возник давно, начиная с первых космических полетов. Задачи по разработке противолучевых препаратов 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 профессор П.П. Саксонов.

СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ И КЛАССИФИКАЦИИ ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СРЕДСТВ КАК ОСНОВЫ СТРАТЕГИИ ИХ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

С позиции клинической фармакологии П.П. Саксонов разделил противолучевые средства на радиопротекторы (1), оказывающие выраженный противолучевой эффект при воздействии кратковременных и высокоинтенсивных ионизирующих излучений в смертельных дозах, имеющих место при радиационных катастрофах; на противолучевые вещества (2), эффективные 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; и, наконец, противолучевые средства (3), предназначенные для снижения лучевого поражения здоровых тканей при радиотерапии онкологических больных [13].

В дальнейшем на основе существующей практики применения индивидуальных средств медицинской защиты противолучевые препараты были разделены на радиопротекторы кратковременного и длительного действия, на вещества, повышающие радиорезистентность организма, на средства профилактики и купирования первичной реакции на облучение, включая соединения для ранней детоксикации, а также на вещества, ограничивающие инкорпорацию организмом радионуклидов за счет адсорбции и усиления их элиминации из организма [14, 15]. К этому времени международным научным сообществом была предложена классификация противолучевых средств, исходящая из потребностей клинической практики лучевой терапии, по которой они делились на 1) радиопротекторы, применяе-

мые до облучения, 2) радиомитигаторы, применяемые после облучения до клинических проявлений лучевого поражения и 3) лекарственные препараты для лечения лучевого поражения на разных стадиях развития патологического процесса [16]. Принимая во внимание принятую международную терминологию по противолучевым средствам, нами предпринята унификация ранее существующей классификации с акцентом на механизм реализации противолучевого действия препаратов, важный для оценки ожидаемой их эффективности при конкретном сценарии поражающего воздействия ионизирующего излучения. Переработанная классификация выглядит следующим образом [17]:

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 радиолизе;

2) радиомитигаторы (radiomitigators) – противолучевые вещества, 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, 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

серьезного “радиационного сценария” ожидать трудно с учетом защитного эффекта магнитного пояса Земли. Далее представлен анализ как возможности применения известных в настоящее время лекарственных средств, обладающих противолучевым действием, так и ожидаемой их эффективности при конкретных угрозах радиационного воздействия на космонавтов во время межпланетных космических полетов.

Как отмечалось ранее, противолучевые лекарственные средства по своей фармакодинамике делятся на 1) кратковременные, но обладающие потенциально максимально теоретически возможным радиозащитным действием и 2) длительно действующие с достаточно ограниченным потенциалом возможности повышения радиорезистентности организма. К первым относятся радиопротекторы по структуре весьма разнообразные, принадлежащие к различным классам химических соединений. Тем не менее в виде лекарственных средств в настоящее время в мире применяются только три радиопротектора: из ряда аминотиолов – цистамин дихлоргидрат и амифостин (WR-2721), а из группы производных биогенных аминов – препарат Б-190 (индралин) [1–4, 18].

Важными особенностями реализации противолучевых свойств радиопротекторов являются их наличие в биологических структурах клетки и участие в первичных радиационно-химических процессах со снижением их интенсивности в важных для функционирования клетки структурах, прежде всего, в ДНК и митохондриях. При выведении радиопротекторов из организма их благотворное действие заканчивается. Эффективность радиопротекторов измеряется в показателе ФУД (факторе уменьшения дозы), представляющем собой отношение ЛД₅₀ ионизирующего излучения при применении средств защиты к ЛД₅₀ радиации в контрольной группе без применения 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 на кровяной ткани достигает величины 3, на желудочно-кишечном тракте и коже – до 2. При действии потока нейтронов и тяжелых ядер ФУД радиопротекторов снижается.

