

УДК 573.6-615.03

<https://doi.org/10.22328/2413-5747-2023-9-2-18-31>

МОРСКИЕ ГИДРОБИОНТЫ – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИСТОЧНИК СРЕДСТВ ПРОФИЛАКТИКИ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ НАРУШЕНИЙ

^{1,2}С.Ф. Половов*, ¹Л.А. Иванушко, ¹Т.П. Смолина¹Дальневосточный филиал Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины, г. Владивосток, Россия²Дальневосточный федеральный университет (ДФУ), Школа медицины, Департамент клинической медицины, г. Владивосток, Россия

ВВЕДЕНИЕ: В современных условиях обстановки нестабильного мира возрастает угроза возникновения техногенных аварий на объектах ядерной энергетики, что требует активного поиска радиопротекторов, соответствующих требованиям безопасности, эффективности и надежности их применения при воздействии на организм ионизирующего излучения. Внимание исследователей этого направления на протяжении последних десятилетий привлекают биологически активные вещества (БАВ) из морских гидробионтов, представителями которых являются тритерпеновые гликозиды (голотурия) и сульфатированные полисахариды (фукоиданы бурых морских водорослей).

ЦЕЛЬ: Изучение и обобщение отечественного и мирового опыта, накопленного в результате проводимых исследований в России и за рубежом; поиск путей предотвращения, минимизации негативных пострадиационных эффектов и коррекции этих нарушений с помощью биологически активных соединений, полученных из морских гидробионтов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Используются материалы отечественных и зарубежных авторов, охватывающие исторический период от начала создания атомного оружия до новейшей истории, характеризующейся угрозой применения «грязных бомб», террористических атак на мирные объекты атомной энергетики (АЭС). Поиск проводился по международным и российским базам данных (PubMed, eLIBRARY.RU), а также выборке статей по поисковому запросу (см. ключевые слова).

РЕЗУЛЬТАТЫ: Установлено, что полисахариды и полифенольные соединения занимают ведущее место во многих публикациях ввиду их низкой токсичности сравнительно с другими природными или коммерческими радиозащитными агентами. Дана оценка связи ключевых радиопротекторных свойств (антиоксидантное, антирадикальное, противовоспалительное, антистрессорное) с радиозащитной активностью БАВ. Охарактеризованы механизмы действия различных радиопротекторов.

ОБСУЖДЕНИЕ: До настоящего времени сохраняет актуальность проблема практической фармакологии – создание эффективных препаратов противорадиационной защиты человека. В кризисных (аварийных) условиях применение радиопротекции и поддержка гемопозитической функции организма являются важнейшим фактором в исходе борьбы организма за выживание. Однако кроме аварийных ситуаций в последнее время в научной среде часто упоминается новое предназначение радиозащитных средств как средств профилактики поражений, вызываемых низкодозовым и хроническим облучением. Результаты научных экспериментов во всем мире свидетельствуют о едином мнении российских и зарубежных ученых относительно позитивного радиопротекторного действия разных групп БАВ из морских гидробионтов (тритерпеновые гликозиды, сульфатированные полисахариды, хитозан и др.). Вместе с тем обсуждаются разнонаправленные научные подходы к оценке воздействия на организм хронического и малодозового облучения («радиационного гормезиса» и «беспороговой концепции радиационного эффекта»). Предложенные для дискуссии научные взгляды на единую проблему предполагают актуальность дальнейшего научного поиска путей преодоления негативного влияния эффектов радиоиндуцированного повреждения биологического организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Морские гидробионты могут рассматриваться как высокоперспективный источник биологически активных веществ для создания фармацевтических препаратов. Разнообразный спектр их биологической активности обуславливает интерес к ним ученых во всем мире. Пристальное внимание отечественных ученых к данной теме обусловлено рядом причин: выгодное географическое расположение (непосредственное прилегание акватории Тихого океана к границам Дальнего Востока и Приморского края), экономичность добычи сырья и производства биологической субстанции, быстрая естественная воспроизводимость ресурсной базы, а также превосходство биологических свойств получаемого материала над зарубежными аналогами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: морская медицина, ионизирующее излучение, хроническое малодозовое облучение, радиопротекторы, гидробионты, биологически активные вещества (БАВ), тритерпеновые гликозиды, сульфатированные полисахариды, фукоиданы, хитозан

© Авторы, 2023. Издатель ООО Балтийский медицинский образовательный центр. Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией ССВУ-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

*Для корреспонденции: Половов Сергей Федорович, e-mail: polovovsf@mail.ru

*For correspondens: Sergey F. Polovov, e-mail: polovovsf@mail.ru

Для цитирования: Половов С.Ф., Иванушко Л.А., Смолина Т.П. Морские гидробионты – перспективный источник средств профилактики радиационно-индуцированных нарушений // *Морская медицина*. 2023. Т. 9, № 2. С. 18-31, doi: <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2023-9-2-18-31> EDN: <https://elibrary.ru/DLIJGU>

For citation: Polovov S.F., Ivanushko L.A., Smolina T.P. Marine hydrobionts are a perspective source of means for the prevention of radiation-induced disturbances // *Marine Medicine*. 2023. Vol. 9, № 2. P. 18-31, doi: <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2023-9-2-18-31> EDN: <https://elibrary.ru/DLIJGU>

MARINE HYDROBIONTS – PROMISING MEANS OF PREVENTING RADIATION-INDUCED DAMAGE

^{1,2}*Sergey F. Polovov* *, ¹*Lyudmila A. Ivanushko*, ¹*Tatyana P. Smolina*

¹Far Eastern State Research and Testing Institute of Military Medicine, Vladivostok, Russia

²Far Eastern Federal University (FEFU), School of Medicine, Department of Clinical Medicine, Vladivostok, Russia

INTRODUCTION: Today unstable world environment increases the threat of technogenic accidents at nuclear power facilities that requires an active search for radioprotectors that meet safety requirements, efficiency and reliability of their operation when exposed to the body of ionizing radiation. Over the past decades scientists of this area have turned their attention to biologically active substances (BAS) from marine hydrobionts, representatives of which are triterpene glycosides (holothuria) and sulfated polysaccharides (brown seaweed fucoidan).

OBJECTIVE: Study and synthesis of domestic and international experience, resulting from ongoing research in Russia and abroad; search for ways to prevent, minimize negative postradiation effects and correct these damages using biologically active compounds, derived from marine hydrobionts.

MATERIALS AND METHODS: The study used materials of domestic and foreign authors, covering the historical period from building an atomic weapon to modern times, characterized by the threat of using “dirty bombs”, terrorist attacks on peaceful nuclear power facilities (NPF). Search terms include international and Russian database (PubMed, eLIBRARY.RU) and also search queries (see keywords).

RESULTS: It was found that polysaccharides and polyphenolic compounds occupy a leading place in many publications due to their low toxicity compared to other natural and commercial radioprotective agents. The study assesses the relationship between key radioprotective properties (antioxidant, antiradical, anti-inflammatory, anti-stress) and BAS radioprotective activity. It outlines action mechanisms of different radioprotectors.

DISCUSSION: To date, the issue of practical pharmacology remains relevant – creating effective drugs of radiation protection. In crisis (emergency) conditions radioprotection use and support of body hematopoietic function are the crucial factor in the outcome of the body struggling for survival. However, in addition to emergency a new purpose of radioprotectors has been often mentioned in the scientific community in recent times – as means of lesion prevention, caused by low-dose and chronic exposure. The results of scientific experiments around the world demonstrates the consensus view within Russian and foreign scientists regarding a positive radioprotective effect of different BAS groups from marine hydrobionts (triterpene glycosides, sulfated polysaccharides, chitosan, etc.). However, there is a discussion of divergent scientific approaches to assessing the impact of chronic and low-dose exposure (“radiation hormesis” and “non-threshold concept of radiation effect”) on the body. The views on a single problem, proposed for discussion, suggest the relevance of further scientific research for ways to overcome the negative impact of radiation-induced damage effects to biological organisms.

CONCLUSION: Marine hydrobionts can be considered as a highly promising source of biologically active substances for creating pharmaceutical drugs. Diverse spectrum of their biological activity causes scientific interest around the world. Domestic scientists pay close attention to the subject due to several reasons: favorable geographical location (the Pacific Ocean, contiguous to the borders of the Far East and Primorsky Krai), cost-effectiveness of raw material extraction and biological substance production, fast natural reproducibility of the resource base as well as advantages of biological properties in the resulting material over foreign analogues.

KEYWORDS: marine medicine, ionizing radiation, chronic low-dose exposure, radioprotectors, hydrobionts, biologically active substances (BAS), triterpene glycosides, sulfated polysaccharides, fucoidans, chitosan

Введение. Историческая актуальность. Прогресс в области атомной энергетики, стимулирующий развитие промышленных отраслей, медицины, позволяет успешно решать проблему восполнения энергетических ресур-

сов. Однако вместе с этим сохраняется вероятность возникновения аварийных ситуаций при технической эксплуатации объектов атомной энергетики и ядерных силовых установок, особенно в условиях нестабильного мира.

