

**ПРОУЧВАНЕ НА РАДИОЗАЩИТНОТО ДЕЙСТВИЕ НА ВИТАМИН С**  
**Веселина Петрова-Тачева\*, Живка Цокева\*\*, Веселин Иванов\*\*\*, Борислав Попов\***

\* *Катедра “Молекулярна биология, имунология и медицинска генетика“, Медицински факултет,*

\*\* *Катедра „Физиология, патофизиология и фармакология“, Медицински факултет,*

\*\*\**Катедра „Неврология, психиатрия и МБС“*

*Тракийски Университет, гр. Стара Загора, 6000, ул. „Армейска“ 11*

*e-mail: [vesepetr@abv.bg](mailto:vesepetr@abv.bg)*

**RESEARCH INTO THE RADIATION PROTECTION PROPERTIES OF VITAMIN C**

**Veselina Petrova-Tacheva \*, Zhivka Tsokeva\*\*, Veselin Ivanov\*\*\*, Borislav Popov\***  
*\*Department of Molecular Biology, Immunology and Medical Genetics, Faculty of Medicine*

*\*\*Department of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology, Faculty of Medicine,*

*\*\*\* Department of Neurology, Psychiatry and MDS, Section „Medicine of the disaster situations“, Faculty of Medicine*

*Trakia University, 11 Armejska str., Stara Zagora, Bulgaria*

*e-mail: [vesepetr@abv.bg](mailto:vesepetr@abv.bg)*

**ABSTRACT**

Vitamin C (ascorbic acid) is an essential, water soluble vitamin, necessary for the proper functioning of the human body. It takes part in a lot of complex biochemical and physiological processes, providing the body with numerous biological health benefits. In this article the authors have summarized and analysed available scientific information concerning the radiation protection properties of Vitamin C. The radiation protection effect of Vitamin C depends on the dose applied, the proximity of the time of application to radiation exposure, on the type and amount of ionizing radiation, as well as on the type of cells, tissues and organs affected by the radiation.

*Key words: vitamin C, radioprotection, ascorbic acid*

**ВЪВЕДЕНИЕ**

Съвременното развитие на човешкото общество се характеризира с бурното развитие на науките и технологиите, както и с бързото внедряване на техните постижения в различни области на нашия живот. Ядрената енергия все повече се използва в промишлеността, в науката, в медицината и в много други сфери от човешката дейност. Нейното широко използване обаче повишава риска за възникване на аварии, постъпване на високи нива на радиация в околната среда и облъчване на хора и животни. При случаите в Южен Урал (1957 г.), Чернобилската катастрофа (1986 г.) и аварията в японската АЕЦ „Фукошима“ (2011 г.), под въздействие на йонизиращи лъчения се оказат стотици хиляди хора, които участват в ликвидацията от последствията на катастрофите или живеят на териториите с радиоактивно замърсяване. Затова изучаването на механизмите на биологичното действие на йонизиращите лъчения и разработването на ефективни методи и средства за профилактика и защита от радиационни поражения има изключително важно значение [3]. Едно основно направление в тази насока е откриването и изследването на вещества от естествен или химичен произход с лъчезащитни свойства и разработването на тяхната основа на лъчезащитни лекарствени средства. Според нова класификация

лъчезащитните средства се разделят на три основни групи: радиопротектори, радиомитигатори и радиомодулатори. Радиопротекторите проявяват своето защитно действие на физико-химично и биохимично ниво, пречат на реализацията на „кислородния ефект“ при поглъщане на енергия от йонизиращите лъчения при радиолизата. Радиомитигаторите са препарати, които осъществяват своя защитен ефект на системно ниво, ускорявайки възстановяването на радиочувствителните тъкани чрез активиране на различни противовъзпалителни сигнални пътеци и увеличаване на секрецията на важни хемопоетични растежни фактори. В групата на радиомодулаторите се включват лекарствени средства и хранителни добавки, които повишават резистентността на човешкия организъм спрямо въздействието на неблагоприятните фактори на околната среда, включително и йонизиращи лъчения. Това е многобройна група природни съединения, проявяващи антиоксидантни, антимитогенни и противовъзпалителни свойства. Към радиомодулаторите се отнасят природните антиоксиданти като витамини С, Е, А, биофлавоноиди, микроелементите, природните стимулатори на белтъчния и нуклеиновия синтез като инозин и още много други съединения [1].

### ***ЦЕЛ И ЗАДАЧИ***

Целта на нашата разработка бе да се проучи радиозащитното действие на витамин С като се обобщят и анализират проявените под действие на йонизиращата радиация негови ефекти, описани в достъпната научна литература.

