

Л.А. Ромодин, А.С. Умников, А.С. Самойлов

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ДЕЙСТВИИ
ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ С ИНЫМИ ФАКТОРАМИ**

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

Контактное лицо: Л.А. Ромодин, e-mail: rla2904@mail.ru

РЕФЕРАТ

Настоящий обзор посвящён биологическим эффектам совместного воздействия ионизирующего излучения и факторов иной природы: температуры, неионизирующего излучения, различных химических агентов, в т.ч. тяжёлых металлов, иммуногенных факторов, эмоционального стресса и т.д. Подобное воздействие часто называют комбинированным. Если же речь идёт о совместном действии разных типов ионизирующего излучения, например, нейтронного и γ -излучения, то такое воздействие называют сочетанным. Биологические эффекты совместного действия ионизирующего излучения и факторов иной природы были изучены многими авторами, особенно – в области авиакосмической и военной радиобиологии. В обзоре описаны случаи, когда эффект комбинированного действия ионизирующего излучения и иного фактора примерно равен сумме эффектов от действия данных факторов по отдельности, данные эффекты носят название аддитивных. Описан синергизм эффектов – увеличение величины проявления эффектов при комбинированном действии по сравнению с их суммой при отдельном воздействии изучаемыми факторами. Проанализированы работы, посвящённые условиям достижения синергизма эффектов и выявлению таковых, при которых степень синергизма будет максимальной. Показаны случаи снижения величины эффектов при комбинированном воздействии ионизирующего излучения и фактора иной природы по сравнению с эффектами, наблюдающимися при их действии по отдельности, – антагонизм эффектов. Понимание механизма указанных явлений необходимо для успешной разработки радиозащитных средств, принятия контрмер при радиационных авариях или применении ядерного оружия, создания эффективных средств и способов терапии онкологических заболеваний. В обзоре также описаны актуальные проблемы применения радиопротекторов.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, комбинированное воздействие, синергизм, аддитивность, антагонизм, тяжёлые металлы, гипертермия, неионизирующее излучение, нейтроны, γ -излучение

Для цитирования: Ромодин Л.А., Умников А.С., Самойлов А.С. Биологические реакции при комбинированном действии ионизирующего излучения с иными факторами // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 3. С. 22–33. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-22-33

L.A. Romodin, A.S. Umnikov, A.S. Samoilov

Biological Reactions under the Combined Action of Ionizing Radiation with Other Factors

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

Contact person: L.A. Romodin, e-mail: rla2904@mail.ru

ABSTRACT

This review is devoted to the biological effects of combined exposure to ionizing radiation and factors of a different nature: temperature, non-ionizing radiation, various chemical agents, including heavy metals, immunogenic factors, emotional stress, etc. This effect is often called combined. If we are talking about the combined action of different types of ionizing radiation, for example, neutron and γ -radiation, then such an effect is called combined. The biological effects of the combined action of ionizing radiation and factors of a different nature have been studied by many authors, especially in the field of aerospace and military radiobiology. The review describes cases where the effect of the combined action of ionizing radiation and another factor is approximately equal to the sum of the effects from the action of these factors separately; these effects are called additive. The synergism of effects is described – an increase in the magnitude of the manifestation of effects with a combined action compared to their sum with separate exposure to the studied factors. Works devoted to the conditions for achieving synergistic effects and identifying those under which the degree of synergy will be maximum are analyzed. Cases of a decrease in the magnitude of effects under the combined influence of ionizing radiation and a factor of a different nature are shown in comparison with the effects observed when they act separately – antagonism of effects. Understanding the mechanism of these phenomena is necessary for the successful development of radioprotective agents, the development of countermeasures in case of radiation accidents or the use of nuclear weapons, and the creation of effective means and methods of treating oncological diseases. The review also describes current problems in the use of radioprotectors.

Keywords: ionizing radiation, combined effect, synergism, additivity, antagonism, heavy metals, hyperthermia, non-ionizing radiation, neutrons, γ -radiation

For citation: Romodin LA, Umnikov AS, Samoilov AS. Biological Reactions under the Combined Action of Ionizing Radiation with Other Factors. Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(3):22–33. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-3-22-33

Введение

Тематика воздействия ионизирующего излучения на организм в последнее время становится всё более актуальной. Это связано и с опасностью применения ядерного оружия или радиационных аварий, и с необходимостью разработки эффективных, но щадящих пациента способов лучевой терапии онкологических заболеваний, и с перспективной необходимостью разработки средств защиты космонавтов от космической радиации.

Ионизирующее излучение – это электромагнитное (рентгеновское и γ -излучение) или корпускулярное (α -, β -излучение, потоки нейтронов, протонов, различных атомных ядер и т.п.) излучение, при взаимодействии которого с веществом происходит образование ионов разных знаков, обусловленное вылетом электронов за пределы электронных оболочек атомов [1].

Если источник излучения находится вне организма, то такое облучение называют внешним, а если внутри организма, например, в виде вдыхаемой или проглоченной радиоактивной пыли или в составе циркулирующих в среде организма радионуклидов – внутренним [2].

Ввиду того, что действие радиации часто сопровождается воздействием на организм иных негативных факторов, большой интерес представляют совместное действие ионизирующего излучения и фактора или факторов иной природы: ударной волны или другого механического воздействия, температуры, неионизирующего излучения, различных химических агентов, в т.ч. тяжёлых металлов, инфекций, эмоционального стресса и т.д. Подобное воздействие часто называют комбинированным. Если же речь идёт о совместном действии разных типов ионизирующего излучения, например, нейтронного и γ -излучения, то такое воздействие называют сочетанным.

