

А.Н. Котеров, Л.Н. Ушенкова, И.Г. Дибиргаджиев, М.В. Калинина, А.П. Бирюков

ПЕРВЫЕ РАДИОПРОТЕКТОРЫ: ДЛЯ ОПЫТОВ *IN VIVO* ОФИЦИАЛЬНАЯ ИСТОРИЧЕСКАЯ ВЕХА ОТОДВИГАЕТСЯ НА ШЕСТЬ ЛЕТ

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

Контактное лицо: Алексей Николаевич Котеров, e-mail: govovilga@inbox.ru

РЕФЕРАТ

Рассмотрены исторические очерки в монографиях, обзорах и во введениях экспериментальных работ на предмет первых исследований радиопротекторов. Обнаружено, что таковые исследования начали проводиться только в период разработки и использования атомного оружия, но не в течение предыдущих ~40 лет применения радиотерапии (за исключением эффекта гипоксии как таковой, а не вызванной препаратами).

В большинстве публикаций основополагающим исследованием эффекта химических радиозащитных средств *in vivo* называется работа Н.М. Патт с соавторами от 1949 г. по действию цистеина (США), что не совсем правомерно (правомерно только для тиоловых соединений). Настоящей хроно-вехой для опытов на животных должна считаться статья Joseph Maisin (Бельгия), опубликованная в издававшемся только в 1941–1943 гг. в оккупированном Брюсселе журнале 'Acta Biologica Belgica' (Vol. III–IV. P. 117). В этом исследовании, ссылка на которое обнаружена только в единственной статье (Bacq Z.M. et al., 1951), на грызунах был продемонстрирован радиозащитный эффект *p*-аминобензойной кислоты (ПАБА). В том же году на мышах был показан противолучевой эффект эстрогенов (Treadwelal A.DEG. et al., February 1943).

Представлена краткая сводка этапов исследования противолучевых средств, начиная от 1942 г. (W.M. Dale с соавторами; защита фермента в растворе) и до 1954 г., когда были открыты все основные классы радиопротекторов и предложены соответствующие механизмы эффектов.

Ключевые слова: радиозащитные средства, первые радиопротекторы, история развития

Для цитирования: Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Дибиргаджиев И.Г., Калинина М.В., Бирюков А.П. Первые радиопротекторы: для опытов *in vivo* официальная историческая веха отодвигается на шесть лет // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 2. С. 53–59. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-53-59

A.N. Koterov, L.N. Ushenkova, I.G. Dibirgadzhiyev, M.V. Kalinina, A.P. Biryukov

The First Radioprotectors: For *in vivo* Experiments the Official Historical Milestone is Postponed by Six Years

A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Alexey N. Koterov, e-mail: govovilga@inbox.ru

ABSTRACT

Historical essays in monographs, in reviews and in the introductions of experimental works on theme of the first studies of radioprotectors are considered. It was found that such studies began to be carried out only during the development and use of atomic weapons, but not during the previous order of 40 years of radiotherapy (with the exception of the effect of hypoxia as such, and not caused by drugs).

In most publications, the work of Patt H.M. et al., 1949 on the cysteine action (USA) is called as pioneer research, what is not quite right (it is only right for thiol compounds). A paper by Joseph Maisin (Belgium) in the journal 'Acta Biologica Belgica' which published only in 1941–1943 in the occupied Brussels, should be considered as a real milestone for animal experiments (Vol. III–IV. P. 117). In this study, referenced only in a single work (Bacq Z.M. et al., 1951), the radioprotective effect of *p*-aminobenzoic acid (PABA) was demonstrated in rodents. In the same year, the radioprotective effect of estrogens was shown in mice (Treadwelal A. DEG. et al., February 1943).

A brief summary of the stages of radioprotective agents study is presented, starting from 1942 (W.M. Dale et al.; protection of the enzyme in solution) and up to the 1954, when all the main classes of radioprotectors were discovered and the corresponding mechanisms of effects were proposed.

Keywords: radioprotective agents, first radioprotectors, history

For citation: Koterov AN, Ushenkova LN, Dibirgadzhiyev IG, Kalinina MV, Biryukov AP. The First Radioprotectors: For *in vivo* Experiments, the Official Historical Milestone is Postponed by Six Years. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(2):53–59. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-2-53-59

Введение

Во многих отечественных [1–7] и зарубежных [8–16] обзорах и монографиях, посвященных либо целиком, либо частично химической радиационной защите, имеются исторические очерки-преамбулы, посвященные хроно-вехам открытия и исследования радиопротекто-

ров. Исторические введения есть и в экспериментальных статьях на тему (еще от начала 1950-х гг.) [17–21]. Такая ситуация наблюдается вплоть до последних лет [6–7, 14–16].

Углубленное исследование оригиналов первых по времени источников (стали доступными относительно

недавно) показало, что приписывание открытия фармакологического радиозащитного эффекта *in vivo* (на животных) работе Patt H.M. et al., 1949 [22] (защита цистеином) не совсем правомерно, поскольку имеются более ранние соответствующие исследования. В исторических подборках ряда источников находятся и другие, менее принципиальные, неточности. Несоответствия фактам наблюдаются в работах на тему, включая главные [3, 9], уже порядка 60 лет [1–4, 9, 10, 13, 15, 16, 18–21].

Цель представленной публикации — корректировка данных о пионерах исследования радиопротекторов *in vivo* и, вспомогательно, представление краткой сводки источников на тему за начальный период исследования радиозащитных средств.

Вопрос о том, насколько это может быть актуально в практическом плане, нами не затрагивается. Здесь можно вспомнить поддерживаемую с 1998 г. библиотеку on-line ‘James Lind Library’ (JLL; Эдинбург, Великобритания), в которой путем исторических изысканий в течение почти 25 лет авторами со всего мира решается вопрос о том, кто впервые и в каком веке провел клиническое исследование, а главное — придумал рандомизированное контролируемое испытание [23] (см. в нашем обзоре [24]).

Поиск радиозащитных средств стал актуальным только в процессе создания атомного оружия, но не в течение предыдущих четырех десятилетий радиотерапии

В обзоре Weiss J.F., Landauer M.R., 2009 [11]¹ сказано, что «с первых дней атомной эры медицинское сообщество рассматривало возможность применения профилактических химических средств для защиты от воздействия ядерного оружия и для защиты нормальных тканей, но не опухолей, в процессе лучевой терапии»².

Отметим последнее утверждение про радиотерапию, которая до этого применялась почти с начала открытия рентгеновских лучей [3, 26]. Но никакого продвижения в разработке средств химической защиты при радиотерапии, никаких упоминаний об этом, не имело до начала атомной и, особо, постатомной эры. Таким образом, стимулом к появлению и развитию чрезвычайно интенсивных мировых исследований противолучевых средств со второй половины 1940-х гг. послужили атомные бомбардировки в Японии [4, 11, 27], и ничто иное, никакие иные лучевые воздействия на людей до того в течение ~40 лет [3, 26]. Второй волной некоторой активизации, уже в США, явились террористические атаки 2001 г., когда возникла необходимость защиты больших популяций в том числе от возможного ядерного терроризма [28]. «Третья волна» в нынешнее время всем, вероятно, очевидна.