За время применения радиоактивных веществ в различных сферах деятельности накоплен опыт ликвидации последствий аварий, связанных с нарушением технологии и правил обращения с источниками излучений. Различают крупномасштабные радиационные аварии и малые инциденты. Особенности воздействия малодозового облучения на организм определяют трудности и специфичность оказания помощи в случаях малых инцидентов [1].

Помимо общеизвестной аварии в Чернобыле ярким примером радиационного заражения акватории и прибрежной территории может служить авария на атомной электростанции в Фукусиме (Япония), где сейсмическая обстановка является прямой угрозой распространения радиоактивного заражения, в том числе на прилегающую акваторию. Эта угроза для биологических объектов сохранится по расчетам ученых около 40 лет. Материальные затраты на реализацию мероприятий «санации» могут составить свыше 20 триллионов иен [2].

При сравнении этих двух крупнейших аварий (Чернобыльской АЭС и АЭС «Фукусима-1») специалистами отмечено сходство значений как доз гамма-излучения в окружающей среде, так и эффективных доз внешнего облучения сопоставимых групп населения, нормированных на одинаковую поверхностную активность радионуклидов [3].

Следует также упомянуть две аварийные ситуации, следствием которых стало облучение населения Уральского региона. Обе аварии произошли в одном регионе, с интервалом в 6 лет. Первая явилась следствием сброса радиоактивных отходов в реку Течу (1949–1956 гг.), вторая – результатом выброса в атмосферу радиоактивных отходов производственного объединения «Маяк» (1957). В результате жители прибрежных сел реки Течи получили значительные дозы радиации, а медицинские последствия у них регистрировались как в ранние, так и в отдаленные сроки после облучения [4].

В апреле 1986 г., за семь лет до трагедии в Чернобыле, произошла авария на американской атомной электростанции «Три-Майл-Айленд», в которой чудом удалось избежать непоправимых для человечества последствий. По результатам расследования аварии специалистами были сделаны выводы: изначальной причиной случившегося стал отказ оборудования, однако серьезные последствия произошли из-

за неподготовленности персонала к действиям в нештатной ситуации. Инцидент – крупнейший в истории США, затраты на ликвидацию последствий аварии составили около миллиарда долларов [5, 6].

В зонах ответственности флотов ВМФ России имеется значительное количество радиационных объектов, представляющих потенциальную аварийную опасность, способных вызвать превышение нормированного облучения на прилегающих территориях. Угрозу окружающей среде могут представлять нештатные ситуации, возникающие вследствие обращения с отработанным ядерным топливом. Анализ радиационной обстановки, проведенный на отдельных флотах, свидетельствует о ее неустойчивости как по природным, так и по техногенным факторам риска. Это обусловлено как штатным обслуживанием большого количества радиационно опасных объектов, так и утилизацией атомных субмарин, захоронением радиоактивных отходов. В целях минимизации рисков на флотах проводится радиационно-техническая паспортизация территорий и объектов, представляющих радиационную опасность [7].

Вероятность возникновения аварий на объектах, работающих с источниками радиоактивного излучения, следствием чего является поражение радионуклидами рабочего персонала и населения в зоне аварии, диктует необходимость создания специальных препаратов для эффективной защиты – радиопротекторов. Последние должны отвечать ряду требований, которые позволили бы использовать их как в мирных, так и военных целях. Эта необходимость дала старт систематическим всесторонним исследованиям в области радиационной фармакологии. Результаты экспериментов на животных позволили обнаружить вещества, оказывающие высокую противолучевую эффективность [8–10].

Цель. Сбор и анализ информации о биологически активных веществах (БАВ) из морских гидробионтов, которые в будущем могут быть использованы в терапии радиационно-индуцированных повреждений, учитывая их эффективность и минимальную токсичность сравнительно с большинством препаратов, применяемых в настоящее время.

Материалы и методы. Изучены материалы отечественных и зарубежных авторов из ли-

тературных источников, отнесенные к вопросам пострадиационных нарушений иммунной системы, клеточного состава крови и костного мозга; работы по исследованию свойств веществ, обладающих протективным и восстанавливающим действием на объекты наибольшего поражения (клетки органов-мишеней) при воздействии ионизирующего излучения на биологический организм. Использованный ресурс: PubMed, eLIBRARY.RU, выборка статей по поисковому запросу (ключевые слова).

Результаты. В зависимости от источника ионизирующее излучение может быть классифицировано как исходящее из природных источников (естественные радиоактивные материалы, а также солнечное и космическое излучение) или синтетических, включая рентгеновские трубки, ядерные реакторы, ускорители частиц и ядерное оружие.

Радиозащитная эффективность веществ связана с их биофункциональными свойствами, такими как антиоксидантная, антирадикальная, противовоспалительная и антистрессовая активность. Такие свойства, как удаление радикалов, перекисное окисление липидов, апоптоз, повреждение ДНК, уровни глутатиона (гормона-антиоксиданта) и ферментов, таких как каталаза и глутатионпероксидаза, могут предоставлять полезную информацию о радиозащитной активности веществ. Тем не менее, наилучшей стратегией для оценки радиозащитного действия фармакологических средств может быть определение их роли в восстановлении и регенерации эпителия желудочно-кишечного тракта, а также гемопоэтических клеток-предшественников в костном мозге, наиболее радиочувствительном органе, необходимым для поддержания жизни [11, 12].

Радиозащитные препараты разрабатываются на протяжении десятилетий [13]. Некоторые из них нашли применение в клинике [14, 15], но вызывают серьезные побочные эффекты. Другие радиопротекторы также оказывали радиозащитное действие на клетки, мембраны, биомолекулы (ДНК и белки *in vitro*), продемонстрировали многообещающие результаты в лабораторных тестах.

Анализ научных данных в области изучения патогенных эффектов малых доз радиации показывает актуальность дальнейших углубленных медико-экологических исследований в области воздействия низкодозового ионизи-

рующего излучения. В настоящее время один из векторов изучения направлен на разработку радиозащитных агентов, полученных из природных источников, которые оказывают минимальные побочные эффекты на нормальные клетки [16]. Так, например, из растений выделены полисахариды с радиозащитным и иммуностимулирующим действием на иммунные клетки [17, 18].

Известно, что многие соединения природного происхождения обладают способностью стимулировать уровень радиорезистентности организма, активировать репаративные процессы поврежденных систем, мобилизовать противолучевые и общебиологические защитные ресурсы организма [6].

Так, с 1986 по 2019 год было идентифицировано 40 экстрактов и 34 природных соединения, обладающих радиозащитной активностью против УФ-, гамма- и рентгеновских лучей. Эти экстракты и соединения подразделяются на полисахариды, флоротаннины, каротиноиды и микоспориноподобные аминокислоты. Было обнаружено, что макроводоросли и микроводоросли являются доминирующими источниками полисахаридов, флоротаннинов и каротиноидов. Микоспориноподобные аминокислоты в основном были обнаружены в водорослях, губках, морских огурцах и кораллах, которые проявляли значительную способность поглощать УФ-излучение. Эти соединения продемонстрировали ряд радиозащитных механизмов, преимущественно удаление свободных радикалов, ингибирование апоптоза, поглощение УФ-излучения и пути восстановления повреждений ДНК [7, 19, 20].

Гидробионты – объект научного поиска новых радиопротекторов. В последнее время наблюдается повышенный научный интерес к веществам, полученным из морских организмов, так как специфические особенности морской среды обитания приводят к их огромному разнообразию, проявлениям адаптивности, выживаемости. Внимание ученых разных стран морские гидробионты привлекают как источник биологически активных веществ (БАВ) с широким спектром действия на организм человека, а главное – радиопротекторным и иммуномодулирующим [21].

Голотурии (морские огурцы), принадлежащие к классу *Holothuroidea*, являются иглокожими, практически повсеместно встречаются

во всех районах мирового океана. В них содержатся особые химические вещества – тритерпеновые гликозиды (ТГ), которые являются характерными метаболитами этих животных и обуславливают их биологическое действие. С древних времен голотурии и препараты на их основе применяют в качестве лекарств в традиционной восточной медицине, причем их лечебные свойства определенно связывают с ТГ [22]. Усилия химиков, биохимиков, фармакологов сосредоточены в основном на исследовании иммуномодулирующих и противоопухолевых свойств гликозидов как наиболее привлекательных и перспективных для использования их в качестве лекарственных средств¹ [23–25, 26].