Реально известные радиопротекторы (цистамин и амифостин) в применяемых дозах у человека, что было установлено при лечебном фракционированном облучении онкологических больных в области проекции опухолей, способны снижать лучевое поражение здоровых тканей (кожи, слюнных желез) с ФУД, близким к величине 1.3–

1.4 [19, 20]. Препарат Б-190 по вызываемому им гипоксическому эффекту в радиочувствительных тканях обладает у человека противолучевым действием при оптимальных условиях его реализации, равным по ФУД 1.5 [20]. 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 солнечных вспышек. Если говорить о препарате Б-190, то его применением можно перекрыть временной интервал в пределах 2 ч с учетом его повторного применения через час.

ПРОТИВОЛУЧЕВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И НУТРИЕНТЫ В СИСТЕМЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ РАДИАЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ КОСМИЧЕСКИХ ПОЛЕТАХ

По тактике применения радиопротекторов П.П. Саксонов [13] 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 при лечении онкологических больных для достижения большего лечебного эффекта химиотерапии допустимо применение лекарственных веществ в дозах с проявлением достаточно тяжелых побочных эффектов, которые могут частично подвергаться коррекции, то к препаратам, предназначенным для применения в качестве медицинских средств защиты, предъявляются гораздо более жесткие требования. Радиопротектор, входящий в состав индивидуальной аптечки, не должен вызывать развитие каких-либо выраженных токсических или побочных реакций, снижать физическую и умственную работоспособность человека, влиять на координацию движений, необходимые навыки и остроту зрения, нарушать иммунитет, т.е. он не должен нарушать конкретную работоспособность и устойчивость организма к экстремальным факторам, сопровождающим профессиональную деятельность.

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 широтой радиозащитного действия как при γ -, так и при γ -нейтронном и протонном облучении. Его противолучевой эффект установлен на шести видах животных, включая крупных (собаки, обезьяны) [18, 20–23]. Препарат Б-190 не снижал работоспособность человека, оцениваемую

по сдвигам в деятельности сенсомоторного 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 ухудшал качество пилотирования летчиков, не изменял точность и качество пилотирования по дисперсии управляющих движений в поперечном и продольном каналах управления. Препарат Б-190 не снижал переносимость тепловых нагрузок в пределах до 40°C при невысокой влажности и физической нагрузке средней тяжести [18], не ухудшал устойчивость человека к воздействию продольных перегрузок “голова–таз” величиной до 5 ед. и поперечно-направленных перегрузок “грудь–спина” до 15 ед., к гипоксической 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 претерпевали существенных изменений. Радиопротектор не снижал вестибулярную устойчивость человека при оценке переносимости пробы непрерывного кумулятивного воздействия ускорений Кориолиса (НКУК) [18, 20].

По механизму фармакологического действия препарат Б-190 относится к прямым альфа(1)-адреномиметикам [24, 25], снижает острое лучевое поражение костного мозга, кишечника, кожи и семенников [18, 26–28]. Соединение сохраняет эффективность при его повторном применении. Чтобы пролонгировать противолучевое действие радиопротектора, возможно его повторное применение через 1 ч. Обоснованием его применения в космосе 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 таблетки, тщательно их разжевывая и запивая водой). Для перекрытия всей продолжительности солнечной вспышки необходимо предусмотреть комплексное применение противолучевых препаратов и индивидуальных средств защиты (локальное экранирование радиочувствительных тканей).

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 желудочно-кишечного тракта после облучения [29, 30]. Потенцирующий эффект экранирования на эффективность препарата Б-190

в условиях облучения мелких и крупных животных (собак) был подтвержден при сверхсмертельных дозах γ -облучения и потока протонов высокой энергии [18, 21, 31, 32]. Для экранирования области живота можно использовать пояса, заполненные водой, со снижением дозы облучения за экраном в 2 раза.

Одним из рассмотренных эффективных вариантов защиты в космосе является следующий: через полчаса после препарата Б-190 дополнительно принимать таблетки рибоксина в дозе 0.8 г внутрь 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 [20, 33]. 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 противолучевых 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 [33–37]. Рибоксин обладает антиоксидантными свойствами в основном за счет блокады ядерного фермента поли(АДФ-рибоза)-полимеразы [38–41]. Относясь к пуриновым соединениям, 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 амитетравит, эффективность которого изучена при моделировании солнечной вспышки, в том числе, в опытах на собаках [42]. Препарат назначают внутрь по 3 таблетки 2 раза в день в течение 14 дней. Повторный курс проводят после 3–4-недельного перерыва.

