

**НЕКОТОРЫЕ МОРФОКЛИНИЧЕСКИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА РАДИОПРОТЕКТИВНОГО
ХАРАКТЕРА МЕЛАНИНОВ
(обзор литературы)**

З.А. ВОРОНЦОВА, А.А. ИВАНОВ, Д.Б. НИКИТЮК, В.А. АВАНЕСОВА

*Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, ул. Студенческая, 10,
г. Воронеж, 394036, Россия*

Аннотация. По результатам клинико-эпидемиологических обследований пострадавших после радиационных катастроф было констатировано преждевременное старение и возрастание смертности. Морфологические результаты экспериментальных исследований отмечают многообразие неблагоприятных последствий в структурном преобразовании. С целью повышения радиорезистентности организма и результативности защитных мероприятий от воздействующих радиационных факторов необходимо продолжить поиск радиопротективных средств. Наиболее приоритетными считаются природные препараты, не нарушающие и легко адаптирующиеся к процессам метаболизма и транспорта в клеточных структурах, не вызывая сдвигов в других системах. В работе представлены некоторые морфоклинические доказательства радиозащитного эффекта меланинов – полифункциональных пигментов, различных по химической природе и структуре, зависящей от видовой принадлежности организма. Они не токсичны и в тоже время физиологически и фармакологически активны. Научные данные подтверждают уменьшение мутагенного эффекта цитостатиков водорастворимым меланином, полученным из лузги гречихи. Анализ совокупности иммунологических и морфоклинических исследований показал эффективность стимулирующего действия водорастворимого меланина на репродуктивную активность в экспериментальных исследованиях у контрольных и облученных особей. Предпринимаются попытки в достижении быстрого формирования повышенной радиорезистентности и считают, что оптимальным может быть внутривенное введение и применение наномеланинов. Лечебно-профилактическое использование меланинов требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: радиопротекторы, меланины, сперматогенный эпителий.

**SOME MORPHOCLINICAL EVIDENCE ABOUT RADIOPROTECTIVE MELANIN CHARACTER
(literature report)**

Z.A. VORONTSOVA, A.A. IVANOV, D.B. NIKITYUK, V.A. AVANESOVA

Voronezh State N.N. Burdenko Medical University, Studencheskaya Str., 10, Voronezh, 394036, Russia

Abstract. According to the results of clinical and epidemiological surveys of victims after radiation accidents it has been ascertained premature aging and an increase in mortality. Morphological results of experimental studies point out the variety of adverse effects in the structural transformation. To increase radioresistance of the organism and the effectiveness of protective measures from the effects of radiation factors it is necessary to continue the search for radioprotective agents. The top priorities are considered natural medicines that do not violate and easy to adapt to the processes of metabolism and transport cellular structures without causing changes in the other systems. This article presents some evidence about morphoclinical radioprotective effect of melanin - multifunctional pigments different in chemical nature and structure, depending on species of the organism. They are non-toxic and yet physiologically and pharmacologically active. Scientific data suggest a decrease in the mutagenic effect of cytostatics water-soluble melanin derived from buckwheat husks. Analysis of combined immunological and morphoclinical studies have shown the effectiveness of the water-soluble melanin stimulating effect on the reproductive activity in experimental research in the control and irradiated animals. Attempts are being made to achieve rapid formation of increased radioresistance and believe that the best can be the use of intravenous and nano-melanins. Preventive use of melanin requires further research.

Key words: radioprotective, melanin, spermatogenic epithelium.

Значительное ухудшение экологической ситуации практически во всех развитых странах мира в последние десятилетия определяется реальными последствиями катастроф и аварий, а также бурным развитием промышленности.

Результаты клинико-эпидемиологических обследований пострадавших на протяжении более десяти прошедших лет после Чернобыльских событий, испытавших воздействие радиационных факторов показали возрастание смертности, ускорение сроков старения. Факты, полученные в результате экспери-

ментов о закономерностях воздействия малых доз *ионизирующего излучения* (ИИ), не могут объяснить всего многообразия неблагоприятных последствий. Многочисленные клинические проявления радиационных воздействий несомненно отражаются на структурных преобразованиях, вызывая нарушение внутриклеточного метаболизма, поражение генетического материала. Этим определяется чрезвычайная значимость исследований морфофункциональных эффектов ИИ с целью повышения результативности защитных мероприятий.

