



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018  
УДК 616-001.28-085.2

## Основные направления разработки патогенетических средств купирования первичной реакции организма на облучение

ДРАЧЕВ И.С., доктор медицинских наук, подполковник медицинской службы (dr.ingwar@mail.ru)<sup>1</sup>  
ЛЕГЕЗА В.И., профессор, полковник медицинской службы в отставке<sup>1</sup>  
ТУРЛАКОВ Ю.С., доктор медицинских наук, полковник медицинской службы запаса<sup>2</sup>  
ЧЕПУР С.В., профессор, полковник медицинской службы<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>Научно-исследовательский институт промышленной и морской медицины ФМБА России, Санкт-Петербург

Представлены результаты исследования функционального состояния различных регуляторных систем организма в период первичной реакции на облучение. В опытах на собаках и крысах уже в первые минуты и часы после облучения в дозах, вызывающих развитие симптомов первичной реакции на облучение (рвота, диарея, гастростаз, гиподинамия), наблюдали выраженную активацию дофамин-, серотонин- и гистаминэргических систем, повышенное высвобождение опиоидных пептидов и простагландинов. Фармакологическое блокирование этих процессов способствует предупреждению или снижению выраженности основных проявлений первичной реакции на облучение у экспериментальных животных. На основе полученных данных разработаны эффективные фармакологические средства борьбы с ранними клиническими проявлениями облучения.

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** ионизирующее излучение, первичная реакция организма на облучение, фармакологические средства борьбы с ранними клиническими проявлениями облучения.

Drachev I.S., Legeza V.I., Turlakov Yu.S., Chepur S.V. – Main directions of development of pathogenetic means of arresting the primary reaction of the organism to irradiation. The results of the study of the functional state of various regulatory systems of the organism during the primary reaction to irradiation are presented. In experiments on dogs and rats, the first activation of dopamine, serotonin and histamine was observed already in the first minutes and hours after irradiation at doses that triggered the development of symptoms of the primary reaction to irradiation (vomiting, diarrhea, gastrostasis, and hypodynamia) systems, increased release of opioid peptides and prostaglandins. Pharmacological blocking of these processes helps to prevent or reduce the severity of the main manifestations of the primary reaction to irradiation in experimental animals. Based on the data obtained, effective pharmacological agents have been developed to combat early clinical manifestations of irradiation.

**К е у о р д s:** ionizing radiation, primary reaction of the organism to irradiation, pharmacological means of combating early clinical manifestations of irradiation.

**П**ервичная реакция на облучение (ПРО) – одно из наиболее ранних клинических проявлений воздействия ионизирующего излучения на организм человека и млекопитающих [4, 20]. Она включает три основных синдрома, выраженность и продолжительность которых зависит от интенсивности и величины дозы радиационного воздействия: эметический (тошнота, рвота, анорексия, гиперсаливация и др.), гастроинтестинальный (спазм желудочно-кишечного тракта, диарея) и астеногиподинамичес-

кий (мышечная слабость, астения, апатия, повышенная утомляемость) [4, 13]. Перечисленные синдромы, особенно тошнота, рвота и диарея, а также повышенная утомляемость в ряде случаев требуют неотложного врачебного вмешательства. Прежде всего это относится к ПРО, возникающей в случае проведения противоопухолевой лучевой или комбинированной химиолучевой терапии. Такие ее проявления, как рвота и диарея, могут способствовать формированию дегидратации, расстройству



электролитного баланса, послужить причиной отказа от лечения, что чревато угрозой рецидива потенциально курабельной опухоли [16, 18].

ПРО может стать причиной снижения профессиональной работоспособности участников проведения экстренных работ по ликвидации последствий аварии на объектах ядерного энергетического комплекса. В этих случаях на начальных этапах аварии невозможно спрогнозировать дозу и продолжительность облучения специалистов аварийно-спасательных групп и технического персонала, а быстрое покидание аварийной зоны невозможно [5, 17].

