

А.В. Иванченко,^{1,2} В.А. Башарин,² И.С. Драчев,¹ А.Б. Селезнев,¹ А.Ю.Бушманов³
К ВОПРОСУ О ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЕ
ПРИ ОБЛУЧЕНИИ В НЕПОРАЖАЮЩИХ ДОЗАХ:
ВОЗМОЖНО, НЕОБХОДИМО?

СООБЩЕНИЕ 2.

ОБЗОР ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ НАПРАВЛЕНИЙ
ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СРЕДСТВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹Научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург.

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

³Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва.

Контактное лицо: Иванченко Александр Викторович, ivanchenko2@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Обзор и систематизация современных представлений о механизмах развития эффектов ионизирующих излучений в средних дозах на живой организм для оценки необходимости и возможности применения фармакологических средств, пригодных для целей модификации радиационных эффектов, о методах исследований в эксперименте; побуждение к дискуссии по рассматриваемому вопросу.

Результаты: Рассмотрены и систематизированы современные представления о генезе радиационных эффектов от облучения в средних дозах диапазона 0,2–1 Гр как предмета модификации противолучевыми средствами.

Выводы: Системность современных знаний о генезе радиационных эффектов от низкоэнергетического облучения в средних дозах диапазона 0,2–1 Гр, неоднородности и смешения механизмов может рассматриваться как основа для применения противолучевых средств, обладающих разными свойствами и направленными на мишенное (прямое) и немишенное (косвенное) действие излучений. Одной из проблем применения противолучевых средств (ПЛС) и прогнозирования их радиозащитной эффективности для рассматриваемого диапазона доз является слабая разработанность методов установления корреляций между показателями повышенной радиорезистентности (без облучения) с собственно противолучевым эффектом.

Ключевые слова: облучение, средние дозы, патогенез последствий, методы оценки в эксперименте, противолучевые средства, дискуссионность применения

Для цитирования: Иванченко А.В., Башарин В.А., Драчев И.С., Селезнев А.Б., Бушманов А.Ю. К вопросу о фармакологической защите при облучении в непоражающих дозах: возможно, необходимо? Сообщение 2. Обзор патогенетических направлений применения противолучевых средств в эксперименте. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 4. С. 101–112. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-101-112

To the Question About Pharmacological Protection During Irradiation
In Non-infecting Doses: Maybe, Necessary?

Communication 2.

Review of Pathogenetic Aspects and Methods for Assessing the Efficiency
of Anti-Radiation Agents in Experiment

A.V.Ivanchenko,¹ V.A.Basharin,² I.S.Drachev,¹ A.B.Seleznev,¹ A.Yu.Bushmanov³

¹Scientific Research Testing Institute of Military Medicine, St. Petersburg, Russia.

²S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia.

³A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Alexander Viktorovich Ivanchenko, e-mail: ivanchenko2@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose: Review and systematization of modern ideas about the mechanisms of the development of the effects of ionizing radiation in medium doses on a living organism in order to assess the need and possibility of using pharmaceutical agents suitable for modification purposes, about research methods in experiment; stimulation of discussion on the issue under consideration.

Results: the current understanding of the genesis of radiation effects from irradiation at medium doses in the range of 0.2-1 Gy as a subject of modification with antiradiation agents is considered.

Conclusions: The systematic nature of modern knowledge about the genesis of radiation effects from low-power irradiation in medium doses of the range 0.2-1 Gy, heterogeneity and mixing of mechanisms can be considered as a basis for the use of antiradiation agents with different properties and aimed at target (direct) and non-target (indirect)) the effect of radiation. One of the problems of using and predicting the radioprotective efficiency of the PLC is the poor development of methods for establishing correlations between the indicators of increased radioresistance (without irradiation) with the actual antiradiation effect.

Keywords: irradiation, average doses, pathogenesis of consequences, methods of assessment in experiment, antiradiation agents, disputability of use

For citation: Ivanchenko AV, Basharin VA, Drachev IS, Seleznev AB, Bushmanov AY. To the Question About Pharmacological Protection During Irradiation In Non-infecting Doses: Maybe, Necessary? Communication 2. Review of Pathogenetic Aspects and Methods for Assessing the Efficiency of Anti-Radiation Agents in Experiment. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(4):101-112. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-101-112

Введение

В первом Сообщении [1] нами сделано заключение о необходимости применения противолучевых средств (ПЛС) в условиях кратковременного и/или протяженного облучения с низкой мощностью дозы в диапазоне доз 0,2–1 Гр. Основанием для этого является возможность такого облучения, настроенность требований системы радиационной безопасности на консерватизм и ограничение доз, реальность детерминированных эффектов при превышении пределов поглощенных доз (отчасти преморбидного или доклинического уровня, с выраженными психогенными реакциями – компонентами итогового состояния), реальность случаев формирования симптомокомплекса острых лучевых поражений легкой степени с симптоматикой, требующей коррекции в ранние сроки, возможность стохастических эффектов сверх спонтанных (хотя и с незначительной частотой), значимость нерадиоогенных эффектов при воздействии ионизирующих излучений, в основном как последствий психоэмоционального стресса. Выдвинуто положение о том, что целевое применение противолучевых средств участниками ликвидации последствий радиационных аварий (ЛПА) может рассматриваться как фактор, обеспечивающий не только радиомодифицирующий эффект, но и «нерадиоогенный эффект» (связанный с психогенными последствиями).

Настоящее Сообщение (второе) по сути обозначает «переход» от оценки необходимости применения к оценке возможности радиомодифицирующего действия ПЛС на основе данных экспериментов, исходя из механизмов развития эффектов облучения, определяющих соответствующие фармакологические свойства предлагаемых/исследуемых лекарственных и иных средств, методов моделирования и оценки эффектов средних доз.

В последующих сообщениях будут рассмотрены научные публикации, относящиеся к систематике, опыту изучения противолучевых средств, перспектив их применения, к фармако-

логическим, фармацевтическим, медико-правовым, этическим и экономическим аспектам внедрения, применения и итоговым оценкам, основанным на комплексном учете всех видимых аспектов проблемы. Конечной целью обзоров является формирование предпосылок к ответу на вопрос, выведенный в заголовке серии наших сообщений, в практическом отношении – к основаниям для принятия решений при планировании защиты, включая исследования и разработки, производство и т.д.

Генез радиационных эффектов облучения в средних дозах как объект влияния противолучевых средств

После 2007 г. в мировом научном сообществе произошли изменения (обновления) оценок пороговых доз для повреждения тканей (после острого, фракционированного и протяженного облучения). Констатируется, что сам факт облучения в малых (*термин цитирован по источнику*) дозах *несомненно* вызывает отклики организма на разных уровнях иерархии, и что эти отклики могут быть биоиндикаторами воздействия [2-4]. Внесены изменения в терминологию, детерминированные эффекты обозначаются как *тканевые реакции*, поскольку некоторые из этих эффектов определяются не только во время облучения, но могут модифицироваться и после него [2]. Появились эпидемиологические данные, указывающие на возможность эффектов с поздней манифестацией при более низких порогах доз, чем предполагалось ранее.

Однако не все отклики являются одинаково значимыми для дальнейшей жизни облученного организма, что определяется разными механизмами их развития и, наверное, по-разному же влияет на необходимость их предупреждения или коррекции.

Рассмотрим основные звенья генеза последствий по схеме (рис. 1), составленной на основе материалов обобщений Европейского комитета по радиационному риску (2004) [5].



Рис. 1. Систематика эффектов облучения в малых дозах (по материалам [5])
 Fig. 1. Systematics of the effects of low-dose irradiation (based on materials [5])

По-видимому, каждый блок схемы может означать «точку приложения» противолучевого средства, выбираемого для профилактики или текущего применения в процессе длительного облучения.

Рассмотрение «точек приложения» целесообразно осуществлять в контексте режимов облучения, которые могут быть, в общем, в вариантах кратковременного, протяженного непрерывного или протяженного фракционированного (повторного), и соответственно фазам радиационной аварии – ранней, промежуточной и восстановительной [6]. Возможные соотношения фаз облучения и эффектов представлены схематично на рис. 2.

Гипотетически часть дозы в начале цикла облучения дает эффект гормезиса (при самых низких дозах увеличивается эффективность процесса репарации, индуцированного облучением) [7]. Происходит и адаптивная реакция клеток к острому низкоинтенсивному воздействию ионизирующих излучений (ИИ) с низкой линейной передачей энергии (ЛПЭ) [8,9]. Срочный этап адаптации определяется естественным уровнем антиоксидантов, физиологическими резервами функциональных клеток, долговременный этап – регенерационными и компенсаторными процессами [10].

Основные механизмы адаптивного ответа клеток обусловлены стимуляцией систем репарации повреждений ДНК [11]; индукцией синтеза новых белков (эффект экспрессии генов опосредован через протеинкиназу С и ядерный фактор κВ (транскрипционный фактор NF – κB) [12,13] в клетках критических органов), активацией радиозащитных систем (синтез эндогенных стрессорных белков – Hsp70, Hsp72; металлотионеины; антиоксиданты – глутатион, супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и др.), что приводит к повышению радиорезистентности клеток (в том числе стволовых) [14-16].

Происходит усиление на короткое время системы иммунного контроля (с вероятными негативными долговременными последствиями). Существование радиационно-индуцируемой репарации означает, что сама репарационная система открыта для поражения, в том числе и радиацией.

Подавление иммунного ответа [17] ведет к увеличению риска возникновения рака. Именно этот аспект обеспечивает механизмы возникновения эффектов низкоуровневой радиации [5].

При этом предполагается, что множественность механизмов, высокая вариабельность проявлений, отсутствие способности к адаптивному ответу (АО) при ряде условий делает развитие АО малопредсказуемым [18], что скорее всего повлияет на реализацию свойств ПЛС.

Поэтому, по мере накопления дозы, радиация сначала приводит к «защитному» эффекту, а уже дальнейшее облучение происходит на фоне развернутого восстановления. Как поведут себя модификаторы – не ясно, как минимум с особенностями, связанными с развитием восстановительных процессов [19]. В связи с этим, как представляется, более уместно говорить о медикаментозной (фармакологической) поддержке, чем о применении профилактических средств, применяемых до начала облучения, но не в процессе. В контексте длительного облучения ПЛС могут быть представлены агентами длительного действия или относительно кратковременного, применяемыми в курсовом режиме. С практической точки зрения представляется важным, что применение медикаментозной поддержки должно иметь пределы длительности – на период цикла профессиональной деятельности (относительно фаз радиационной аварии).