Некоторым исключением для радиотерапии явилось открытие эффекта гипоксии и аноксии на радиочувствительность [3, 4, 26]; такие исследования проводились до появления ядерного оружия. Для дрожжей, растений, нормальных и опухолевых клеток млекопитающих радиозащитный эффект за счет снижения напряжения кислорода при радиационном воздействии был показан в 1920-х — начале 1940-х гг. (в качестве обзора см.

¹ Joseph F. Weiss (1923–2014 гг.; США) стоял у истоков изучения механизмов радиационной защиты. Еще в 1944 г. им было продемонстрировано образование гидроксильного радикала при облучении воды [25].

² ‘From the earliest days of the nuclear era, the medical community has considered the potential application of prophylactic chemicals to protect against the effects of nuclear weapons and to protect normal tissues, but not tumours, during radiotherapy’ [11].

Storer J.B., Coon J.M., 1950 [29]). Однако, повторим, это не была химическая фармакологическая защита; первые исследования эффекта соединений, вызывающих гипоксию, имели место в конце 1940-х — самом начале 1950-х гг.: цианид, *p*-аминопропиофенон, морфин, этанол, нитрит натрия и др. (см. в [4, 7, 17, 29] и ниже).

Истоки и существо термина «радиопротектор»

Неясности имеются даже с истоками самого термина «радиопротектор» (‘radioprotector’; единое слово). Некоторые авторы [21] приписывают появление этого термина в работе W.M. Dale от 1942 г. (Великобритания) [30] по инактивации ионизирующим излучением ферментов в растворе, что не совсем верно. В тексте данного исследования действительно есть конструкции ‘protective effect’, ‘protective action’, ‘protective substance’ и ‘act protectively against the action of radiation’, но точное наименование ‘radioprotector’ отсутствует. Приоритет на термин принадлежит Z.M. Bacq et al, и введен он 10 годами позже, причем на французском языке (Bacq Z.M. et al, 1952 [18]).

Что же касается отечественных авторов, то, к примеру, в энциклопедии по атомной энергии от 1958 г. [31] вовсе нет статей о химической защите от радиации (только о физической), а наименование «радиопротектор» встретилось в журнале «Радиобиология» сначала только в статьях 1964–1966 гг. [32, 33]. Среди руководств и монографий отечественных специалистов по химической защите от радиации (по алфавиту: Васин М.В., Владимиров В.Г., Грачев С.А., Гребенюк А.Н., Жеребченко П.Г., Ильин Л.А., Легеза В.И., Мозжухин А.С., Рачинский Ф.Ю., Рождественский Л.М., Саксонов П.П., Свердлов А.Г., Суворов Н.Н., Шашков В.С. и др.) нет трудов, изданных до самого конца 1960-х — начала 1970-х гг. Библиографические списки отечественных источников в таких публикациях (например, в [1]) демонстрируют факты углубленного исследования в СССР «средств химической защиты от радиации» и «противолучевых средств» даже в начале 1950-х гг. [34], но слова «радиопротектор» там ранее, как сказано, в 1964 г. [32] не обнаруживается.

И здесь возникает неожиданный вопрос, что считать «радиопротектором», хотя читатели настоящей публикации явно представляют себе, что это такое. Тем не менее, в объемном американском пособии ‘Radiobiology for the Radiologists’ на 546 страниц, в 7-м издании от 2012 г. [12], в главе ‘Radioprotectors’ имеются следующие удивительные рассуждения для обучения радиологов (курсив наш — *Авт.*):

«Некоторые вещества, хотя и не влияют непосредственно на радиочувствительность клеток, тем не менее могут защищать животных, так как вызывают сужение сосудов или каким-то образом нарушают нормальные процессы обмена веществ до такой степени, что снижается концентрация кислорода в критических органах. Поскольку клетки менее чувствительны к рентгеновскому излучению при гипоксии, это обеспечивает некоторую степень защиты. Примерами подобных защитных веществ являются цианид натрия, окись углерода, адреналин, гистамин и серотонин. Такие соединения сами по себе не являются радиопротекторами и далее здесь не обсуждаются»³.

³ ‘Some substances, although they do not directly affect the radiosensitivity of cells, nevertheless, may protect whole animals because they cause vasoconstriction or, in some way, upset normal processes of metabolism to such an extent that the oxygen concentration in critical organs is reduced. Because cells are less sensitive to x-rays under hypoxia, this confers a measure of protection. Ex-

И хотя в последующем, 8-м издании от 2019 г. [12], авторы убрали данный фрагмент, перейдя, наконец, к классическому определению⁴, тем не менее в первых семи изданиях (1972–2012) рассуждения, согласно которым и мексамин, и индралин, и ряд других «стандартных» защитных соединений, радиопротекторами не являются, явно присутствуют.

Суть понятия «радиопротектор» изложена в ряде авторитетных источников (оригинальные англоязычные цитаты не приводятся):

- «Перед воздействием вводятся средства радиационной профилактики/защиты (радиопротекторы), обычно антиоксиданты или инактиваторы свободных радикалов, которые препятствуют фиксации начального радиохимического события и/или устраняют ранний каскад воспалительных/окислительных реакций, последовавших за начальным событием» (МКРЗ-118 (2012) [35]).
- «Препараты (профилактические агенты), которые вводятся до облучения, чтобы предотвратить радиационное повреждение тканей на ранней стадии радиохимических событий» (Singh V.K., Seed T.M., 2017 [36])⁵.
- «Химические соединения, предназначенные для ослабления неблагоприятного (поражающего) действия ионизирующих излучений на организм в условиях профилактического (до радиационного воздействия) введения» (Лебеза В.И. и др., 2017 [37]).
- «Противолучевые препараты, осуществляющие противолучевое действие на физико-химическом и биохимическом уровне, препятствуя реализации “кислородного эффекта” как радиобиологического феномена в процессе поглощения энергии ионизирующего излучения, прежде всего, при радиоллизе ДНК» (Васин М.В., 2013 [38]). Это определение дано с целью ввести углубленную классификацию радиозащитных средств в соответствии механизмам их действия.

Концептуальная особенность здесь, остающаяся неизменной в течение последних лет 70, состоит в том, что препарат или средство являются *защитными*; их вводят до облучения [13, 18, 33, 35–37]. А механизмы действия радиопротекторов могут быть разными [1–7, 10, 11, 13–15, 18–22, 26–28, 36–38].

Официальная веха открытия радиопротекторов – публикация 1949 г., корректна, если к радиопротекторам относить только тиолы

В некоторых источниках работа Patt H.M. et al, 1949 (США) [22] называется как первая, открывшая радиопротекторы *per se* (курсив далее наш. – Авт.):

- «Химическая защита на теплокровных животных впервые была осуществлена в 1949 г. Patt и Chapman

amples of such protective substances are sodium cyanide, carbon monoxide, epinephrine, histamine, and serotonin. Such compounds are not really radioprotectors per se and are not discussed further here» [12].

⁴ ‘Radioprotectors are prophylactic agents administered prior to radiation exposure to reduce the level of cellular or molecular damage’ (2019) [12].