В настоящем обзоре будет использоваться указанная выше терминология. При этом необходимо указать, что в некоторых работах сочетанным воздействием могут называть не только действие разных типов ионизирующего излучения, но и действие ионизирующего излучения и фактора иной природы [3–5], называемое комбинированным.

Рассматриваемая в обзоре проблема является актуальной, хотя и не новой. Комбинированное действие ионизирующего излучения и факторов иной природы активно изучалось многими авторами. И особенно широко данные исследования проводились в области авиакосмической и военной радиобиологии [6]. Результаты данных исследований обобщены в работах [7–11], в которых был проведён подробный анализ особенностей биологических эффектов совместного действия радиации и факторов нерадиационной природы.

Сравнивая эффект совместного действия и эффекты, имеющие место при действии изучаемыми факторами по отдельности, можно выявить биологические особенности данного сочетания.

Анализируя биологические эффекты ионизирующего излучения, необходимо помнить, что они могут возникать при действии излучений разной природы и существенно различаться.

Так, авторы [12] сообщают, что при облучении воды быстрыми нейтронами или смешанным γ -нейтронным излучением возможны колебания концентраций продуктов радиолиза, чего нет при действии только γ -излучения. Данный результат интересен для понимания эффектов воздействия нейтронов на организм.

При облучении нейтронами практически не наблюдается кислородный эффект (понижение концентрации кислорода снижает эффект действия рентгеновского

и γ -излучения [13]), а последствия воздействия потока нейтронов варьирует в зависимости от величины фракции облучения, при этом в отдалённом периоде значительно возрастает риск тяжёлых постлучевых повреждений, что, впрочем, не ставит крест на нейтронной терапии рака [14]. Нейтронное излучение импульсного генератора оказывает выраженное повреждающее действие на сосудистое русло и развитие некроза опухолей [15].

Нейтронная терапия имеет преимущество при лечении радиорезистентных опухолей по сравнению со стандартными методами, применяемыми в онкологической практике. Проблемы, возникающие ввиду особенностей распределения быстрых нейтронов в тканях, решаются путем использования сочетанной нейтронно-фотонной терапии [16].

Также сочетанное использование нейтронного облучения с иным видом ионизирующего излучения может применяться и для решения фундаментальных задач структурных биологии и химии. Подобным образом было изучено влияние диметилсульфоксида на структуру и свойства мембраны дипальмитоилфосфатидилхолина [17].

Типы эффектов при комбинированном воздействии

Если говорить о совместном действии различных факторов, то можно выделить следующие варианты.

Антагонистический эффект – снижение эффекта при совместном действии факторов. В качестве примера можно привести выраженные радиопротекторные свойства у веществ, вызывающих гипоксию в тканях [18–23].

Аддитивный эффект – эффект, при котором последствия совместного действия факторов примерно равны сумме последствий действия данных факторов по отдельности. Так, аддитивный эффект наблюдался при комбинированном действии γ -излучения в дозе 0,06 Гр/сут и дихлорида ртути (внутрижелудочное введение в количестве 1 % от ЛД_{50/30}) на крыс по степени угнетения сперматогенеза и активности дегидратазы δ -аминолевулиновой кислоты [5], такой же эффект оказывают трипаносомная инфекция и радиоактивное загрязнение на снижение числа нормоцитов у рыб в реке Тече [24].

Синергический эффект – эффект, при котором последствия совместного действия факторов превосходят сумму последствий действия данных факторов по отдельности. В качестве примера можно привести работу [25], где показан синергизм при комбинированном действии ультразвукового и γ -излучения на культуры дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, причём степень синергизма была выше, если действие γ -излучения предшествовало воздействию ультразвуком. Синергический эффект явно проявляется при комбинированном действии гормонов группы эстрогенов и ионизирующего излучения по тесту опухолеобразования, величина которого зависит от дозы ионизирующего излучения, также сокращаются периоды индукции опухолей [22].

Последние два эффекта можно объединить в группу увеличения уровня облучения при комбинированном действии. И так как очень часто аддитивность и синергизм при комбинированном действии факторов зависят от соотношения их интенсивности, временных параметров и состояния экспериментальной модели [22, 26], рассматривать данные группы эффектов, противопоставляя их друг другу, некорректно. Поэтому далее в обзоре будет делаться упор на различиях комбинированного действия ионизирующего излучения с прочими факторами по критериям антагонизма и усиления с ука-

занием, по необходимости, на условия синергизма или аддитивности эффекта.

Говоря о комбинированном воздействии различных факторов, целесообразно ввести численный критерий, отражающий степень усиления эффекта при совместном действии данных факторов. Авторы [27] используют понятие коэффициента синергического усиления, приводя конкретную формулу для эффекта комбинированного воздействия гипертермии и воздействия электромагнитного излучения в СВЧ-диапазоне, ссылаясь на работы [28, 29].

Для комбинированного действия ионизирующего излучения и иного фактора или суммы иных факторов можно предложить следующую формулу [27]:

$$k_s = \frac{\eta_k}{\eta_r + \eta_a},$$

где k_s – коэффициент синергизма; η_k – эффект при комбинированном воздействии; η_r – эффект, наблюдающийся при воздействии только ионизирующего излучения; η_a – эффект, наблюдающийся при воздействии другого фактора (сумма эффектов при воздействии других факторов) без воздействия ионизирующего излучения [27].