### ***ИЗЛОЖЕНИЕ***

Витамин С (аскорбинова киселина) е есенциален водно разтворим витамин, необходим за нормалното функциониране на човешкия организъм. Той участва в множество сложни биохимични и физиологични процеси, проявявайки редица благоприятни за здравето биологични ефекти.

***Някои от по-важните свойства и биологични процеси, в които участва витамин С [2, 4, 15] са:***

- Участие в синтеза на аминокиселината карнитин и на катехоламини;
- Участие в метаболизма на аминокиселините тирозин, фолиева киселина и триптофан;
- Подпомагане метаболизма на холестерола, увеличаване на неговата елиминация и понижаване на неговото плазмено ниво;
- Способства за абсорбцията на желязо. Присъствието на аскорбиновата киселина в еритроцитите защитава хемоглобина от окисление.
- Подобрява способността на организма да усвоява калций.
- Способства за активизация на основните окислителни ензими на цитохром Р<sub>450</sub> в черния дроб, ускорявайки метаболизма на ксенобиотиците.
- Способства за извеждане от организма на медта, оловото и живака.
- Има важно участие в хидроксилирането на пролина и лизина при синтеза на колаген в съединителната тъкан.
- Хидроксилиращ агент при образуване на кортикостероиди в надбъбрека.
- Стимулира имунната система.
- Проявява противовъзпалителен ефект като подтиска синтеза на простагландини.
- Участва в понижаването на нивото на хистамина, който е основен компонент при много алергични състояния.
- Проявява антиоксидантни свойства.

- Проявява антиканцерогенни свойства.

### *Радиозащитно действие*

При проучването на радиозащитното действие на витамин С са проведени изследвания при условия *in vitro* или *in vivo*/*in vitro*, при които обекти на йонизираща радиация са различни типове клетки както и различни видове организми.

### *Опити с човешки клетки при in vitro или in vivo/ in vitro условия*

При опити с човешки лимфоцитни култури е установено, че прилагането на вит. С в доза 1  $\mu\text{g/ml}$  преди или непосредствено след облъчване с  $\gamma$  лъчи, значително *понижава честотата както на образуваните микроядра така и на индуцираните хромозомни аберации* [12]. В друго проучване се описва, че приложението на витамин С в същата концентрация (1  $\mu\text{g/ml}$ ) в човешки лимфоцитни култури след облъчването им с  $\gamma$ -лъчи, *сигнификантно понижава честотата на хромозомните аберации и намалява ДНК разкъсванията, установени чрез кометен тест*, което според авторите най-вероятно се дължи на стимулиране на ДНК репаративните процеси [14]. Други автори *в опити in vivo/in vitro* са изследвали самостоятелните и в комбинация радиопротективни ефекти на мелатонина и на витамин С, приложени *per os* (р. о.) върху здрави доброволци. От доброволците е взета венозна кръв преди, 1, 2 и 3 часа след приема на веществата. Облъчването на кръвните проби е осъществено с 200 cGy 6 MV рентгеново лъчение, след което са изготвени лимфоцитни култури. Пробите взети 1 час след приема на изследваните вещества (самостоятелно или комбинирано) показват *сигнификантно понижаване на образуваните микроядра* [21]. В друго проучване венозна кръв, взета от здрави доброволци е облъчена с различни дози  $\gamma$  лъчи в присъствието на различни концентрации фамотидин или витамин С. Резултатите показват *сигнификантно повишаване на апоптозата при облъчване, което е дозо зависимо*. Витамин С в ниска доза (10  $\mu\text{g/ml}$ ) проявява *протективен ефект спрямо радиационно индуцираната апоптоза, което според авторите най-вероятно се осъществява чрез улавяне на ОН радикали и вътреклетъчен антиоксидантен механизъм* [16]. Данните от друго проучване показват, че аскорбинова киселина в концентрация 5mM *повишава клетъчната преживяемост, репарацията на двойно верижните ДНК разкъсвания и редуцира образуването на СХО* в култури от човешки фибробласти, подложени на комбинираното въздействие на рентгенови лъчи и тежки метали [6].

### *Опити с клетъчни линии*

При опити с човешки туморни клетки Human lung carcinoma cells ( линия А549) и нормални Human bronchial epithelial cells (BEAS-2B) е установено, че *радиопротективния ефект на вит. С е концентрационно зависим* и е с подобен ефект и при туморните и при нормалните клетки. Витамин С *в ниска концентрация понижава радиационно индуцираните микроядра, докато във висока концентрация засилва ДНК уврежданията*, по-силно проявени при туморните клетки [11]. При опити с човешки T-lymphoblastic MOLT-3 клетки при прилагането на вит. С в концентрации 0,01  $\mu\text{M}$  или 1  $\mu\text{M}$  преди облъчване *не се установява протективен ефект, а при концентрация 100  $\mu\text{M}$  е открит радиосензитивен ефект* [19].