К настоящему времени предложено значительное количество фармакологических средств для купирования тошноты и рвоты радиационного генеза [3, 12], однако относительно небольшое их число изучено в качестве средств борьбы с ПРО. Кроме того, некоторые обладают нежелательными побочными эффектами, в частности снижают работоспособность [6].

### Цель исследования

Изучение роли различных регуляторных систем организма в патогенезе ПРО и разработка подходов к изысканию высокоэффективных средств купирования этого синдрома.

### Материал и методы

Экспериментальные исследования выполнены на 48 беспородных собаках-самцах и 390 белых беспородных крысах-самцах, содержащихся в условиях обычного вивария на стандартном пищевом рационе. Для опытов отбирали животных, прошедших обследование в течение двухнедельного карантинного наблюдения. Исследования проведены согласно правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных и Европейской конвенции по их защите [10].

Равномерное облучение животных гамма-квантами осуществляли на установке ИГУР-1, снаряженной  $^{137}\text{Cs}$  (мощность дозы 1,01 Гр/мин). У собак клинические проявления ПРО (рвота, понос, изменение двигательной активности) регистрировали в течение 5–6 ч после

радиационного воздействия. У крыс исследовали моторно-эвакуаторную, пропульсивную и всасывательную функции желудочно-кишечного тракта [1], ориентировочно-исследовательские реакции, физическую выносливость и условно-рефлекторную деятельность [2]. Биохимические и морфологические исследования включали изучение содержания:

– дофамина и его метаболита гомованилиновой кислоты в хвостом ядре и лимбических структурах продолговатого мозга;

– серотонина и его метаболита – 5-оксииндолилуксусной кислоты (5-ОИУК) в плазме крови, среднем мозге и гипоталамусе, а также в тканях тонкого кишечника;

– гистамина в плазме крови;

– уровень простагландинов в плазме крови, гипоталамусе, гипофизе и тканях тонкого кишечника;

– эндорфинов в плазме крови и энкефалинов в гипоталамусе и продолговатом мозге.

Определялось количество энтерохромаффинных клеток в слизистой оболочке тощей кишки, число и состояние тучных клеток в *area postrema* продолговатого мозга [7, 14].

Статистическую обработку полученных данных проводили общепринятыми методами. Значимость различий частоты возникновения симптомов, количественных и временных параметров проявлений ПРО оценивали с помощью точного метода Фишера, Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни [11]. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что в интервале среднеэмических доз гамма-излучения (частота рвоты 40–60%) рвотная реакция проявляется в основном единичными эпизодами в период от 2 до 4 ч после радиационного воздействия. С повышением дозы облучения выраженность эметической реакции нарастала (до 100% начиная с дозы 20 Гр). Продолжительность латентного периода снижалась с 135 мин при облучении в дозе 5–6 Гр до 5–10 мин. Среднее количество рвот-



ных актов увеличивалось с 1,5 до 9–10, рвота нередко приобретала неукротимый характер, при этом эметические акты повторялись практически без промежутка по 3–4 раза на фоне выраженного угнетения поведения животных.

Раннюю диарею у 25–40% собак отмечали в течение первого часа после облучения в дозах 20–30 Гр в виде 1–4-кратной дефекации жидкими массами с примесью слизи. У животных, облученных в дозах 50–100 Гр, многократную диарею жидкими массами, содержащими слизь и примеси крови, наблюдали в 60–90% случаев.

Еще одно важное проявление ПРО у собак состояло в гипокинезии и гиподинамии со снижением спонтанной и вызванной двигательной активности, а также физической работоспособности животных. Гипокинезия в зависимости от поглощенной дозы развивалась начиная с 3 ч и достигая максимума к 4 ч после облучения в дозе 20–50 Гр с последующей тенденцией к временному восстановлению указанного показателя. Физическая работоспособность собак, оцениваемая по выносливости к динамической нагрузке (бег по тредбану с фиксированной скоростью движения и углом наклона транспортной ленты), снижалась в среднем на 50% после облучения в дозе 10–40 Гр и полностью утрачивалась после радиационного воздействия в дозах 80 Гр и выше.