Синергический эффект наблюдается при величине $\eta_k > 1$, а для аддитивного эффекта $\eta_k \approx 1$. Об антагонистическом влиянии фактора можно говорить, если $\eta_k < \eta_r$.

Величина коэффициента синергизма не постоянна для какой-либо конкретной пары (группы) действующих факторов. Авторы [27] в наглядной форме обосновывают тезис о том, что с повышением интенсивности действующих агентов эффективность синергического взаимодействия вначале возрастает, достигает максимума и затем уменьшается. Синергизм описывается математической моделью, представленной в работах [30, 31], согласно которой он обусловлен формированием дополнительных эффективных повреждений за счёт взаимодействия некоторых субповреждений, не эффективных при раздельном влиянии каждого фактора. Поэтому отсутствие синергического эффекта при комбинированном воздействии означает недостаточность субповреждений от каждого или от одного из действующих факторов. А изменение коэффициента синергического усиления с изменением интенсивности физических факторов или концентрации химических агентов обусловлено увеличением или снижением числа соответствующих субповреждений от этих агентов.

В соответствии с моделью, представленной в работах [30–32], максимальное синергическое взаимодействие достигается при условии равенства субповреждений, сформированных каждым из участвующих в комбинации факторов [27, 33].

И хотя большинство из закономерностей, представленных авторами [27], относится к ситуации, когда одним из действующих в комбинации факторов является температура, использование данных закономерностей вполне подходит для описания причин синергизма и аддитивности эффектов при комбинированном воздействии различных факторов в целом.

Авторы [32] объясняют синергические эффекты ростом числа повреждений, которые клетка не способна устранить: «Доля необратимо поражённых клеток (необратимый компонент) увеличивается с ростом температуры, при которой происходило облучение, возрастает с увеличением концентрации химических соединений, использованных в комбинации с ионизирующим излучением. Константа восстановления клеток, характеризу-

ющая вероятность восстановления в единицу времени, не зависит от температуры, при которой происходит облучение клеток, и не зависит от концентрации химических соединений, использованных в комбинации с ионизирующим излучением». То есть условия, при которых эффект синергизма максимален, характеризуются определённым соотношением невосстанавливаемых повреждений, наносимых каждым фактором. А степень восстанавливаемых повреждений, согласно авторам [32], в целом, неизменна, и поэтому ощутимой роли в достижении максимального синергизма при комбинированном воздействии ионизирующего излучения с прочим фактором не играет.

Приведённые зависимости величины коэффициента синергизма от величины одного из факторов при константном значении другого фактора авторы [27] называют куполообразными: при возрастании интенсивности фактора вначале растёт и значение коэффициента синергизма, достигая максимума, далее оно уменьшается. По своей форме данная кривая напоминает график производной возрастающей функции, график которой имеет точку перегиба, в которой величина приращения функции начинает уменьшаться, что ведёт к убыванию графика производной.

И хотя авторы [27] в данной статье нигде не употребляли слово «производная», на основании проведённого ими анализа обширных сведений вполне можно предположить, что функция зависимости величины коэффициента синергизма от величины фактора при неизменной величине другого фактора – это производная функции эффекта комбинированного воздействия данных факторов от величины одного из них при неизменной величине другого фактора.

Таким образом, максимальный синергизм при совместном действии различных факторов имеет место при определённом (оптимальном) соотношении доз, концентраций или интенсивности данных факторов, а любое отклонение от этого соотношения приводит к снижению коэффициента синергизма. Поэтому, чем меньше интенсивность одного из используемых в комбинации агентов, тем меньше должна быть интенсивность другого фактора для их максимального синергического взаимодействия. Отсюда следует, что, к примеру, уменьшение мощности дозы ионизирующего излучения требует пропорционального снижения интенсивности второго агента для сохранения максимального синергического взаимодействия. Эта закономерность – главный аргумент в пользу возможности синергического взаимодействия при низких уровнях интенсивностей вредных для организма агентов [22].

Изучение последствий комбинированного воздействия ионизирующего излучения и различных факторов иной природы началось в середине XX века. Так, в 1967 г. изучалось влияние совместного действия ионизирующего излучения и фторид-иона на летальность микроорганизмов [34]. Позже было изучено влияние повышенных температур на радиационную чувствительность клеток китайского хомячка [35].

Схожий эксперимент был проведён на дрожжах авторами [36], показавшими неодинаковость последствий действия гипертермии на выживаемость облучённых рентгеновским и γ -излучением дрожжевых клеток разной плоидности: радиационный ответ под действием высокой температуры увеличился у диплоидных клеток примерно в 2,7 раза, а у гаплоидных клеток – лишь в 1,5 раза. При этом роль играла лишь гипертермия в момент облучения, тогда как нагревание до него не изменило радиационную реакцию клеток дрожжей. Также комбини-

рованное воздействие высокой температуры и облучения не оказывало синергетического эффекта на диплоидные дрожжевые клетки с мутацией в гене *rad51*. Кроме того, повышение радиочувствительности дрожжевых клеток при одновременном действии гипертермии и α -частиц, генерируемых ^{239}Pu , было незначительным [36]. То есть наблюдается различие в действии редко- и плотноионизирующего излучения: повышенная температура увеличивает лишь чувствительность к редкоионизирующему фотонному излучению.