Одним из первых гликозидов, оказавшим влияние на функции клеток иммунной системы, был голотурин, являющийся смесью тритерпеновых гликозидов из тропической голотурии *Actinopyga agassizi*. В низких концентрациях он вызывал стимулирование миграции лейкоцитов, усиление реакций фагоцитоза бактерий *Staphylococcus aureus* нейтрофилами человека, а также активирование гемопоэза в костном мозге лягушки [27, 28]. Гликозиды из кукумари японской *Cucumaria japonica* значительно усиливали иммунный ответ у животных в отношении бактериальных инфекций, вызванных различными патогенными микроорганизмами. Было установлено, что смесь кукумариозидов проявляет антибактериальное действие по отношению к бактериям *Escherichia*, *Proteus*, *Salmonella* и *Neisseria*, вызывая повышение фагоцитарной и переваривающей активности макрофагов. Однократное введение кукумариозидов предотвращало гибель мышей при их экспериментальном инфицировании летальными дозами бактерий *Escherichia coli* и *Proteus mirabilis* [29].

Из всех гликозидов кукумари японской самым эффективным оказался кукумариозид А2-2. Авторы полагают, что стимулирующее влияние кукумариозидов на резистентность животных к инфекциям опосредовано механизмами активации фагоцитарной системы макрофагов [30–32]. Очевидно, что тритерпе-

новые гликозиды из голотурий проявляют иммуномодулирующие свойства и стимулируют иммунный ответ, воздействуя на клетки иммунной системы и усиливая реакции фагоцитоза макрофагов.

Морские водоросли считаются богатым источником биофункциональных метаболитов с потенциальной пользой для здоровья, которые использовались при производстве множества потребительских товаров. Метаболиты водорослей широко исследовались в отношении радиозащитного действия. Среди этих природных продуктов полисахариды и полифенольные соединения заняли ведущее место во многих публикациях. Полисахариды из морских водорослей широко используются в пищевых продуктах, косметике и фармацевтических препаратах и широко исследовались на предмет их антиоксидантных, антикоагулянтных, радиозащитных, противораковых, противовирусных и противоаллергических свойств [32, 34].

Многие из этих функциональных молекул содержат сульфатные группы, и известны как сульфатированные полисахариды (СП). Бурые водоросли (*Phaeophyta*) содержат СП, к которым относятся фукоидан, сульфатированные альгинаты, сульфатированные галактаны, саргассан, аскофиллан и глюкуроноксилофукан. Красные водоросли содержат СП, включающие галактаны, каррагинаны и сульфатированные маннаны. Зеленые водоросли содержат сульфатированные гетерополисахариды, состоящие из галактозы, ксилозы, глюкозы, арабинозы, глюкуроновой кислоты и маннозы [33, 35]. Так, СП из морских водорослей привлекли значительное внимание из-за их нетоксичности по сравнению с другими природными или коммерческими радиозащитными агентами. Было обнаружено, что полисахариды при воздействии ионизирующего излучения реагируют с активными формами кислорода, образующимися при ионизации воды и других молекул. Например, каррагинан, присутствующий в красных водорослях, претерпевал структурные изменения после облучения γ -лучами [35, 36] и защищал мышей от повреждений, вызванных протонным излучением [36, 37]. Также было обнаружено, что альгинаты претерпевают структурные изменения (образование двойной связи в пиранозном кольце) после облучения гамма-лучами [38]. Продукты, содержащие альгинат вместе с витаминами-антиоксидантами,

¹Аминин Д.Л. Молекулярные механизмы иммуномодулирующего действия кукумариозидов А2-2 и созданного на его основе лекарственного средства кумазид: Дис. ... докт. биол. наук. Владивосток, 2018. 310 с.

давали людям, пострадавшим от воздействия радиации во время Чернобыльской аварии, для снижения рисков от облучения [39]. Альгинаты не претерпевают метаболической деградации и не усваиваются организмом, поэтому не представляют нежелательного риска здоровью [40].

Бурые водоросли морей Дальнего Востока России являются богатым легко возобновляемым источником уникальных по структуре и свойствам полисахаридов (ламинаранов, альгиновых кислот, фукоиданов). В последние десятилетия объектом интенсивного исследования стали сульфатированные полисахариды (СПС) бурых водорослей – фукоиданы. Структура этих биополимеров может быть различной в зависимости от вида водоросли, сезона сбора, мест ее произрастания и других факторов. Их биологическая активность зависит от структуры (разветвленности), степени сульфатирования, моносахаридного состава, типа связи [41, 42].

Основанием для выбора СПС и, в частности, фукоиданов, может служить то, что последние имеют важные для иммуномодуляторов свойства: естественное происхождение, низкую токсичность, способность легко метаболизироваться и выводиться из организма, хорошую совместимость с другими лекарственными средствами, отсутствие сенсбилизации и индуцирования иммунопатологических реакций, возможность орального метода введения. В ходе ранее проведенных исследований авторами разных стран было установлено, что фукоиданы обладают ярко выраженным иммуномодулирующим и радиозащитным действием, подавляют свободно-радикальное окисление, индуцированное облучением, и, являясь антиоксидантами, обеспечивают протекцию мембраны иммунных клеток и клеток крови [5, 43–45].

Проведена оценка радиозащитного действия фукоидана, выделенного из бурой водоросли *Fucus evanescens*, регистрируемого по восстановлению супрессированного кроветворения. Установлено, что введение мышам фукоидана через 1 ч после облучения в сублетальной дозе приводит к статистически значимому увеличению количества эндогенных колоний в селезенке и ее массы на 9-е сутки после облучения, что свидетельствует о возможности более раннего восстановления кроветворения [46].

Lee J. и соавт. показали, что фукоидан при профилактическом введении в дозе 100 мг/кг массы тела значительно увеличивал выжива-

емость мышей, подвергшихся однократному тотальному облучению, что сопровождалось увеличением количества клеток костного мозга (ККМ) и эндогенных колониеобразующих единиц (КОЕ) на 9-й день после облучения. Сделан вывод, что повышенная выживаемость мышей, подвергшихся облучению всего тела и предварительно получивших фукоидан, может быть связана с положительным влиянием фукоидана на жизнеспособность, пролиферацию и/или подвижность гемопоэтических клеток, возможно, за счет антиоксидантных или противопалительных механизмов [47].

Было изучено радиозащитное действие фукоидана по отношению к ККМ и показано, что фукоидан, выделенный из *Fucus vesiculosus*, значительно увеличивал их жизнеспособность. С помощью цитометрического исследования выяснено, что повышенная жизнеспособность ККМ, обработанных фукоиданом, была связана с ингибированием радиационно-индуцированного апоптоза. Кроме того, фукоидан влиял на продукцию цитокинов из ККМ и увеличивал способность ККМ индуцировать пролиферацию аллогенных спленоцитов [48].

Исследователями отмечена эффективность использования фукоидана из *Sargassum hemiphyllum* (200 мг/кг перорально) в качестве профилактического средства за 3 дня до и через 14 дней после облучения. Количество нейтрофилов и макрофагов в тканях легких уменьшалось, а уровень цитокина IL-1 облученных (10 Гр) мышей С57BL/6, получавших фукоидан, снижался [49].

Полученные результаты научных исследований следует должным образом учитывать и использовать при разработке новых радиозащитных средств, характеризующихся высокой эффективностью и низкой токсичностью.

Известно, что макроводоросли обладают различной радиозащитной активностью. Так, экстракт бурых водорослей *Hizikia fusiforme* в концентрации 6,3 мкг/мл ингибировал апоптоз и повреждение ДНК у мышей С57BL/6 и проявлял свою способность защищать спленоциты при воздействии 1,5 Гр гамма-излучения [50].

Экстракты из красных водорослей, таких как *Callophyllis*, обладают радиозащитными свойствами. Этилацетатная фракция *Callophyllis japonica* увеличивала выживаемость мышей, подвергшихся воздействию гамма-излучения [51], ингибировала перекисное окисление ли-

пидов мышей линии BALB/c при воздействии γ -излучения (12 Гр) [52]. Экстракты микроводорослей также проявляли аналогичные радиозащитные свойства. В более ранних исследованиях использовали воздействие этанольного экстракта (1–5 мг/г 3 раза с интервалом 4–5 часов) *Spirulina platensis* на клетки костного мозга мышей, облученных гамма-лучами (250 рад, мощность дозы 48 рад/мин). Это исследование показало уменьшение количества микроядерных клеток костного мозга вследствие антимуtagenной способности и стимуляции репарации (увеличение количества полихроматических эритроцитов) [53]. Продукт из *Chlamydomonas reinhardtii* также продемонстрировал радиозащиту от 6-часового гамма-излучения (0,49–1677 мГр/ч) за счет снижения образования активных форм кислорода (АФК) при окислительном стрессе, активируя систему окислительной защиты и изменения митохондриального метаболизма [54].