Как известно, последствия облучения зависят не только от поглощенной дозы, типа и энергии излучения (учитываются в понятии эквивалентная доза взвешивающими коэффициентами), но и распределением дозы по времени (мощность дозы и продолжительность облучения). МКРЗ в системе радиационной безопасности (РБ) предлагает фактор снижения мощности дозы (Dose Rate Reduction Factor): доза в пределах длительного периода времени имеет пониженный эффект по сравнению с острым облучением. При этом МКРЗ не оценивает роль фракционирования дозы в репарационно-репликационных периодах клеточного цикла, что, однако, играет роль в реализации модифицирующих влияний противолучевых средств [20,21].

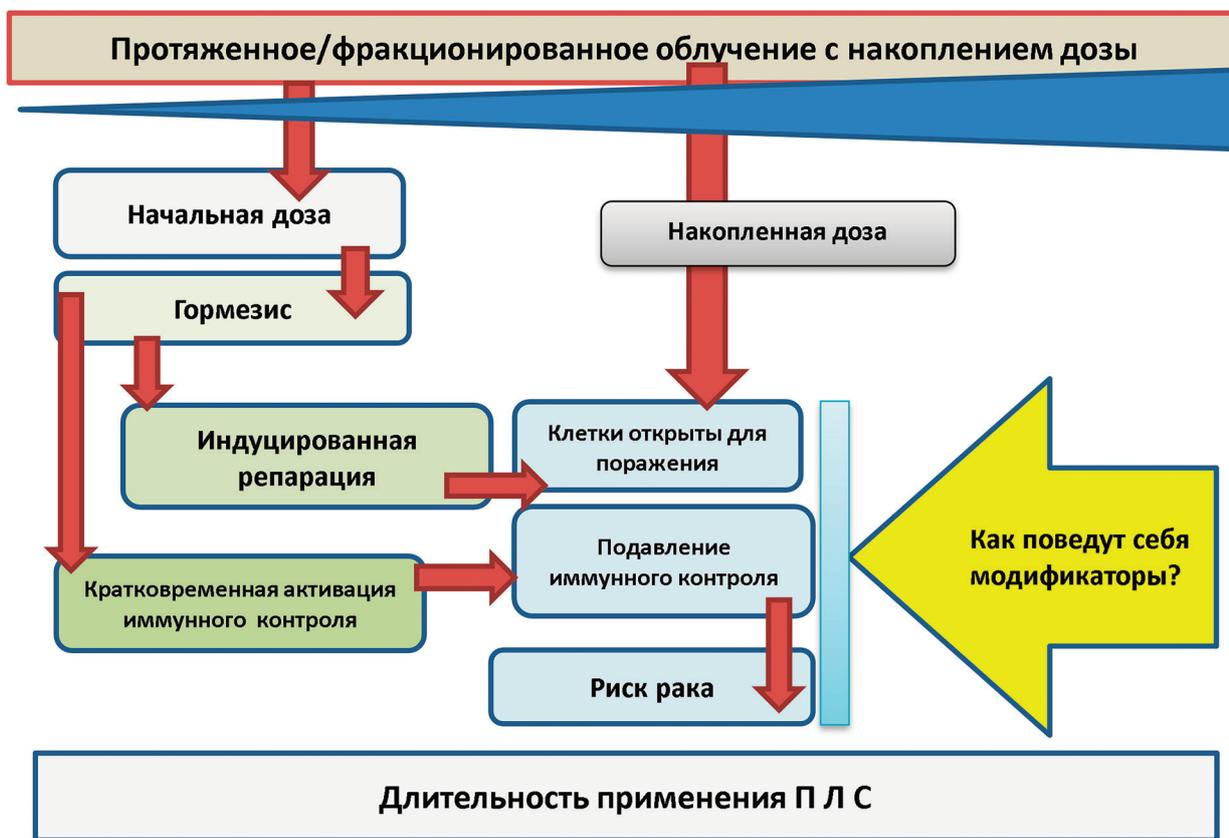


Рис.2. Схематизация роли фактора времени для реализации свойств ПЛС (по материалам [5]).
 Fig. 2. Schematization of the role of the time factor for the implementation of PLC properties (based on materials [5]).

В соответствии с пороговой концепцией развития отделенных соматических эффектов (неофициальной) [22, 23] появление злокачественной опухоли рассматривается не просто как процесс реализации редких и случайных событий, а как результат противоборства факторов, способствующих злокачественному перерождению клетки, и факторов, реализующих излечение или выбраковку клетки, инициированной к малигнизации (рис. 3). Организм на всех уровнях своей организации, начиная с молекулярно-клеточного, имеет мощные системы противодействия повреждающему эффекту ионизации молекул клетки. «Пороговая концепция» подчеркивает сложность процесса и наличие не только предрасполагающих барьеров, каждый из которых может прервать патологический процесс, но и дополнительно включаемых радиацией противодействий на пути малигнизации облученной клетки (адаптивный ответ) [24].

В рамках пороговой концепции рассмотрению факторов, препятствующих или способствующих малигнизации облученных клеток, уделяется большое внимание. Преимущественно, конечно, рассматриваются факторы противодействия канцерогенному эффекту радиации и именно при низких уровнях радиации. Надо полагать, что обозначенные механизмы могут быть объектами воздействия ПЛС.

Адаптивные защитные ответы клетки на воздействие ионизирующего излучения представлены в группах: предотвращающие (повышение уровня глутатиона, СОД, активности тимидинкиназы, активация гена гамма-глутамил-цистеинсинтетазы) или восстанавливающие повреждения ДНК (повышение уровня репарации по выходу хромосомных aberrаций, микроядер, задержка синтеза ДНК), а также препятствующие прогрессии злокачественных клеток (апоптоз клеток, поврежденных ранее, и иммунный ответ – повышение числа цитотоксических лимфоцитов) [25].

Согласно [26], инициация факторов защиты (адаптивные защитные ответы) включает в себя противокислительные механизмы в ответ на кислородный стресс, репарацию ДНК, активацию белков ATM и ATR в ответ на повреждение ДНК, гибель клеток с повреждением ДНК.

В обобщенном виде факторы, способствующие развитию канцерогенного эффекта радиации, и факторы, ему препятствующие, представлены в табл. 1.

По мере снижения доз ближе к малым, то есть ниже 0,1-0,2 Гр, не вполне применимы молекулярные механизмы индукции канцерогенных мутаций, принятые для больших доз [28]: прямые мишенные эффекты облучения не являются основными [29–31,74,75], малозначимы последствия выхода активных форм кислорода и даже феномен нестабильности генома [28].

Модель риска рака, используемая в настоящее время международным сообществом радиационной защиты, утверждает, что любое увеличение радиационного воздействия пропорционально увеличивает риск развития рака. Однако эта стохастическая модель риска рака не учитывает какой-либо вклад немисленных эффектов [74].

К одному из немисленных эффектов облучения относят эффект свидетеля, который предлагается учитывать для прогнозирования последствий радиационного воздействия [32], однако, как отмечает автор, в области малых доз (0,1–0,2 сГр и менее) эффект не обнаруживается.

Все это говорит о том, что диапазон средних доз весьма неоднороден не только по внешним эффектам, но и по механизмам их возникновения, на которые следовало бы воздействовать противолучевыми средствами единой специализированной (по назначению) группы (что, собственно, находится в некотором противоречии с весьма различающимися фармакологическими свойствами этих средств – см. далее).

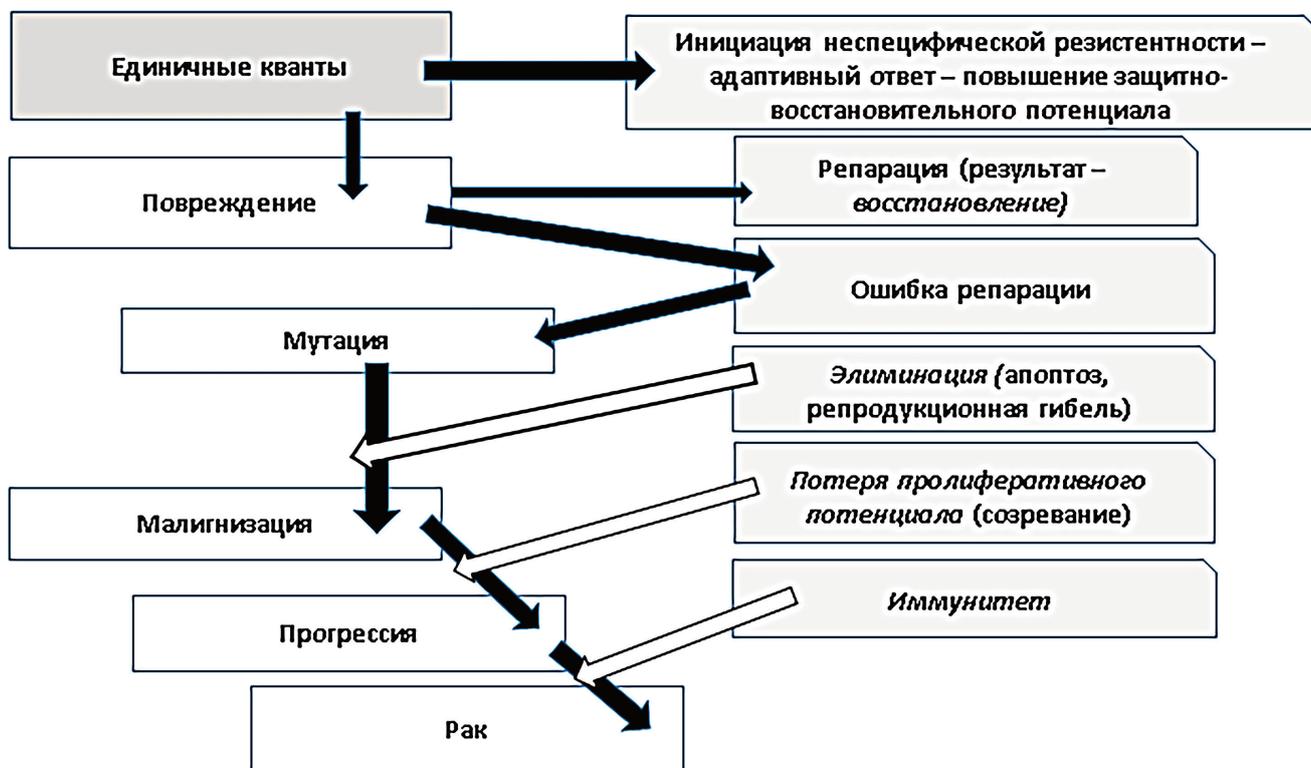


Рис.3. Схема развития радиационно-индуцированного канцерогенного эффекта и противодействующих ему процессов в рамках пороговой концепции. (Черные линии указывают на возможные пути развития процесса, светлые линии — на противодействие такому развитию; факторы, противодействующие канцерогенному эффекту, выделены курсивом). Цит. по [34]
 Fig. 3. Scheme of the development of the radiation carcinogenic effect and the processes counteracting it within the framework of the threshold concept. (Black lines indicate possible pathways for the development of the process, light lines - to counteract such a development; factors that counteract the carcinogenic effect are in italics). Cit. according to [34]