Помимо отмеченного выше рибоксина, в качестве радиомитигатора может также рассматриваться беталейкин (рекомбинантный человеческий ИЛ-1 β), рекомендованный для применения в пределах 2 ч после облучения [43–45]. Недостаточно ясны его преимущества перед рибоксином при пролонгированном облучении от солнечных вспышек. Кроме того, беталейкин применяется только парентерально (подкожно или внутримышечно), в месте введения вызывает воспалительную реакцию и повышение температуры тела — побочные эффекты, ограничивающие его ис-

пользование в экстремальных условиях космического полета.

Как радиомитигатор, интересен препарат пег-филграстим — это филграстим, конъюгированный с полиэтиленгликолем, лекарственный препарат, применяемый как нейпомакс (стимулятор кроветворения) с пролонгированным действием, который вводится двукратно на 1-й и 8-й день после облучения [46, 47]. В таком же качестве в перспективе может рассматриваться препарат Нема-Мах (рекомбинантный человеческий ИЛ-12), который показал хорошие результаты в опытах на обезьянах при однократном применении в течение суток после облучения в смертельной дозе в условиях отсутствия поддерживающей терапии острой лучевой болезни [48]. ИЛ-12 повышает цитотоксическую активность естественных киллеров (природная защита от вирусов) и Т-лимфоцитов, стимулирует продукцию интерферона- γ и ФНО (фактора некроза опухолей), рост и функцию Т-лимфоцитов.

При достижении кумуляции дозы протонного излучения выше 0.5 Гр возможны проявления первичной лучевой реакции. В этом случае для профилактики появления тошноты и рвоты принимается антиэметик латран (ондансетрон) по 1 таблетке 8 мг каждые 8 ч не более 5 сут. Латран относится к 5-НТ₃-серотониновым блокаторам и предупреждает рвоту центрального и периферического генеза [49]. Диарея при первичной лучевой реакции встречается у 20% пострадавших при тяжелых формах заболевания. Для ее устранения принимают латран или периферические М-холинотики.

При развитии острой лучевой болезни в качестве средства патогенетической терапии применяется нейпомакс (Neupogen, рекомбинантный человеческий гранулоцит-колонию стимулирующий фактор), который вводится подкожно ежедневно на фоне антибиотикотерапии до начала выздоровления больного при увеличении содержания в крови лейкоцитов более 1 тыс./мл [50–53]. Эндогенный гранулоцит-колонию стимулирующий фактор (G-CSF) предопределяет усиление миелопоэза и способен снизить выраженность лейкопении (нейтропении до уровня агранулоцитоза) радиационной и химической природы.

Принятая тактика лечения острой лучевой болезни 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 острой лучевой болезни существенно повышают ее эффективность: по фактору ФУД до 1.6–1.7 [54, 55]. В экстремальных условиях длительного космического полета

эффективность комплексной терапии острой лучевой болезни может снизиться более чем в 2 раза, особенно тяжелой формы заболевания. По этой причине сочетанное применение противолучевых средств защиты и современной терапии при возникновении солнечных вспышек может существенно снизить риск тяжелых форм острой лучевой болезни. С учетом возможного колебания продолжительности интенсивного воздействия радиации предварительная оценка ФУД близка к 1.5–2.0.

Необходимо обратить внимание также на лучевые поражения кожи под действием протонов широкого спектра энергий, проявляющиеся в виде гиперкератоза, пигментации, снижения плотности сосудистого ложа кожи и местного иммунитета с возможностью инфекционных осложнений, которые требуют своевременной профилактики и терапии [56].