Полифенольные соединения, выделенные из морских водорослей, обладают разнообразной биологической активностью, включая антиоксидантную, радиозащитную, противораковую, противовоспалительную, антидиабетическую и антигипертензивную [55]. Так, было выделено большое количество полифенольных соединений различной структуры, которые подразделяют на фенольные кислоты, флоротаннины, лигнины, лигнаны, стильбены, флавоноиды, галогенированные фенольные соединения и другие классы [56, 57]. Среди полифенолов значительное внимание уделяется флоротаннинам из-за их антиоксидантной активности и других биологических эффектов [58, 59]. Эти соединения были выделены из бурых водорослей и могут защищать клетки от радиационно-индуцированного повреждения и окислительного стресса [60, 61]. Несколько исследований выявили радиозащитные эффекты флоротаннинов, выделенных из *Ecklonia cava* и *Ishige okamurae* [62, 63].

Флавоноиды представляют собой еще один известный класс полифенольных соединений, обнаруженных в водорослях. Ряд исследований показывает, что флавоноиды, выделенные из наземных растений, обладают радиозащитным действием. Однако в настоящее время информации о радиозащитном действии флавоноидов, выделенных из водорослей, недостаточно. Такие флавоноиды, как лютеолин, геспере-

тин, кверцетин, рутин и кемпферол, а также флавоновые гликозиды, такие как ориентин и виценин, выделенные из наземных растений, также показали радиозащитные эффекты [64]. Некоторые из этих соединений (лютеолин, кверцетин, ориентин и виценин) обнаружены и в морских водорослях [65], оценка их радиозащитного действия может выявить аналогичную эффективность. Более того, конъюгация полифенольных соединений с другими молекулами может изменить их функциональность. L.T. Salgado и соавт. [66] выявили, что взаимодействие полифенольных соединений с альгинатами может привести к длительному защитному эффекту от УФ-излучения.

Другой представитель БАВ гидробионтов – хитозан – привлекает внимание широкого круга исследователей и практиков благодаря его комплексу физико-химических и биологических свойств и неограниченной воспроизводимой сырьевой базе. Полисахаридная природа хитозана обуславливает его сродство с живыми организмами, а наличие реакционноспособных функциональных групп обеспечивает возможность разнообразных химических модификаций, позволяющих усиливать присущие ему свойства или придавать новые в соответствии с предъявляемыми требованиями [67, 68].

Достижения отечественных ученых и зарубежный опыт получения широкого спектра лекарственных препаратов на основе хитозана свидетельствуют об антивирусных, антибактериальных, иммунокорректирующих, антидотных, антикоагулянтных, антиоксидантных свойствах, липополисахаридсвязывающей и иммуноадъювантной активности хитозана, что дает возможность использовать его в качестве энтеросорбента для эффективной борьбы с синдромом экзо- и эндотоксемии. Получен положительный профилактический и лечебный эффект при применении низкомолекулярного хитозана на мышах, подвергнутых гамма-облучению. Результаты исследования дополняют научную обоснованность использования препарата в качестве адаптогенного биологически активного вещества. Выявленные свойства в условиях моделирования лучевой болезни открывают перспективу применения хитозана с целью создания системы защиты гомеостаза макроорганизма при жизнедеятельности в условиях действия неблагоприятных факторов внешней среды [68].

Обсуждение. Существенный вклад в изучение механизмов защиты от радиационных и токсических воздействий внесли многие ученые, в частности, В.В. Зверев, С.А. Недоспасов, М. Vijay-Kumar, К. El-Bakkouri, К. Baker. Однако до настоящего времени не разработаны эффективные стратегии защиты. Многие из радиопротекторов не нашли применения для использования человеком из-за ряда негативных факторов, включая токсичность. К перспективным разрабатываемым радиозащитным средствам предъявляются такие требования, как эффективность, продолжительность радиозащитного действия, переносимость, физико-химическая устойчивость.

Кроме того, в аварийных ситуациях возникает необходимость в наличии таких средств, которые ранее не разрабатывались: препаратов экстренной профилактики лучевых поражений, лечебно-профилактических радиозащитных средств, эффективных в широком диапазоне доз облучения. Актуальным представляется также изучение и разработка к применению средств профилактики поражений, вызываемых низкодозовым и хроническим облучением.

В обзорной статье коллектива авторов [69] изложен современный научный взгляд на концепцию воздействия низкодозового облучения на организм. В современной радиобиологии биологические эффекты от воздействия малых доз радиации представляются проблемой вследствие их недостаточной изученности, а также ввиду актуальности для медико-экологического мониторинга и оценки риска воздействия радиации.

Существуют две принципиально противоположные точки зрения относительно феномена биологического действия на организм малых доз радиации. Первая представляет гипотезу «радиационного гормезиса» [70], сторонники которой утверждают, что окружающий нас естественный радиоактивный фон является необходимым для нормального функционирования регуляторных систем организма, поскольку в результате эволюции произошла адаптация к его постоянному воздействию. Вторая – так называемая «беспороговая концепция радиационного эффекта», признает вероятность риска заболевания человека, получившего любые микродозы радиации [71]. Данная теория базируется на установлении канадским ученым А. Петко в 1972 г. того факта, что при длительном

облучении клеточных мембран для их повреждения оказывалась достаточной поглощенная доза гораздо меньшая, чем при облучении кратковременном [72, 73]. Согласно выводам автора, ожидаемые последствия хронического облучения в малых дозах могут быть более опасными, чем кратковременное облучение в больших дозах. Причина состоит в том, что при длительном облучении действуют механизмы, производящие не прямое разрушение в отличие от действия излучения в спектре среднетлетальных доз. Такой режим облучения вызывает образование высокотоксичных свободных радикалов в клеточной жидкости, содержащей растворенный O_2 . Радикалы токсически действуют на клеточные мембраны, избыточное окисление приводит к их разрушению [73].

Поражение клеточного ядра является результатом прямого действия излучения; поражение же мембраны происходит косвенно посредством образовавшихся свободных радикалов. При этом наблюдается обратная зависимость: чем меньше их в клеточной плазме, тем более выражено их разрушающее действие, так как в большом количестве они нейтрализуются путем соединения и образования банальной молекулы O_2 . В соответствии с этой концепцией естественный радиоактивный фон также может явиться причиной вероятного возникновения последствий облучения в малых дозах. Опасность малых доз облучения обусловлена их свойством вызывать дестабилизацию генома, конформационные перестройки и нестабильность цепей ДНК, повышать риск генетических повреждений при их повторном воздействии, тогда как большие дозы излучения вызывают формирование адаптивного ответа. Отмечена высокая мутагенность хронического малодозового облучения сравнительно с высокодозовым, при этом критическими мишенями являются геном и мембраны клеток. Таким образом, малые дозы облучения представляют опасность сохранности генома [73].

Известно, что возбуждение симпатико-адреналовой системы является ранней реакцией организма на облучение. Обнаруженная динамика уровня катехоламинов в гипоталамусе крыс при длительном гамма-облучении, вероятно, играет важную роль в происхождении многих патофизиологических состояний. Авторы свидетельствуют о сенсорности симпатико-адреналовой системы к действию малых

доз хронического облучения. «Лучевой стресс» рассматривается как особый тип стресс-реакции, реализующийся вне рецепторного аппарата организма к внешнему раздражителю, а эффект воздействия радиации связан с накоплением значительного количества окислительных радикалов. Избыточное их количество посредством запуска реакций перекисного окисления липидов приводит к вторичной активации систем, реализующих стресс-реакции организма [74, 75].

Сформировалось особое научное направление – фармаконутрицептика, интересы которой направлены к изучению механизмов действия различных биологически активных веществ (нутриентов) с установленными лечебно-профилактическими свойствами. Наибольший научный и клинический интерес представляет группа нутриентов, которая может рассматриваться к применению в целях массовой профилактики развития патологических эффектов облучения организма. Н.К. Шандала (2001) полагал, что формы их применения могут быть весьма разнообразными: биологически активные добавки (БАД), сорбенты разнонаправленного действия (снижающие усвоение, стимулирующие скорость выведения радионуклидов, резистентность организма, а также обладающие свойствами минимизации рисков развития отдаленных последствий развития онкозаболеваний) [76, 77].

Таким образом, морские гидробионты могут рассматриваться как высокоперспективный источник БАВ для создания фармацевтических препаратов [78–81]. Разнообразный спектр их биологической активности обуславливает интерес к ним ученых во всем мире. Подобные исследования проводятся в различных странах Европы, Америки, а также в Австралии, Японии, Кореи, России и Китае.

Старт-ап активных научных исследований в области практической радиопротекции состоялся в значительной мере благодаря быстрому развитию ядерной технологии, лучевой терапии, методов радиодиагностики, телекоммуникационных технологий и исследований,

посвященных использованию радиоактивных элементов. Кроме того, истощение озонового слоя и антропогенная деятельность будут способствовать загрязнению окружающей среды радиоактивными элементами, что в конечном итоге может оказать существенное влияние на уровень фонового радиационного облучения.