Схожие данные о том, что радиосенсибилизационный эффект гипертермии проявляется лишь в случае примерно одновременного воздействия данными факторами, получили авторы [37, 38], облучавшие рентгеновским излучением мышей с остеосаркомой Риджвея, подвергнутой локальному нагреванию. При этом, примерно в то же время, было проведено исследование авторов [39], в котором с помощью локальной гипертермии, вызываемой горячим воздухом, микроволнами или их комбинацией, была предпринята попытка увеличить эффективность лучевой терапии метастатических опухолей. Однако данная терапия показала свою эффективность не для всех пациентов.

Относительно недавнее исследование авторов [40] на мышах показало повышение эффективности γ -лучевой терапии при помощи умеренной гипертермии на фоне длительного приёма тирапамина. Комбинированное применение указанных трёх факторов повышало выраженность ответа опухоли и подавляло её метастатический потенциал.

Зачастую при комбинированном воздействии по некоторым параметрам наблюдается синергизм или аддитивность эффектов, а по некоторым – явный антагонизм. Так, авторы [4] подвергли белых крыс совместному воздействию гербицида тетраметилурамдисульфида и инкорпорированного облучения ^{226}Ra , претерпевающего распад с испусканием α -частиц [41]. Такое комбинированное воздействие вызывало синергический эффект по критерию гибели крыс в 1–3 поколениях, однако в четвертом помете гибель новорожденных крыс при комбинированном действии на родителей данных факторов носила уже явно антагонистический характер [4].

А вот комбинация пестицида хлорофоса и инкорпорации ^{90}Sr продемонстрировала аддитивность по степени лимфоцитопении у крыс [22].

Многообразие и неоднозначность эффектов при комбинированном воздействии ионизирующего излучения затрудняют их систематизацию, на что прямо указывают авторы обзора [22]. Наиболее явно это прослеживается при анализе влияния состава рациона на вероятность развития радиационно-индуцированной онкологии: фактор питания может проявлять себя как индуктор, так и ингибитор радиационного канцерогенеза. В обзоре [22] указывается, что антиканцерогенным эффектом могут обладать антиоксиданты различной природы, а также ингибиторы протеаз из соевых бобов.

Обсуждая антиканцерогенный эффект антиоксидантов, необходимо помнить, что имеются сообщения о том, что данные вещества могут при ряде обстоятельств способствовать пролиферации клеток злокачественных новообразований [42]. Однако, ввиду того, что лучевое поражение сопровождается выраженным окислительным стрессом, проявляющимся, главным образом, в развитии каскада реакций перекисного окисления липидов [43] (в частности, уже можно говорить, что значительную долю в развитии так называемого радиационно-индуцированного некроза играет клеточная гибель по механизму ферроптоза [44], характеризующаяся выра-

женным окислительным стрессом [45–47]), возможность того, что восстановительные свойства антиоксидантов могут поспособствовать канцерогенезу, представляется крайне низкой.

Многообразие эффектов наблюдается и при комбинированном воздействии ионизирующего и СВЧ-излучения, здесь выявлялся и антагонизм, и аддитивность, и синергизм [22].

Необходимо также указать, что большинство работ посвящено изучению эффектов редкоионизирующего излучения, в то время как эффекты плотноионизирующего зачастую кардинальным образом отличаются от них. Поэтому прямая экстраполяция закономерностей, полученных в экспериментах с использованием редкоионизирующего излучения, недопустима применительно к плотноионизирующему. Для выявления закономерностей, свойственных воздействию последнего, обязательно проведение соответствующих экспериментов.

Усиление эффектов ионизирующего излучения при комбинированном воздействии с другими факторами

Аддитивный и синергический эффекты наблюдаются при комбинировании воздействия ионизирующего излучения с тяжёлыми металлами [22, 27, 33, 48]. К примеру, комбинированное воздействие γ -излучения и солей ртути приводит к более выраженному угнетению сперматогенеза, чем при действии данных факторов по отдельности, снижению содержания РНК в семенниках, нарушению соотношения ДНК в семенниках и крови [22]. Поступление в растения свинца заметно усиливает мутагенный эффект повышенного радиоактивного фона в 30-километровой зоне от Чернобыльской АЭС [49]. На культуре фибробластов был показан синергический эффект при совместном влиянии γ -излучения и кадмия на образование двуцепочечных разрывов ДНК и образование 8-гидроксигуанина [50].

Говоря про комбинированное воздействие тяжёлых металлов и ионизирующего излучения, необходимо помнить, что многие радионуклиды, например, радий, уран, плутоний, америций и пр., являются тяжёлыми металлами. Поэтому эффекты, наблюдающиеся при их инкорпорации – это результат совместного действия ионизирующего излучения и химического отравления данными металлами. Поэтому разработка контрмер, направленных на нивелирование последствий влияния данных элементов на организм, должна включать в себя как радиопротекторный или радиомодифицирующий компонент, так и механизм вывода тяжёлых металлов из организма.

Проблема поиска эффективных средств против воздействия подобных элементов особенно актуализировалась в связи с увеличившемся использованием боеприпасов, содержащих обеднённый уран. Известно, что на территориях, где проходили конфликты с использованием данных вооружений, в скором времени наблюдалось увеличение онкологических заболеваний. Об увеличении онкологической заболеваемости в начале XXI века сообщают исследования населения Сербии [51, 52] и Ирака [53]. На территориях обеих стран велика встречаемость рака лёгких [54, 55]. Но здесь необходимо указать, что многие авторы в этиологии данного вида рака большую долю вклада определяют курению [53, 56].