При опити с клетки от яйчник на китайски хамстер, облъчени с неутронна радиация, прилагането на аскорбинова киселина води до *значително понижаване на мутагенезата* [10].

### *Проучвания на радиозащитния ефект на витамин С при опити с животни*

При опити с мишки, приложението на аскорбинова киселина интра перетонеално преди облъчването с  $\gamma$ -лъчи, има протектиращ ефект или намалява радиационно индуцираната болестност и смъртност, а също така ускорява заздравяване на раните [8]. Претретирането на мишките с аскорбинова киселина сигнификантно ускорява заздравяването на раните. Под въздействие на аскорбиновата киселина е установено, че се увеличава синтезът на колаген, на хидроксипролин, на ДНК и на съдържанието на нитрити и нитрати в грануляционната тъкан на раните. Хистологичното изследване на биопсии от раните показва също и подобро отлагане на колаген, увеличение на фибробластите и на васкуларизацията [7, 9].

Установено е, че прилагането на вит. С подобрява ензимната активност в ГИТ на облъчените плъхове и се минимизират интестициалните увреждания предизвикани от облъчванията [5].

При опити с мишки приложението на витамин С р. о. 2 ч. преди или непосредствено след целотелесно им облъчване с 1 Грей  $\gamma$  лъчи понижава честотата на микроядрата и на хромозомните аберации в костномозъчните клетки [22]. Според друго изследване с мишки, ефектът от р. о. приложение на витамин С преди или непосредствено след  $\gamma$  облъчване зависи от приложената концентрация на витамина – в концентрация 400 мг/кг/дн усилва радиационния ефект, докато в концентрация 50-100 мг/кг/дн редуцира образуването на микроядрата в изследваните костномозъчни полихроматични еритроцити и в ексфолирани клетки от пикочен мехур [13]. В трето изследване пак с мишки, подложени на  $\gamma$  облъчване интра перитонеалното приложение на витамин С води и до понижаване на честотата на възникналите микроядра в костномозъчните клетки и до засилване на клетъчната пролиферация [24]. В изследване на облъчени с рентгенови лъчи женски мишки, претретирането с витамин С, приложен чрез водата за пиене ги протектира от образуването на микроядра [18].

При опити с плъхове прилагането на радиопротективната комбинация от  $\alpha$ -токоферол и аскорбинова киселина повишава апоптозата, доказано чрез изследване на ниско молекулна ДНК в циркулацията като най-вероятно по този начин се подпомага невъзпалително, апоптотично отстраняване на най-увредените клетки [23].

При опити с плъхове е установено, че витамин С проявя радиозащитен ефект без повишаване на радиационно индуцираната чернодробна микрозомална епоскид хидроксилазна и глутатионхидроксилазна генна експресия [17].

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

На базата на направения литературен обзор ние може да обобщим, че радиозащитното действие на витамин С зависи от приложената концентрация, от времето на приложение спрямо облъчването и от типа на облъчените клетки.

Тази обзорна статия е част от проучванията на научноизследователски проекти №30/2014 и №7/2016 на МФ при ТрУ, гр. Стара Загора.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Дёмина, Э., 2015. Противолучевые средства: классификация и механизмы, Problems of radiation medicine and radiobiology, 20, 42-54