Заключение. Пристальное внимание отечественных ученых к данной теме обусловлено рядом причин: выгодное географическое расположение (непосредственное прилегание акватории Тихого океана к границам Дальнего Востока и Приморского края), экономичность добычи сырья и производства биологической субстанции, быстрая естественная воспроизводимость ресурсной базы, а также превосходство биологических свойств получаемого материала над зарубежными аналогами (в частности, происхождением из акватории теплых южных морей). Прибрежные зоны Северо-Курильских, Южно-Курильских островов, Западного и Восточного побережий о. Сахалин обладают самыми крупными запасами промысловых и потенциально промысловых бурых водорослей порядков *Laminariales u Fucales* [82, 83].

В сочетании с востребованностью конечного продукта как на внутреннем, так и на внешнем рынках ввиду широкого их применения в различных отраслях промышленности (в том числе стратегических), физико-химические и биологические свойства этих гидробионтов являются в современных условиях определяющими для дальнейшего исследования, добычи и развития технологий обработки сырья в целях реализации действующих положений импортозамещения в стране.

С учетом геополитической нестабильности, угрозы терроризма, применения «грязных» бомб, а также специфики, рисков военной службы на флоте (дальние морские походы кораблей, длительная автономная служба субмарин, оснащенных мощными энергетическими установками) дальнейшая разработка и изучение возможностей применения этой группы БАВ, в том числе с профилактической целью, у военнослужащих флота обрело сегодня особую актуальность.

Сведения об авторах:

Половов Сергей Федорович – кандидат медицинских наук, доцент, начальник 2-го научно-исследовательского испытательного отдела ФГБНУ «Дальневосточный филиал Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации; 690080, Россия, г. Владивосток, ул. Борисенко, д. 100; e-mail: polovovsf@mail.ru; ORCID 0000-0001-9983-4299

Иванушко Людмила Александровна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник 1-го научно-исследовательского испытательного отдела ФГБНУ «Дальневосточный филиал Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, г. Владивосток, Россия; 690080, Россия, г. Владивосток, ул. Борисенко, д. 100; e-mail: liva_57@mail.ru; ORCID 0000-0001-9525-668X

Смолина Татьяна Павловна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник 2-го научно-исследовательского испытательного отдела ФГБНУ «Дальневосточный филиал Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, г. Владивосток, Россия; 690080, Россия, Владивосток, ул. Борисенко, д. 100; e-mail: tsmol@mail.ru; ORCID 0000-0003-4505-3627

Information about the authors:

Sergey F. Polovov – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the 2nd Research and Testing Department of the Far Eastern Branch of the State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Vladivostok, Russia; 690080, Russia, Vladivostok, Borisenko str., 100; e-mail: polovovsf@mail.ru ORCID 0000-0001-9983-4299

Ljudmila A. Ivanushko – Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the 1st Research and Testing Department of the Far Eastern Branch of the State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Vladivostok, Russia; 690080, Russia, Vladivostok, Borisenko str., 100; e-mail: liva_57@mail.ru; ORCID 0000-0001-9525-668X

Tatyana P. Smolina – Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher of the 2nd Research and Testing Department of the Far Eastern Branch of the State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Vladivostok, Russia; 690080, Russia, Vladivostok, Borisenko str., 100; e-mail: tsmol@mail.ru; ORCID 0000-0003-4505-3627

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределен следующим образом.

Вклад в концепцию и план исследования – С.Ф. Половов, Т.П. Смолина. Вклад в сбор данных – Т.П. Смолина. Вклад в анализ данных и выводы – С.Ф. Половов. Вклад в подготовку рукописи – Л.А. Иванушко, Т.П. Смолина.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Special contribution: SFP, TPS contribution to the concept and plan of the study. TPS contribution to data collection. SFP contribution to data analysis and conclusions. LAI, TPS contribution to the preparation of the manuscript.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Поступила /Received: 23.03.2023

Принята к печати / Accepted: 30.04.2023

Опубликована / Published: 30.06.2023

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Половов С.Ф., Кузьмин А.П. Клинические аспекты воздействия малых доз ионизирующего излучения на человека // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2007. Т. 31, № 1. С.10–11 [Polovov S.F., Kuzmin A.P. Clinical aspects of the impact of low doses of ionizing radiation on humans. *Health. Medical ecology. The science*, 2007, Vol. 31, No. 1, pp. 10–11 (In Russ.).]
2. Арутюнян Р.В., Большов Л.А., Боровой А.А., Велихов Е.П. *Системный анализ причин и последствий аварии на АЭС «Фукусима-1»*. Ин-т проблем безопасного развития атомной энергетики РАН. М.: ИБРАЭ РАН. 2018. 408 с. ISBN 978-5-9907220-5-7 [Arutyunyan R.V., Bolshov L.A., Borovoy A.A., Velikhov E.P. *Systematic analysis of the causes and consequences of the accident at the Fukushima-1 nuclear power plant*. Institute of Problems of Safe Development of Nuclear Power Engineering, Russian Academy of Sciences, Moscow: IBRAE RAN, 2018, 408 p. ISBN 978-5-9907220-5-7 (In Russ.)]
3. Голиков В.Ю. Дозиметрия внешнего облучения населения: сравнение аварий на Чернобыльской АЭС и АЭС «Фукусима-1» // *Радиационная гигиена*. 2020. Т. 13, № 1. С. 27–37 [Golikov V.Yu. Dosimetry of external exposure of the population: comparison of accidents at the Chernobyl nuclear power plant and nuclear power plant “Fukushima-1”. *Radiation hygiene*, 2020, Vol. 13, No. 1, pp. 27–37. doi: 10.21514/1998-426X-2020-13-1-27-37 (In Russ.)].
4. Аклеев А.В., Дегтева М.О., Крестинина Л.Ю. Сравнительный анализ медико-дозиметрических последствий аварии 1957 г. и загрязнения реки Течи в контексте эффективности защитных мероприятий // *Радиационная гигиена*. 2020. Т. 13, № 1. С. 16–26 [Akleev A.V., Degteva M.O., Krestinina L.Yu. Comparative analysis of the medical and dosimetric consequences of the 1957 accident and pollution of the Techa River in the context of the effectiveness of protective measures. *Radiation Hygiene*, 2020, Vol. 13, No. 1, pp. 16–26 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21514/1998-426X-2020-13-1-16-26>
5. Осиф Б.А., Баратта Э.Дж., Конклинг Т.В. *TMI 25 лет спустя: авария на атомной электростанции Три-Майл-Айленд и ее последствия*. [англ.]. Университи-Парк, Пенсильвания: издательство Пенсильванского государственного университета. 2004. 195 с. [Osif B.A., Baratta A.J., Conkling T.W. *TMI 25 Years Later: The Three Mile Island Nuclear Power Plant Accident and Its Impact*. [англ.]. University Park, Pennsylvania: Pennsylvania State University Press. 2004, 195 p. ISBN 0-271-02383-X (In Russ.)].
6. Сэмюэл Дж. Уокер. *Три-Майл-Айленд: ядерный кризис в исторической перспективе*. Беркли: University of California Press. 2004. 317 с. [Samuel J. Walker. *Three Mile Island: A Nuclear Crisis in Historical Perspective*. Berkeley: University of California Press, 2004, 317 p. (In Russ.)]