В условиях низкоинтенсивного галактического излучения и солнечного протонного потока при преодолении дозового порога, близкого к 100 мЗв/год с учетом комплексного воздействия факторов полета, можно ожидать развития хронического окислительного стресса, с перенапряжением и срывом антиоксидантной системы организма. При более низких уровнях лучевого воздействия возможен гормональный 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 увеличении биологического возраста человека как основного показателя его старения.

Старение организма связано с неизбежными биологическими изменениями в структуре и функции клеток: укорочение теломер, аккумуляция мутаций ДНК при снижении с возрастом иммунологического надзора, сдвиги биологических часов, предопределяющих время жизни различных типов клеток, и другие еще недостаточно изученные процессы [57].

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

Большая часть эндогенных клеточных антиоксидантов представлена в виде восстановленного глутатиона, концентрация которого в печени и

почках достигает до 5 ммоль/л. Лимитирующим по скорости биосинтез глутатиона является фермент глутаматцистеинлигаза, которая активизируется под действием ядерного фактора NF-κB. В клетках также представлены антиоксиданты 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 [58, 59].

Тиоредоксин 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 [60]. Нитрооксид (NO) в то же время может в определенной степени содействовать защите от окислительного стресса, предотвращая сульфинацию пероксиредоксина через активацию Sestrine 2 [61]. 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. Показателями окислительного стресса являются также образование в процессе окисления белков: белковых карбониллов, 3-нитротирозина, сульфоксида метионина, дисульфидов, а также образование в процессе липпероксидации ковалентных связей 4-гидрокси-2-ноненала [62], что приводит к нарушению функции убиквитин-протеасомной системы, основного регулятора белкового пула клеток [63].

Непрямое действие природных антиоксидантов может осуществляться также через торможение редокс-чувствительных транскрипционных факторов (NF-κB, activator protein-1, STAT1) и прооксидантных ферментов (iNOS, циклооксигеназы, ксантинооксидаза), и через активацию антиоксидантных ферментов (глутатион-S-трансфераза, супероксиддисмутаза). Например, генистеин и кверцетин способны повышать экспрессию генов металлотioneина, глутатион пероксидазы и супероксиддисмутазы при отсутствии действия на каталазу [64]. Всестороннее изучение механизма противолучевых свойств γ-токотриенола из группы витамина E позволило установить его стимулирующее действие на ключевые гомеопэтические цитокины (Г-КСФ, ИЛ-6) по мобилизации и расселению стволовых кровяных клеток [65].

Механизм антиатерогенного, противовоспалительного, антиаллергического, антибактериаль-

ного и антиканцерогенного действия природных антиоксидантов интенсивно изучается. Для достижения оптимального эффекта требуются время и повторное их применение. Известно, что аскорбиновая кислота, биофлавоноиды эпигаллакатехин-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 [66, 67]. Флавоноиды блокируют различные протеинкиназы, моделируют активность МАРК-пути, что препятствует развитию нейродегенеративных и аутоиммунных процессов и сердечно-сосудистых заболеваний.

В последние десятилетия уделялось большое внимание эпидемиологическим исследованиям влияния структуры питания у различных народов со свойственными им национальными традициями и предпочтениями, выработанными в течение многих столетий и влияющими на продолжительность жизни, интенсивность возрастных изменений, развитие атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний и риск появления рака. Пища является управляемым источником восстановительных эквивалентов, обеспечивающих работу митохондрий по синтезу АТФ. Известно, что восточные традиции чаепития, употребление сухого вина с древнейших времен на Средиземноморье, питание морепродуктами, 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. Например, важна разработка оптимальной технологии выращивания зелени на космических кораблях. Экстремальный режим с резкой сменой температуры и влажности в оранжереях способствует накоплению в овощах кверцетина, отсутствующего в них при парниковых условиях их произрастания [68, 69]. При длительных космических полетах необходимо обеспечить полноценное обогащенное витаминами, пищевыми волокнами и полноценными животными белками питание. Особое внимание необходимо обращать на продукты, обеспечивающие поступление в организм наиболее активных природных антиоксидантов из группы биофлавоноидов.