Таблица 1

Сравнительная эффективность действия факторов, непосредственно участвующих в определении исхода первичных радиационных поражений ДНК при малых и больших дозах радиационного воздействия [23, 34] (по данным [25–27])
Comparative effectiveness of the action of factors directly involved in determining the outcome of primary radiation damage to DNA at low and high doses of radiation exposure [23] (according to [25–27])

Факторы развития/устранения малигнизации клетки	Малые дозы	Большие дозы
Инициация первичных радиационных повреждений	Малочисленность и меньшая тяжесть повреждений	Многочисленность и большая тяжесть повреждений
Работа репарационных систем	Преимущественно безошибочная	Преимущественно ошибочная
Апоптоз как фактор элиминации клеток с повреждением ДНК	Эффективен	Недостаточно эффективен
Апоптоз как фактор опустошения ткани	Не эффективен	Эффективен
Эффект свидетеля	Восстанавливающее влияние на пораженные клетки	Дестабилизирующее влияние на геном пораженных клеток
Нестабильность генома	Роль в малигнизации клетки маловероятна	Роль в малигнизации клетки вероятна
Активизация адаптации	Выраженная	Слабовыраженная

Из табл. 1 следует, что между малыми и большими дозами должна быть существенная, может быть даже принципиальная, разница в реализации канцерогенного эффекта: речь должна идти не о некотором плавном уменьшении частоты канцерогенного эффекта, а о резком и значительном его снижении. Возможно, в данном случае уместно говорить о практическом пороге, представление о котором было высказано Л.А. Ильиным в связи с обобщением многочисленных и безуспешных попыток доказать статистически достоверное увеличение выхода рака в контингентах лиц с дозами облучения ниже 100–200 мГр [34]. И это вполне соответствует верхней границе диапазона малых доз (по критерию значимых стохастических эффектов).

В рассматриваемом диапазоне средних доз наблюдают эффекты, различающиеся по генезу, что требует их сопоставления и усложняет выделение механизмов, на которые следовало бы ориентироваться при выборе ПЛС: косвенный (опосредованный эффект радиации из-за радиолитиза воды) и прямой мишенный (при этом, как известно, только косвенное действие радиации, осуществляемое радикалами и ион-радикалами, может модифицироваться радиопротекторами). Так, применительно к немишенным эффектам следует, в частности, обратить внимание

на работу [33]: при нелетальном облучении с помощью метафазного метода учета хромосомных aberrаций в клетках красного костного мозга (ККМ; крысы, 2 Гр) установлена эффективность низкомолекулярных веществ, примененных в многократно уменьшенных, т.е. нетоксических дозах (гаммафос, селенит натрия, адамантоил-гидразон салицилового альдегида), а также винканора, проявившего пролонгированное радиозащитное действие. Сделан вывод о возможности использования традиционных радиопротекторов в дозах на 1–2 порядка меньших, чем оптимальные радиозащитные.

Из табл. 1 следует, что различия механизмов формирования эффектов средних или больших доз как бы «разобшают» ПЛС в системе фармакологической защиты, которые ориентированы преимущественно на «свой» сценарий облучения и на соответствующий механизм возникновения эффектов: такая специализация практически уже фактически сложилась (универсальность ПЛС под вопросом).

Приводим материал из монографии [35] Москалева А.А. и Шапошникова М.В., демонстрирующий различия в генезе эффектов малых и больших доз, а стало быть, и различия в возможностях медикаментозной защиты и поддержки (табл. 2).

Таблица 2

Пример сопоставлений механизмов действия малых и больших доз [35]
An example of comparisons of the mechanisms of action of small and large doses [35]

Сравнение биологических эффектов малых и больших доз ионизирующих излучений		
Тип реакции	Малые дозы	Большие дозы
Основной способ повреждения ДНК	Опосредованный свободными радикалами (прежде всего НО [•])	Прямое попадание в ДНК, свободные радикалы
Основные типы повреждения ДНК	Одноцепочечные разрывы, повреждения оснований	Одно- и двухцепочечные разрывы, повреждения оснований
Индукцируемые мутации	Точечные мутации, микроделеции в рецессивном гетерозиготном состоянии	Хромосомные aberrации (мосты и фрагменты)
Индукция киназы АТМ	Неэффективна	Эффективна
Изменение экспрессии генов	Гены, контролирующие передачу меж- и внутриклеточных сигналов	Гены, контролирующие пролиферацию клетки и апоптоз
Тип клеточной гибели	Апоптоз	Некроз, репродуктивная гибель клетки, апоптоз
Преобладающий тип радиационного ответа	Немишенный	Мишенный
Зависимость эффекта от дозы облучения	Повреждающий эффект нелинейно зависит от дозы (может наблюдаться гиперчувствительность или гормезис)	Повреждающий эффект прямо пропорционален дозе

Таким образом, на данном этапе обзора, можно констатировать перечень факторов и условий, важных для реализации и оценки противолучевых эффектов ПЛС: протяженность облучения (низкая мощность дозы); облучение на фоне развивающихся повреждений клеток; облучение на фоне развивающейся репарации; фракционированность доз; сочетание мишенных и немишенных эффектов. Сюда следует добавить и облучение на фоне активной деятельности и дополнительных факторов труда и среды обитания (включая психогенный фактор), которые, скорее всего, модифицируют не только радиационные эффекты, но и влияние противолучевых средств.

О возможностях модификации реакций малочувствительных (малообновляющихся) тканей

Концепция эффективной дозы в системе радиационной защиты предполагает учет повреждений не только активно пролиферирующих тканей, но и мало радиочувствительных (малообновляющихся). Согласно [20], клетки могут быть не способны репарироваться от некоторых кластерных повреждений, которые накапливаются (особенно в неделящихся клетках, не гибнущих репродуктивно); дозы 0,1 – 0,2 Гр приводят к накоплению ощутимого количества кластерных повреждений, хотя нарушения здоровья не наблюдаются. Причинами кластерных повреждений авторы называют эффекты, которые возникли посредством оксидативного удара реактивных химических радикалов, а не вследствие первичного ионизационного эффекта излучения.

Важно еще, что в 2007 г. МКРЗ пересмотрела радиочувствительность тканей категории «остальные», определив взвешивающий коэффициент $w_T = 0,12$ вместо 0,05, в чем проявился «повышенный» интерес к непролиферирующим тканям [20,21]. Если этот фактор учтен с большим «весом» в расчетах нормируемой величины (эффективной дозы), атрибутирующей к стохастическим эффектам, то он же, по-видимому, должен быть рассмотрен и как важный при планировании модификации механизмов развития эффектов в связи с различиями в радиочувствительности тканей.

В работе [36] показано, что мало обновляющиеся ткани, радиорезистентные в отношении проявления цитогенетического повреждения, все-таки высоко радиочувствительны и проявляют ответ на радиационное воздействие путем особых немутационных эффектов: скачкообразного перехода клеточных популяций в новое состояние, при котором резко повышается спонтанный уровень повреждения и гибели клеток. Показано, что достигнутый эффект не возрастал даже при значительном увеличении дозы излучения. В наиболее детально исследованных тканях (эндотелий кровеносных сосудов, гладкая мускулатура сосудистой стенки, эпителий почечных канальцев у крыс) клеточные изменения данного типа зарегистрированы уже при дозе 0,25—0,5 Гр. При этом уровень гибели клеток в опыте почти на порядок превышал соответствующее значение в контроле. Проявление повреждения не было связано с клеточным делением и первично локализовалось в структурах цитоплазмы. В рассмотренных малообновляющихся тканях повышение спонтанного уровня гибели клеток приводило к постепенному развитию значительной депопуляции, поскольку систематическая убыль клеток не компенсировалась их размножением.

В малообновляющихся тканях, состоящих в основном из постмитотических клеток, повреждение генетического аппарата находится в скрытом состоянии и проявляется лишь в случае активации клеточного деления, а не в обычных условиях [37,38]. В последние годы отдаленная соматическая патология зарегистрирована и после облучения в малых дозах, а характерными последствиями являются дозозависимые общесоматические заболевания [39–41].

На феноменологическом уровне сопоставлены формы индуцированной нестабильности генома, проявляющиеся в непредсказуемых по времени появления изменениях мутабельности пролиферирующих клеток, с особой ее формой, для которой

характерно возникающее в ранние сроки после воздействия независимое от клеточного цикла необратимое повышение уровня спонтанных повреждений. Эти особые эффекты возникают по принципу «все или ничего» (как по дозе, так и по времени) и осуществляются уже после относительно слабого радиационного воздействия. Они не зависят от клеточного цикла, поэтому могут иметь большое значение в патогенезе лучевого повреждения малообновляющихся тканей млекопитающих. Предполагается, что данные эффекты могут лежать в основе развития отдаленных неканцерогенных соматических пострадиационных последствий и ускорении естественного старения [42].