7. Жупанский О.Я. Оценка радиационной обстановки в зоне ответственности Тихоокеанского флота // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2008. Т. 35, № 4. С. 25 [Zhupansky O.Ya. Assessment of the radiation situation in the area of responsibility of the Pacific Fleet. *Zdorovyе. Medical ecology. The science*, 2008, Vol. 35, No. 4, pp. 25 (In Russ.)].
8. Zvyagintseva T.N., Usoltseva R.V., Shevchenko N.M., Surits V.V., Imbs T.I., Malyarenko O.S., Ermakova S.P., Besednova N.N., Ivanushko L.A. Structural diversity of fucoidans and their radioprotective effect. *Carbohydrate Polymers*, 2021, Vol. 273, pp. 118551. doi: 10.1016/j.carbpol.2021.118551.
9. Wang W., Xue C., Mao X. Radioprotective effects and mechanisms of animal, plant and microbial polysaccharides. *Int J Biol Macromol.*, 2020, Vol. 153, pp. 373–384. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.02.203. Epub 2020 Feb 19.
10. Abraham R.E., Alghazwi M., Liang Q., Zhang W. Advances on marine-derived natural radioprotection compounds: historic development and future perspective. *Mar Life Sci Technol.*, 2021, Vol. 4, № 3, pp. 474–487. doi: 10.1007/s42995-021-00095-x.
11. Riley P.A. Free radicals in biology: oxidative stress and the effects of ionizing radiation. *Int J Radiat Biol.*, 1994, Vol. 65, pp. 27–33.
12. Pastina B., LaVerne J.A. Effect of molecular hydrogen on hydrogen peroxide in water radiolysis. *J Phys Chem A.*, 2001, Vol. 105, pp. 9316–9322.
13. Hosseinimehr S.J. Trends in the development of radioprotective agents. *Drug Discov Today*, 2007, Vol. 4, No. 12, pp. 794–805. doi: 10.1016/j.drudis.2007.07.017
14. Santini V., Giles F.J. The potential of amifostine: from cytoprotectant to therapeutic agent. *Haematologica*, 1999, Vol. 3, No. 84, pp. 1035–1042.
15. Rades D., Fehlauer F., Bajrovic A., Mahlmann B., Richter E., Alberti W. Serious adverse effects of amifostine during radiotherapy in head and neck cancer patients. *Radiother Oncol.*, 2004, Vol. 6, No. 70, pp. 261–264. doi: 10.1016/j.radonc.2003.10.005
16. Arora R., Gupta D., Chawla R., Sagar R., Sharma A., Kumar R., Prasad J., Singh S., Samanta N., Sharma R.K. Radioprotection by plant products: present status and future prospects. *Phytother Res.*, 2005, Vol. 5, No. 19, pp. 1–22. doi: 10.1002/ptr.1605
17. Kim H.J., Kim M.H., Byon Y.Y., Park J.W., Jee Y., Joo H.G. Radioprotective effects of an acidic polysaccharide of Panax ginseng on bone marrow cells. *J Vet Sci.*, 2007, Vol. 14, No. 8, pp. 39–44. doi: 10.4142/jvs.2007.8.1.39
18. Wang Z.W., Zhou J.M., Huang Z.S., Yang A.P., Liu Z.C., Xia Y.F., Zeng Y.X., Zhu X.F. Aloe polysaccharides mediated radioprotective effect through the inhibition of apoptosis. *J Radiat Res.*, 2004, Vol. 8, No. 45, pp. 447–454. doi: 10.1269/jrr.45.447
19. Silva T.R., Duarte A.W.F., Passarini M.R.Z., Ruiz A.L.T.G., Franco C.H., Moraes C.B., De Melo I.S., Rodrigues R.A., Fantinati-Garboggini F., Oliveira V.M. Bacteria from Antarctic environments: diversity and detection of antimicrobial, antiproliferative, and antiparasitic activities. *Polar Biol.*, 2018, Vol. 41, pp. 1505–1519. doi: 10.1007/s00300-018-2300-y
20. Silva TR, Canela-Garayoa R, Eras J, Rodrigues MVN, dos Santos FN, Eberlin MN, Neri-Numa IA, Pastore GM, Tavares RSN, Debonsi HM, Cordeiro LRG, Rosa LH, Oliveira VM. 2019. Pigments in an iridescent bacterium, Cellulophaga fucicola, isolated from Antarctica. *Antonie Van Leeuwenhoek International Journal of General and Molecular Microbiology*, 2019, Vol. 112, pp. 479–490 doi: 10.1007/s10482-018-1179-521.
22. Анисимов М.М. Тритерпеновые гликозиды и структурно-функциональные свойства мембран // *Биол. науки*. 1987. № 10. С. 49–63. [Anisimov M.M. Triterpene glycosides and structural and functional properties of membranes. *Biol. Sciences*, 1987, No. 10, pp. 49–63 (In Russ.)].
23. Fedorov S.N., Dyshlovoy S.A., Kuzmich A.S., Shubina L.K., Avilov S.A., Silchenko A.S., Bode A.M., Dong Z., Stonik V.A. In vitro anticancer activities of some triterpene glycosides from holothurians of Cucumariidae, Stichopodidae, Psolidae, Holothuriidae and Synaptidae families. *Nat. Prod. Commun.*, 2016, Vol. 11, No. 9, pp. 1239–1242.
24. Janakiram A.M., Bryant T., Lightfoot S., Collin P.D., Steele V.E., Rao C.V. Improved innate immune responses by Frondanol A5, a sea cucumber extract, prevent intestinal tumorigenesis. *Cancer Prev. Res.*, 2015, Vol. 8, pp. 327–337.
25. Menchinskaya E.S., Pisyagin E.A., Kovalchik S.N., Davydova V.N., Silchenko A.S., Avilov S.A., Kalinin V.I., Aminin D.L. Antitumor activity of cucumarioside A2-2. *Chemotherapy*, 2013, Vol. 59, pp. 181–191.
26. Ale M., Maruyama H., Tamauchi H., Mikkelsen J., Meyer A. Fucoidan from Sargassum sp. and Fucus vesiculosus reduces cell viability of lung carcinoma and melanoma cells in vitro and activates natural killer cells in mice in vivo. *Int J Biol Macromol*, 2011, Vol. 49, No. 3, pp. 331–336.
27. Nigrelli R.F., Jakowska S. Effects of holothurin, a steroid saponin from the Bahamian sea cucumber (*Actinopyga agassizi*), on various biological systems. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1960, Vol. 90, pp. 884–892. doi: 10.1111/j.1749-6632.1960.tb26431.x.
28. Lasley B.J., Nigrelli R.F. The effects of crude holothurin on leucocyte phagocytosis. *Toxicon*, 1970, Vol. 8, pp. 301–306. doi: 10.1016/0041-0101(70)90007-3
29. Седов А.М., Аполлонин А.В., Севастьянова Е.К., Алексеева И.А., Батраков С.Г., Саканделидзе О.Г., Лиходед В.Г., Стоник В.А., Авиллов С.А., Купера Е.В. Стимуляция тритерпеновыми гликозидами голотурий неспецифической антибактериальной резистентности мышей к условно-патогенным грамотрицательным микроорганизмам // *Антибиотики и химиотерапия*. 1990. Т. 35, № 1. С. 23–26 [Sedov A.M., Apollonin A.V., Sevastyanova E.K., Alekseeva I.A., Batrakov S.G., Sakandelidze O.G., Likhoded V.G., Stonik V.A., Avilov S.A., Kupera E.V. Stimulation of nonspecific antibacterial resistance of mice to opportunistic gram-negative microorganisms by triterpene glycosides of holothurians. *Antibiotics and Chemotherapy*, 1990, Vol. 35, No. 1, pp. 23–26 (In Russ.)].
30. Седов А.М., Елкина С.И., Сергеев В.В., Калина Н.Г., Саканделидзе О.Г., Батраков С.Г., Гиршович Е.С. Способность тритерпеновых гликозидов из голотурий стимулировать антибактериальную устойчивость на модели эксперимен-