Помимо качественного питания, для снижения риска стохастических эффектов галактического излучения и солнечного протонного ветра (при отсутствии солнечных вспышек) целесообразна тактика субстратной терапии, включая лекарственные средства, поддерживающие антиоксидантную систему организма в условиях возмож-

ного развития радиационного окислительного стресса. Получены экспериментальные данные об эффективности селенометионина, мелатонина и ряда природных антиоксидантов при облучении животных тяжелыми частицами галактического излучения [70–73].

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, амитетравит, тетрафолевит и другие аналогичные препараты целесообразно принимать в виде ежедневного курса до 1 мес с возможным повторением через 1–2 мес. Радиомодуляторы малотоксичны и в рекомендуемых дозах не имеют побочных эффектов. Противолучевое их действие связано с непосредственным участием в адаптивных реакциях на клеточном и организменном уровнях с модуляцией генной экспрессии компонентов антиоксидантной системы. Реализация эффекта радиомодуляторов, возможно, проходит по “горметическому 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 неблагоприятными факторами космического полета. Принципиальная возможность радиомодуляторов увеличить продолжительность жизни облученных животных была экспериментально установлена М. Эпперли и соавт. при применении диеты с пищевыми добавками из большого числа известных компонентов антиоксидантной системы [74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При длительных межпланетных космических полетах, помимо риска стохастических эффектов галактических и солнечных космических лучей, существует опасность (пусть и небольшая по своей вероятности) лучевого поражения с развитием соматогенной патологии, прежде всего, острой лучевой болезни за счет возникновения высокоинтенсивного преимущественно протонного потока частиц высокой энергии.

Радиопротектор экстренного действия препарат Б-190 (индралин) позволяет снизить степень тяжести острой лучевой болезни в условиях воз-

действия потока протонов высокой энергии в случае возникновения солнечных вспышек во время межпланетного космического полета, не снижая при этом переносимости организмом неблагоприятных факторов полета.

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 солнечных вспышек большой интенсивности.

С учетом преимущественно пролонгированных лучевых воздействий в дальнем космосе особый упор в поиске новых противолучевых соединений следует сделать на радиомодуляторы и радиомитигаторы, усиливающие репаративные постлучевые процессы.