Таким образом, общее кратковременное гамма-облучение собак в диапазоне доз 20–100 Гр можно рассматривать как экспериментальную модель, позволяющую стабильно воспроизводить ранние диспепсические и гиподинамические расстройства, характерные для ПРО.

Известно, что у крыс в раннем пострадиационном периоде диспепсические расстройства характеризуются угнетением моторики желудка (гастростазом) и диареей [9]. В настоящем исследовании количественную оценку раннего постлучевого гастростаза проводили путем расчета времени полувыведения сульфата бария из желудка животных, а также на основе рентгенологического исследования постлучевых нарушений моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта.

Проведенные исследования выявили преходящее замедление эвакуации содержимого желудка у животных, облученных в дозе 3 Гр. Увеличение дозы до 10–20 Гр практически полностью подавляло эвакуаторную функцию желудка. Таким образом, совокупность полученных результатов свидетельствует о возможности моделирования диспепсических расстройств, характерных для эметических проявлений ПРО у человека, в опытах на крысах, облученных в дозах 5–10 Гр.

Помимо гастростаза, в ранние сроки после радиационного воздействия у крыс наблюдали преходящую диарею, развивающуюся с наибольшей частотой и выраженностью после облучения в дозах свыше 100 Гр. Она проявляется многократной дефекацией жидкими экскрементами с примесью слизи на протяжении 50–60 мин после радиационного воздействия. Таким образом, на основании полученных данных можно полагать, что диарею, характерную для ПРО, следует моделировать в опытах на крысах, облученных в дозах, превышающих 100 Гр.

Астеногиподинамический синдром ПРО у крыс проявляется в виде ухудшения ориентировочно-исследовательской реакции, физической выносливости и условно-рефлекторной деятельности. При использовании теста, характеризующего истощающую физическую нагрузку (плавание с грузом 15% от массы тела), скорость утомления возрастала уже после облучения в дозе 10 Гр и выше, а при нагрузке средней интенсивности (бег на тредбане) – в дозах порядка 20–40 Гр. Максимальное снижение физической выносливости крыс (до 50% в сравнении с исходным уровнем) отмечали спустя 3–4 ч после радиационного воздействия.

Параллельно с ухудшением физической выносливости изменяется и поведенческая активность (ориентировочно-исследовательская реакция) облученных крыс. Показатели ориентировочно-исследовательской реакции в диапазоне доз 20–100 Гр снижались в 2–12,8 раза, при этом динамика постлучевых нарушений физической выносливости и поведенческой активности была сходной, что позволяет использовать информацию о последней в качестве косвенного показате-



ля состояния физической работоспособности облученных животных.

Изучение дозовых закономерностей постлучевых изменений *условной реакции избегания* (УРИ) проведено в опытах на крысах, подвергнутых радиационному воздействию в дозах 20, 60 и 100 Гр. В результате исследования установлено, что облучение значительно ухудшало показатели УРИ: количество правильных реакций снижалось на 50–75% по сравнению с биоконтролем, возрастало число ошибочных ответов (преимущественно за счет увеличения латентного периода рефлекса), в 2–6 раз уменьшалось значение показателя «количество правильных побегов подряд», характеризующего уровень сохранения приобретенного навыка выполнения задачи. Ухудшение показателя УРИ возрастало с увеличением дозы облучения и было максимальным при радиационном воздействии в 60–100 Гр.

В целом анализ представленных выше материалов свидетельствует о следующем:

– облучение собак в дозах 5–8 Гр позволяет моделировать ПРО у человека, облученного в костномозговом диапазоне доз, а облучение в более высоких дозах (20–30 Гр) – ПРО при кишечной и токсемической формах острой лучевой болезни;

– облучение крыс в дозе 5–200 Гр в целом моделирует основные варианты острого  $\gamma$ -облучения и позволяет оценивать эффективность противорвотных, антидиарейных препаратов и средств, предназначенных для профилактики постлучевой гиподинамии в широком диапазоне доз ионизирующего излучения.