- тального сальмонеллеза мышей // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 1984. № 5. С. 55–58. [Sedov A.M., Elkina S.I., Sergeev V.V., Kalina N.G., Sakandelidze O.G., Batrakov S.G., Girshovich E.S. The ability of triterpene glycosides from holothurians to stimulate antibacterial resistance in the model of experimental salmonellosis in mice. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 1984, No. 5, pp. 55–58 (In Russ.).]
31. Седов А.М., Шепелева И.Б., Захарова Н.С., Саканделидзе О.Г., Сергеев В.В., Мошиашвили И.Я. Влияние кукумариозида (тритерпенового гликозида из голотурий *Cucumaria japonica*) на развитие иммунного ответа мышей на корпускулярную вакцину // *Журнал микробиология, эпидемиологии и иммунологии*. 1984. № 9. С. 100–104 [Sedov A.M., Shepeleva I.B., Zakharova N.S., Sakandelidze O.G., Sergeev V.V., Moshiasvili I.Ya. Influence of cucumarioside (triterpene glycoside from holothurians *Cucumaria japonica*) on the development of the immune response of mice to corpuscular vaccine. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 1984, No. 9, pp. 100–104 (In Russ.).]
 32. Chludil H.D., Murray A.P., Seldes A.M., Maier M.S. *Biologically active triterpene glycosides from sea cucumbers*. Studies in Natural Products Chemistry. Vol. 28, Part I, Ed. Atta-ur-Rahman. Elsevier Science B.V. 2003, Vol. 28, pp. 587–616.
 33. Ngo D-H., Kim S-K. Sulfated polysaccharides as bioactive agents from marine algae. *Int J Biol Macromol.*, 2013, Vol. 62, pp. 70–75.
 34. Kandasamy S., Khan W., Kulshreshtha G., Evans F., Critchley A.T., Fitton J., Stringer D.N., Gardiner V.-A., Prithiviraj B. The fucose containing polymer (FCP) rich fraction of *Ascophyllum nodosum* (L.) Le Jol. protects *Caenorhabditis elegans* against *Pseudomonas aeruginosa* by triggering innate immune signaling pathways and suppression of pathogen virulence factors. *Algae*, 2015, Vol. 30, pp. 147–161.
 35. Usov A.I., Zelinsky N.D. Chemical structures of algal polysaccharides. In: Domínguez H, editor *Functional Ingredients from Algae for Foods and Nutraceuticals*. Woodhead Publishing, Cambridge, 2013, pp. 23–86.
 36. Abad L.V., Kudo H., Saiki S., Nagasawa N., Tamada M., Katsumura Y., Aranilla C.T., Rellve L.S., De La Rosa A.M. Radiation degradation studies of carrageenans. *Carbohydr Polym.*, 2009, Vol. 78, pp.100–106.
 37. Chertkov K.S., Gvozdeva N.I., Fedorenko B.S., Preobrazhenski Y.Y. 1986. Radioprotective and therapeutic efficacy of carrageenan during exposure to proton radiation. *Kosm Biol Aviakosm Med.*, 1986, Vol. 20, 84–86.
 38. Nagasawa N., Mitomo H., Yoshii F., Kume T. Radiation-induced degradation of sodium alginate. *Polym Degrad Stab.*, 2000, Vol. 69, pp. 279–285.
 39. Nesterenko A.V., Nesterenko V.B., Yablokov A.V. Chapter IV. Radiation protection after the Chernobyl catastrophe. *Ann NY Acad Sci.*, 2009, Vol. 1181, pp. 287–327.
 40. Höllriegl V., Röhmiss M., Oeh U., Roth P. Strontium biokinetics in humans: influence of alginate on the uptake of ingested strontium. *Health Phys.*, 2004, Vol. 86, pp. 193–196.
 41. Berteau O., Mulloy B. Sulfated fucans, fresh perspectives: structures, functions, and biological properties of sulfated fucans and an overview of enzymes active toward this class of polysaccharide. *Glycobiology*, 2003, No. 13, pp. 29–40. doi: 10.1093/glycob/cwg058
 42. Kiple K.F., Ornelas K.C. *Important Vegetable Supplements*. In: Beck S.V., editor. The Cambridge World History of Food. Cambridge University Press; Cambridge, UK. 2000, Vol. 1, pp. 231–249.
 43. Koyanagi S., Tanigawa N., Nakagawa H., Soeda S., Shimeno H. Oversulfation of fucoidan enhances its anti-angiogenic and antitumor activities. *Biochem Pharmacol.*, 2003, Vol. 65, № 2, pp. 173–179. doi: 10.1016/s0006-2952(02)01478-8
 44. Иванушко Л.А., Имбс Т.И. Сравнительное изучение цитокининдуцирующих свойств фукоидана из бурых водорослей *Fucus evanescens* и его производных // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2017. Т. 70, № 3. С. 60–62. [Ivanushko L.A., Imbs T.I. Comparative study of the cytokine-inducing properties of fucoidan from brown algae *Fucus evanescens* and its derivatives. *Zdorovye. Medical ecology. The science*, 2017, Vol. 70, No. 3, pp. 60–62 (In Russ.).]
 45. Кузнецова Т.А., Смолина Т.П., Беседнова Н.Н., Сильченко А.С., Имбс Т.И., Ермаков С.П. Влияние сульфатированных полисахаридов из бурой водоросли *Fucus evanescens* и продукта их ферментативной трансформации на функциональную активность клеток врожденного иммунитета // *Антибиотики и химиотерапия*. 2016. Т. 61, № 7–8. С. 10–14. [Kuznetsova T.A., Smolina T.P., Besednova N.N., Silchenko A.S., Imbs T.I., Ermakov S.P. Influence of sulfated polysaccharides from the brown alga *Fucus evanescens* and the product of their enzymatic transformation on the functional activity of innate immunity cells. *Antibiotics and Chemotherapy*, 2016, Vol. 61, No. 7–8, pp. 10–14 (In Russ.).]
 46. Шутикова А.Л., Иванушко Л.А., Маляренко О.С., Ермакова С.П. Влияние фукоидана на показатели кроветворения облученных мышей // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2017. Т. 70, № 3. С. 102–105 [Shutikova A.L., Ivanushko L.A., Malyarenko O.S., Ermakova S.P. Influence of fucoidan on hematopoietic parameters in irradiated mice. *Health. Medical ecology. The science*, 2017, Vol. 70, No. 3, pp. 102–105 (In Russ.).]
 47. Lee J., Kim J., Moon C., Kim S., Hyun J., Park J., Shin T. Radioprotective effects of fucoidan in mice treated with total body irradiation. *Phytother Res.*, 2008, Vol. 22, pp. 1677–1681.
 48. Byon Y.Y., Kim M.H., Yoo E.S., Hwang K.K., Jee Y., Shin T., Joo H.G. Radioprotective effects of fucoidan on bone marrow cells: improvement of the cell survival and immunoreactivity. *J Vet Sci.*, 2008, Vol. 9, No. 4, pp. 359–365. doi: 10.4142/jvs.2008.9.4.359.
 49. Hsin-Hsien Yu, Edward Chengchuan KO, Chia-Lun Chang, Kevin Sheng-Po Yuan, Alexander T.H. Wu, Yan-Shen Shan, Szu-Yuan Wu. Fucoidan Inhibits Radiation-Induced Pneumonitis and Lung Fibrosis by Reducing Inflammatory Cytokine Expression in Lung Tissues. *Mar Drugs*. 2018, Vol. 16, № 10, P. 392. <https://doi.org/10.3390/md16100392>
 50. Kim A., Jin Bing S., Cho J., Ahn G., Lee J.H., Jeon Y.J., Lee B.G., Jee Y. Protective effect of *Hizikia fusiforme* on radiation-induced damage in splenocytes. *Korean J Vet Res*, 2015, Vol. 55, pp. 21–30.