В экипаже длительного космического полета обязательно должен быть врач, специализирующийся в области радиационной медицины и медицинской радиобиологии. В бортовой аптечке необходимо разместить средства, которые можно назвать современной ко времени реального дальнего полета “суммой радиобиологии”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kamran M.Z., Ranjan A., Kaur N. et al.* Radioprotective Agents: Strategies and Translational Advances // *Med. Res. Rev.* 2016. V. 36. № 3. P. 461–493. DOI: 10.1002/med.21386
2. *Saaya F.M., Katsube T., Xie Y. et al.* Research and development of radioprotective agents: a mini-review // *Int. J. Radiol.* 2017. V. 4. № 2–3. P. 128–138.
3. *Smith T.A., Kirkpatrick D.R., Smith S. et al.* Radioprotective agents to prevent cellular damage due to ionizing radiation // *J. Translational Med.* 2017. V. 15. P. 232. DOI: org/10.1186/s12967-017-1338-x
4. *Singh V.K., Seed T.M.* A review of radiation countermeasures focusing on injury-specific medicinals and regulatory approval status: part I. Radiation sub-syndromes, animal models and FDA-approved countermeasures // *Int. J. Radiat. Biol.* 2017. V. 93. № 9. P. 1–19. DOI: 10.1080/09553002.2017.1332438
5. *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. V. 155. P. 609–617.
6. *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. V. 52. P. 126–246.
7. *Durante M., Cucinotta F. A.* Heavy ion carcinogenesis and human space exploration // *Nature Rev. Cancer.* 2008. V. 8. P. 465–472.
8. *Шафиркин А.В.* Биологическая эффективность нейтронов спектра деления и протонов с энергией 60–126 МэВ при остром и протяженном облучении // *Авиакосм. и экол. мед.* 2015. Т. 49. № 6. С. 5–13.
9. *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. и экол. мед.* 2010. Т. 44. № 1. С. 5–14.
10. *Ушаков И.Б., Петров В.М., Шафиркин А.В., Штемберг А.С.* Проблемы обеспечения радиационной безопасности человека в условиях межпланетных полетов // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2011. Т. 51. № 5. С. 595–610.
11. *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 p.
12. *Kim M.Y., De Angelis G., Cucinotta F.A.* Probabilistic Assessment of Radiation Risk for Astronauts in Space Missions // *Acta Astronautica.* 2011. V. 68. P. 747–759.
13. *Саксонов П.П., Шапков В.С., Сергеев П.В.* Радиационная фармакология. М.: Медицина, 1976. 255 с.
14. *Владимиров В.Г.* Радиопротекторы и их современная классификация // *Воен.-мед. журн.* 1978. № 6. С. 39–43.
15. *Васин М.В.* Классификация средств профилактики лучевых поражений как формирование концептуального базиса современной радиационной фармакологии // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 1999. Т. 39. № 2–3. С. 212–222.
16. *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, December 3–4, 2003 // *Radiat. Res.* 2004. V. 162. № 6. P. 711–728.
17. *Васин М.В.* Классификация противолучевых средств как отражение современного состояния и перспективы развития радиационной фармакологии // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2013. Т. 53. № 5. С. 459–467.
18. *Ильин Л.А., Рудный Н.М., Суворов Н.Н. и др.* Индралин – радиопротектор экстренного действия. Противолучевые свойства, фармакология, механизм действия, клиника. М., 1994. 436 с.
19. *Владимиров В.Г., Джаракьян Т.Г.* Радиозащитные эффекты у животных и человека. М.: Энергоатомиздат, 1982. 88 с.
20. *Васин М.В.* Лекарственные противолучевые средства. М.: РМАПО, 2010. 180 с.
21. *Шапков В.С., Ефимов В.И., Васин М.В. и др.* Индралин как новый эффективный радиопротектор при воздействии протонов высоких энергий // *Авиакосм. и экол. мед.* 2010. Т. 44. № 1. С. 15–20.
22. *Васин М.В., Чернов Г.А., Антипов В.В.* Широта радиозащитного действия индралина в сравнительных исследованиях на различных видах животных // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 1997. Т. 37. № 6. С. 896–904.