Если говорить о вкладе курения в развитие радиационно-индуцированного рака, то здесь необходимо упомянуть работы [57, 58], в которых продемонстрированы аддитивность и синергизм частоты возникновения рака у курящих людей, подвергавшихся облучению в малых дозах. Экспе-

рименты на животных подтвердили данные о возрастании опухолеобразования при комбинированном действии табачного дыма и ионизирующего излучения [59].

Достаточно широко распространено заблуждение о том, что употребление алкоголя способно в некоторой степени защитить от действия ионизирующего излучения, в то время как хроническое употребление алкоголя снижает радиоустойчивость организма [22]. Аспект совместного действия ионизирующего излучения и употребления алкоголя подробно рассмотрен в работе [60].

Авторы [61] предложили использовать ингибитор циклооксигеназы-2 целекоксиб для повышения эффективности лучевой терапии рака простаты. В данном исследовании целекоксиб повышал эффект лучевой терапии в концентрациях только, превосходящих 25 мкМ. При этом авторы [61] предполагают, что механизм цитотоксического действия в данном случае независим от белка Вах. При этом необходимо указать, что в концентрациях менее 25 мкМ целекоксиб уже проявлял себя как радиосенсибилизатор для нормальных эпителиальных клеток простаты, не показав данного эффекта в этих концентрациях для клеток карциномы простаты [48].

При разработке химических средств повышения эффективности лучевой терапии внимание следует уделять природным соединениям, обладающим цитотоксическим эффектом. В качестве примера такового можно привести белок-переносчик электронов с третьего комплекса митохондриальной дыхательной цепи на четвертый – цитохром-С, который, попадая в цитоплазму и связываясь там с проапоптотическим фактором Араф-1, запускает каскад реакций, приводящих к гибели клетки [62]. Помимо свободного цитохрома-С целесообразно также использовать его комплекс с входящим в состав внутренней мембраны митохондрий фосфолипидом кардиолипином. Данный комплекс обладает липопероксидазной активностью, которая может привести к гибели клетки [63]. С помощью цитохрома-С или его комплекса с кардиолипином, вероятно, можно повысить эффективность лучевой терапии онкологических заболеваний.

При этом, скорее всего, применение экзогенного комплекса цитохрома-С с кардиолипином поспособствует запуску клеточной гибели по механизму ферроптоза, в то время как свободный цитохром-С в цитоплазме запускает гибель по механизму апоптоза. Однако применение свободного цитохрома-С для запуска апоптоза раковых клеток затруднено в связи с высокой экспрессией в них белка теплового шока 27 [64]. Он связывается с цитохромом-С, препятствуя его взаимодействию с Араф-1 [65]. Так проявляется один из способов защиты клетки от нежелательного апоптоза [64, 66]. Блокировать в раковых клетках экспрессию белка теплового шока 27 возможно с помощью доставки в них его супрессоров. Так, с помощью липосомального вектора или вирусного капсида можно доставлять в раковые клетки РНК, комплементарные транскриптам гена белка теплового шока 27 и таким образом блокировать его экспрессию посредством РНК-интерференции [67]. Механизм данного явления подробно описан в обзорах [68, 69]. Вместо указанных РНК можно по принципу ДНК-вакцины [70] использовать ДНК, с которой эти РНК будут транскрибироваться. Подробнее проблемы использования цитохрома-С в качестве противоракового средства описаны в обзоре [71].

Многие химические агенты способны усугубить последствия облучения, в качестве примера таковых можно привести бензол, ацетон, формальдегид, различные пероксиды [22].

В XX веке было поведено относительно много работ по комбинированному воздействию ионизирующе-

го и неионизирующего излучения электромагнитной природы. Но прийти к конкретному и четкому выводу по данному вопросу не удалось. В обзоре [22] упоминаются исследования, в ходе которых не удалось выявить выраженных отклонений от нормы в состоянии здоровья людей, подвергающихся комбинированному воздействию рентгеновского и СВЧ-излучения. Но при этом приводятся сведения о том, что совместное воздействие микроволн нетепловой интенсивности (40 мкВт/см² в течение 5 мин) и γ -излучения (в дозе 0,36 Гр) на куриные эмбрионы привело к нарушению импринтинга. При этом комбинированное воздействие данных факторов носило синергический характер [22].

В эксперименте на мышах был показан синергический эффект при комбинированном воздействии рентгеновского и СВЧ-излучения по критерию снижения иммунологической активности организма по титру лизоцима. Данное комбинированное воздействие привело к снижению фертильности самок (при этом облучение одним видом излучения приводило к повышению фертильности). Клинико-физиологическое обследование работниц, подвергавшихся в производственных условиях комбинированному действию волн СВЧ-диапазона малой интенсивности и мягкого рентгеновского излучения, показало снижение интенсивности захвата йода щитовидной железой, наличие антитиреоидных аутоантител, снижение уровня белково-связанного йода, повышенное содержание холестерина и β -липопротеидов на фоне некоторого нарушения подвижности корковых процессов. Было сделано предположение, что основной вклад в данные эффекты вносят микроволны, однако эффект комбинированного воздействия может носить и синергический характер: работниц, подвергшихся только воздействию микроволн, не было [22].

Гипертермия способна увеличить эффект от действия ионизирующего излучения, однако поиск такого соотношения данных факторов, которое даст синергический эффект, весьма сложен, но возможен. Здесь важно учитывать, что при снижении дозы (или мощности дозы) излучения максимальный синергический эффект будет наблюдаться при более низкой температуре [22, 27, 32].