⁵ V.K. Singh – судя по всему, основной специалист по радиозащитным средствам в США. Из двух учреждений, одно из которых представляет Институт радиобиологических исследований вооруженных сил США (Scientific Research Department, Armed Forces Radiobiology Research Institute, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, MD, USA; Division of Radioprotectants, Department of Pharmacology and Molecular Therapeutics, F. Edward Hebert School of Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, MD, USA [28, 36].

(1949; 1953) и их сотрудниками (Саксонов П.П. и др., 1976 [39]).

- «Исторически первыми работами, и которых была показана возможность химической профилактики радиационных поражений у млекопитающих, были работы Патта [22] и Кронкайта [40, 41], которые в 1949–1951 гг. показали, что цистеин и глутатион, введенные в организм мышей и крыс перед рентгеновским облучением в смертельной дозе, способны предотвратить смерть значительного числа животных» (Мозжухин А.С., Рачинский Ф.Ю., 1979 [1]).
- «... в лаборатории Н. Patt [22]. Этот автор и его сотрудники в 1949 г. в опытах на мышах, а затем на крысах впервые показали, что аминокислота цистеин, введенная животным перед облучением, защищает их от действия летальных доз рентгеновских лучей. Работы Н. Patt, по существу, следует считать основополагающими в области химической профилактики острых лучевых поражений» (Владимиров В.Г. и др., 1989 [2]).
- «Радиозащитное действие эстрогенов было обнаружено в 1940-х гг., раньше, чем были открыты радиопротекторы (Treadwell A.DEG. et al., 1943 [42]; Patt H. et al., 1949 [22])» (Васин М.В., Ушаков И.Б., 2019 [6]). Хронология радиозащитного эффекта эстрогенов [42] рассмотрена ниже, а здесь следует отметить, что авторы обзора от 2019 г. также относят «открытие радиопротекторов» к 1949 г. [22]. Хотя в ряде других источников, как указано далее, они же делают оговорку на «открытие серу-содержащих радиопротекторов» [3, 4]. Но не в этом обзоре [6].
- «В развитии наших знаний о химической защите от ионизирующей радиации можно выделить четыре основных этапа [Первые два – химическая радиозащита карбоксипептидазы [30] и бактериофага [43] в растворе, третий – защита цианидом мышей путем создания гипоксии (1949–1951) [44, 45]... [Четвертый этап] В 1949 г. Патт с соавт. (Patt) (Аргоннская лаборатория в Чикаго) подвергли экспериментальной проверке основную гипотезу...» (Бак З.М., 1968 (пер. с англ.) [3]). То есть получается, что первое исследование препаратов на животных проведено в 1949 г. (цианид [44, 45], цистеин [22]).
- То же самое по хроно-вехам – на схеме из обзора по радиопротекторам Kamran M.Z. et al., 2016 [13].
- «Радиозащитное действие впервые было описано Patt et al., 1949 [22]» (Куна П., 1989; пер. с чешского [10]).
- ‘In 1948, Patt discovered that cysteine could protect mice from the effects of total-body X-radiation...’ [Начало раздела ‘History of early types of radiation protective and radiation-mitigative agents’] (Kashiwakura I. et al., 2017 [14]).
- В обзоре по истории и перспективам исследования радиопротекторов С.В. Гудкова с соавторами от 2015 г. («Биофизика», есть перевод на английский) [46] первая хроно-веха, судя по списку литературы⁶, та же – нет работ ранее Patt et al., 1949 [22]. Наверняка можно привести и еще подобные примеры.

Некоторые авторы рассматривают дату публикации работы Patt et al., 1949 [22] также как «впервые», но — применительно к открытию конкретно серу-содержащих радиопротекторов [3, 4, 12, 15], что, скорее всего, делается из осторожности, поскольку явно нет уверенности

⁶ Список литературы из [46] находится в свободном доступе on-line в описании перевода материала на английский (Springer).

в наличии полной информации. И остается фактом, что почти во всех публикациях (кроме Васq Z.M. et al., 1951 [17], Hempelmann L.H. et al., 1952 [8] и Васин М.В., Ушаков И.Б., 2019 [6]) открытие эффекта радиопротекторов *in vivo* приписывается указанной работе 1949 г. [22]. А в трех цитированных исключениях акцент на приоритетах – не сделан (рассмотрено в следующем разделе).

Пионером открытия химической радиозащиты правильнее считать Joseph Maisin из Бельгии (1943)

В работе авторов из Бельгии Васq Z.M. et al., 1951 [17], открывшей β-меркаптоэтиламин, упоминаются более ранние исследования радиозащитных средств в опытах на грызунах. Одна из них – все та же публикация Patt et al., 1949 [22], семь других относятся к 1949–1951 гг., но последняя является исключением, и более она не встретилась ни в одном источнике, включая и монографию, и последующие статьи самого Z.M. Васq [9, 18–20]. Оказывается, в 1943 г., в издававшемся только в 1941–1943 гг. в оккупированном Брюсселе журнале 'Acta Biologica Belgica', была опубликована, вероятно, действительно первая работа по радиозащитному эффекту химических соединений *in vivo* (1943). Vol. III–IV. P. 117 [17]. А именно – Joseph Maisin (Бельгия) на грызунах, подвергавшихся воздействию рентгеновских лучей в околелетальной дозе, выявил радиопротекторный эффект *p*-аминобензойной кислоты. Причем, судя по тексту в [17], какое-то действие отмечалось и при введении сразу после облучения.

Ссылка на данную работу 1943 г. нет, как сказано, нигде, включая справочники по противолучевым средствам Тиунов Л.А., Васильев Г.А., 1961 г. [47] (порядка 500 соединений до 1960 г) и Тиунов Л.А. и др., 1964 [48] (еще 1000 средств за период 1960–1963 гг.). Хотя в этих справочниках [47, 48] и имеются три источника по радиопротекторному эффекту *p*-аминобензойной кислоты в опытах на мышах и крысах, от 1950–1960-х гг. (выживаемость до 20–25 % выше контроля). Относительно небольшой радиозащитный эффект на разных линиях мышей был продемонстрирован позже и иными авторами (2002) [49].

Как бы там ни было, *p*-аминобензоат (ПАВА) – это первый химический радиопротектор, «внешнее» соединение (пусть и синтезируемое микроорганизмами (включая кишечную флору), растениями и грибами [50]), не характерное для клеток и тканей млекопитающих, как, например, эстрогены, радиозащитный эффект которых был открыт на мышах в том же 1943 г. [42]⁷ или цитрат, которым снижали почечную токсичность урана у собак в 1942 г. [51].

Таким образом, профессор Joseph Maisin из Бельгии (1893–1971 гг.; основал Институт рака в Лувене; погиб в автокатастрофе [52]) является все же пионером изучения радиопротекторов *in vivo*. Этого автора не следует путать с другим бельгийским профессором того же направления, с одинаковыми первыми инициалами, Jean-Rene Maisin (1929–2018) [53].

Возникает вопрос, почему названная хроно-веха 1943 г. нигде не воспроизводилась, в том числе самим З. Баком, после единственного упоминания в 1951 г. [17]? Вряд ли ссылка неточна: журнал такой был (проверено в Интернете; отдельные номера (сканы) даже мож-

⁷ На работу по открытию радиопротекторного эффекта эстрогенов Treadwelal A.DEG. et al., 1943 [42] обнаружено всего три ссылки: обзор Hempelmann L.H. et al., 1952 [8], работа Васq Z.M. et al., 1953 [19] и публикация Васин М.В., Ушаков И.Б., 2019 [6]. Ее нет в монографии Бак З., 1965 [9].