Гетерогенность тканевых образований определяет индивидуальный уровень чувствительности к радиационному воздействию и характеризует их радиочувствительность. Считается, что наиболее чувствительны к ИИ кроветворная и пищеварительная системы, в том числе репродуктивная, поражение которой имеет особое значение, так как касается не только здоровья, но и существования последующих поколений. Последствия повреждающего воздействия ИИ на репродуктивную систему были изучены как в эксперименте, так и у контингентов, участвовавших в испытаниях ядерного оружия, при инцидентах на АЭС, после атомных бомбардировок в Японии, работников ядерных и других установок, а также в процессе радиотерапии. Установлено, что реакция гонад на облучение зависит не только от типа лучевого воздействия и дозы, но и от возраста индивидуума, его гормонального статуса, степени дифференцировки сперматогенных и поддерживающих клеток. Отмечено, что по мере дифференцировки их резистентность к ИИ возрастает [18].

Нарушения, возникающие в семенниках млекопитающих под воздействием ИИ, объясняется скоростью обновления сперматогенных клеток эпителия, которая имеет непрерывный характер, но с различной радиочувствительностью. Такие качества позволяют считать его удобной моделью для исследования радиационных эффектов и оценки их последствий, которые могут привести к бесплодию [25].

Несмотря на вековой опыт исследований по изучению действия острого и хронического ионизирующего излучения на семенники, эта проблема остается актуальной на современном этапе для медико-биологических исследований, принимая во внимание возникающие морфофункциональные нарушения [14, 20]. Считают, что ИИ вызывает окислительный стресс в сперматогенных клетках семенников [26]. Исследования показали, что высокая скорость митохондриального окисления и радиочувствительность приводит к разобщению в системе сопряжения тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования в эпителиоцитах извитых канальцев семенников, что является патогенетическим обоснованием возникновения существенных нарушений репродуктивной системы при внешнем облучении [2, 23]. Существенное уменьшение числа клеток сперматогенного ряда у человека наступало при однократном общем γ -облучении 0,5-1 Гр, которое является преходящим благодаря сохранности камбиальных клеток. Восстановление сперматогенеза происходило через 68-72 часа, однако, в дальнейшем возрастало число дефектных сперматозоидов. Облучение в дозе 2-4 Гр вызывало необратимую стерильность. Утрата генеративной функции связана с полной гибелью сперматогоний, несмотря на сохранение жизнеспособности организма. Сперматиды и особенно сперматозоиды весьма радиорезистентны повреждаются в последнюю очередь, находясь по существу в состоянии «парабиоза». При дозах γ -облучения до 1 кГр сперматозоиды сохраняли морфологические признаки, подвижность и способность к оплодотворению. Значительной устойчивостью к облучению обладали поддерживающие клетки Сертоли и интерстициальные клетки Лейдига, поэтому эндокринная и барьерная функции сохранялись. Многократное облучение семенников значительно усугубляло течение пострадиационных поражений, пролонгируя восстановительные процессы. Хроническое лучевое воздействие обычно вызывало более выраженный эффект в половых железах, чем однократное при применении той же суммарной дозы. Это связано с тем, что реакция семенников проявлялась в большей степени на повторное, многократное и хроническое облучение, поэтому их относят к числу органов, в которых происходит кумуляция повреждающего действия радиации. Также установлено, что общее облучение организма вызывало более глубокие изменения в половых железах, чем местное воздействие [14, 16].

Поиск средств химической защиты от поражающего воздействия ИИ ведется с середины прошлого века. С тех пор было синтезировано большое количество препаратов, защищающих организм от острого лучевого поражения, однако из огромного числа радиопротекторов пригодными для человека оказались лишь несколько препаратов, снижающих эффекты высоких доз облучения, и неэффективными при низкоинтенсивном ИИ в условиях хронического воздействия. Кроме того, ни один из традиционных радиопротекторов не способен снизить частоту мутаций, накапливающихся в виде «генетического груза» в популяции [20]. Наиболее приоритетным в этом смысле становится направление по изучению эффектов использования природных препаратов для лечения заболеваний различного генеза. Вызвано это, прежде всего тем, что естественные метаболиты обладают не только высокой специфичностью к отдельным системам клеточного обмена, но и способны легко адаптироваться к системам транспорта через клеточную мембрану. Кроме того, при использовании натуральных компонентов не нарушается регуляция клеточного метаболизма, специфическое воздействие на конкретную систему не вызывает сдвигов в функционировании других, по типу цепной реакции. На фоне широкого использования соединений природного происхождения особое внимание специалистов, работающих в области создания лекарственных

средств, обращено на *меланины (М)* – природные клеточные пигменты, относящиеся к группе низкомолекулярных фенольных соединений [3, 6].

Целью настоящего обзора было предоставление доказательств возможного использования меланинов и в частности – водорастворимого, в качестве лечебного и радиопротекторного средства при лучевых поражениях [18].