23. *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. V. 55. № 6. P. 1048–1055. doi: 10.1093/jrr/rru046
24. *Васин М.В., Чернов Г.А., Королева Л.В. и др.* К механизму противолучевого действия индралина // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 1996. Т. 36. № 1. С. 36–46.
25. *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.
26. *Васин М.В., Антипов В.В., Чернов Г.А. и др.* Исследование радиозащитного эффекта индралина на кроветворной системе у различных видов животных // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 1996. Т. 36. № 2. С. 168–189.
27. *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.
28. *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.
29. *Разговоров Б.Л., Саксонов П.П., Антипов В.В. и др.* Изменение реактивности животных к некоторым фармакологическим препаратам при экранировании частей тела во время общего облучения // *Проблемы космической биологии / Под ред. П.П. Саксонова, Б.И. Давыдова. М.: Наука, 1971. Т. 14. С. 175–185.*
30. *Васин М.В.* Потенциальная роль фактора неравномерности поглощения энергии ионизирующего излучения в организме в эффективности противолучевых препаратов // *Мед. радиология и радиационная безопасность.* 2011. Т. 56. № 4. С. 60–70.
31. *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 эколог. мед.* 2008. Т. 42. № 2. С. 58–60.
32. *Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и др.* 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.
33. *Чертков К.С., Петров В.М.* Фармакохимическая защита и заместительное лечение как составные части системы радиационной безопасности космонавтов при экспедиции к Марсу // *Авиакосм. и эколог. мед.* 1993. Т. 27. № 5–6. С. 27–32.
34. *Вартарян Л.П., Крутовских Г.Н., Пустовалов Л.Ю., Гормаева Г.Ф.* Противолучевое действие рибоксина (инозина) // *Радиобиология.* 1989. Т. 29. № 5. С. 707–709.
35. *Лебеза В.И., Абдуль Ю.А., Антушевич А.Е. и др.* Клинические и экспериментальные исследования противолучевого эффекта рибоксина при низких дозах фракционированного облучения // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 1993. Т. 33. № 6. С. 800–807.
36. *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. V. 85. № 2. P. 116–125.
37. *Попова Н. П., Гудков С. В., Брусков В.И.* Природные пуриновые соединения как радиозащитные средства // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2014. Т. 54. № 1. С. 38–49.
38. *Virag L., Scabo C.* Purines inhibit poly (ADP-ribose) polymerase activation and modulate oxidant induced cell death // *FASEB J.* 2001. V. 15. P. 99–107.
39. *Buckley S. Barsky L., Weinber K.* In vivo inosine protects alveolar epithelial type 2 cells against hyperoxia induced DNA damage through MAP kinase signaling // *Am. J. Physiol.* 2005. V. 288. P. L569–L575.
40. *Гудков С.В., Брусков В.И.* Гуанозин и инозин (рибоксин). Антиоксидантные и радиозащитные свойства. Saarbrücken: LAMBERT Acad. Publ., 2011. 177 с.
41. *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. V. 165. P. 538–545.
42. *Розогкин В.Д.* Применение витаминно-аминокислотного комплекса при облучении протонами при не смертельных дозах // *Биологическое действие протонов высоких энергий. М.: Атомиздат, 1967. С. 417–433.*
43. *Рождественский Л.М.* Цитокины в аспекте патогенеза и терапии острого лучевого поражения // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 1997. Т. 37. № 4. С. 590–596.
44. *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.
45. *Гребенюк А.Н., Лебеза В.И.* Противолучевые свойства интерлейкина-1. СПб.: Фолиант, 2012. 215 с.
46. *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. V. 178. № 5. P. 403–413. doi: 10.1667/RR2900.1
47. *Hankey K.G., Farese A.M., Blaauw E.C. et al.* Pegfilgrastim improves survival of lethally irradiated nonhuman primates // *Radiat. Res.* 2015. V. 183. № 6. P. 643–655.
48. *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 // *Am. J. Hematol.* 2014. V. 89. № 9. P. 868–873.
49. *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. V. 70. P. 485–492.
 50. *Farese A.M., Cohen M.V., Katz B.P. et al.* Filgrastim improves survival in lethally irradiated nonhuman primates // *Radiat. Res.* 2013. V. 179. № 1. P. 89–100. doi: 10.1667/RR3049.1
 51. *Рождественский Л.М., Шлякова Т.Г., Щеголева Р.А. и др.* Оценка лечебной эффективности отечественного препарата Г-КСФ в опытах на собаках // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2013. Т. 53. № 1. С. 47–54.
 52. *Селидовкин Г.Д.* Современные методы лечения больных острой лучевой болезнью в специализированном стационаре // *Медицина катастроф.* 1995. № 1–2. С. 135–149.
 53. *Селидовкин Г.Д., Барабанова А.В.* Лечение острой лучевой болезни от равномерного и неравномерного облучения // *Радиационная медицина / Под ред. Л.А. Ильина.* Т. 2. М.: ИздАТ, 2001. С. 108–129.
 54. *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 spaceflight // *PLoS One.* 2015. V. 10. № 3. e0120126. doi: 10.1371/journal.pone.0120126
 55. *Wu H., Huff J.L., Casey R. et al.* Risk of acute radiation syndrome due to solar particle events // *Human Research Program Requirements Document: HRP-47052.4.5.* 2009. Chapter 5. P. 171–190.
 56. *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. V. 6. P. 21–28. doi: 10.1016/j.lssr.2015.06.003
 57. *Shin D.M., Kucia M., Ratajczak M.Z.* Nuclear and chromatin reorganization during cell senescence and aging: A mini review // *Gerontology.* 2011. V. 57. № 1. P. 76–84. doi: 10.1159/000281882
 58. *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. V. 21. № 5. P. 397–404. doi: 10.1016/j.jnutbio.2009.01.014
 59. *Janjua N.K., Siddiqi A., Yaqub A.* Spectrophotometric analysis of flavonoid–DNA binding interactions at physiological conditions // *Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectrosc.* 2009. V. 74. № 5. P. 1135.
 60. *Lim J.C., Choi H.I., 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. V. 283. № 43. P. 28873–28880. doi: 10.1074/jbc.M804087200
 61. *Essler S., Dehne N., Brune B. et al.* Role of sestrin2 in peroxide signaling in macrophages // *FEBS Lett.* 2009. V. 583. № 21. P. 3531.
 62. *Butterfield A., Perluigi M.* Redox Proteomics: A Key Tool for New Insights into Protein Modification with Relevance to Disease // *Antioxid. Redox Signal.* 2017. V. 26. № 7. P. 277–279. doi: 10.1089/ars.2016.6919
 63. *Höhn A., König J., Jung T.* Metabolic Syndrome, Redox State, and the Proteasomal System // *Antioxid. Redox Signal.* 2016. V. 25. № 16. P. 902–917.
 64. *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. V. 42. № 8. P. 746–753. doi: 10.1080/10715760802337273
 65. *Singh V.K., Beattie L.A., Seed T.M.* Vitamin E: tocopherols and tocotrienols as potential radiation countermeasures // *J. Radiat. Res.* 2013. V. 54. № 6. P. 973–988. doi: 10.1093/jrr/rrt048
 66. *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. V. 137. № 2. P. 153–171.
 67. *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. V. 80. № 7. P. 5636–5645.
 68. *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. V. 34. № 7. P. 1552–1557.
 69. *Oh M.M., Carey E.E., Rajashekar C.B. et al.* Environmental stresses induce health promoting to chemicals in lettuce // *Plant. Physiol. Biochem.* 2009. V. 47. № 7. P. 578–583. doi: 10.1016/j.plaphy.2009.02.008
 70. *Yang T.C., Tobias C.A.* Neoplastic cell transformation by energetic heavy ions and its modification with chemical agents // *Adv. Space Res.* 1984. V. 4. № 10. P. 207.
 71. *Kennedy A.R., Todd P.* Biological countermeasures in space radiation health // *Gravit. Space Biol. Bull.* 2003. V. 16. № 2. P. 37–44.
 72. *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. V. 166. № 2. P. 327–332.
 73. *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. V. 79. № 7. P. 651–660.
 74. *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. V. 175. P. 759–765.