В тканях с низким пролиферативным потенциалом при хроническом и фракционированном облучении (печень, кровеносные сосуды и др.) возможность компенсаторной пролиферации значительно снижена [43]. Большое значение в развитии отдаленных тканевых эффектов отводится вкладу от повреждения сосудов в органах наряду с воспалительными процессами [44, 45]. Развитие отдаленных тканевых реакций связано не столько с клеточной гибелью, сколько с действием цитокинов и других медиаторов из поврежденных клеток, ведущих как к нарушению клеточной функции, так и клеточной гибели. Эти клеточные ответы (например, цитокиновые каскады) могут быть иницированы до клеточной гибели и сохраняться длительное время [44].

В тканях с низкой митотической активностью генотоксические эффекты, проявляющиеся в ходе пролиферативных процессов, не могут обеспечить развития выраженной морфологической патологии [46]. Даже после облучения в относительно высоких дозах наблюдается низкий выход или практическое отсутствие характерных для действия радиации хромосомных aberrаций [47,48]. Последние, равно как и грубые морфологические нарушения, ярко проявляющиеся в малообновляющихся тканях лишь при дополнительных воздействиях, вызывающих пролиферативные процессы, например в ходе посттравматической регенерации [49,50]. По признакам выхода хромосомных aberrаций и грубых морфологических нарушений указанные ткани относят к категории радиорезистентных [37], однако такие ткани являются критическими в развитии отдаленных неканцерогенных последствий облучения [37,51].

Естественно, возникает вопрос о фармакологическом влиянии на повреждения неделящихся клеток.

О возможности моделирования облучения в средних дозах и о методах оценки эффектов

Моделирование патологии в эксперименте, как вытекает из анализа доступных публикаций и общемирового опыта, складывается из адекватного модельного протяженного облучения, фактически в месте обитания биомоделей; диагностики развивающихся эффектов и их модификации, осуществляемой с помощью соответствующих методов; длительного применения ПЛС и моделирования влияния дополнительных факторов труда и среды обитания. С точки зрения обоснования и организации экспериментов в этой части трудностей нет: современные знания позволяют рассчитать видовые дозы, видовые длительности цикла облучения и прочие вопросы, в совокупности обеспечивающие корректность переноса к человеку радиобиологических данных [52]. Наиболее проблемным является подготовка излучателей (которыми располагают весьма немногие исследовательские учреждения) и дозиметрическое сопровождение для моделирования реалистических сценариев облучения,

Особое значение в развитии исследований в обсуждаемой области представляют методы диагностики радиационных повреждений тканей и клеток и приборно-методическое воплощение методов, ориентированных исключительно на прижизненные показатели радиационных эффектов и их модификации. Как показывает реальный опыт исследований, методы относятся к высокотехнологичным и дорогостоящим, практически безальтернативно (за некоторым исключением) в сравнении с методами, применяемыми при оценке эффектов от облучения в

больших дозах. Это не может не влиять на масштабность и эффективность исследований, делая их дорогими и влияя на стоимость цикла исследований вплоть до внедрения в практику соответствующих лекарственных препаратов.

В качестве примера приводим выборочно ряд методов и выявляемых с их помощью радиационных эффектов сообразно теме настоящего обзора (табл. 3)

Таблица 3

Демонстрационная выборка примеров сравнительных характеристик применяемых методов оценки радиационных эффектов и их модификации при облучении животных в диапазоне малых и средних доз (включая хроническое низкоинтенсивное)

Demonstration sample of examples of comparative characteristics of the methods used for assessing radiation effects and their modification during irradiation of animals in the range of low and medium doses (including chronic low-intensity)

Эффект (показатель)	Метод	Особенности применения метода	Источник
Изменения показателей крови, свободных радикалов, уровня ферментов	Спектрофотометрический, иммуноферментный и др.	Нестабильность показателей во времени, влияние других факторов	53
Мутагенный эффект в пневмоцитах, альвеолярных макрофагах легких, полихроматофильных эритроцитах костного мозга, уровни аномальных головок спермиев (АГС), количество реципрокных транслокаций в сперматоцитах. Уровни разрывов ДНК в лимфоцитах селезенки	Микроядерный тест. Гель-электрофорез единичных клеток (метод ДНК-комет)	Существенные различия в индивидуальной радиочувствительности мышей	54
Содержание нитрит-ионов (NO ₂ ⁻) в плазме, осмотическая резистентность эритроцитов	Использование реагента Грисса, обработка крови возрастающими концентрациями мочевины, хлорида натрия (кислотный гемолиз)	–	55
Повышение уровня генетических повреждений, хромосомной нестабильности, ускоренное возрастное накопление стабильных хромосомных aberrаций (ХА) у участников ЛПА на ЧАЭС и др.	Многopараметровая оценка состояния генома по частоте нестабильных и стабильных (FISH-метод) ХА, микроядер, GPA- и HPPT-мутаций	–	56
Выраженность адаптивного ответа на облучение в малой дозе, определяемого по уменьшению эффекта от повторного (выявляющего) воздействия в большей дозе	Выживаемость, колониеобразование культивируемых клеток, образование генных мутаций (тест селезеночных макроколоний), подсчет микроядер в полихроматофильных эритроцитах КМ (цитогенетические повреждения)	–	57,58, 59
Реакция вкусового отвергания сахарина у животных	Метод по Kimeldorf D., 1955.	–	60
Экспрессия генов белков теплового шока (БТШ) с массой 25, 70 и 90 кДа, генов-онкосупрессоров p53 и p21, генов iap 1 и iap 2, кодирующих белки-ингибиторы апоптоза.	–	Использование в качестве возможных индикаторов повышенной радиорезистентности к началу облучения	61
Изменения уровня хромосомных aberrаций (ХА)	Оценка нестабильных и стабильных ХА Подсчет микроядер в клетках крови	Требуют дорогостоящего оборудования Более доступен (модификация метода с помощью флюоресцентной микроскопии увеличивает его чувствительность)	59,62
Повышение уровня разрывов ДНК в лимфоцитах селезенки (мыши), структурные перестройки хроматина	Метод ДНК-комет, микроядерный тест	–	63
Уменьшение продолжительности жизни, канцерогенез	Длительное наблюдение за облученными животными. Моделирование опухолевых процессов	Длительный срок наблюдения. Низкая воспроизводимость на животных конкретных онкозаболеваний, длительный срок наблюдения	–

Об индикации повышения радиорезистентности применительно к средним дозам

Для прогноза радиозащитной эффективности ПЛС у человека (в частности для низкомолекулярных радиопротекторов) предложен принцип, получивший название индикационного, основанный на учете механизмов действия радиопротекторов, когда в качестве индикатора радиозащитного действия используется

ведущий фактор состояния повышенной радиорезистентности, сформированной в клетке к моменту облучения, для которого установлена корреляция его количественной выраженности с противолучевой эффективностью [64].

Так, для низкомолекулярных радиопротекторов индикатор повышенной ими радиорезистентности искали среди физиологических и биохимических показателей. Для высокомолекулярных веществ (и цитокинов) ориентиром становится выяснение включаемых препаратом сигнальных проводящих путей, транскрипционных факторов и активируемых последними генов и их продуктов-эффекторов [65,66].

В свою очередь, знание внутриклеточных защитных реакций и процессов, инициируемых как радиационным воздействием, так и специфическими лигандами разных рецепторов, способствует поиску противолучевых средств на рациональной научной основе.

Необходимо выяснение строгой количественной связи между противолучевым эффектом и маркерами/индикаторами оценки состояния систем, определяющих устойчивость клетки и организма к неблагоприятным воздействиям: в первую очередь системы репарации ДНК, антиоксидантной системы, цитокриновой сети, но и, вероятно, каких-то иных систем [67].

Например, в качестве возможного индикатора повышенной радиорезистентности на модели пролонгированного облучения низкой мощности мышей оценивается уровень экспрессии генов белков теплового шока (под влиянием веществ – потенциальных радиомодификаторов: беталейкина, рибоксина, феноксана, лимонтара) [68].

Информативными индикаторами повышенной радиорезистентности на сегодня считают снижение напряжения свободного кислорода в коже и особенно в костном мозге, уровень цАМФ и соотношение цАМФ/цГМФ в крови. Есть и другие эффекты ПЛС, информативность которых как индикаторов неясна, в том числе вследствие нетождественности механизма повышения радиорезистентности организма любому фармакологическому эффекту ПЛС. Возможность расхождения фармакологической и радиозащитной эффективности особенно актуальна для относительно малых доз препаратов (переносимых для человека) [69].

По мнению авторов [70], в эксперименте повышение противолучевыми средствами адаптационных и компенсаторно-восстановительных возможностей организма на молекулярном уровне реализуется за счет ослабления ингибирующего эффекта облучения на биосинтез ДНК и белков в органах в ранние сроки, активации биосинтеза макромолекул – в более поздние сроки после облучения, что способствует развитию компенсаторно-восстановительных реакций; поддержки этих реакций пулами АТФ, синтез которой стимулирован ПЛС; уменьшению числа поврежденных ДНК.

Методы биоиндикации последствий облучения являют собой практически и индикацию действия ПЛС (при их приме-

нении): например, показатели частоты стабильных хромосомных aberrаций в лимфоцитах и соматических мутаций некоторых генетических локусов [4].

К методам оценки радиозащитной эффективности (РЗЭ) относят выявление показателей, отражающих состояние генетических структур как главной мишени лучевого поражения клетки: тесты на количество двунитевых разрывов ДНК путем определения фосфорилированного гистона H2AX и микроядерный тест в полихроматофильных эритроцитах костного мозга [59, 71, 72]. Применение рибоксина в условиях облучения крыс в дозе 1 -1,5 Гр (~0,15-0,2 видовой LD_{50/30}) показало информативность тестов на противолучевое действие препарата [71].

Однако, если для аминотиолов принят индикатор радиозащитного действия – сдвиг окислительно-восстановительного потенциала в сторону восстановителей [73], или для гипоксантов – снижение напряжения свободного кислорода [64], то для рибоксина, например, индикатор противолучевого действия (вне радиационного эффекта) не определен [65]. Как, впрочем, и для других представителей радиомодификаторов.