М определяют окраску кожного покрова и цветовое разнообразие растительных организмов, они различаются по своей химической природе и структуре в зависимости от видовой принадлежности организма. Биохимическая роль *М* в клетке рассматривается с 60-х годов прошлого века. Экспериментальные работы по изучению природы *М* и особенностей их метаболизма выявили полифункциональность этих соединений [9]. Их полимерная структура настолько сложна и разнообразна, что химическое строение природных *М* до сих пор окончательно не установлено, однако фармакологические эффекты исследовались довольно интенсивно. Высокая электронно-акцепторная способность этих пигментов, наличие в высоких концентрациях стабильных свободных радикалов, а также полупроводниковые свойства позволили использовать *М* в пищевой промышленности, медицине, фармакологии. Благодаря особенностям меланинов, которые делают их похожими на молекулярные сита и ионообменные смолы, способности обратимо окисляться и восстанавливаться – обеспечивается защита организма от экстремальных ситуаций [5, 15].

Фармакологические исследования показали, что водорастворимые *М* не являются токсичными и их однократное введение внутрь или внутривнутрибрюшинно в диапазоне 100-3000 мг/кг не вызывало гибели мышей. Введение в течение 15 суток не обнаружило смертельных исходов, не было нарушения общего состояния, патологического изменения внутренних органов и также не зафиксировано канцерогенеза действия [9-11]. При хроническом облучении в течение 20-ти суток беременных крыс в суммарной дозе 1,25 Гр, не сопровождавшемся развитием острой лучевой болезни, ежедневное внутривнутрибрюшинное введение суспензии *М* в крахмальном геле (10 мг/кг) устраняло в постнатальном периоде дефицит соматического развития крысят [11, 13, 17]. Имеются доказательства способности меланина снижать накопление радионуклидов в организме. Блуа, один из крупнейших биофизиков, работавший с *М* считал, что на вопрос, «чем был первый полимер – белком или ДНК, когда-нибудь, возможно, придется ответить – меланином».

Были изучены особенности метаболизма *М* у животных с различным состоянием меланогенеза и установлено, что источником его образования являются меланосомы [5]. Интенсивность образования меланина зависит, в основном, от концентрации тирозина в меланосомах, контролируемой тирозинаминотрансферазой. Автор считает, что тироксин в организме – это промеланин, который в экстремальных условиях способен трансформироваться в *М*, а остатки тироксина после выполнения их основной функции полимеризуются в *М* в качестве регулятора клеточного гомеостаза. Пигментобразование является заключительным этап метаболической функции тироксина при наличии благоприятных для полимеризации условий. При исследовании физиологических и химических особенностей меланиновых пигментов было обнаружено, что полимерные молекулы *М* способны эффективно влиять на ключевые процессы клеточного метаболизма. Помимо своих обычных функций, *М* отводится роль универсальных протекторов при воздействии на клетку физико-химических факторов мутагенной и канцерогенной природы. Все эти удивительные качества меланинов весьма привлекательны и вызывают интерес к их использованию в качестве основных действующих субстанций фармацевтических препаратов [3, 12, 19]. Необходимо отметить, что *М* являются природными эффекторами и поэтому обладают высоким сродством к основным метаболическим системам клетки и при воздействии на определенные обменные процессы не затрагивают другие функциональные системы. Даже немногочисленные исследования показали особенный фармакологический эффект *М*, который необходимо принимать во внимание при разработке новых лекарственных препаратов. Было установлено, что препараты *М* в виде водных суспензий или суспензий в физиологическом растворе, при подкожном или внутримышечном введении, имеют исключительно локальное действие, и они являются более эффективными [9].

Защитный эффект *М* от ИИ убедительно доказан многочисленными экспериментальными работами. Коллектив авторов Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины исследовали меланин гриба *Cladosporium Chidosporioides* на процесс перекисного окисления в системе крови после ионизирующего облучения животных в малых дозах. В Чернобыльской зоне изучали регуляторные возможности *М* грибного происхождения, влияющего на свободнорадикальные процессы в организме. Показано, что длительное воздействие ИИ низкой интенсивности приводило к интенсификации свободнорадикальных процессов в системе крови и отмечено регулирующее влияние меланина на процессы перекисного окисления и синхронизация функционирования супероксиддисмутазы и каталазы в системе крови. Имеются данные, свидетельствующие о проявлении модуляторного эффекта *М* по отношению к ферментам репарации. Исследования по протекторной способности меланиносодержащих микроорганизмов выявило в них наличие практически всех основных механизмов репаративного восстановления ДНК, также показано повышение ДНК-полимеразной и ДНК-