51. Kim J., Moon C., Kim H., Jeong J., Lee J., Kim J., Hyun J.W., Park J.W., Moon M.Y., Lee N.H., Kim S.H., Jee Y., Shin T. The radioprotective effects of the hexane and ethyl acetate extracts of *Callophyllis japonica* in mice that undergo whole body irradiation. *J Vet Sci*, 2008, Vol. 9, pp. 281–284.
52. Shin T., Kim H.C., Kim J.T., Ahn M.J., Moon C.J., Hyun J.W., Jee Y.H., Lee N.H., Park J.W. A comparative study of radioprotection with *Callophyllis japonica* extract and amifostine against lethal whole body gamma irradiation in mice. *Orient Pharm Exp Med*, 2010, Vol. 10, pp. 1–6.
53. Mazo V.K., Gmoshinskii I.V., Sokolova A.G., Zorin S.N., Danilina L.L., Litvinova A.V., Radchenko S.N. Effect of biologically active food additives containing autolysate of baker's yeast and spirulina on intestinal permeability in an experiment. *Voprosy Pitaniya*, 1999, Vol. 68, pp. 17–19.
54. Gomes T., Xie L., Brede D., Lind O.C., Solhaug K.A., Salbu B., Tollefsen K.E. (2017) Sensitivity of the green algae *Chlamydomonas reinhardtii* to gamma radiation: photosynthetic performance and ROS formation. *Aquat Toxicol*, 2017, Vol. 183, pp. 1–10.
55. Kang N., Lee J.-H., Lee W., Ko J.-Y., Kim E.-A., Kim J.-S., Heu M.-S., Kim G.H., Jeon Y.-J. 2015. Gallic acid isolated from *Spirogyra* sp. improves cardiovascular disease through a vasorelaxant and antihypertensive effect. *Environ Toxicol Pharmacol.*, 2015, Vol. 39, pp. 764–772.
56. Martone P.T., Estevez J.M., Lu F., Ruel K., Denny M.W., Somerville C., Ralph J. Discovery of lignin in seaweed reveals convergent evolution of cell-wall architecture. *Curr Biol.*, 2009, Vol. 19, pp. 169–175.
57. Li Y.-X., Wijesekera I., Li Y., Kim S.-K. Phlorotannins as bioactive agents from brown algae. *Process Biochem*, 2011, Vol. 46, pp. 2219–2224.
58. Eom S.H., Moon S.-Y., Lee D.-S., Kim H.-J., Park K., Lee E.-W., Kim T.H., Chung Y.-H., Lee M.-S., Kim Y.-M. *In vitro* antiviral activity of dieckol and phlorofucofuroeckol-A isolated from edible brown alga *Eisenia bicyclis* against murine norovirus. *Algae*, 2015, Vol. 30, pp. 241–246.
59. Lee S.-H., Kang S.-M., Sok C.H., Hong J.T., Oh J.-Y., Jeon Y.-J. Cellular activities and docking studies of eckol isolated from *Ecklonia cava* (Laminariales, Phaeophyceae) as potential tyrosinase inhibitor. *Algae*, 2015, Vol. 30, pp. 163–170.
60. Shin T., Ahn M., Hyun J.W., Kim S.H., Moon C. Antioxidant marine algae phlorotannins and radioprotection: a review of experimental evidence. *Acta Histochem.*, 2014, Vol. 116, pp. 669–674.
61. Lee J.-H., Ko J.-Y., Oh J.-Y., Kim E.-A., Kim C.-Y., Jeon Y.-J. Evaluation of phlorofucofuroeckol-A isolated from *Ecklonia cava* (Phaeophyta) on anti-lipid peroxidation *in vitro* and *in vivo*. *Algae*, 2015a, Vol. 30, pp. 313–323. doi: 10.4490/algae.2015.30.4.313
62. Park E., Ahn G.-N., Lee N.H., Kim J.M., Yun J.S., Hyun J.W., Jeon Y.-J., Wie M.B., Lee Y.J., Park J.W., Jee Y. Radioprotective properties of eckol against ionizing radiation in mice. *FEBS Lett.*, 2008, Vol. 582, pp. 925–930.
63. Heo S.-J., Jeon Y.-J. Protective effect of fucoxanthin isolated from *Sargassum siliquastrum* on UV-B induced cell damage. *J Photochem Photobiol B Biol*, 2009, Vol. 95, pp. 101–107.
64. Venkatchalam S.R. Chattopadhyay S. Natural radioprotective agents: an overview. *Curr Org Chem.*, 2005, № 9, pp. 389–404.
65. Fernando I.P.S., Kim M., Son K.-T., Jeong Y., Jeon Y.-J. Antioxidant activity of marine algal polyphenolic compounds: a mechanistic approach. *J Med Food*, 2016, Vol. 19, pp. 615–628.
66. Salgado L.T., Tomazetto R., Cinelli L.P., Farina M., Amado Filho G.M. The influence of brown algae alginates on phenolic compounds capability of ultraviolet radiation absorption *in vitro*. *Braz J Oceanogr.*, 2007, Vol. 55, pp. 145–154.
67. Камская В.Е. Хитозан: структура, свойства и использование // *Научное обозрение. Биологические науки*. 2016. № 6. С. 36–42 [Kamskaya V.E. Chitosan: structure, properties and use. *Scientific Review. Biological Sciences*, 2016, No. 6, pp. 36–42 (In Russ.)].
68. Гринь С.А., Албулов А.И., Фролова М.А., Самуйленко А.Я., Гринь А.В., Ковалева Э.И., Мельник Н.В., Мельник Р.Н., Варламов В.П., Матвеева И.Н., Хаконов А.А., Шабунин С.В., Боро И.Л., Киш Л.К. Перспективы использования хитозана в качестве радиопротектора // *Вестник российской сельскохозяйственной науки*. 2019. № 6. С. 54–57 [Grin S.A., Albulov A.I., Frolova M.A., Samuilenko A.Ya., Grin A.V., Kovaleva E.I., Melnik N.V., Melnik R.N., Varlamov V.P., Matveeva I.N., Khakonov A.A., Shabunin S.V., Bero I.L., Kish L.K. Prospects for the use of chitosan as a radioprotector. *Bulletin of the Russian agricultural science*, 2019, No. 6, pp. 54–57 (In Russ.)].
69. Кострюкова Н.К., Карпин В.А. Биологические эффекты малых доз ионизирующего излучения // *Сиб. мед. журн. (Иркутск)*. 2005. Т. 50, № 1. С. 17–22. [Kostryukova N.K., Karpin V.A. Biological effects of low doses of ionizing radiation. *Sib. medical journal. (Irkutsk)*, 2005, V. 50, No. 1, pp. 17–22 (In Russ.)].
70. Лаки Т.Д. Физиологические преимущества низких уровней ионизирующего излучения // *Физ. здоровья*. 1982. Вып. 43, № 6. С. 771–789. [Laki T.D. Physiological benefits from low levels of ionizing radiation. *Health Phys*, 1982, Vol. 43, № 6, pp. 771–789 (In Russ.)].
71. Маргулис У.Я. Беспороговая и пороговая концепции радиационных эффектов. *Ядерная энциклопедия*. М., 1996. С. 384–386 [Margulis U.Ya. *Non-threshold and threshold concepts radiation effects. Nuclear Encyclopedia*. Moscow, 1996, pp. 384–386 (In Russ.)].
72. Грейб Р. Эффект Петко: влияние малых доз радиации на людей, животных и деревья. М., 1994. 263 с. [Grabe R. *The Petko effect: the effects of low-dose radiation on humans, animals, and trees*. Moscow, 1994, 263 p. (In Russ.)]
73. Грейб Р. Действие малых доз ионизирующего излучения: Эффект Петко. *Ядерная энциклопедия*. М. 1996. С. 387–394. [Grabe R. *The effect of low doses of ionizing radiation: the Petko effect. Nuclear Encyclopedia*. Moscow, 1996, pp. 387–394] (In Russ.).

74. Сложеникина Л.В., Макар В.Р., Коломийцева И.К. Катехоламинергическая система в гипоталамусе при хроническом гамма-облучении крыс // *Радиация. биология. Радиоэкология*. 1997. Т. 37, № 1. С. 25–29 [Slozhenikina L.V., Makar V.R., Kolomytseva I.K. Catecholaminergic system in the hypothalamus during chronic gamma irradiation in rats. *Radiation. biology. Radioecology*, 1997, Vol. 37, No. 1, pp. 25–29 (In Russ.)].
75. Гончаренко Е.Н., Антонова С.В., Ахалая М.Я., Кудряшов Ю.Б. Влияние малых доз ионизирующей радиации на уровень содержания катехоламинов и кортикостероидов в надпочечниках мышей // *Радиация. биология. Радиоэкология*. 2000. Т. 40, № 2. С. 160–161 [Goncharenko E.N., Antonova S.V., Akhalaya M.Ya., Kudryashov Yu.B. Effect of low doses of ionizing radiation on the level of catecholamines and corticosteroids in the adrenal glands of mice. *Radiation. biology. Radioecology*, 2000, Vol. 40, No. 2, pp. 160–161 (In Russ.)].
76. Потапова В.В., Федянина Л.Н., Маслов В.П. Биологически активные добавки из морских гидробионтов Тихого океана – средства массовой профилактики последствий облучения человека // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2002. Т. 8–9, № 4–5. С. 54. [Potapova V.V., Fedyanina L.N., Maslov V.P. Biologically active additives from marine hydrobionts of the Pacific Ocean – means of mass prevention of the consequences of human exposure. *Zdorovye. Medical ecology. The science*, 2002, Vol. 8–9, No. 4–5, P. 54 (In Russ.)].
77. Гончарова Р.И., Смолич И.И. Генетическая эффективность малых доз ионизирующей радиации при хроническом облучении мелких млекопитающих // *Радиация. биология. Радиоэкология*, 2002, Т. 42, № 6, С. 654–660 [Goncharova R.I., Smolich I.I. Genetic efficiency of small doses of ionizing radiation in chronic irradiation of small mammals. *Radiats. biology. Radioecology*, 2002, Vol. 42, No. 6, pp. 654–660 (In Russ.)].
78. Jiao G., Yu G., Zhang J., Ewart H.S. Chemical structures and bioactivities of sulfated polysaccharides from marine algae. *Mar Drugs*, 2011, No. 9, pp. 96–223. doi: 10.3390/md9020196
79. Pomin V.H. Marine non-glycosaminoglycan sulfated glycans as potential pharmaceuticals. *Pharmaceuticals*. 2015, No. 8, pp. 848–864. doi: 10.3390/ph8040848
80. Jesus Raposo M.F., Morais A.M., Morais R.M. Marine polysaccharides from algae with potential biomedical applications. *Mar Drugs*, 2015, Vol. 13, № 5, pp. 2967–3028. doi: 10.3390/md13052967
81. Cumashi A., Ushakova N.A., Preobrazhenskaya M.E., D’Incecco A., Piccoli A., Totani L., et al. A comparative study of anti-inflammatory, anticoagulant, antiangiogenic, and antiadhesive activities of nine different fucoidans from brown seaweeds. *Glycobiology*, 2007, Vol. 17, pp. 541–552. doi: 10.1093/glycob/cwm014
82. Подкорытова А.В., Рощина А.Н., Евсеева Н.В., Усов А.И., Головин Г.Ю., Попов А.М. Бурые водоросли порядков Laminariales и Fucales Сахалино-Курильского региона: запасы, добыча, использование. *Труды ВНИРО*. 2020. Т. 181. С. 235–256 [Podkorytova A.V., Roshchina A.N., Evseeva N.V., Usov A.I., Golovin G.Yu., Popov A.M. Brown algae of the orders Laminariales and Fucales of the Sakhalin-Kuril region: reserves, production, use. *Trudy VNIRO*, 2020, Vol. 181, pp. 235–256 (In Russ.)]. doi: 10.36038/2307-3497-2020-181-235-256
83. Гурулева О.Н., Аминина Н.М. Исследование содержания фукоидана в бурых водорослях Дальневосточного региона // *Известия ТИНРО*. 2013. Т. 172. С. 265–273 [Guruleva O.N., Aminina N.M. Study of the content of fucoidan in brown algae of the Far East region. *Izvestiya TINRO*, 2013, Vol. 172, pp. 265–273 (In Russ.)].