Заключение

Анализ и систематика доступных данных литературы показывает, что современная радиобиология и радиационная фармакология располагает некоторым потенциалом для осуществления модификации тех установленных радиационных эффектов, которые формируются при низкоэнергетическом облучении в средних дозах. Системность современных знаний в данной области доз – это объективизированные радиационные эффекты мишенного (прямого) действия излучений и немишенного (косвенного) действия, которые в том или ином соотношении определяют итоговые эффекты (детерминированные и стохастические), складываются на индуцированные излучением состояние повышенной радиорезистентности или ее снижение в зависимости от фазы протяженного облучения. Неоднообразие и смешение механизмов предполагает возможность применения фармакологически активных веществ с разными свойствами, выступающих в качестве противолучевых средств. Это определяет, по-видимому, перспективу поиска смешанного модифицирующего фармакологического влияния на организм, тем более с учетом присутствия в процессе облучения и нелучевых факторов. Технологии контроля радиационных эффектов и их модификации в целом доступны, хотя и дороги. При этом слабо разработаны вопросы установления корреляций между показателями повышенной радиорезистентности (без облучения) с собственно противолучевым эффектом, что принято называть индикационным подходом в прогнозе РЗЭ и при отборе ПЛС.

Более подробно возможности модификации современными средствами в связи с их свойствами и представлениями о патогенезе развития эффектов облучения в средних дозах будут рассмотрены в нашей следующей публикации (Сообщение 3).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Иванченко А.В., Башарин В.А., Драчев И.С., Селезнев А.Б., Бушманов А.Ю. К вопросу о фармакологической защите при облучении в непоражающих дозах: возможно, необходимо? Сообщение 1. Общий обзор медико-тактических и феноменологических аспектов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т.66, № 4. С. 89-100.
2. Публикация 118 МКРЗ. Отчет МКРЗ по тканевым реакциям, ранним и отдаленным эффектам в нормальных тканях и органах – пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты / Перевод с англ. // Труды МКРЗ. Челябинск, 2012. 384 с.
3. Легеза В.И., Загородников Г.Г., Резник В.М., Аксенова Н.В. Средства и методы биоиндикации «малых» доз радиационного воздействия на организм человека: современное состояние проблемы (аналитический обзор) // Биомедицинский журнал MEDLINE.RU. 2020. Т.21, № 31. С. 377-395.
4. Дударев А.Л. Комар В.Е. Основные проблемы биологической индикации лучевых воздействий // Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевых поражениях: Материалы конференции. СПб., 1992. С. 64-66.
5. ЕКРР. Рекомендации-2003 Европейского Комитета по радиационному риску. Выявление последствий для здоровья облучения ионизирующей радиацией в малых дозах для целей радиационной защиты. Брюссель, 2003 / Перевод с англ. М., 2004.
6. МР 2.6.1.0063-12. Контроль доз облучения населения, проживающего в зоне наблюдения радиационного объекта, в условиях его нормальной эксплуатации и радиационной аварии: Методические рекомендации.
7. Mattson M.P. Hormesis Defined // Ageing Res. Rev. 2008. V.7, No. 1. P. 1-7.
8. Пелевина И.И., Алещенко А.В., Афанасьев Г.Г. и др. Феномен повышения радиочувствительности после облучения лимфоцитов в малых адаптирующих дозах // Радиационная биология. Радиозология. 2000. Т.40, № 5. С. 544-548.
9. Morgan W.F. Non-Targeted and Delayed Effects of Exposure to

- Ionizing Radiation: II. Radiation-Induced Genomic Instability and Bystander Effects In Vivo, Clastogenic Factors and Transgenerational Effects // *Rad. Res.* 2003. V.159, No. 5. P. 581-596.
10. Меерсон Ф.З., Малышев И.Ю. Феномен стабилизации структур и защита сердца. М.: Наука, 1993. 157 с.
 11. Ikushima T., Aritomi H., Morisita J. // *Mutat. Res.* 1996. No. 358. P. 193-198.
 12. Котеров А.Н., Никольский А.В. и др. Адаптация к облучению in vivo // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 1999. Т.39, № 6. С. 648-662.
 13. Ahmed K.M., Li J.J. // *Free Radical Biol. Med.* 2008. No. 44. P. 1-13.
 14. Smirnova O.A., Yonezawa M. // *Health Physics.* 2004. V.87, No. 4. P. 366-374.
 15. Nogami M., Huang J.T., James S.J., et al. // *Int. J. Radiat. Biol.* 1993. V.63, No. 6. P. 775-783.
 16. Kojima S., Ischida Y., Tarahashi M., Yamaoka R. // *Radiat. Res.* 2002. V. 157, No. 3. P. 275-280.
 17. Шубик В.М. Иммунологические изменения в отдаленные сроки после воздействия малых доз ионизирующего излучения // III Международный симпозиум «Механизмы действия малых доз». Москва, 3-6 декабря, 2002 г. М., 2002. С. 154.
 18. Пелевина И.И., Алещенко А.В., Антошина М.М. и др. Изменение радиочувствительности после облучения в малых дозах, возможные механизмы и закономерности // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2015. Т.55, № 1. С. 57-62.
 19. Бутомо Н.В., Иванов В.Б. Влияние на развитие лучевого поражения у мышей изменений в стволовом отделе кроветворной системы, наблюдаемых под действием гемопоэтических ростовых факторов. Активация кроветворения и радиорезистентность организма // *Материалы Всесоюзной научной конференции. НИИ медрadiологии АМН СССР. Обнинск, 1990. С. 9.*
 20. Публикация 103 Международной Комиссии по радиационной защите (МКРЗ) / Под общей ред. М.Ф. Киселева и Н.К. Шандалы; Пер. с англ. М.: Изд. ООО ПКФ «Алана», 2009.
 21. Санитарные правила и нормативы СанПиН 2.6.1.2523-09. Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009.
 22. Рождественский Л.М. Анализ данных эпидемиологических исследований радиоканцерогенного эффекта и подходов к определению границы малых доз в аспекте пороговости биологически вредного действия ионизирующей радиации // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2003. Т.43, № 2. С. 227-236.
 23. Рождественский Л.М. Порог стохастических эффектов ионизирующего излучения: аргументы «PRO» и «CONTRA». Прикладная реализация // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2011. Т.51, № 5. С. 576-594.
 24. Рождественский Л.М. Pro и contra пороговости/беспороговости поражающего действия ионизирующих излучений // *Материалы IV Съезда по радиационным исследованиям.* Москва, 20-24 ноября 2001 г. Т.1. М., 2001. С. 312.
 25. Bond V.P., Feinendegen L.E., Booz J. What Is a «Low Dose» of Radiation? // *Int. J. Rad. Biol.* 1988. V.53, No. 1. P. 1-12.
 26. Tubiana M., Aurngo A. Dose Effect Relationship and Estimation of the Carcinogenic Effects of Low Doses of Ionizing Radiation: the Joint Report of the Academie Des Sciences (Paris) and of the Academie Nationale De Medicine // *Int. J. Low Radiat.* 2006. No. 3-4. P. 135-153.
 27. Rossi H.H., Kellerer L.M. Radiation Carcinogenesis at Low Doses // *Science.* 1972. No. 175. P. 200-202.
 28. Котеров А.Н. От очень малых до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально-эпидемиологическое обоснования // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2013. Т.58, № 2. С. 5-21.
 29. Koterov A.N. Genomic Instability at Exposure of Low Dose Radiation with Low LET Mythical Mechanism of Unproved Carcinogenic Effects // *Int. J. Low Radiat.* 2005. No. 4. P. 376-451.
 30. Котеров А.Н. Отсутствие фактов нестабильности генома после облучения в малых дозах радиацией с низкой ЛПЭ клеток без явных дефектов и организма вне in Utero // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2006. Т.46, № 5. С. 585-596.
 31. Котеров А.Н. Малые дозы радиации: факты и мифы. Основные понятия и нестабильность генома: Монография. М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. 2010. 283 с. (<http://fmbcfmba.org/default.asp?id=6000>).
 32. Котеров А.Н. Перспективы учета «эффекта свидетеля» для целей радиационной защиты // *Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии: Материалы Российской научн. конф. с междунаро. участием.* СПб, 19-20 мая, 2011 г. СПб: Издательство Фолиант, 2011. С. 135-136.
 33. Жаковель Е.Б., Красильников И.И., Деев С.П. Цитогенетическое исследование радиозащитного действия соединений различных химических классов // *Прикладные аспекты радиобиологии: Материалы конференции.* М., 1994. С. 32.
 34. Рождественский Л.М. Основы биологического действия ионизирующего излучения (дуальный характер действия радиации на биообъекты). Лекция 1. ФМБЦ им. АИ. Бурназяна. https://ozlib.com/857156/tehnika/osnovy_biologicheskogo_deystviya_ioniziruyushego_izlucheniya_dualnyy_harakter_deystviya_radiatsii_bioobjekt#293.
 35. Москалев А.А., Шапошников М.В. Генетические механизмы воздействия ионизирующих излучений в малых дозах. СПб.: Наука, 2009. 137 с.
 36. Бычковская И.Б., Степанов Р. П., Кирик О.В. Некоторые новые аспекты проблемы радиочувствительности малообновляющихся тканей // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2003. Т.48, № 6. С. 5-17.
 37. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных. М.: Высшая школа, 1977. 368 с.
 38. Бычковская И.Б., Комаров Е.И., Федорцева Р.Ф. Особая категория вредных радиационных последствий: альтернативные изменения // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2005. Т.50, № 5. С. 5-15.
 39. Кирик О.В. Ультраструктурные изменения в эпителии канальцев почки в отдаленные сроки после воздействия ионизирующих излучений // *Актуальные проблемы биологии и экологии: Материалы VII молодежной научной конференции.* Сыктывкар, 2000. С. 99.
 40. Azizova T. K., Sumina M. K. Abote Role of Ionizing Radiation in Forming Early Cerebral Atherosclerosis of Radiation-Dangerous Manufacture'S Professionals // *Materials Russian-Norwegian Satellite Symposium on Nuclear Accidents, Radioecology and Health.* 27-28 Oct. 1994. 2nd International Conference «Radiobiological Consequence of nuclear accidents». 25-26 Oct. 1994. Moscow, 1994. P. 23
 41. Приложение J. Уровни облучения и эффекты в результате Чернобыльской аварии // *НКДАР Отчет за 2000.* М.: РАДЭ-КОН, 2001.
 42. Бычковская И.Б., Гильяно Н.Я., Федорцева Р.Ф. и др. Об особой форме радиоиндуцированной нестабильности генома // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2005. Т.45, № 6. С. 688-693.
 43. Michalowski A. // *Radiat. Environ. Biophys.* 1981. V.19, No. 3. P. 157-172.
 44. Аклевв А.В. Реакции тканей на хроническое воздействие ионизирующего излучения // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2009. Т.49, № 1. С. 53-20.
 45. Denham J. W., Hauer-Jensen M., Peters L.J. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. V.50, No. 5. P. 1105- 1106.
 46. Бычковская И.Б., Кирик О.В., Федорцева Р.Ф. К проблеме немутагенных немишеных эффектов в малообновляющихся тканях. Анализ действия радиации в малой дозе на эпителий почечных канальцев крысы // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2014. Т.54, № 4. С. 360-366.
 47. Степанов Р.П. Ультраструктурная основа патологии сосудистого эндотелия // *Тр. Ленингр. об-ва патологоанатомов.* Л., 1981. № 23. С. 275-279.
 48. Воробьев Е.И., Степанов Р.П. Ионизирующая радиация и кровеносные сосуды. М.: Энергоатомиздат, 1985. 124 с.
 49. Стрелин Г.С. Регенерационные процессы в развитии и ликвидации лучевого повреждения. М.: Медицина, 1978. 208 с.
 50. Стрелин Г.С., Ярмоненко С.П. Процессы восстановления в облученном организме // *Современные проблемы радиобиологии. Пострадиационная репарация.* М.: Атомиздат, 1970. С. 264-318.
 51. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия ионизирующих излучений. М.: Медицина, 1991. 462 с.
 52. Даренская Н.Г., Ушаков И.Б., Иванов И.В., Иванченко А.В., Насонова Т.А. От эксперимента на животных – к человеку: поиски и решения: Монография. Воронеж: Научная книга, 2010. 237 с.
 53. Ставицкий Р.В., Лебедев Л.А., Ермолаев И.В. и др. Многопараметрический анализ показателей периферической крови для оценки действий малых доз // *Механизмы действия малых доз: Материалы III Международного симпозиума.* Москва, 3-6 декабря 2002 года. М., 2002. С. 138.