но приобрести), автор также известен, и направление его исследований соответствует. На наш взгляд, дело в том, что и работа, и публикация были выполнены в условиях гитлеровской оккупации. Аналогичная ситуация имела место и с первыми настоящими эпидемиологическими исследованиями, доказавшими связь между курением сигарет и раком легкого. Эти работы, методом случай-контроль, хотя еще и несовершенные, были выполнены в 1939 г. и 1943 г. в Германии (подробнее см. в нашем обзоре [54]). Позднее данные вехи нередко замалчивались, что, порой, подвергалось критике за несоответствие научному подходу [55].

Краткая сводка ранних этапов открытия и исследования радиопротекторов

Соответствующие данные, как отмечалось выше, встречаются в ряде обзоров, монографий и в преамбулах к статьям, как прежних десятилетий, так и более современных [1–11, 13–16, 17, 19–21, 25–27, 29, 38–40, 47, 48]. Отдельные источники обнаружены нами (например, [51]). Ниже представлена краткая сводка, которая не претендует на полноту но, судя по всему, охватывает большинство этапов, упоминаемых в монографиях, обзорах и статьях на тему.

- 1942 г. Принципиальное открытие химических противолучевых средств: в Великобритании W.M. Dale et al (L.H. Gray и W.J. Meredith), исследуя инактивацию ферментов в растворе облучением, обнаружили радиопротекторный эффект коллоидной серы и тиомочевины при воздействии радиации на активность карбоксипептидазы [56].
- 1942 г. Снижение почечной токсичности урана у собак с помощью цитрата [51].
- 1943 г. *p*-Аминобензойная кислота как первый радиопротектор *in vivo* (J. Maisin от 1943 г.; см. в [17] и выше).
- 1943 г. Радиозащитный эффект эстрогенов *in vivo* (Treadwelal A.DEG. et al., 1943 [42]).
- 1944 г. J.F. Weiss продемонстрировал образование гидроксильного радикала при облучении воды [25].
- 1947 г. Первое объяснение механизма радиолитиза воды (D. Lea [57]).
- 1948 г. Защита от радиации бактериофага при использовании тиогликолевой кислоты, глутатиона, цистеина, а также комбинации цистеин + цистин (Latarjet R., Ephrati E., 1948 [43]).
- 1949–1950 г. Радиопротекторный эффект цистеина *in vivo* (Patt H.M. et al., 1949–1950 [22, 58]). Далее по списку все радиозащитные эффекты – в экспериментах на животных.
- 1949–1951 гг. Цианид (Herve A., Васq Z.M., 1949; Васq Z.M., Herve A., 1951 [44, 45]). Механизм может быть основан на гипоксии [7, 9].
- 1950–1951 гг. Глутатион (Chapman W.H., Cronkite E.P., 1950 [40] и Васq Z.M. et al., 1951; см. в [17]).
- 1951 г. β-Меркаптоэтиламин (цистеамин) и цистамин (Васq Z.M. et al., 1951 [17]).
- 1951 г. Малонитрил (Васq Z.M. et al., 1951; см. в [17]).
- 1951 г. Нитрид (Васq Z.M. et al., 1951; см. в [17]).
- 1952–1954 гг. Серотонин (Gray J.L. et al., 1952 [59], крысы; Васq Z.M., 1954 [20], мыши). Как указывает В.М. Васин [7], десятью годами позже П.Г. Жеребченко выявил те же свойства у мексамина – производного серотонина [60].
- 1952 г. *p*-Аминопропиофенон (Gray J.L. et al., 1952 [59]). Механизм может быть основан на гипоксии [45].

- 1952 г. Адреналин (Gray J.L. et al., 1952 [61]). Механизм, вновь, связан с гипоксией [7].
- 1954 г. Гистамин и множество других аминосоединений (Bacq Z.M. et al., 1954 [20]), также способных вызывать гипоксию [7].
- 1954 г. Кислородный эффект у сульфгидрильных соединений (Gerschman R. et al., 1954 [62]).

Поиск и скрининг средств с противолучевыми свойствами шел далее лавинообразно. Как указано в тематическом обзоре Weiss J.F., Landauer M.R., 2009 [11], основные усилия на раннем этапе (добавим: к середине 1950-х гг.) были осуществлены группами под руководством Р. Alexander в Великобритании, Z.M. Bacq в Бельгии и Н. Langendorff в Германии.

Из представленной сводки данных можно видеть, что основные классы противолучевых средств открыты всего за десятилетие с небольшим, и очень давно.

Уже в 1957 г. V.P. Bond и E.P. Cronkite отмечали, что список препаратов, имеющих заявленные радиопротекторные свойства, огромен (a formidable array) [63]. Отечественный справочник Л.А. Тиунова и Г.А. Васильева по противолучевым средствам от 1961 г. [47] включает, как отмечалось, порядка 500 таковых до 1960 г.; его новое дополнение Тиунов Л.А. и др., 1964 [48] добавило еще 1000 средств за последующий период 1960–1963 гг. Разумеется, активные изыскания шли в СССР и за рубежом (преимущественно в США) и в последующие десятилетия. З. Бак в монографии 1960-х гг. указывал, что было протестировано более

трех тысяч соединений, и все они оказались или токсичными, или неэффективными, или, наконец менее активными, чем β -меркаптоэтиламин [9]. Скорее всего, читатели настоящего обзора хорошо представляют себе эти моменты, как и современное состояние с поиском радиопротекторов. Целью здесь было только уточнить первые хроно-вехи. Даже если не относиться *p*-аминобензоат (ПАВА) к «серьезным веществам» (ранее считался «витамином») [50], веха 1943 г. все равно остается как год первого открытия радиозащитного эффекта соединений *in vivo* (эстрогены [42]).

Выводы

1. Называемая в большинстве источников пионерской в плане исследования радиопротекторов *in vivo* работа Patt H.M. et al., 1949 (эффект цистеина) [22] должна считаться таковой только для тиоловых соединений.

2. Настоящая хроно-веха первых исследований радиозащитных эффектов химических средств, не характерных для клеток и тканей млекопитающих, должна быть сдвинута на шесть лет, и она связана с изучением радиопротекторного эффекта *p*-аминобензойной кислоты в опытах на грызунах, подвергавшихся воздействию рентгеновского излучения. Работа была выполнена Joseph Maisin в оккупированной Бельгии в 1943 г. и тогда же опубликована в журнале 'Acta Biologica Belgica'.