лигазной активностей меланинсодержащих грибов под действием УФ-облучения [21]. Явление радиостимуляции грибов было обнаружено группой исследователей из Нью-Йоркского медицинского колледжа имени Альберта Эйнштейна (2007 г.). Они показали, что три грибка, содержащие пигмент меланин – *Cladosporiumphaerospermum*, *Wangielladermatitidis* и *Cryptococcusneo-formans* – увеличивали биомассу и накапливали ацетат быстрее в среде, где уровень радиации был в 500 раз выше нормального. В условиях радиационного воздействия на клетки *C. neoformans* в течение 20-40 минут, было отмечено изменение химических свойств *M* и возрастание скорости переноса электронов в 3-4 раза по сравнению с обычными клетками. Можно сказать, что грибки превращали энергию γ -облучения в химическую энергию, которая далее использовалась для их роста. Схожий эффект на способность *M* к переносу электронов наблюдался при воздействии неионизирующего излучения. Можно считать вполне объяснимым доминирование меланизированных организмов в некоторых экстремальных местообитаниях, например, в почвах, содержащих радионуклиды. Впрочем, в отсутствии радиации некоторые немеланизированные грибки (мутанты по пути синтеза меланина), растут быстрее меланизированных. Этот феномен объясняется, по видимому, тем, что молекулы *M* мешают прохождению питательных веществ через клеточную стенку гриба и, кроме того, росту препятствуют токсичные промежуточные соединения синтеза *M*. Это соответствует представлению о том, что многие грибы способны синтезировать меланин, но делают это не постоянно, а лишь под воздействием внешних стимулов или на разных стадиях развития [26].

Таким образом, исследования биохимических принципов фармакологического действия одного из природных клеточных пигментов *M* показывает возможность использования его фармакотерапевтического эффекта при лечении заболеваний различного генеза.

Радиозащитный эффект *M*, выделенного из грибка *Gliocephalotrichum* был отмечен исследователями в 2012 г и определен как радиопротектор, модулирующий иммунную систему и повышающий выживаемость, предотвращая окислительный стресс [8].

Было выявлено, что наилучшие эффекты достигаются при использовании *M* в растворенном виде. Причем оптимальным является растворение его в дистиллированной воде из расчета 12,5 мг на 100 мл, с использованием этой воды в качестве питьевой. Именно в данной форме *M* способен оказывать наиболее адекватное радиорезистентное – лечебное действие на фоне уже облученных животных. ИИ в дозах 6,5; 7,0 и 7,5 Гр вызывало развитие костномозговой формы *острой лучевой болезни* (ОЛБ), после которой наблюдалась максимальная гибель мышей. Выживаемость нелеченых животных при наблюдении в течение 30 суток после облучения составила 20%. Лечебное применение *M* с питьевой водой позволило увеличить выживаемость до 40%. В период наибольшего угнетения кроветворения, лечение *M* смягчало вызванные облучением изменения, способствуя его сохранению на более высоком уровне, ускоряя восстановление показателей. На моделях костномозговой формы ОЛБ показано, что применение *M* повышает выживаемость, уменьшает негативное влияние облучения на динамику массы, показатели кроветворения и двигательную активность [7]. Показатель выживаемости является интегральной оценкой влияния *M* на течение ОЛБ. Лечебное действие *M* проявилось в повышении выживаемости до 100%. Эффект достигался при курсовом лечебном приеме внутрь с питьевой водой, из расчета 12,5 мг/100 мл. Лечебная эффективность была клинически зарегистрирована на уровне поддержания массы тела, ориентировочно-двигательной активности и некоторых показателях кроветворения [4].

Исходя из разнообразия физиологических функций *M* в организме, а также с учетом различных видов патологии человека, развивающейся при нарушении пигментного обмена, фармакологи в течение нескольких десятилетий разрабатывают способы получения и медицинского применения экзогенных *M*, в первую очередь микробного и растительного происхождения. На этом пути были получены важные результаты. В частности, установлено радиопротекторное действие *M* при его парентеральном и внутрижелудочном однократном и многократном введении перед облучением [1, 8]. Отмечено уменьшение мутагенного действия циклофосфамида препаратом *M* из гречихи [4, 17].

Меланиновые пигменты находят все более широкое применение в косметологии и пищевой промышленности. Достаточно отметить, что они являются составной частью шоколада, гречки, черного хлеба, черных грибов, напитков типа кока-кола и др. Важно отметить определенный парадокс, поскольку они с одной стороны обладают высокой физиологической и фармакологической активностью, а с другой – не токсичны. Одним из объяснений представляется предположение о существовании в организме некоего «депо» связанных *M*, высвобождающихся при определенных физиологических ситуациях.