Комбинированное воздействие ионизирующего и ультрафиолетового излучений может иметь как антагонистический, так и аддитивный или синергический эффект [22]. Синергическое взаимодействие данных факторов было показано на культивируемых клетках китайского хомячка [72] и *Escherichia coli* [73]. Аддитивный эффект для данного типа воздействия описан авторами [74] на диплоидной культуре дрожжей в фазе логарифмического роста (при этом для гаплоидной культуры показан антагонистический эффект [75]).

Комбинированное воздействие ультрафиолетовым и α -излучением показало и аддитивный, и синергический, и антагонистический эффекты, в зависимости от доз и интенсивности излучений. При этом кривые доза–эффект после облучения клеток α -частицами с последующим воздействием ультрафиолета продемонстрировали осцилляции выживаемости с различающимися максимумами и минимумами [22].

В развитии негативных последствий облучения в организме большую роль играет фактор стресса [22, 76, 77]. Показано, что стресс усиливает вызванное ионизирующим излучением снижение способности организма животного к антителогенезу [3].

Комбинирование внешнего или внутреннего облучения и стресса оказывает существенное влияние на состояние мембран эритроцитов крыс и распределение

эритроцитов по стойкости. Были обнаружены структурно-функциональные изменения в симпат-адреналовой системе у крыс, облучённых в дозах 0,5 и 1,0 Гр и подвергшихся спустя 2 ч эмоциональному стрессу [22].

Большое внимание уделяется изучению особенностям биологических реакций в условиях космического полёта, когда организм подвергается комбинированному воздействию большого числа факторов: невесомости, вибрациям и шуму, гипомagnetизму и облучению. В наземных условиях стараются максимально адекватно смоделировать условия космического полёта [22, 78], что позволяет получить соответствующие данные.

Если говорить о влиянии невесомости, то величина и характер её комбинирования с действием ионизирующего излучения зависят от облучаемого объекта, анализируемого теста, дозы облучения и продолжительности пребывания в невесомости [8, 22].

Комбинирование шума и ионизирующего излучения носит взаимоусиливающий характер. Максимальный синергический эффект обнаружен при облучении рентгеновским излучением со средней энергией 73 кэВ и воздействии звуком громкостью 90 дБ: увеличивалось число хромосомных перестроек, исчезала фертильность [22].

Авторы [79] подвергали обезьян воздействию γ -излучения, раскачивая их с частотой не более 0,3 Гц, обнаружив почти двукратное снижение дозы γ -излучения, вызывающее рвоту у половины животных, под действием такого раскачивания. Эксперименты на мышках, подвергавшихся длительному вращению и облучению, показали небольшое снижение выживаемости после 11-суточного вращения и её увеличение после 21-суточного вращения по сравнению с облучёнными животными, не подвергнутыми вращению [80]. Авторы [81] на крысах показали, что большое значение имеет последовательность воздействия и временной интервал между вибрацией и облучением: изменение состояния ядер нейронов наиболее выражено при действии вибрации после облучения (10–200 Гр).

Несмотря на то, что механизм действия наиболее эффективных радиопротекторных средств основан на создании гипоксии в тканях [23], хроническая гипоксия приводит к усугублению эффектов лучевого поражения [22]. Хроническая гипоксия в комбинации с краиникаудальным воздействием γ -излучения вызывала у крыс расстройства нервной системы, проявившиеся в общем треморе, судорогах, маневренных движениях и т.п. Аналогичный результат был получен при хроническом перегревании крыс с воздействием γ -излучения в дозе 62,5 Гр на голову крыс [82].

Факторы с антагонистическими эффектами при комбинированном воздействии с ионизирующим излучением

Ряд факторов вызывает снижение эффектов действия ионизирующего излучения. К таковым можно отнести, например, относительно кратковременную гипоксию [22, 83]. Так, именно гипоксия лежит в основе действия многих радиозащитных препаратов, таких как индралин [23].

Ранее проводились исследования по изучению влияния состояния гипоксии на эффективность ряда радиозащитных препаратов. Их результаты обобщены и проанализированы в работах [26, 83, 84].

Снижение негативных последствий облучения может наблюдаться под действием угарного газа, однако здесь конечный эффект определялся соотношением доз радиации, концентрации СО и продолжительности воздействия им; то же самое можно отнести и к цианидам [22].

При комбинированном воздействии на многие биологические модели ионизирующего излучения и видимого света наблюдался выраженный антагонистический эффект, схожий с таковым при комбинированном воздействии ультрафиолетового и видимого излучения. Восстановление клеток от повреждений под действием света называют фотореактивацией. Оно обусловлено тем, что образовавшиеся при действии ультрафиолета пиримидиновые димеры в ДНК разрушаются под действием ферментов ДНК-фототиаз. Они, улавливая энергию видимого света, используют её для разрушения ковалентных связей между азотистыми основаниями ДНК, восстанавливая таким образом первоначальную структуру [85, 86].

Явление фотореактивации было обнаружено у дрожжей, подвергнутых действию ионизирующего излучения [87], и облучённых бактерий [22]. Многие данные свидетельствовали о том, что природа фотореактивируемых повреждений при действии ионизирующих излучений та же самая, что и при действии ультрафиолета [22]. Таким образом, воздействие видимого света после действия ионизирующего излучения может смягчить его последствия.