54. Елаков А.Л., Осипов А.Н., Померанцева М.Д. и др. Сравнительная оценка генетических эффектов хронического воздействия низкоинтенсивного гамма-излучения цитогенетическими методами и методом ДНК-комет // Механизмы действия малых доз: Материалы III Международного симпозиума. Москва, 3-6 декабря 2002 года. М., 2002. С. 78.
55. Коробов В.Н. Малые дозы рентгеновского облучения активируют NO-синтазную компоненту цикла оксида азота // Механизмы действия малых доз: Материалы III Международного симпозиума. Москва, 3-6 декабря 2002 года. М., 2002. С. 93
56. Воробцова И.Е. Роль цитогенетических исследований в оценке отдаленных последствий действия ионизирующей радиации на человека // Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии: Материалы Российской научн. конф. с международ. участием. Санкт-Петербург, 19-20 мая 2011 г. СПб: Издательство Фолиант, 2011. С. 59.
57. Пархоменко И.М., Граевская Е.Э., Гонсалес Г.М. Адаптивный ответ как модель для изучения радиозащитного действия при облучении в малых дозах // Радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность: Материалы III съезда по радиационным исследованиям. Москва, 14-17 октября, 1997 г. М., 1997. Т.1. С. 159-160.
58. Заичкина С.И., Розанова О.М., Клоков Д.Ю. и др. Закономерности формирования радиационного адаптивного ответа в клетках костного мозга мышей in vivo // Материалы IV Съезда по радиационным исследованиям. Москва, 20-24 ноября, 2001 г. М., 2001. Т.1. С. 291.
59. Оценка мутагенной активности факторов окружающей среды в клетках разных млекопитающих микроядерным методом: Методические рекомендации. М.: Межведомственный научный совет по экологии человека и гигиене окружающей среды РФ, 2001.
60. Салин Е.Н., Знаменский В.В. Вкусовое отвергание сахараина, вызванное облучением, как метод поиска противолучевых средств при несмертельных дозах воздействия // Радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность: Материалы III съезда по радиационным исследованиям. Москва, 14-17 октября, 1997 г. М., 1997. Т.2 С.213-214.
61. Рождественский Л.М., Михайлов В.Ф., Шлякова Т.Г. и др. Поиск противолучевых средств и индикаторов их эффективности на модели пролонгированного облучения мышей с низкой мощностью дозы // Радиобиология. Радиоэкология. Радиационная безопасность: Материалы VII Съезд по радиационным исследованиям. Москва, 21-24 октября, 2014 г. М., 2014. С. 169.
62. Росина Й., Хон З., Зоелзер Ф. и др. Новые возможности биодозиметрического определения малых доз излучения // Радиобиология. Радиоэкология. Радиационная безопасность: Материалы VI Съезда по радиационным исследованиям. Москва, 25-28 октября, 2010 г. М.: РУДН, 2010. Т.П. С. 79.
63. Сыпин В.Д., Осипов А.Н., Елаков А.Л. и др. Оценка генетических эффектов хронического воздействия низкоинтенсивного γ -излучения цитогенетическими методами и методом ДНК-комет // Радиационная биология. Радиоэкология, 2003. Т.43, № 2. С. 156-169.
64. Рождественский Л.М. Механизмы радиозащитного эффекта и индикация эффективности радиопротекторов. М.: Энергоатомиздат, 1985. С. 128 с.
65. Рождественский Л.М. Классификация противолучевых средств в аспекте их фармакологического сигнала и сопряжения со стадией развития лучевого поражения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2017. Т.57, № 2. С. 117-135.
66. Рождественский Л.М. Модификация лучевых поражений: защита и лечение. Лекция 5. ФМБЦ им. АИ. Бурназяна. https://ozlib.com/857156/tehnika/osnovy_biologicheskogo_deystviya_ioniziruyushego_izlucheniya_dualnyy_harakter_deystviya_radiatsii_bioobekt#29367.
67. Рождественский Л.М. Актуальные вопросы поиска и исследования противолучевых средств // Острые проблемы разработки противолучевых средств: консерватизм или модернизация: Сборник тезисов Российской научной конференции. Москва, 13-14 ноября 2012 г. М., 2012. С. 8.
68. Рождественский Л.М., Михайлов В.Ф., Шлякова Т.Г. и др. Поиск противолучевых препаратов на модели пролонгированного облучения мышей с низкой мощностью дозы и оценка их влияния на экспрессию генов белков теплового шока // Радиационная биология. Радиоэкология. 2015. Т.55, № 4. С. 420-430.
69. Беляев И.К., Жорова Е.С., Журавлев В.Ф. и др. Радиозащитные и противоопухолевые эффекты отечественных субстанций бета-каротина // Химия, фармакология и механизмы противолучевых средств: Материалы IV Конференции. М., 1990. С. 8-10.
70. Шлякова Т.Г., Чернов Г.А., Пулатова М.К. и др. Биологическая индикация противолучевого действия радиопротекторов при несмертельных дозах облучения // Радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность: Материалы III съезда по радиационным исследованиям. Москва, 14-17 октября, 1997 г. М., 1997. Т.2. С. 218-219.
71. Игнатов М.А., Блохина Т.М., Сычева Л.П. и др. Оценка эффективности противолучевых препаратов по фосфорилированию гистона H2AX и микроядерному тесту // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т.59, № 6. С. 585-591.
72. Гребеньков С.В. Постчернобыльский синдром: сохранение здоровья военнослужащих и населения в условиях радиационно дестабилизированной среды. СПб.: Редактор, 2004. 160 с.
73. Сумаруков Г.В. Окислительное равновесие и радиочувствительность организмов. М.: Атомиздат, 1970. 104 с.
74. Burt J.J., Thompson P.A., Lafrenie R.M. Non-targeted effects and radiation-induced carcinogenesis: a review // J. Radiol. Prot. 2016. No. 36. P. R23-R35.
75. Bordini L., Taino G. Gli Effetti Stocastici Delle Radiazioni Ionizzanti // G. Ital. Med. Lav. Erg. 2017. V.39, No. 2. P. 116-123.

REFERENCES

1. Ivanchenko A.V., Basharin V.A., Drachev I.S., Seleznev A.B., Bushmanov A.Yu. On the Question of Pharmacological Protection in Exposure to Non-Damaging Doses: Perhaps Necessary? Communication 1. General Overview of Medico-Tactical and Phenomenological Aspects. Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66;4:89-100 (In Russ.).
2. Publication 118 of the ICRP. ICRP Report on Tissue Reactions, Early and Long-Term Effects in Normal Tissues and Organs - Threshold Doses for Tissue Reactions in the Context of Radiation Protection. Annals of the ICRP. ICRP, Elsevier Ltd., 2012;41;1-2.
3. Legeza V.I., Zagorodnikov G.G., Reznik V.M., Aksenova N.V. Means and Methods of Bioindication of "Small" Doses of Radiation Exposure to the Human Body: Current State of the Problem (Analytical Review). Biomeditsinskiy Zhurnal MEDLINE.RU. 2020;21;31:377-395 (In Russ.).
4. Dudarev A.L. Komar V.Ye. The Main Problems of Biological Indication of Radiation Effects. Vosstanovitelnyye i Kompensatornyye Protssesy pri luchevykh Porazheniyakh = Rehabilitation and Compensatory Processes in Radiation Injuries. Materials conf. St. Petersburg Publ., 1992. P. 64-66 (In Russ.).
5. 2003 Recommendations of the ECRR. The Health Effects of Ionising Radiation Exposure at Low Doses and Low Dose Rates for Radiation Protection Purposes. Brussels, 2003.
6. MR 2.6.1.0063-12. Kontrol Doz Oblucheniya Naseleniya, Prozhivayushchego v Zone Nablyudeniya Radiatsionnogo Obyekta, v Usloviyakh Yego Normalnoy Ekspluatatsii i Radiatsionnoy Avarii = Control of Radiation Doses to the Population Living in the Observation Area of a Radiation Object Under Conditions of Its Normal Operation and a Radiation Accident. Methodical Recommendations (In Russ.).
7. Mattson M.P. Hormesis Defined. Ageing Res. Rev. 2008;7;1:1-7.
8. Pelevina I.I., Aleshchenko A.V., Afanasyev G.G., et al. The Phenomenon of Increased Radiosensitivity after Irradiation of Lymphocytes in Small Adaptive Doses. Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology. 2000;40;5: 544-548 (In Russ.).
9. Morgan W.F. Non-Targeted and Delayed Effects of Exposure to Ionizing Radiation: II. Radiation-Induced Genomic Instability and Bystander Effects In Vivo, Clastogenic Factors and Transgenerational Effects. Rad. Res. 2003;159;5:581-596.
10. Meyerson F.Z., Malyshev I.Yu. Fenomen Stabilizatsii Struktur i Zashchita Serdtsa = The Phenomenon of Stabilization of Structures and Protection of the Heart. Moscow, Nauka Publ., 1993.157 p. (In Russ.).
11. Ikushima T., Aritomi H., Morisita J. Mutat. Res. 1996;358:193-198.
12. Koterova A.N., Nikolskiy A.V., et al. Adaptation to Irradiation in Vivo. Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology. 1999;39;6:648-662 (In Russ.).