Меланины естественного микробного, растительного и животного происхождения, нерастворимые в воде, постоянно поступают в организм человека с различными продуктами питания. Многовековой опыт человечества показывает, что такого рода вещества безопасны в качестве пищевых продуктов. Наиболее логичным предположением о причине безопасности физиологически активных веществ естественного происхождения при энтеральном использовании является существование в тканях отложений – «депо», где они находятся в связанном состоянии в виде неактивных меланопротеинов и именно в этой ситуации *M* не являются токсичными [22].

Внимание привлекает водорастворимый *M* из лузги гречихи. Разработчики этого *M*, имеющего статус биологически активной добавки к пище, приписывают ему все положительные свойства, известные для данной группы соединений. Хорошая растворимость позволяет использовать это вещество с питьевой водой.

Необходимо отметить изобретение, которое может быть использовано для повышения репродуктивной активности особей мужского пола. Разработанный способ включает курсовое употребление аутобредных мышей-самцов в качестве питьевой воды *M*, растворенного в дистиллированной воде из расчета 12,5-50 мг на 100 мл. Было выявлено, что именно в данной форме *M* способен оказывать адекватное стимулирующее действие на репродуктивную активность интактных мышей-самцов и мышей со сниженной способностью к оплодотворению после облучения. Констатируется увеличение числа беременностей у интактных мышей с 80 до 86%, у облученных – с 87 до 97%. Иммуногистохимическое исследование с моноклональным антителом *Ki – 67*, клон *B56* при последующем подсчете клеток сперматогенного эпителия определило, что после пятых суток содержания мышей на питьевой воде с *M* наблюдалось достоверное повышение пролиферативной активности, при этом стимулирующий эффект увеличивается через 10 и затем – 15 суток. Анализ совокупности полученных результатов позволил сделать вывод о том, что при приеме внутрь *M* стимулирует репродуктивную активность [9, 10].

Возможность достижения позитивного эффекта с помощью этих веществ при лучевой патологии подтверждается данными об уменьшении мутагенного действия цитостатика – циклофосфида водорастворимым *M*, полученным из лузги гречихи [4, 17]. Позитивные результаты получены и при внутрижелудочном [1] введении нативных меланинов. В частности, установлено, что многократное введение мышам суспензии черных грибов перед облучением повышало их радиорезистентность. Вполне вероятно, что для достижения быстрого формирования повышенной радиорезистентности, оптимальным может быть внутривенное введение и применение водорастворимых форм в виде наномеланинов. Такие попытки уже предпринимаются [24]. Для формирования повышенного уровня радиорезистентности на длительный период, по-видимому, наиболее целесообразно курсовое введение, создание некоего «депо» из нативных меланопротеинов. Оптимизация условий лечебно-профилактического применения меланинов требует дальнейших фармакологических исследований.

Следует разграничить фармакологические подходы в исследовании биомедицинских свойств натуральных *M*, входящих в состав пищевых продуктов, и выделенных из них щадящими физико-химическими методами, а с другой стороны – *M* с измененными в результате воздействия агрессивных веществ физико-химическими свойствами и структурными вариациями. Водорастворимые *M*, предназначенные как для энтерального, так и для парентерального введения, нельзя рассматривать как биологически активные добавки к пище. Напротив, к ним должны быть применены требования по стандартизации, доклиническому и клиническому изучению, регламентированные для новых фармакологических веществ.

Литература

1. Влияние растительного меланинового пигмента на кластогенные эффекты химических мутагенов у мышей / Алексеева Т.Н., Орещенко А.В., Куликова А.В. [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2001. №6. С. 51–61.
2. Аль Меселмани М.А. Энергетический обмен в семенниках // Военная медицина. 2013. №4. С. 94–101.
3. Алиева Д.О., Иванов Д.В., Морозов В.Н., Савин Е.И., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Сравнительный анализ модулирующих эффектов при воздействии на организм ЭМИ КВЧ в сочетании с введением стволовых клеток и фитомеланина // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №1. С. 194–197.
4. Уменьшение мутагенного действия циклофосфида препаратом меланина из гречихи / Барабой В.А., Дурнев А.Д., Орещенко А.В. [и др.] // The Ukrainian Biochemical Journal. 2004. Т 76, №5. С. 148–150.
5. Борщевская М.И., Васильева С.М. Развитие представлений о биохимии и фармакологии меланиновых пигментов // Вопросы медицинской химии. 1999. Т.45, № 1. С. 13–24.
6. Бушманов А.Ю., Иванов А.А., Андрианова И.Е., Ставракова Н.М., Булынина Т.М., Дорожкина О.В. Противолучевые свойства меланина // Саратовский медицинский журнал. 2014. Т.10, №4. С. 828–832.
7. Фармакологические свойства эномеланиновых пигментов. Жеребин Ю.М., Бондаренко Н.А., Макан С.Ю. [и др.] // Доклады АН УССР. 1984. №3. серия 5. С. 64–67.
8. 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. 2006. № 5. С. 5–11.