3. Сводка данных по первым этапам изучения противолучевых средств демонстрирует, что основные классы таковых были открыты уже к середине 1950-х гг.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Мозжухин А.С., Рачинский Ф.Ю. Химическая профилактика радиационных поражений. М.: Атомиздат, 1979. 192 с. Mozhukhin A.S., Rachinskiy F.Yu. *Khimicheskaya Profilaktika Radiatsionnykh Porazheniy* = Chemical Prevention of Radiation Injuries. Moscow Atomizdat Publ., 1979. 192 p. (In Russ.)
2. Владимиров В.Г., Красильников И.И., Арапов О.В. Радиопротекторы: структура и функция / Под ред. Владимиров В.Г. Киев: Наук. думка, 1989. 264 с.
3. Теоретические основы радиационной медицины Т.1 // Радиационная медицина / Под ред. акад. РАМН Ильина Л.А. М.: Изд. АТ, 2004. 992 с.
4. Васин М.В. Противолучевые лекарственные средства. М., 2010. 180 с.
5. Vasin M.V., Ushakov I.B. Comparative Efficacy and the Window of Radioprotection for Adrenergic and Serotonergic Agents and Aminothiols in Experiments with Small and Large Animals // *J. Radiat. Res.* 2015. V.56, № 1. P. 1–10. DOI: 10.1093/jrr/tru087.
6. Васин М.В., Ушаков И.Б. Потенциальные пути повышения устойчивости организма к поражающему действию ионизирующего излучения с помощью радиомитигаторов // Успехи современной биологии. 2019. Т.139, № 3. С. 235–253. DOI: 10.1134/S0042132419030098.
7. Васин М.В. Препарат Б-190 (индралин) в свете истории формирования представлений о механизме действия радиопротекторов // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т.60, № 4. С. 378–395. DOI: 10.131857/S0869803120040128.
8. Hempelmann L.H., Lisco H., Hoffman J.G. The Acute Radiation Syndrome: a Study of Nine Cases and a Review of the Problem // *Ann. Intern. Med.* 1952. V.36, No. 2. Pt. 1. P. 279–510. DOI: 10.7326/0003-4819-36-2-279.
9. Бак З.М. Химическая защита от ионизирующей радиации / Под ред. А.М. Кузина; пер. с англ. Кузина Р.А. М.: Атомиздат, 1968. 264 с.
10. Куна П. Химическая радиозащита / Пер. с чешск. М.: Медицина, 1989. 192 с.
11. Weiss J.F., Landauer M.R. History and Development of Radiation-Protective Agents // *Int. J. Radiat. Biol.* 2009. V.85, No. 7. P. 539–573. DOI: 10.1080/09553000902985144.
12. Hall E.J., Giaccia A.J. Radiobiology for the Radiologists. Philadelphia etc.: Wolter Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2019. 1161 p.
13. Kamran M.Z., Ranjan A., Kaur N., Sur S., Tandon V. Radioprotective Agents: Strategies And Translational Advances // *Med. Res. Rev.* 2016. V.36, No. 3. P. 461–493. DOI: 10.5604/17322693.1208039.
14. Kashiwakura I. Overview of Radiation-Protective Agent Research and Prospects for the Future // *Jpn. J. Health Phys.* 2017. V.52, No. 4. P. 285–295. DOI: 10.5453/jhps.52.285.
15. Obrador E., Salvador R., Villaescusa J., Soriano J.M., Estrela J.M., Montoro A. Radioprotection and Radiomitigation: from the Bench to Clinical Practice // *Bio-medicines*. 2020. V.8, No. 11. P. 461. DOI: 10.3390/biomedicines8110461.
16. Bene B.J., Blakely W.F., Burmeister D.M., Cary L., Chhetri S.J., Davis C.M. et al. Celebrating 60 Years of Accomplishments of the Armed Forces Radiobiology Research Institute // *Radiat. Res.* 2021. V.196, No. 2. P. 129–146. DOI: 10.1667/21-00064.1.
17. Bacq Z.M., Herve A., Lecomte J., Fisher P., Blavier J. Protection Contre le Rayonnement X Par la Beta-Mercaptoethylamine // *Arch. Intern. Physiol.* 1951. V.59, No. 4. P. 442–447. DOI: 10.3109/13813455109150836.
18. Bacq Z.M., Mugard H., Herve A. Action des Rayons Roentgen, du Cyanure et de Divers Radioprotecteurs sur les Infusoires // *Acta Radiol.* 1952. V.38, No. 6. P. 489–505. DOI: 10.3109/00016925209177033.
19. Bacq Z.M., Dechamps G., Fischer P., Herve A., Le Bihan H., Lecomte J., et al. Protection Against X-Rays and Therapy of Radiation Sickness with Beta-Mercaptoethylamine // *Science*. 1953. V.17, No. 3049. P. 633–636. DOI: 10.1126/science.117.3049.633.
20. Bacq Z.M. The Amines and Particularly Cystamine as Protectors Against Roentgen Rays // *Acta Radiol.* 1954. V.41, No. 2. P. 47–55. DOI: 10.3109/00016925409175832.
21. Varanda E.A., Tavares D.C. Radioprotection: Mechanisms and Radioprotective Agents Including Honeybee Venom // *J. Venom. Anim. Toxins*. 1998. V.4, No. 1. P. 5–21. DOI: 10.1590/S0104-79301998000100002.
22. Patt H.M., Tyree E.B., Straube R.L., Smith D.E. Cysteine Protection Against X Irradiation // *Science*. 1949. V.110, No. 2852. P. 213–214. DOI: 10.1126/science.110.2852.213.
23. The James Lind Library. Building the Library. Электронный ресурс: <https://www.jameslindlibrary.org/about-the-library/building-the-library/> (Data 27.11/2022).
24. Котеров А.Н., Тихонова О.А., Успенкова Л.Н., Бирюков А.П. История контролируемых испытаний в медицине: реальные приоритеты мало известны. Сообщение 2. От ранних экспериментов до наших дней: без чередования и рандомизации // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021. Т.14, № 3. С. 423–444. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.062.
25. Weiss J. Radiochemistry of Aqueous Solutions // *Nature*. 1944. No. 153. P. 748–750. DOI: 10.1038/153748A0.
26. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. М.: Высшая школа, 2004. 549 с.
27. Krishnan M., Singh A.K. Emerging Strategies in Radiation Countermeasure Research // *Int. J. Radiol. Radiat. Ther.* 2017. V.4, No. 6. P. 460–464. DOI: 10.15406/ijrrt.2017.04.00117.
28. Singh V.K., Seed T.M., Olabisi A.O. Drug Discovery Strategies for Acute Radiation Syndrome // *Expert. Opin. Drug Discov.* 2019. V.14, No. 7. P. 701–715. DOI: 10.1080/17460441.2019.1604674.
29. Storer J.B., Coon J.M. Protective Effect of Para-Aminopropiophenone Against Lethal Doses of X-Radiation // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1950. V.74, No. 1. P. 202–204. DOI: 10.3181/00379727-74-17854.
30. Dale W.M. The Effect of X-Rays on the Conjugated Protein d-Amino-Acid Oxidase // *Biochem. J.* 1942. V.36, No. 1–2. P. 80–85. DOI: 10.1042/bj0360080.
31. Атомная энергия: Краткая энциклопедия / Отв. ред. Емельянов В.С. М.: Большая советская энциклопедия, 1958. 612 с.
32. Какушкина М.Л., Кудряшов Ю.Б., Рачинский Ф.Ю., Дмитриева Н.Г. Применение радиомиметической модели (эритроцитарной) для изучения потенциальных радиопротекторов группы тиазолидина // Радиобиология. 1964. Т.4, № 5. С. 632–635.
33. Петрова Н.Д., Шальнов М.И. Исследование ДНК, РНК, гидролизата РНК и оротовой кислоты как радиопротекторов для лейкопоэза у кроликов и крыс // Радиобиология. 1966. Т.6, № 1. С. 101–104.