Pharmacological Protection in Distant Space: Modern View

I. B. Ushakov^{a,b} and M. V. Vasin^{c,#}

^a *A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Biomedical Agency, Moscow, Russia*

^b *A.M. Nikiiforov All-Russian Center of the Emergency and Radiation Medicine of Ministry of Emergency Situation of Russia, St. Petersburg, Russia*

^c *Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Russian Ministry of Health, Moscow, Russia*

[#] *E-mail: mikhail-v-vasin@yandex.ru*

Radiation situation for astronauts at long space flights is caused by the impact on the spaceship of low-intensity radiation of galactic and solar space beams. There is a small probability of a high solar activity during long space flights, which can threaten astronauts by exposure at the doses causing the determined effects of radiation. B-190 (indralin) is the most perspective radioprotector from a small number of other radioprotective drugs allowed for use in humans. Antiemetic Latran (ondansetron) is of interest for prophylaxis and stopping the primary radiation reaction. Use of radiomitigators in the conditions proton radiation from the increased solar activity allows acceleration of post-radiation recovery processes in the hematopoietic tissue. Neupomax is offered as pathogenetic therapy of acute radiation illness. Natural antioxidants, drugs and nutritional supplements as radiomodulators, good qualitative nutrition including vegetable products enriched with flavonoids and vitamins C, E and carotin potentially promote prevention of reduced biological age of astronauts at long flights under the influence of solar and galactic space beams and stress factors of a space flight.

Keywords: solar space, manned space flight, radioprotective agents, indralin, Latran (ondansetron), neipomax (filgrastim), natural antioxidants