Полученные результаты позволили перейти к решению следующей задачи исследования – изучению гуморальных механизмов ПРО у экспериментальных животных и прежде всего уточнению вариантов нарушений обмена эндогенных биологически активных веществ (биогенных аминов, опиоидных пептидов, простагландинов), играющих весьма существенную роль в регуляции вегетативных и соматических функций организма, чувствительных к радиационному воздействию в высоких дозах.

Среди моноаминергических систем, реагирующих на воздействие ионизирующих излучений, большое значение придают дофамин-, серотонин- и гистаминергическим системам [15]. Как показали проведенные исследования, уже через 5 мин после облучения крыс в дозе 100 Гр содержание дофамина в структурах головного мозга с наиболее выраженным уровнем биоamina, увеличилось на 60–70%, а спустя 1–2 ч – на 80–100% с последующим (через 24 ч) снижением до исходных значений. Возрастало и содержание основного метаболита дофамина – гомованилиновой кислоты – в среднем в 1,5 раза по сравнению с уровнем до облучения, что свидетельствовало об ускорении оборота (скорости распада) дофамина – показателя активизации катехоламинергических систем мозга [19].

Сходные результаты получены при изучении влияния облучения на обмен серотонина. Так, в плазме крови крыс, облученных в дозе 100 Гр, спустя 5–60 мин содержание серотонина увеличивалось в 2–2,5 раза, а содержание 5-ОИУК – более чем в 3 раза. В дальнейшем отмечали тенденцию к уменьшению выявленных сдвигов, однако даже спустя 1,5 ч значения показателей превышали исходный уровень. Очевидно, что облучение вызывает раннее ускорение оборота индолилалкиламина, т. е. способствует быстрой активизации серотонинергических систем организма.

Аналогичные изменения отмечали после облучения в дозе 100 Гр и в других тканях. Так, в среднем мозге и гипоталамусе облученных крыс содержание серотонина в первые минуты–часы после воздействия возрастало на 30–40%, а 5-ОИУК – на 60–70%. Диаметральные противоположные изменения обмена серотонина наблюдали в стенке тонкой кишки облученных крыс: уже через 15 мин после облучения в дозе 100 Гр регистрировали выраженное снижение уровня биоamina и его основного метаболита, сохраняющегося на протяжении 3–5 ч. Лишь спустя 24 ч после воздействия радиации содержание биоamina начинало возрастать, но по-прежнему не достигало исходного уровня.



Представляет интерес динамика содержания энкефалинов и эндорфинов в период ПРО. Практически сразу после воздействия гамма-излучения в головном мозге увеличивается выработка энкефалинов: уже через 10–15 мин после облучения в дозе 100 Гр концентрация мет-энкефалина в различных отделах головного мозга крыс возрастала в 1,2–1,5 раза по сравнению с уровнем до облучения. В последующем происходило снижение концентрации нейропептида. Через 60 мин после облучения содержание мет-энкефалина в головном мозге было повышено, но не отличалось от исходных значений. Сходные изменения концентрации в тканях головного мозга прослеживали у другого нейропептида – лейк-энкефалина. Возрастала концентрация  $\beta$ -эндорфина и в плазме крови облученных животных. Уже через 15 мин после облучения крыс в дозе 100 Гр его концентрация увеличивалась в 15–18 раз, а спустя 60 мин в 21–25 раз. Даже спустя 180 мин после облучения его содержание превосходило исходные значения в 16–19 раз. У собак, облученных в дозе 50 Гр, отмечали аналогичную динамику  $\beta$ -эндорфина в плазме крови.

Облучение весьма значительно влияло на содержание гистамина в плазме крови. Спустя 5 мин после облучения собак (50 Гр) и крыс (100 Гр) уровень гистамина увеличивался по сравнению с исходными значениями на 170%. У собак подъем концентрации биоамина был более длительным, чем у крыс: нормализацию отмечали лишь через 3 ч после облучения, тогда как у крыс – уже спустя 1 ч после воздействия.