2. Морозкина, Т., А. Мойсеёнок, 2002. Витамины: краткое руководство для врачей и студентов мед., фармцевт. и биолог. специальностей, Мн. : ООО "АСАР", 53-56
3. Поздаев, А., 2015. Разработка радиозащитных средств на основе веществ растительного и минерального происхождения. Автореферат дисс. доктора биологических наук, Кострома, 3
4. Тимирханова, Г., Г. Абдуллина, И. Кулагина, 2007. Витамин С: Классические представления и новые факты о механизмах биологического действия, Вятский медицинский вестник, 4, 158-161
5. Anwar, M., N. Nanda, A. Bhatia, R. Akhtar, S. Mahmood, 2013. Effect of antioxidant supplementation on digestive enzymes in radiation induced intestinal damage in rats, *Int J Radiat Biol.*, 89(12), 1061-70
6. Fujii, Y., T. Kato, A. Ueno, N. Kubota, A. Fujimori, R. Okayasu, 2010. Ascorbic acid gives different protective effects in human cells exposed to X-rays and heavy ions, *Mutat Res.*, 699(1-2), 58-61
7. Jagetia, G., G. Rajanikant, K. Mallikarjun Rao, 2007. Ascorbic acid increases healing of excision wounds of mice whole body exposed to different doses of gamma-radiation, *Burns*, 33(4), 484-94
8. Jagetia, G., G. Rajanikant, M. Baliga, K. Rao, P. Kumar, 2004. Augmentation of wound healing by ascorbic acid treatment in mice exposed to gamma-radiation, *Int J Radiat Biol*, 80(5), 347-54
9. Jagetia, G., G. Rajanikant, S. Rao, 2003. Evaluation of the effect of ascorbic acid treatment on wound healing in mice exposed to different doses of fractionated gamma radiation, *Radiat Res.*, 159(3), 371-80
10. Kinashi, Y., Y. Sakurai, S. Masunaga, M. Suzuki, K. Nagata, K. Ono, 2004. Ascorbic acid reduced mutagenicity at the HPRT locus in CHO cells against thermal neutron radiation, *Appl Radiat Isot.*, 61(5), 929-32
11. Konopacka, M., J. Rogoliński, K. Ślosarek, 2012. The Effects of Antioxidants on Radiation-Induced Chromosomal Damage in Cancer and Normal Cells Under Radiation Therapy Conditions, *Current Topics in Ionizing Radiation Research*, 435-442
12. Konopacka, M., J. Rzeszowska-Wolny, 2001. Antioxidant vitamins C, E and beta-carotene reduce DNA damage before as well as after gamma-ray irradiation of human lymphocytes in vitro, *Mutat Res*, 5, 491(1-2), 1-7
13. Konopacka, M., M. Widel, J. Rzeszowska-Wolny, 1998. Modifying effect of vitamins C, E and beta-carotene against gamma-ray-induced DNA damage in mouse cells, *Mutat Res.*, 417(2-3), 85-94
14. Konopacka, M., O. Palyvoda, J. Rzeszowska-Wolny, 2002. Inhibitory effect of ascorbic acid post-treatment on radiation-induced chromosomal damage in human lymphocytes in vitro, *Teratog Carcinog Mutagen*, 22(6), 443-50
15. Kumar, D., S. Rizvi, 2012. Significance of vitamin c in human health and disease, *Annals of Phytomedicine*, 1(2), 9-13
16. Mozdarani, H., P. Ghoraiean, 2008. Modulation of gamma-ray-induced apoptosis in human peripheral blood leukocytes by famotidine and vitamin C, *Mutation Research*, 649, 71-78
17. Nam, S., C. Cho, S. Kim, 1998. Correlation of increased mortality with the suppression of radiation-inducible microsomal epoxide hydrolase and glutathione S-transferase gene expression by dexamethasone: effects on vitamin C and E-induced radioprotection, *Biochem Pharmacol.*, 56(10), 1295-304

18. Odagiri, Y., T. Karube, H. Katayama, K. Takemoto, 1992. Modification of the clastogenic activity of X-ray and 6-mercaptopurine in mice by prefeeding with vitamins C and E, *J Nutr.*, 122(7), 1553-8
19. Ortmann, E., T. Mayerhofer, N. Getoff, R. Kodym, 2004. Effect of antioxidant vitamins on radiation-induced apoptosis in cells of a human lymphoblastic cell line, *Radiat Res.*, 161(1), 48-55
20. Platzer, I., N. Getoff, 1998. Vitamin C acts as radiation-protecting agent, *Radiation Physics and Chemistry*, 51 (1), 73-76
21. Rostami, A., S. Moosavi, H. Moghadam, E. Bolookat, 2016. Micronuclei Assessment of The Radioprotective Effects of Melatonin and Vitamin C in Human Lymphocytes, *Cell J.*, 18(1): 46–51
22. Sarma, L., P. Kesavan, 1993. Protective effects of vitamins C and E against gamma-ray-induced chromosomal damage in mouse, *Int J Radiat Biol.*, 63(6), 759-64
23. Vasilyeva, I., V. Bespalov, A. Baranova, 2015. Radioprotective combination of  $\alpha$ -tocopherol and ascorbic acid promotes apoptosis that is evident by release of low-molecular weight DNA fragments into circulation, *Int J Radiat Biol.*, 91(11), 872-7
24. Zangeneh, M., H. Mozdarani, A. Mahmoudzadeh, 2015. Potent radioprotective effects of combined regimens of famotidine and vitamin C against radiation-induced micronuclei in mouse bone marrow erythrocytes, *Radiat Environ Biophys.*, 54(2), 175-81