13. Ahmed K.M., Li J.J. *Free Radical Biol. Med.* 2008;44:1-13.
14. Smirnova O.A., Yonezawa M. *Health Physics.* 2004;87;4:366-374.
15. Nogami M., Huang J.T., James S.J., et al. // *Int. J. Radiat. Biol.* 1993;63;6:775-783.
16. Kojima S., Ischida Y., Tarahashi M., Yamaoka R. // *Radiat. Res.* 2002; 3(157): 275-280
17. Shubik V.M. Immunological Changes in the Long Term after Exposure to Low Doses of Ionizing Radiation. III Mezhdunarodnyy Simpozium Mekhanizmy Deystviya Malykh Doz = III International Symposium Mechanisms of Action of Small Doses. Moscow, 3-6 December, 2002. Moscow Publ., 2002. P. 154 (In Russ.).
18. Pelevina I.I., Aleshchenko A.V., Antoshchina M.M., et al. Changes in Radiosensitivity after Exposure to Low Doses, Possible Mechanisms and Patterns. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology.* 2015;155;1:57-62 (In Russ.).
19. Butomo N.V., Ivanov V.B. The Effect of Changes in the Stem Section of the Hematopoietic System Observed under the Influence of Hematopoietic Growth Factors on the Development of Radiation Injury in Mice. Activation of Hematopoiesis and Radioresistance of the Body. Materials All-Union Scientific Conference. Research Institute of Medical Radiology, USSR Academy of Medical Sciences. Obninsk Publ., 1990. P. 9 (In Russ.).
20. Publication 103 of the International Commission on Radiation Protection (ICRP). *Annals of the ICRP.* ICRP, Elsevier Ltd., 2007.
21. Sanitary Rules and Regulations SanPiN 2.6.1.2523-09. *Radiation Safety Standards NRB-99/2009* (In Russ.).
22. Rozhdestvenskiy L.M. Analysis of Data from Epidemiological Studies of the Radiocarcinogenic Effect and Approaches to Determining the Limit of Low Doses in Terms of the Threshold of Biologically Harmful Effects of Ionizing Radiation. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology.* 2003;43;2:S.227-236 (In Russ.).
23. Rozhdestvenskiy L.M. The Threshold of Stochastic Effects of Ionizing Radiation: Arguments "PRO" and "CONTRA". Applied Implementation. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology.* 2011;51;5:576-594 (In Russ.).
24. Rozhdestvenskiy L.M. Pro and Contra Threshold/Non-Threshold of the Damaging Effect of Ionizing Radiation. *Materialy IV Syezda po Radiatsionnym Issledovaniyam = Proceedings of the IV Congress on Radiation Research.* Moscow, 20-24 November, 2001. V.1. Moscow Publ., 2001. P. 312 (In Russ.).
25. Bond V.P., Feinendegen L.E., Booz J. What Is a «Low Dose» of Radiation? *Int. J. Rad. Biol.* 1988;53;1:1—12.
26. Tubiana M., Aurongo A. Dose Effect Relationship and Estimation of the Carcinogenic Effects of Low Doses of Ionizing Radiation: the Joint Report of the Academie Des Sciences (Paris) and of the Academie Nationale De Medicine. *Int. J. Low Radiat.* 2006;3-4:135-153.
27. Rossi H.H., Kellerer L.M. Radiation Carcinogenesis at Low Doses. *Science.* 1972;175:200-202.
28. Koterov A.N. From Very Small to Very Large Doses of Radiation: New Data on the Establishment of Ranges and Their Experimental Epidemiological Justification. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety.* 2013;58;2:5-21 (In Russ.).
29. Koterov A.N. Genomic Instability at Exposure of Low Dose Radiation with Low LET Mythical Mechanism of Unproved Carcinogenic Effects. *Int. J. Low Radiat.* 2005;4:376-451.
30. Koterov A.N. Absence of Facts of Genome Instability after Irradiation with Low Doses of Radiation with Low LET Cells Without Obvious Defects and the Organism Outside in Utero. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology.* 2006;46;5:585-596 (In Russ.).
31. Koterov A.N. Malyye Dozy Radiatsii: Fakty i Mify. Osnovnyye Ponyatiya i Nestabilnost Genoma = Small Doses of Radiation: Facts and Myths. Basic Concepts and Genome Instability. Monograph. Moscow, SRC-FMBC Publ., 2010. 283 p. (<http://fm-bcfmba.org/default.asp?id=6000>) (In Russ.).
32. Koterov A.N. Prospects for Taking into Account the "Bystander Effect" for the Purposes of Radiation Protection. Actual Problems of Toxicology and Radiobiology. *Materialy Rossiyskoy Nauchn. Konf. c Mezhdunarodn. Uchastiyem = Materials of the Russian Scientific. Conf. c intl. Participation.* St. Petersburg, 19-20 May, 2011. St. Petersburg, Foliant Publ., 2011. P. 135-136 (In Russ.).
33. Zhakovko Ye.B., Krasilnikov I.I., Deyev S.P. Cytogenetic Study of the Radioprotective Action of Compounds of Various Chemical Classes. *Materialy konferentsii «Prikladnyye Aspekty Radiobiologii» = Proceedings of the Conference "Applied Aspects of Radiobiology".* Moscow Publ., 1994. P. 32 (In Russ.).
34. Rozhdestvenskiy L.M. Osnovy Biologicheskogo Deystviya Ioniziruyushchego Izlucheniya (Dualnyy Kharakter Deystviya Radiatsii na Bioobyekty) = Fundamentals of the Biological Effect of Ionizing Radiation (the Dual Nature of the Effect of Radiation on Biological Objects). Lecture 1. FMBC Named A.I. Burnazyan. https://ozlib.com/857156/tehnika/osnovy_biologicheskogo_deystviya_ioniziruyushchego_izlucheniya_dualnyy_harakter_deystviya_radiatsii_bioobekt#293 (In Russ.).
35. Moskalev A.A., Shaposhnikov M.V. Geneticheskiye Mekhanizmy Vozdeystviya Ioniziruyushchikh Izlucheniyy v Malykh Dozakh = Genetic Mechanisms of Exposure to Ionizing Radiation in Low Doses. St. Petersburg, Nauka Publ., 2009. 137 p. (In Russ.).
36. Bychkovskaya I.B., Stepanov R. P., Kirik O.V. Some New Aspects of the Problem of Radiosensitivity of Low-Renewing Tissues. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety.* 2003;48;6:5-17 (In Russ.).
37. Yarmonenko S.P. *Radiobiologiya Cheloveka i Zhivotnykh = Radiobiology of Humans and Animals.* Moscow, Vysshaya Shkola Publ., 1977. 368 p. (In Russ.).
38. Bychkovskaya I.B., Komarov Ye.I., Fedortseva R.F. A Special Category of Harmful Radiation Consequences: Alternative Changes. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety.* 2005;50;5:5-15 (In Russ.).
39. Kirik O.V. Ultrastructural Changes in the Epithelium of the Kidney Tubules in the Long Term after Exposure to Ionizing Radiation. *Aktualnyye Problemy Biologii i Ekologii = Actual Problems of Biology and Ecology.* Materials of the VII Youth Scientific Conference. Syktyvkar Publ., 2000. P. 99 (In Russ.).
40. Azizova T. K., Sumina M. K. Abote Role of Ionizing Radiation in Forming Early Cerebral Atherosclerosis of Radiation-Dangerous Manufacture'S Professionals. *Materials Russian-Norwegian Satellite Symposium on Nuclear Accidents, Radioecology and Health.* 27-28 Oct. 1994. 2nd International Conference «Radiobiological Consequence of Nuclear Accidents». 25-26 Oct. 1994. Moscow Publ., 1994. P. 23.
41. Prilozheniye J. Urovni Oblucheniya i Effekty v Rezultate Chernobylskoy Avarii = Appendix J. Exposure Levels and Effects from the Chernobyl Accident. UNSCEAR 2000 Report. Moscow Publ., RADEKON, 2001 (In Russ.).
42. Bychkovskaya I.B., Gilyano N.Ya., Fedortseva R.F., et al. About a Special form of Radio-Induced Genome Instability. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology.* 2005;45;6:688-693 (In Russ.).
43. Michalowski A. *Radiat. Environ. Biophys.* 1981;19;3:157-172.
44. Akleyev A.V. Tissue Reactions to Chronic Exposure to Ionizing Radiation. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology.* 2009;49;1:53-20 (In Russ.).
45. Denham J.W., Hauer-Jensen M., Peters L.J. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001;50;5:1105-1106.
46. Bychkovskaya I.B., Kirik O.V., Fedortseva R.F. On the Problem of Non-Mutagenic Non-Targeting Effects in Low-Renewable Tissues. Analysis of the Effect of Low-Dose Radiation on the Epithelium of the Rat Renal Tubules. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology.* 2014;54;4: 360-366 (In Russ.).
47. Stepanov R.P. Ultrastructural Basis of Vascular Endothelial Pathology. *Tr. Leningr. ob-va patologoanatomov = Tr. Leningrad. About-va of Pathologists.* Leningrad Publ., 1981. No. 23. P. 275-279 (In Russ.).
48. Vorobyev Ye.I., Stepanov R.P. *Ioniziruyushchaya Radiatsiya i Krovenosnyye Sosudy = Ionizing Radiation and Blood Vessels.* Moscow, Energoatomizdat Publ., 1985. 124 p. (In Russ.).
49. Strelin G.S. Regeneratsionnyye Protssesy v Razvitiy i Likvidatsii Luchevogo Povrezhdeniya = Regeneration Processes in the Development and Elimination of Radiation Damage. Moscow, Meditsina Publ., 1978. 208 p. (In Russ.).
50. Strelin G.S., Yarmonepko S.P. Recovery Processes in an Irradiated Organism. *Sovremennyye Problemy Radiobiologii. Postradiatsionnaya Reparatziya = Modern Problems of Radiobiology. Post-Radiation Repair.* Moscow, Atomizdat Publ., 1970. P. 264-318 (In Russ.).
51. Moskalev Yu.I. Otdalennyye Posledstviya Ioniziruyushchikh Izlucheniyy = Long-Term Effects of Ionizing Radiation. Moscow, Meditsina Publ., 1991. 462 p. (In Russ.).
52. Darenskaya N.G., Ushakov I.B., Ivanov I.V., Ivanchenko A.V., Nasonova T.A. *Ot Eksperimenta na Zhivotnykh – k Cheloveku:*