34. Александров С.Н., Галковская К.Ф. О снижении эффективности защитного действия цистеина при повторном лучевом воздействии // Докл. АН СССР. 1953. Т.152, № 1. С. 215–218.
35. ICRP Publication 118. ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs — Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context // Annals of the ICRP / Ed. Clement C.H. Amsterdam — New York: Elsevier, 2012. 325 p.
36. Singh V.K., Seed T.M. A Review of Radiation Countermeasures Focusing On Injury-Specific Medicinals And Regulatory Approval Status: Part I. Radiation Sub-Syndromes, Animal Models and FDA-Approved Countermeasures // Int. J. Radiat. Biol. 2017. V.93, No. 9. P. 851–869. DOI: 10.1080/09553002.2017.1332438.
37. Лерега В.И., Ушаков И.Б., Гребенюк А.Н., Антушевич А.Е. Радиобиология, радиационная физиология и медицина: Словарь-справочник. СПб: Фолиант, 2017. 176 с.
38. Васин М.В. Классификация противолучевых средств как отражение современного состояния и перспективы развития радиационной фармакологии // Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т.53, № 5. С. 459–467. DOI: 10.7868/S0869803113050160.
39. Саксонов П.П., Шашков В.С., Сергеев П.В. Радиационная фармакология. М.: Медицина, 1976. 256 с.
40. Chapman W.H., Cronkite E.P. Further Studies of Beneficial Effect of Glutathione on X-Irradiated Mice // Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1950. V.75, No. 2. P. 318–322. DOI: 10.3181/00379727-75-18185.
41. Cronkite E.P., Brecher G., Chapman W.H. Mechanism of Protective Action of Glutathione Against Whole Body Irradiation // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1951. V.76, No. 2. P. 396–398. DOI: 10.3181/00379727-76-18502.
42. Treadwell A.D.E.G., Gardner W.U., Lawrence J.H., Van Nouhuys F. Effect of Combining Estrogen with Lethal Doses of Roentgen-Ray in Swiss Mice // Endocrinology. 1943. V.32, No. 2. P. 161–164. DOI: 10.1210/endo-32-2-161.
43. Latarjet R., Ephrati E. Protective Influence of Certain Substances Against Inactivation of a Bacteriophage by X-Rays // C. R. Seances Soc. Biol. Fil. 1948. V.142, No. 7–8. P. 497–499. (In French).
44. Herve A., Bacq Z.M. Cyanure et dose lethale de rayon X // C. R. Soc. Biol. 1949. No. 143. P. 881–883.
45. Bacq Z.M., Herve A. Protection of Mice Against a Lethal Dose of X Rays by Cyanide, Azide and Malononitrile // Br. J. Radiol. 1951. V.24, No. 287. P. 617–521. DOI: 10.1259/0007-1285-24-287-617.
46. Гудков С.В., Попова Н.Р., Брусков В.И. Радиозащитные вещества: история, тенденции и перспективы // Биофизика. 2015. Т.60, № 4. С. 801–811.
47. Тиунов Л.А., Васильев Г.А. Противолучевые средства: Справочник. М.-Л.: Наука. 1961. 107 с.
48. Тиунов Л.А., Васильев Г.А., Вальдштейн Э.А. Противолучевые средства. Справочник. М.-Л.: Наука. 1964. 318 с.
49. Рамайя Л.К., Померанцева М.Д., Малашенко А.М. Влияние парааминобензойной кислоты на радиочувствительность мышечных линий // Радиационная биология. Радиоэкология. 2002. Т. 42. № 2. С. 169–172.
50. Para-Aminobenzoic Acid Chemical Compound. Britannica (Encyclopedia). Электронный ресурс: <https://www.britannica.com/science/para-aminobenzoic-acid> (Data 30.11.2022).
51. Donnelly G.L., Holman R.L. The Stimulating Influence of Sodium Citrate on Cellular Regeneration and Repair in the Kidney Injured by Uranium Nitrate // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1942. V.75, No. 1. P. 11–17.
52. Dunjic A. Joseph Maisin (1893–1971) // Radiat. Res. 1972. V.49, No. 2. P. 473–475.
53. Vergara P., Souilem O., Pekow C., De Vroey G. Obituary. Professor Jean-Rene Maisin // Lab. Anim. 2018. V.52, No. 3. P. 319. DOI: 10.1177/0023677218773200.
54. Котеров А.Н. Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 2. Постулаты Генле-Коха и критерии причинности неинфекционных патологий до Хилла // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т.59, № 4. С. 341–375. DOI: 10.1134/S0869803119040052.
55. Smith G.D., Egger M. The First Reports on Smoking and Lung Cancer: Why Are They Consistently Ignored? // Bull. World Health Organ. 2005. V.83, No. 10. P. 799–800.
56. Dale W.M., Gray L.H., Meredith W.J. The Inactivation of an Enzyme (Carboxypeptidase) by X- and α -Radiation // Phil. Trans. Roy. Soc. 1949. V.242, No. 840. P. 33–62.
57. Lea D.E. The Action of Radiations on Dilute Aqueous Solutions: The Spatial Distribution of H* and OH* // Brit. J. Radiol. 1947. V.1, Suppl. P. 59–64.
58. Patt H.M., Smith D.E., Tyree E.B., Straube R.L. Further Studies on Modification of Sensitivity to X-Ray by Cysteine // Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 1950. V.73, No. 1. P. 18–21. DOI: 10.3181/00379727-73-17561.
59. Gray J.L., Tew J.T., Jensen H. Protective Effect of Serotonin and Paraaminopropiophenone Against Lethal Doses of X-Irradiation // Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1952. V.80, No. 4. P. 604–607. DOI: 10.3181/00379727-80-19706.
60. Жеребченко П.Г. Противолучевые свойства индолилалкиламинов. М.: Атомиздат, 1971. 200 с.
61. Gray J.L., Moulden E.J., Tew J.T., Jensen H. Protective Effect of Pitressin and of Epinephrine Against Total Body X-Irradiation // Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1952. V.79, No. 3. P. 384–387. DOI: 10.3181/00379727-79-19388.
62. Gerschman R., Gilbert D.L., Nye S.W., et al. Oxygen Poisoning and X-Irradiation: a Mechanism in Common // Science. 1954. V.119, No. 3097. P. 623–626. DOI: 10.1126/science.119.3097.623.
63. Bond V.P., Cronkite E.P. Effects of Radiation on Mammals // Annu. Rev. Physiol. 1957. No. 18. P. 483–526. DOI: 10.1146/annurev.ph.18.030156.002411.
1. Mozzhukhin A.S., Rachinsky F.Yu. *Khimicheskaya Profilaktika Radiatsionnykh Porazheniy* = Chemical Prevention of Radiation Injuries. Moscow Atomizdat Publ., 1979. 192 p. (In Russ.).
2. Vladimirov V.G., Krasnikin I.I., Arapov O.V. *Radioprotektory: Struktura i Funktsiya* = Radioprotectors: Structure and Functions. Ed. Vladimirov V.G. Kiev Publ., 1989. 264 p. (In Russ.).