Но необходимо иметь в виду, что у плацентарных млекопитающих, в т.ч. у человека, ДНК-фототиазы, способные репарировать двуцепочечную ДНК, отсутствуют [88]. Поэтому данные об антагонизме эффектов при комбинированном воздействии ионизирующего излучения и видимого света нельзя переносить ни на людей, ни на большинство сельскохозяйственных животных. Однако разрабатываются средства на основе бактериальных фототиаз для возможности запуска процесса фоторепарации у человека [89, 90]. Применение данных средств может снизить вероятность развития радиационно-индуцированного рака кожи или сетчатки глаза. Поэтому их разработка представляется весьма актуальной задачей.

Однако облучение светом в видимом диапазоне может способствовать снижению эффектов лучевого поражения и в клетках высших животных. Так, авторы [91] сообщают, что как предварительное, так и последующее облучение мышечных фибробластов красным гелий-неоновым лазером (633 нм) перед воздействием γ -излучения или протонного пучка приводят к увеличению выживаемости клеток. Механизм данного эффекта не раскрыт. С высокой долей вероятности он отличен от механизма фоторепарации ввиду отсутствия ДНК-фототиаз в используемых авторами [91] клетках и того, что ДНК-фототиазы используют энергию не красного, а синего света [88]. Скорее всего, воздействие лазера вызывает определённые перестройки метаболизма клеток, приводящие к увеличению их радиорезистентности.

Антагонистический эффект при совместном действии с ионизирующим излучением иногда может проявлять и ультрафиолетовое излучение. Так, антагонизм для данного типа воздействия описан авторами [75] на гаплоидной культуре дрожжей в фазе логарифмического роста (при этом для диплоидной культуры показан аддитивный эффект [74]).

Постоянные магнитные поля снижают тяжесть лучевого поражения, причём их защитное действие тем больше, чем позднее происходило облучение после воздействия магнитного поля [22].

Большое влияние на тяжесть лучевого поражения может оказать биологический фактор. К примеру, показано, что заселённость кишечника бактериями, продуцирующими лактат и индолные соединения, обеспечивает кишечную и гемопоэтическую радиозащиту [92].

Достаточно велико число работ, посвящённых изучению взаимодействия эффектов облучения и применения различных вакцин. Так, вакцина, состоящая из бактериального эндотоксина, повышала выживаемость облучённых животных [93].

Однако часто вакцинация некоторыми вакцинами, например туляреминой, противотифозной или противочумной, непосредственно до облучения приводит к усилению лучевого синдрома. В целом же, влияние вакцинации на радиационные повреждения организма различно в зависимости от типа вакцины (способов получения и очистки), а также от доз и последовательности действия факторов и интервала времени между ними [22].

Авторы [94], изучая вакцины против классической чумы свиней и сибирской язвы, показали, что вакцинация свиней и овец за 30–60 сут до внешнего воздействия γ -излучения повышает радиорезистентность и выживаемость животных при острой лучевой болезни. Но вакцинация против классической чумы свиней и сибирской язвы в разгар острого лучевого поражения отягощают течение лучевой болезни, увеличивая число погибших животных.

Вакцинация овец против лихорадки долины Рифт ослабленным штаммом до и после внешнего воздействия γ -излучения с произведённым далее заражением патогенным штаммом продемонстрировала повышение на 45,7% выживаемости вакцинированных животных. Методом селезёночных эндоколоний на линейных мышцах установлено, что противолучевое действие данной вакцины связано со стимуляцией пролиферативной активности стволовых клеток костного мозга [95].

Различные яды природного происхождения могут как усугублять, так и ослаблять течение лучевой болезни [22].

Весьма сложна зависимость выживаемости мышей после комбинированного воздействия γ -излучения и змеиных ядов, введённых за 30 мин до облучения. В зависимости от соотношения доз и типа используемого яда были получены как радиозащитный, так и радиосенсибилизирующий эффект, а в определённом диапазоне доз ионизирующего излучения вероятность гибели мышей имела выраженный минимум [22].

В обзоре [22] сообщается об отчётливо выраженном (при введении за 24 ч до облучения) радиозащитном действии пчелиного яда, которое не проявляется, если

вводить яд мышам за 30 мин или непосредственно перед облучением. Для реализации радиозащитного эффекта яда важное значение имеет доза облучения, а радиозащитный эффект осуществляется по-разному у животных, подвергнутых облучению при различной мощности дозы [22].

Продукты пчеловодства проявляют радиозащитные свойства, о чём сообщается в обзоре [96]. Авторы [97] сообщают о радиозащитном действии мёда в комбинации с препаратом хлорофилла. О радиозащитных свойствах хлорофилла [98, 99] и водорастворимого продукта его омыления – хлорофиллина – также сообщалось ранее [100–102]. Данные исследования посвящены разработке нетоксичных радиозащитных средств. Однако на настоящий момент нет ни одного сообщения о разработке радиопротектора, который был бы достоверно сильнее чрезвычайно химически токсичных разработанного на Западе амифостина [103] или созданного в СССР индралина [23].

Тематика непосредственно радиозащитных препаратов (в т.ч. натуральных малотоксичных или нетоксичных средств) в последнее время набирает всё большую актуальность, по ней написаны соответствующие обзоры [104–110], поэтому останавливаться на ней в данной работе нет смысла.

Однако в данное время по-настоящему эффективный, но нетоксичный радиопротектор ещё не разработан. Ввиду высокой химической токсичности эффективных радиопротекторов [103, 109, 111] крайне актуальным направлением представляется поиск средств, нацеленных на снижение негативных последствий применения указанных препаратов без снижения их радиопротекторных свойств.