- Поиски и Решения = From an Experiment on Animals to a Person: Searches and Solutions. Monograph. Voronezh, Nauchnaya Kniga Publ., 2010. 237 p. (In Russ.).
53. Stavitskiy R.V., Lebedev L.A., Yermolayev I.V., et al. Multivariate Analysis of Peripheral Blood Parameters to Assess the Effects of Small Doses. Mekhanizmy Deystviya Malykh Doz = Mechanisms of Action of Small Doses. Materials of the III International Symposium. Moscow, 3-6 December, 2002. Moscow Publ., 2002. P. 138 (In Russ.).
 54. Yelakov A.L., Osipov A.N., Pomerantseva M.D., et al. Comparative Assessment of the Genetic Effects of Chronic Exposure to Low-Intensity Gamma Radiation by Cytogenetic Methods and the DNA Comet Method. Mekhanizmy Deystviya Malykh Doz = Mechanisms of Action of Small Doses. Materials of the III International Symposium. Moscow, 3-6 December, 2002. Moscow Publ., 2002. P. 78 (In Russ.).
 55. Korobov V.N. Small Doses of X-Ray Irradiation Activate the NO-Synthase Component of the Nitric Oxide Cycle. Mekhanizmy Deystviya Malykh Doz = Mechanisms of Action of Small Doses. Materials of the III International Symposium. Moscow, 3-6 December, 2002. Moscow Publ., 2002. P. 93 (In Russ.).
 56. Vorobtsova I.E. The Role of Cytogenetic Studies in Assessing the Long-Term Effects of Ionizing Radiation on Humans. Aktualnyye Problemy Toksikologii i Radiobiologii = Actual problems of toxicology and radiobiology. Materials of the Russian scientific. Conf. from International Participation. St. Petersburg, 19-20 May, 2011. St. Petersburg, Foliant Publ., 2011. P. 59 (In Russ.).
 57. Parkhomenko I.M., Grayevskaya Ye.E., Gonsales G.M. Adaptive Response as a Model for Studying the Radioprotective Effect of Low-Dose Irradiation. Radiobiologiya, Radioekologiya, Radiatsionnaya Bezopasnost = Radiobiology, Radioecology, Radiation Safety. Proceedings of the III Congress on Radiation Research. Moscow, 14-17 October, 1997. Moscow Publ., 1997. V.1. P. 159-160 (In Russ.).
 58. Zaichkina S.I., Rozanova O.M., Klovov D.Yu., et al. Regularities of the Formation of a Radiation Adaptive Response in Bone Marrow Cells of Mice in Vivo. Materialy IV Syezda po Radiatsionnym Issledovaniyam = Materials of the IV Congress on Radiation Research. Moscow, 20-24 November, 2001. Moscow Publ., 2001. V.1. P. 291 (In Russ.).
 59. Otsenka Mutagennoy Aktivnosti Faktorov Okruzhayushchey Sredy v Kletkakh Raznykh Mlekopitayushchikh Mikroyadernym Metodom = Evaluation of the Mutagenic Activity of Environmental Factors in the Cells of Different Mammals by the Micronucleus Method. Guidelines. Moscow Publ., 2001 (In Russ.).
 60. Salin Ye.N., Znamenskiy V.V. Irradiation Induced Saccharin Taste Rejection as a Method for Finding Radiation Controls at Non-lethal Exposure Doses. Radiobiologiya, Radioekologiya, Radiatsionnaya Bezopasnost = Radiobiology, Radioecology, Radiation Safety. Proceedings of the III Congress on Radiation Research. Moscow, 14-17 October, 1997. Moscow Publ., 1997. V.2. P. 213-214 (In Russ.).
 61. Rozhdestvenskiy L.M., Mikhaylov V.F., Shlyakova T.G., et al. Search for Antiradiation Agents and Indicators of Their Effectiveness on the Model of Prolonged Irradiation of Mice with a Low Dose Rate. Radiobiologiya, Radioekologiya, Radiatsionnaya Bezopasnost = Radiobiology, Radioecology, Radiation Safety. Proceedings of the VII Congress on Radiation Research. Moscow, 21-24 October, 2014. Moscow Publ., 2014. P. 169 (In Russ.).
 62. Rosina Y., Khon Z., Zoyelzer F., et al. New Possibilities of Biosimetric Determination of Low Doses of Radiation. Radiobiologiya, Radioekologiya, Radiatsionnaya Bezopasnost = Radiobiology, Radioecology, Radiation Safety. Proceedings of the VI Congress on Radiation Research. Moscow, 25-28 October, 2010. Moscow, RUDN Publ., 2010. V. II. P. 79 (In Russ.).
 63. Sypin V.D., Osipov A.N., Yelakov A.L., et al. Evaluation of the Genetic Effects of Chronic Exposure to Low-Intensity γ -Radiation by Cytogenetic Methods and the Method of DNA Comets. Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology. 2003;43:2:156-169 (In Russ.).
 64. Rozhdestvenskiy L.M. Mekhanizmy Radiozashchitnogo Effekta i Indikatsiya Effektivnosti Radioprotektorov = Mechanisms of the Radioprotective Effect and Indication of the Effectiveness of Radioprotectors. Moscow, Energoatomizdat Publ., 1985. 128 p. (In Russ.).
 65. Rozhdestvenskiy L.M. Classification of Antiradiation Agents in the Aspect of Their Pharmacological Signal and Conjugation with the Stage of Development of Radiation Injury. Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology. 2017;57;2:117-135 (In Russ.).
 66. Rozhdestvenskiy L.M. Modifikatsiya Luchevykh Porazheniy: Zashchita i Lecheniye = Modification of Radiation Injuries: Protection and Treatment. Lecture 5. Moscow, FMBC Im. A.I. Burnasyan Publ. https://ozlib.com/857156/tehnika/osnovy_biologicheskogo_deystviya_ioniziruyushchego_izlucheniya_dualnyy_harakter_deystviya_radiatsii_bioobekt#29367 (In Russ.).
 67. Rozhdestvenskiy L.M. Topical Issues of Search and Research of Antiradiation Agents. Ostryye Problemy Razrabotki Protivoluchevykh Sredstv: Konservatizm ili Modernizatsiya = Acute Problems in the Development of Antiradiation Agents: Conservatism or Modernization. Collection of Abstracts of the Russian Scientific Conference. Moscow, 13-14 November, 2012. Moscow Publ., 2012. P. 8 (In Russ.).
 68. Rozhdestvenskiy L.M., Mikhaylov V.F., Shlyakova T.G., et al. Search for Antiradiation Drugs on the Model of Prolonged Irradiation of Mice with a Low Dose Rate and Assessment of their Effect on the Expression of Genes of Heat Shock Proteins. Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology. 2015;55:4:420-430 (In Russ.).
 69. Belyayev I.K., Zhorova Ye.S., Zhuravlev V.F., et al. Radioprotective and Antitumor Effects of Domestic Beta-Carotene Substances. Khimiya, Farmakologiya i Mekhanizmy Protivoluchevykh Sredstv = Chemistry, Pharmacology and Mechanisms of Antiradiation Agents. Materials of the IV Conference. Moscow Publ., 1990. P. 8-10 (In Russ.).
 70. Shlyakova T.G., Chernov G.A., Pulatova M.K., et al. Biological Indication of Anti-Radiation Action of Radioprotectors at Non-Lethal Doses of Radiation. Radiobiologiya, Radioekologiya, Radiatsionnaya Bezopasnost = Radiobiology, Radioecology, Radiation Safety. Proceedings of the III Congress on Radiation Research. Moscow, 14-17 October, 1997. Moscow Publ., 1997. V.2. P. 218-219 (In Russ.).
 71. Ignatov M.A., Blokhina T.M., Sycheva L.P., et al. Evaluation of the Effectiveness of Antiradiation Drugs for Phosphorylation of Histone H2AX and Micronucleus Test. Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology. 2019;59;6:585-591 (In Russ.).
 72. Grebenkov S.V. Postchernobylskiy Sindrom: Sokhraneniye Zdorovya Voyennosluzhashchikh i Naseleniya v Usloviyakh Radiatsionno Destabilizirovannoy Sredy = Post-Chernobyl Syndrome: Preserving the Health of Servicemen and Population in a Radiation-Destabilized Environment. St. Petersburg, Redaktor Publ., 2004. 160 p. (In Russ.).
 73. Sumarukov G.V. Okislitelnoye Ravnovesiye i Radiochuvstvitelnost Organizmov = Oxidative Equilibrium and Radiosensitivity of Organisms. Moscow, Atomizdat Publ., 1970. 104 p. (In Russ.).
 74. Burt J.J., Thompson P.A., Lafrenie R.M. Non-targeted effects and radiation-induced carcinogenesis: a review. J. Radiol. Prot. 2016;36:R23-R35.
 75. Bordini L., Taino G. Gli Effetti Stocastici Delle Radiazioni Ionizzanti. G. Ital. Med. Lav. Erg. 2017;39;2:116-123 (In Italian).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 28.03.2022. Принята к публикации: 23.05.2022.

Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors
Article received: 28.03.2022. Accepted for publication: 23.05.2022