3. Theoretical Foundations of Radiation Medicine. V.1. *Radiatsionnaya Meditsina* = Radiation Medicine. Ed. Ilin L.A. Moscow, Publ., 2004. 992 p. (In Russ.).
4. Vasin M.V. *Protivoluchevyye Lekarstvennyye Sredstva* = Antiradiation Medicines. Moscow Publ., 2010. 180 p. (In Russ.).
5. Vasin M.V., Ushakov I.B. Comparative Efficacy and the Window of Radioprotection for Adrenergic and Serotonergic Agents and Aminothiols in Experiments with Small and Large Animals. *J. Radiat. Res.* 2015;56;1:1–10. DOI: 10.1093/jrr/rru087.
6. Vasin M.V., Ushakov I.B. Potential Ways of Increase in Body Resistance to Damaging Action of Ionizing Radiation with the Aids of Radionitigators. *Uspekhi Sovremennoy Biologii* = Biology Bulletin Reviews. 2019;139;3:235–253. DOI: 10.1134/S0042132419030098 (In Russ.).
7. Vasin M.V. B-190 (Indralin) in the Light of History of Formation of Ideas of the Mechanism of Action of Radioprotectors. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2020;60;4:378–395. DOI: 10.31857/S0869803120040128 (In Russ.).
8. Hempelmann L.H., Lisco H., Hoffman J.G. The Acute Radiation Syndrome: a Study of Nine Cases and a Review of the Problem. *Ann. Intern. Med.* 1952;36;2;1:279–510. DOI: 10.7326/0003-4819-36-2-279.
9. Bacq Z.M. Chemical Protection against Ionizing Radiation. Illinois, Charles C. Thomas, Springfield, 1965. 328 p.
10. Kuna P. Chemical Radioprotection. Praha, Avicenum, 1985. P. 148. (In Czech.).
11. Weiss J.F., Landauer M.R. History and Development of Radiation-Protective Agents. *Int. J. Radiat. Biol.* 2009;85;7:539–573. DOI: 10.1080/09553000902985144.
12. Hall E.J., Giaccia A.J. Radiobiology for the Radiologists. Philadelphia etc., Wolter Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2019. 1161 p.
13. Kamran M.Z., Ranjan A., Kaur N., Sur S., Tandon V. Radioprotective Agents: Strategies And Translational Advances. *Med. Res. Rev.* 2016;36;3:461–493. DOI: 10.5604/17322693.1208039.
14. Kashiwakura I. Overview of Radiation-Protective Agent Research and Prospects for the Future. *Jpn. J. Health Phys.* 2017;52;4:285–295. DOI:10.5453/jhps.52.285.
15. Obrador E., Salvador R., Villaescusa J., Soriano J.M., Estrela J.M., Montoro A. Radioprotection and Radionitigation: from the Bench to Clinical Practice. *Bio-medicines*. 2020;8;11:461. DOI: 10.3390/biomedicines8110461.
16. Bene B.J., Blakely W.F., Burmeister D.M., Cary L., Chhetri S.J., Davis C.M., et al. Celebrating 60 Years of Accomplishments of the Armed Forces Radiobiology Research Institute. *Radiat. Res.* 2021;196;2:129–146. DOI: 10.1667/21-00064.1.
17. Bacq Z.M., Herve A., Lecomte J., Fisher P., Blavier J. Protection Contre le Rayonnement X Par la Beta-Mercaptothylamine. *Arch. Intern. Physiol.* 1951;59;4:442–447. DOI: 10.3109/13813455109150836.
18. Bacq Z.M., Mugard H., Herve A. Effects of Roentgen Irradiation, Cyanide and Various Radioprotectors on Infusoria. *Acta Radiol.* 1952;38;6:489–505. DOI: 10.3109/00016925209177033 (In France).
19. Bacq Z.M., Dechamps G., Fischer P., Herve A., Le Bihan H., Lecomte J., et al. Protection Against X-Rays and Therapy of Radiation Sickness with Beta-Mercaptoethylamine. *Science*. 1953;17;3049:633–636. DOI: 10.1126/science.117.3049.633.
20. Bacq Z.M. The Amines and Particularly Cystamine as Protectors Against Roentgen Rays. *Acta Radiol.* 1954;41;2:47–55. DOI: 10.3109/00016925409175832.
21. Varanda E.A., Tavares D.C. Radioprotection: Mechanisms and Radioprotective Agents Including Honeybee Venom. *J. Venom. Anim. Toxins*. 1998;4;1:5–21. DOI: 10.1590/S0104-79301998000100002.
22. Patt H.M., Tyree E.B., Straube R.L., Smith D.E. Cysteine Protection Against X Irradiation. *Science*. 1949;110;2852:213–214. DOI: 10.1126/science.110.2852.213.
23. The James Lind Library. Building the Library. URL: <https://www.jameslindlibrary.org/about-the-library/building-the-library/> (Data 27.11/2022).
24. Koterov A.N., Tikhonova O.A., Ushenkova L.N., Biryukov A.P. History of Controlled Trials in Medicine: Real Priorities Are Little-Known. Report 2. From Early Experiments to the Present Day: Without Alternation and Randomization. *Farmakoeconomika. Sovremennaya Farmakoeconomika i Farmakoepidemiologiya* = FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2021;14;3:423–444. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.062 (In Russ.).
26. Yarmonenko S.P., Vaynsan A.A. *Radiobiologiya Cheloveka i Zhivotnykh* = Radiobiology of Humans and Animals. Moscow Publ., 2004. 549 p. (In Russ.).
27. Krishnan M., Singh A.K. Emerging Strategies in Radiation Countermeasure Research. *Int. J. Radiat. Radiat. Ther.* 2017;4;6:460–464. DOI: 10.15406/ijrrt.2017.04.00117.
28. Singh V.K., Seed T.M., Olabisi A.O. Drug Discovery Strategies for Acute Radiation Syndrome. *Expert. Opin. Drug Discov.* 2019;14;7:701–715. DOI: 10.1080/17460441.2019.1604674.
29. Storer J.B., Coon J.M. Protective Effect of Para-Aminopropiophenone Against Lethal Doses of X-Radiation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1950;74;1:202–204. DOI: 10.3181/00379727-74-17854.
30. Dale W.M. The Effect of X-Rays on the Conjugated Protein D-Amino-Acid Oxidase. *Biochem. J.* 1942;36;1–2:80–85. DOI: 10.1042/bj0360080.
31. *Atomnaya Energiya* = Atomic Energy. Brief Encyclopedia. Ed. Yemelyanov V.S. Moscow Publ., 1958. 612 p. (In Russ.).
32. Kakushkina M.L., Kudryashov Yu.B., Rachinsky F.Yu., Dmitriyeva N.G. Use of a Radiomimetic (Erythrocytic) Model for the Study of Potential Radioprotective Agents of the Thiazolidine Group. *Radiobiologiya*. 1964;4;5:632–637 (In Russ.).
33. Petrova N.D., Shalnov M.I. Investigation of DNA, RNA, RNA Hydrolysat and Orotic Acid as Radioprotectors in Leukopoiesis of Rabbits and Rats. *Radiobiologiya*. 1966;6;1:101–104 (In Russ.).
34. Aleksandrov S.N., Galkovskaya K.F. On the Decrease in the Effectiveness of the Protective Action of Cysteine During Repeated Radiation Exposure. *Doklady Akademii Nauk*. 1953;152;1:215–218 (In Russ.).