По данным некоторых исследователей, в патогенезе ПРО могут играть роль наряду с биоаминами простагландины [18]. Эта гипотеза основывается на определенном сходстве клинических симптомов ПРО и последствий введения экзогенных простагландинов в организм [8]. В связи с этим было изучено содержание *простагландинов E и F $2\alpha$*  (ПГ E и ПГ F $2\alpha$  соответственно) у собак, облученных в дозе 50 Гр и белых крыс-самцов, облученных в дозе 180 Гр. Спустя 5 мин после облучения содержание этих простагландинов в плазме крови собак увели-

чивалось в 1,3–1,5 раза, но уже через 2 ч после радиационного воздействия уровень простагландинов нормализовывался. Важно отметить, что это увеличение совпадало по времени с развитием симптомов желудочно-кишечной диспепсии (рвоты и диареи), которые наблюдали уже в процессе облучения либо в первые минуты после его окончания.

Выраженные изменения были выявлены и при изучении содержания простагландинов у облученных крыс. Спустя 5 мин после облучения в дозе 180 Гр содержание простагландинов в стенке тонкой кишки крыс снижалось в среднем на 50%. Уровень ПГ E нормализовывался через 2 ч, тогда как восстановление содержания ПГ F $2\alpha$  отмечали только спустя 24 ч после радиационного воздействия. Снижение содержания простагландинов в стенке толстой кишки было более значительным (ПГ F $2\alpha$  – до 25% от исходного уровня) и продолжительным: через 1 сут после облучения уровень простагландина был ниже исходного на 50–60%.

Для уточнения роли в патогенезе ПРО выявленных изменений содержания и обмена биогенных аминов, простагландинов и эндогенных опиоидов было изучено влияние различных фармакологических средств, устраняющих указанные нарушения, на основные клинические проявления начального периода лучевого поражения у собак и крыс.

Как следует из данных табл. 1, предварительное (за 24 ч до облучения в дозе 8 Гр) введение резерпина, неизбирательно истощающего пул биоаминов (катехоламинов, серотонина, гистамина), подавляло рвотную реакцию более чем у 50% собак, а гастростаз и диарею – у 50–80% крыс. Сходным по эффективности, хотя и менее выраженным по сравнению резерпином, действием на гастроинтестинальные симптомы ПРО обладали  $\alpha$ -метилдофа, метилпаратирозин и дисульфiram (ингибитор синтеза катехоламинов), а также ингибитор синтеза серотонина параклорфенилаланин. Комбинированное введение ингибиторов синтеза катехоламинов и серотонина оказывало на гастроинтестинальные симптомы ПРО такое же по эффективности действие, как и применение резерпина. В то же





время следует отметить, что ни один из исследованных препаратов не модифицировал действие облучения на постлучевую гипокинезию.

Среди изученных дофамино-, серотонино- и гистаминоблокаторов наиболее эффективно подавляли постлучевую рвоту метоклопрамид (церукал),

Таблица 1

**Влияние различных фармакологических средств на симптомы первичной реакции у облученных собак (8 Гр) и крыс (100 Гр)**

Фармакологическая группа	Препарат	Влияние на симптом ПРО			
		рвота	гастростаз	диарея	гипокинезия
Ингибиторы биосинтеза биоаминов	резерпин	+++	+++	++++	—
Ингибиторы синтеза катехоламинов	$\alpha$ -метилдофа	++	++	+++	—
	м-п-тирозин	++	++	+++	—
	дисульфирам	++	+	++	—
Ингибиторы синтеза серотонина	п-ХФА	++	++	+++	—
Блокаторы рецепторов D <sub>1</sub> -типа	галоперидол	++	+	++	—
Блокаторы рецепторов D <sub>2</sub> и 5HT <sub>3</sub> -типа	домперидон	++	++	+++	—
	метоклопрамид	+++	+++	+++	—
Блокаторы рецепторов 5HT <sub>3</sub> -типа	ондансетрон	+++	++	++++	—
	трописетрон	++	++	+++	—
	палонсетрон	+++	+++	++++	—
Блокаторы рецепторов H <sub>1</sub> -типа	супрастин	+	+	+++	—
Блокаторы рецепторов H <sub>2</sub> -типа	циметидин	++	++	++++	—
Ингибиторы синтеза простагландинов	вольтарен	++	+++	++++	—
	индометацин	+	++	++++	—
	дексаметазон	++	++	+++	—
Блокаторы опиатных рецепторов	налуксон	++	+++	+++	++
M-холинолитик	метацин	+	+	++++	—
Ингибитор фосфодиэстеразы	кофеин	—	—	—	++
Адреномиметик	эфедрин	—	—	++	++
Ноотроп	фонтурацетам	—	—	—	++