9. Иванов А.А., Воронцова З.А., Булынина Т.М., Аванесова В.А., Утина Д.М., Одинцов А.В., Бушманов А.Ю., Самойлов А.С., Ушаков И.Б., Назаров В.Б. Способ повышения репродуктивной активности мышей самцов в эксперименте. RU 2 587 778 С. 2015
10. Измestьева О.С., Дубовик Б.В., Жаворонков Л.П. Экспериментальная оценка радиозащитного действия меланина на соматическое развитие при облучении в антенатальном периоде онтогенеза // Радиационная биология. Радиоэкология. 2007. Т.47, №6. С. 684–689.
11. Измestьева О.С., Дубовик Б.В., Жаворонков Л.П. Экспериментальная оценка нейроэмбриопрокторных свойств меланина при облучении в антенатальном периоде развития // Радиационная биология. Радиоэкология. 2007. Т.47, №6. С. 690–695.
12. Исаева Н.М., Купеев В.Г., Савин Е.И., Субботина Т.И., Яшин А.А. Применение корреляционно-регрессивного анализа для исследования активности свободно-радикальных процессов под воздействием электромагнитного излучения, введения фитомеланина и стволовых клеток // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №4. С. 48–50.
13. Конопля Е.Ф., Федосенко О.Л. Отдаленные эффекты внешнего облучения репродуктивной системы половозрелых крыс-самцов // Проблемы здоровья и экологии. 2008. № 18. С. 117–119.
14. Влияние меланина на мутагенное действие хронического облучения и адаптивный ответ у мышей / Мосcэ И.Б., Кострова Л.Н., Дубовик Б.В. [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. Т.39, №2-3. С. 325–333.
15. Огарков Б.Н., Самусенок Л.В. Способ получения пигмента-красителя из растительного сырья. Патент RU2215761 C09861, 2003.
16. Плотникова С. И., Мосcэ И.Б. Влияние меланина на мутационный процесс, индуцированный ионизирующей радиацией в половых клетках животных В кн.: Тез. докл. 4 Всесоюзный симпозиум по фенольным соединениям. Ташкент, 1982. С. 37–38.
17. Попов Е.Г., Конопля Е.Ф., Бансцкин Н.В. Роль исходного состояния ткани коры надпочечников в результате действия внешнего облучения на её структуру-функциональное состояние и андроген рецепторное взаимодействие // Радиационная биология. Радиоэкология. 2005. Т. 45, № 1. С. 46–50.
18. Котенко К.В., Андрианова И.Е., Ворожцова С.В., Иванов А.А., Северюхин Ю.С., Дорожкина О.В., Абросимова А.Н., Бушманов А.Ю., Ставракова Н.М., Булынина Т.М. Способ профилактики и лечения острой лучевой болезни в эксперименте. RU 2551619, 2012.
19. Хадарцев А.А., Купеев В.Г., Олейникова М.М., Борисова О.Н., Наумова Э.М. Коронатера в сочетании с лазерофорезом фитомеланина при стенокардии напряжения // Вестник новых медицинских технологий. 2012. №1. С. 92–95.
20. Dadachova E., Bryan R.A., Huang X., Moadel T., Schweitzer A.D., Aisen P., Nosanchuk J.D., Casadevall A. Ionizing radiation changes the electronic properties of melanin and enhances the growth of melanized fungi // PLoS ONE. 2007. №2. P. 457. DOI:10.1371/journal.pone.0000457.PMID 17520016.
21. Dadachova E., Casadevall A. Oral administration of melanin for protection against radiation PCT // Int. Appl. 2012. WO 2012129047 A1 20120927.
22. Testicular function in eight patients with seminoma after unilateral orchidectomy and radiotherapy / Freund I. [et. al] // International Journal Of Andrology. 2008. Vol. 10, № 2. P. 447–455.
23. Differential expression of Prx I and II in mouse testis and their upregulation by radiation / Ji-Sun Parkb [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communications. 2002. Vol. 296, №2. P. 337–342.
24. Gonadal protection from radiation by GnRH antagonist or recombinant human FSH: a controlled trial in a male nonhuman primate (*Macaca fascicularis*) / Kamischke A. [et al.] // J. Endocrinology. 2003. Vol. 179, № 2. P. 183–194.
25. Melanin, a promising radioprotector: Mechanisms of actions in a mice model / Kunwar A., Adhichary B., Jayakumar S. [et al.] // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2012. V. 264, №2. P. 202–211.
26. Melanin-covered nanoparticles for protection of bone marrow during radiation therapy of cancer / Schweitzer A.D., Revskaya E., Chu P. [et al.] // Int. J. Radiat. oncol. Biol. phys. 2010. V.78, №5. P. 1494–1502.