REFERENCES

35. ICRP Publication 118. ICRP Statement on Tissue Reactions and Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs — Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context // Annals of the ICRP / Ed. Clement C.H. Amsterdam — New York: Elsevier, 2012. 325 p.
36. Singh V.K., Seed T.M. A Review of Radiation Countermeasures Focusing On Injury-Specific Medicinals And Regulatory Approval Status: Part I. Radiation Sub-Syndromes, Animal Models and FDA-Approved Countermeasures // Int. J. Radiat. Biol. 2017. V.93, No. 9. P. 851–869. DOI: 10.1080/09553002.2017.1332438.
37. Legeza V.I., Ushakov I.B., Grebenyuk A.N., Antushevich A.E. *Radiobiologiya, Radiatsionnaya Fiziologiya i Meditsina* = Radiobiology, Radiation Physiology and Medicine. Dictionary-Reference Book. St. Petersburg, Foliant Publ., 2017. 176 p. (In Russ.).
38. Vasin M.V. The Classification of Radiation Protective Agents as the Reflection of the Present State and Development Perspective of Current Radiation Pharmacology. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2013;53;5:459–467. DOI: 10.7868/S0869803113050160 (In Russ.).
39. Saksonov P.P., Shashkov V.S., Sergeev P.V. *Radiatsionnaya Farmakologiya* = Radiation Pharmacology. Moscow Publ., 1976. 256 p. (In Russ.).
40. Chapman W.H., Cronkite E.P. Further Studies of Beneficial Effect of Glutathione on X-Irradiation Mice. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1950;75:2:318–322. DOI: 10.3181/00379727-75-18185.
41. Cronkite E.P., Brecher G., Chapman W.H. Mechanism of Protective Action of Glutathione Against Whole Body Irradiation. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1951;76:2:396–398. DOI: 10.3181/00379727-76-18502.
42. Treadwell A.DEG., Gardner W.U., Lawrence J.H., Van Nouhuys F. Effect of Combining Estrogen with Lethal Doses of Roentgen-Ray in Swiss Mice. Endocrinology. 1943;32:2:161–164. DOI: 10.1210/endo-32-2-161.
43. Latarjet R., Ephrati E. Protective Influence of Certain Substances Against Inactivation of a Bacteriophage by X-Rays. C. R. Seances Soc. Biol. Fil. 1948;142;7–8. P. 497–499 (In French.).
44. Herve A., Bacq Z.M. Cyanide and X-Ray Lethal Dose. C. R. Soc. Biol. 1949;143:881–883 (In French.).
45. Bacq Z.M., Herve A. Protection of Mice Against a Lethal Dose of X Rays by Cyanide, Azide and Malononitrile. Br. J. Radiol. 1951;24:287:617–521. DOI: 10.1259/0007-1285-24-287-617.
46. Gudkov S.V., Popova N.R., Bruskov V.I. Radioprotectors: History, Trends and Prospects. *Biofizika* = Biophysics. 2015;60;4:801–811 (In Russ.).
47. Tiunov L.A., Vasilyev G.A. *Protivoluchevyye Sredstva* = Radiation Countermeasure Agents. Directory. Moscow-Leningrad Nauka Publ., 1961. 107 p. (In Russ.).
48. Tiunov L.A., Vasilyev G.A., Valdshteyn E.A. *Protivoluchevyye Sredstva* = Radiation Countermeasure Agents. Directory. Moscow-Leningrad Nauka Publ., 1964. 318 p. (In Russ.).
49. Ramayya L.K., Pomerantseva M.D., Malashenko A.M. Effects of Para-Aminobenzoic Acid on Radiosensitivity of Mice of Different Strains. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2002;42:2:169–172 (In Russ.).
50. Para-Aminobenzoic Acid Chemical Compound. Britannica (Encyclopedia). URL: <https://www.britannica.com/science/para-aminobenzoic-acid> (Data 30.11.2022).
51. Donnelly G.L., Holman R.L. The Stimulating Influence of Sodium Citrate on Cellular Regeneration and Repair in the Kidney Injured by Uranium Nitrate. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1942;75:1:11–17.
52. Dunjic A. Joseph Maisin (1893–1971). Radiat. Res. 1972;49:2:473–475.
53. Vergara P., Souilem O., Pekow C., De Vroey G. Obituary. Professor Jean-Rene Maisin. Lab. Anim. 2018;52;3:319. DOI: 10.1177/0023677218773200.
54. Koterov A.N. Causal Criteria in Medical and Biological Disciplines: History, Essence and Radiation Aspect. Report 2. Henle-Koch Postulates and Criteria for Causality of Non-Communicable Pathologies Before Hill. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2019;59;4:341–375. DOI: 10.1134/S0869803119040052 (In Russ.).
55. Smith G.D., Egger M. The First Reports on Smoking and Lung Cancer: Why Are They Consistently Ignored? Bull. World Health Organ. 2005;83;10:799–800.
56. Dale W.M., Gray L.H., Meredith W.J. The Inactivation of an Enzyme (Carboxypeptidase) by X- and α -Radiation. Phil. Trans. Roy. Soc. 1949;242;840:33–62.
57. Lea D.E. The Action of Radiations on Dilute Aqueous Solutions: The Spatial Distribution of H* and OH*. Brit. J. Radiol. 1947;1;Suppl:59–64.
58. Patt H.M., Smith D.E., Tyree E.B., Straube R.L. Further Studies on Modification of Sensitivity to X-Ray by Cysteine. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 1950;73;1:18–21. DOI: 10.3181/00379727-73-17561.
59. Gray J.L., Tew J.T., Jensen H. Protective Effect of Serotonin and Paraaminopropiophenol Against Lethal Doses of X-Irradiation. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1952;80;4:604–607. DOI: 10.3181/00379727-80-19706.
60. Zherebchenko P.G. *Protivoluchevyye Svoystva Indolilalkilaminov* = Radioprotective Properties of Indolylalkylamines. Moscow, Atomizdat Publ., 1971. 200 p. (In Russ.).
61. Gray J.L., Moulden E.J., Tew J.T., Jensen H. Protective Effect of Pitressin and of Epinephrine Against Total Body X-Irradiation. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1952;79;3:384–387. DOI: 10.3181/00379727-79-19388.
62. Gerschman R., Gilbert D.L., Nye S.W., et al. Oxygen Poisoning and X-Irradiation: a Mechanism in Common. Science. 1954;119;3097:623–626. DOI: 10.1126/science.119.3097.623.
63. Bond V.P., Cronkite E.P. Effects of Radiation on Mammals. Annu. Rev. Physiol. 1957;18:483–526. DOI: 10.1146/annurev.ph.18.030156.002411.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.11.2022. **Принята к публикации:** 25.01.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.11.2022. **Accepted for publication:** 25.01.2023.