**Примечание.** Влияние препаратов на рвоту изучали в опытах на собаках, влияние на гастростаз, диарею и гипокинезию — на крысах.

*Условные обозначения:* — положительный эффект отсутствует; + эффект регистрировали не менее чем в 20% случаев; ++ эффект регистрировали в 21–40% случаев; +++ эффект регистрировали в 41–70% случаев; ++++ эффект регистрировали более чем в 70% случаев



Таблица 2

### Влияние комбинаций различных фармакологических средств на симптомы первичной реакции у облученных собак (8 Гр) и крыс (100 Гр)

Комбинация препаратов	Влияние на симптом ПРО			
	рвота	гастростаз	диарея	гипокинезия
α-метилдофа + п-ХФА	+++	+++	++++	–
Ондансетрон + кофеин + метацин	+++	++	+++	++
Палонсетрон + фонтурацетам	+++	+++	++	+++

**Примечание.** Влияние препаратов на рвоту изучали в опытах на собаках, влияние на гастростаз, диарею и гипокинезию – на крысах.

*Условные обозначения:* – положительный эффект отсутствует; + эффект регистрировали не менее чем в 20% случаев; ++ эффект регистрировали в 21–40% случаев; +++ эффект регистрировали в 41–70% случаев; ++++ эффект регистрировали более чем в 70% случаев

ондансетрон (латран) и палонсетрон. Эти же препараты обладали наиболее выраженным гастрокинетическим и антидиарейным действием. На гипокинезию из всех антагонистов биоаминов определенное положительное действие оказывал лишь ондансетрон. Из других изученных лекарственных средств умеренно выраженное антиэметическое действие оказывали ингибиторы простагландин-синтетазы вольтарен и дексаметазон, а также блокатор опиатных рецепторов налоксон. Они обладали довольно сильным гастрокинетическим и наряду с М-холинолитиком метацином – антидиарейным действием, но (за исключением налоксона) не ослабляли постлучевую гипокинезию. Этот симптом ПРО лучше всего «поддается» профилактике путем применения препаратов, относящихся к психостимуляторам и ноотропам (кофеин, эфедрин, фонтурацетам). Однако их влияние на гастроинтестинальный симптом ПРО было незначительным.

Приведенные экспериментальные данные свидетельствуют, что ПРО является многофакторной по генезу реакцией, монотерапия которой малоэффективна. В связи с этим представлялось целесообразным исследовать возможность профилактики (купирования) ПРО с помощью комбинированного применения фармакологических препаратов. Как следует из данных табл. 2, оптимальное положительное влияние на все четыре ис-

следованных симптома ПРО отмечали при комбинированном использовании палонсетрона (антагониста 5-НТ<sub>3</sub>) и фонтурацетама (препарата из группы ноотропов).

## В Ы В О Д Ы

1. Адекватными экспериментальными объектами для моделирования основных проявлений первичной реакции на облучение являются собаки (рвота, диарея, гиподинамия) и крысы (гастростаз, диарея, гиподинамия).

2. Облучение собак и крыс в дозах, вызывающих гастроинтестинальные симптомы первичной реакции на облучение, сопровождается выраженными нарушениями обмена биогенных аминов (дофамина, серотонина, гистамина), простагландинов и опиоидных пептидов.