References

1. Alekseeva TN, Oreshchenko AV, Kulikova AV, et al. Vliyanie rastitel'nogo melaninovogo pigmenta na klastogennyye efekty khimicheskikh mutagenov u myshey [Effect of vegetable melanin pigment in the clastogenic effects of chemical mutagens in mice]. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2001;6:51-61. Russian.
2. Al' Meselmani MA. Energeticheskiy obmen v semennikakh [Energy metabolism in the testes]. Voennaya meditsina. 2013;4:94-101. Russian.
3. Alieva DO, Ivanov DV, Morozov VN, Savin EI, Subbotina TI, Khadartsev AA, Yashin AA. Sravnitel'nyy analiz moduliruyushchikh effektov pri vozdeystvii na organizm EMI KVCh v sochetanii s vvedeniem stvolovykh kletok i fitomelanina [Comparative analysis of the effects of modulating the body when exposed to

EMR EHF in conjunction with the administration of stem cells and fitomelanina]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;1:194-7. Russian.

4. Baraboy VA, Durnev AD, Oreshchenko AV, et al. Umen'shenie mutagennogo deystviya tsiklofosfamidnogo preparata melanina iz grechikhi [Reduction of the mutagenic effect of cyclophosphamide preparation of melanin from buckwheat]. The Ukrainian Biochemical Journal. 2004;76(5):148-50. Russian.

5. Borshchevskaya MI, Vasil'eva SM. Razvitie predstavleniy o biokhimi i farmakologii melaninovykh pigmentov [The development of ideas about the biochemistry and pharmacology of melanin pigments]. Voprosy meditsinskoy khimii. 1999;45(1):13-24. Russian.

6. Bushmanov AY, Ivanov AA, Andrianova IE, Stavrakova NM, Bulynina TM, Dorozhkina OV. Protivoluchevye svoystva melanina [Radioprotective properties of melanin]. Saratovskiy meditsinskiy zhurnal. 2014;10(4):828-32. Russian.

7. Zherebin YM, Bondarenko NA, Makan SY, et al. Farmakologicheskie svoystva enomelaninovykh pigmentov [The pharmacological properties of this pigment melanin]. Doklady AN USSR. 1984;3:64-7. Russian.

8. Ivanov AA, Andrianova IE, Bulynina TM, Dorozhkina OV, Mal'tsev VN, Stavrakova NM, Shal'nova GA, Bushmanov AY. Farmakologicheskie efekty melanina u obluchennykh myshey [Pharmacological effects of melatonin in irradiated mice]. Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'. 2006;5:5-11. Russian.

9. Ivanov AA, Vorontsova ZA, Bulynina TM, Avanesova VA, Utina DM, Odintsov AV, Bushmanov AY, Samoylov AS, Ushakov IB, Nazarov VB. Sposob povysheniya reproduktivnoy aktivnosti myshey samtsov v eksperimente [A method of increasing reproductive activity in male mice in the experiment.]. RU 2 587 778 C. 2015 Russian.

10. Izmet'eva OS, Dubovik BV, Zhavoronkov LP. Eksperimental'naya otsenka radiozashchitnogo deystviya melanina na somaticheskoe razvitie pri obluchenii v antenatal'nom periode ontogeneza [Experimental Evaluation of radioprotective effect of melanin on somatic development when irradiated in the antenatal period of ontogenesis]. Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 2007;47(6):684-9. Russian.

11. Izmet'eva OS, Dubovik BV, Zhavoronkov LP. Eksperimental'naya otsenka neyroembrioprotektonnykh svoystv melanina pri obluchenii v antenatal'nom periode razvitiya [Experimental evaluation of the properties of melanin neyroembrioprotektonnykh when irradiated in the antenatal period of development]. Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 2007;47(6):690-5. Russian.