3. Блокаторы D<sub>2</sub>-дофаминовых, 5-НТ<sub>3</sub>-серотониновых и опиатных рецепторов эффективно подавляют вызванную облучением рвотную реакцию, антагонисты гистамина, простагландинов и ацетилхолина – диарею, психостимуляторы и ноотропы – астеногиподинамические проявления первичной реакции.

4. Разработка комбинированных препаратов, воздействующих на различные звенья патогенеза первичной реакции на облучение, является перспективным направлением поиска лекарствен-



ных средств профилактики и купирования гастроинтестинальных и астенотиподинамических проявлений раннего периода лучевого поражения.

Среди изученных средств наиболее эффективно основные проявления ПРО предупреждает комплексное применение палоносетрона и фонтурацетама.

## Литература

1. Брумберг И.Е., Пятовская Н.Н. Количественная оценка интенсивности всасывания уранина как показатель лучевого поражения желудочно-кишечного тракта животных // Радиобиология. – 1980. – Т. 200, № 2. – С. 289–293.
2. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. – М.: Высшая школа, 1991. – 399 с.
3. Васин М.В. Средства профилактики и лечения лучевых поражений. – М.: РМАПО, 2003. – 64 с.
4. Гуськова А.К., Байсоголов Б.Д. Лучевая болезнь человека (Очерки). – М.: Медицина, 1971. – 380 с.
5. Гуськова А.К. и др. Диагностика, клиническая картина и лечение острой лучевой болезни у пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС. Сообщение I. Условия облучения, уровни доз, костномозговой синдром и его лечение // Тер. арх. – 1989. – Т. 61, № 1. – С. 95–103.
6. Корытова Л.И., Легеза В.И., Бойко В.Н., Тураков Ю.С. Современные противорвотные средства // Международные медицинские обзоры. – 1994. – Т. 2, № 2. – С. 66–68.
7. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / Под ред. В.В.Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
8. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология. – М.: Медицина, 1993. – 668 с.
9. Маклина Р.М. Состояние некоторых функций желудочно-кишечного тракта при облучении животных в широком диапазоне доз // Радиобиология. – 1979. – Т. 19, Вып. 5. – С. 693–696.
10. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных // Institute of Laboratory Animals Resources, Commission on Life Sciences, National Research Council. – National Academy Press: Washington. – 1996. – 138 с.
11. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПб: Изд. ВМедА, 2002. – 266 с.
12. Berger M.E., Christensen D.M., Lowry P.C. et al. Medical management of radiation injuries: current approaches // Occupational Medicine. – 2006. – Vol. 56. – P. 162–172.
13. Donnelly E.H., Nemhauser J.B., Smith J.M. et al. Acute radiation syndrome: assessment and management // South. Med. J. – 2010. – Vol. 103, N 6. – P. 541–546.
14. Grimelius L., Wilander E. Silver stains in the study of endocrine cells of the gut and pancreas // Invest. Cell. Pathol. – 1980. – Vol. 3, N 1. – P. 3–12.
15. John T.L. Advances in Radiation Biology. Vol. 13. – London–New York–San Francisco: Acad. Press, 2013. – 424 p.
16. Maranzano E., De Angelis V., Pergolizzi S. et al. A prospective observational trial on emesis in radiotherapy: analysis of 1020 patients recruited in 45 Italian radiation oncology centers // Radiother. Oncol. – 2010. – Vol. 94, N 1. – P. 36–41.
17. Sagan L.A., Fry S.A. Radiation accidents: a conference review // Nuclear Safety. – 1980. – Vol. 21. – P. 562–569.
18. Poon M., Dennis K., DeAngelis C. A prospective study of gastrointestinal radiation therapy-induced nausea and vomiting // Support Care Cancer. – 2014. – Vol. 22, N 6. – P. 1493–1507.
19. Westerlink B.H.C. The neurobiology of dopamine. – London–New York–San Francisco: Acad. Press, 1979. – P. 227–232.
20. Xu W., Chen J., Xu L. Acute radiation enteritis caused by dose-dependent radiation exposure in dogs: experimental research // Exp. Biol. Med. – 2014. – Vol. 239, N 12. – P. 1543–1556.