12. Isaeva NM, Kupeev VG, Savin EI, Subbotina TI, Yashin AA. Primenenie korrelyatsionno-regressivnogo analiza dlya issledovaniya aktivnosti svobodno-radikal'nykh protsessov pod vozdeystviem elektromagnitnogo izlucheniya, vvedeniya fitomelanina i stvolovykh kletok [The use of correlation and regression analysis to study the activity of free-radical processes under the influence of electromagnetic radiation, and the introduction of stem cells fitomelanina]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;4:48-50. Russian.

13. Konoplya EF, Fedosenko OL. Otdalennyye efekty vneshnego oblucheniya reproduktivnoy sistemy polovozrelykh krysov [Long-term effects of external exposure of the reproductive system of mature male rats]. Problemy zdorov'ya i ekologii. 2008;18:117-9. Russian.

14. Mosse IB, Kostrova LN, Dubovik BV, et al. Vliyanie melanina na mutagennoe deystvie khronicheskogo oblucheniya i adaptivnyy otvet u myshey [Influence of melanin on the mutagenic effects of chronic exposure and adaptive response in mice]. Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 1999;39(2-3):325-33. Russian.

15. Ogarkov BN, Samusenok LV. Sposob polucheniya pigmenta-krasitelya iz rastitel'nogo syr'ya [A method for producing a dye-pigment from plants]. Patent RU2215761 S09861. 2003. Russian.

16. Plotnikova SI, Mosse IB. Vliyanie melanina na mutatsionnyy protsess, indutsirovanny ioniziruyushchey radiatsiey v polovykh kletkakh zhivotnykh [Influence of melanin on the mutation process induced by ionizing radiation in the sex cells of animals] V kn.: Tez. dokl. 4 Vsesoyuznyy simpozium po fenol'nym soedineniyam. Tashkent, 1982. Russian.

17. Popov EG, Konoplya EF, Banstskin NV. Rol' iskhodnogo sostoyaniya tkani kory nadpochechnikov v rezul'tate deystviya vneshnego oblucheniya na ee strukturu-funktsional'noe sostoyanie i androgen retseptornoe vzaimodeystvie [The role of the initial state of the tissue of the adrenal cortex as a result of external exposure on its structure and functional state and androgen receptor interaction]. Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 2005;45(1):46-50. Russian.

18. Kotenko KV, Andrianova IE, Vorozhtsova SV, Ivanov AA, Severyukhin YS, Dorozhkina OV, Abrosimova AN, Bushmanov AY, Stavrakova NM, Bulynina TM. Sposob profilaktiki i lecheniya ostroy luchevoy bolezni v eksperimente [A method of prevention and treatment of acute radiation syndrome in the experiment.]. RU 2551619. 2012. Russian.

19. Khadartsev AA, Kupeev VG, Oleynikova MM, Borisova ON, Naumova EM. Koronatero v sochetanii s lazeroforezom fitomelanina pri stenokardii napryazheniya [Koronatero combined with laser phoresis fitomelanina with angina]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2012;1:92-5. Russian.

20. Dadachova E, Bryan RA, Huang X, Moadel T, Schweitzer AD, Aisen P, Nosanchuk JD, Casadevall A. Ionizing radiation changes the electronic properties of melanin and enhances the growth of melanized fungi. PLoS ONE. 2007;2:457. DOI:10.1371/journal.pone.0000457.PMID 17520016.

21. Dadachova E, Casadevall A. Oral administration of melanin for protection against radiation PCT. Int. Appl. 2012. WO 2012129047 A1 20120927.

22. Freund I, et. Al. Testicular function in eight patients with seminoma after unilateral orchidectomy and radiotherapy. International Journal Of Andrology. 2008;10(2):447-55.

23. Ji-Sun Parkb, et al. Differential expression of Prx I and II in mouse testis and their upregulation by radiation. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2002;296(2):337-42.

24. Kamischke A, et al. Gonadal protection from radiation by GnRH antagonist or recombinant human FSH: a controlled trial in a male nonhuman primate (*Macaca fascicularis*). J. Endocrinology. 2003;179(2):183-94.

25. Kunwar A, Adhichary V, Jayakumar S, et al. Melanin, a promising radioprotector: Mechanisms of actions in a mice model. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2012;264(2):202-11.

26. Schweitzer AD, Revskaya E, Chu P, et al. Melanin-covered nanoparticles for protection of bone marrow during radiation therapy of cancer. Int. J. Radiat. oncol. Biol. phys. 2010;78(5):1494-502.

Библиографическая ссылка:

Воронцова З.А., Иванов А.А., Никитюк Д.Б., Аванесова В.А. некоторые морфоклинические доказательства радиопротективного характера меланинов (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 8-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-2.pdf> (дата обращения: 12.10.2016). DOI: 10.12737/22219.