Наиболее эффективный отечественный радиопротектор индралин, известный под названием «препарат Б-190», вызывает повышение артериального давления, снижение частоты сердечных сокращений, вследствие чего он противопоказан при артериальной гипертензии, расстройствах сердечного ритма и проводимости, ишемической болезни сердца, тиреотоксикозе, сахарном диабете, органических изменениях в центральной нервной системе [23].

Авторы патента [112] предложили способ снижения нежелательных побочных эффектов препарата Б-190 (индралина) с помощью моно- или динитратов сорбитола, оказывающих сосудорасширяющее действие.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Бекман И.Н. Атомная и ядерная физика: радиоактивность и ионизирующие излучения: Учебник для бакалавриата и магистратуры. М.: Юрайт, 2016. 399 с.
2. Лысенко Н.П., Пак В.В., Рогожина Л.В., Кусурова З.Г. Радиобиология: Учебник / Под ред. Н.П.Лысенко, В.В.Пака. СПб.: Лань, 2019. 572 с.
3. Суринов Б.П., Карпова Н.А. Сочетанное воздействие ионизирующей радиации и стресса на антителогенез у мышей // Радиационная биология. Радиоэкология. 1996. Т.36. №3. С. 359–364.
4. Мухин И.Е., Боровикова Н.М., Сватков В.И., Наговицына Л.И. Трансформация равных биологических эффектов радия-226 и ТМТД при их сочетании хроническом поступлении трём поколениям белых крыс / Под ред. А.Н.Либермана // Гигиеническая оценка факторов радиационной и нерадиационной природы и их комбинаций. Л.: Минздрав РСФСР, 1976. С. 77–83.
5. Иваницкая Н.Ф. Оценка сочетанного действия ионизирующего излучения и руты на репродуктивную функцию животных // Гигиена и санитария. 1991. №12. С. 48–51.
6. Ушаков И.Б., Федоров В.П., Померанцев Н.А. Радиация. Авиация. Человек (Очерки практической радиобиологии человека): Монография. М.: ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России, 2024. 388 с.
7. Ushakov I.B., Antipov V.V., Fyodorov V.P., Gorlov V.G. Analyzing the Combined Effects of Multiple Space Flight Factors (Space Biology and Medicine). Vol. III. Book 2. Reston: AIAA, 1996. P. 445–473.
8. Ушаков И.Б., Антипов В.В., Федоров В.П., Горлов В.Г. Комбинированное действие факторов космического полета. Гл. 21. Человек в космическом полете // Космическая биология и медицина. М.: Наука, 1998. С. 291–353.
9. Ушаков И.Б. Комбинированные воздействия в экологии человека и экстремальной медицине. М.: Издатцентр, 2003. 442 с.
10. Ушаков И.Б., Штемберг А.С., Шафиркин А.В. Реактивность и резистентность организма млекопитающих. М.: Наука, 2007. 493 с.
11. Штемберг А.С., Ушаков И.Б., Шафиркин А.В. Физиология: реактивность и резистентность организма млекопитающих: Учебник для вузов. М.: Юрайт, 2019. 471 с.
12. Кабачки С.А., Архипов О.П., Лукашенко М.Л. Особенности радиолиза воды и водных растворов H_2 и O_2 при действии смешанного α, γ -излучения с высокой долей нейтронного компонента // Химия высоких энергий. 2013. Т.47. №4. С. 251–255. doi: 10.7868/S002311971304008X.
13. Forster J.C., Douglass M.J.J., Phillips W.M., Bezak E. Monte Carlo Simulation of the Oxygen Effect in DNA Damage Induction by Ionizing Radiation // Radiation Research. 2018. V.190. No.3. P. 248–261. doi: 10.1667/RR15050.1. PMID: 29953346.
14. Мусабаева Л.И., Головкин В.М. Терапия быстрыми нейтронами в онкологии // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 2. С. 88–94.
15. Южаков В.В., Севаньяева Л.Е., Ульяненко С.Е., Яковлева Н.Д., Кузнецова М.Н., Цыганова М.Г., Фомина Н.К., Ингель И.Э., Лычагин А.А. Эффективность фракционированного воздействия γ -излучения и быстрых нейтронов на саркому М-1 // Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т.53. №3. С. 267–279. doi: 10.7868/S0869803113020148.
16. Чойнзенов Е.Л., Чижевская С.Ю., Грибова О.В. Нейтронно-фотонная терапия в комбинированном лечении больных раком щитовидной железы // Российский онкологический журнал. 2019. Т.24. №1–2. С. 58.
17. Киселёв М.А. Комбинированное применение нейтронного и синхротронного излучения для исследования влияния диметилсульфоксида на структуру и свойства мембраны дипальмитоилфосфатидилхолина // Кристаллография. 2007. Т.52. №3. С. 554–559.

18. Zatz L.M. The Radioprotective Effects of Combined Hypoxia and AET in Mice // *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry, and Medicine*. 1963. No.6. P. 105-115. doi: 10.1080/09553006314550101. PMID: 14003294.
19. Pospisil M., Netikova J. A Radioprotective Effect of Calcium Chloride in Combination with Cystamine, Mexamine, and Hypoxemic Hypoxia in Mice // *Strahlentherapie*. 1976. V.151. No.5. P. 463-469. PMID: 1273880.
20. Allalunis-Turner M.J., Walden T.L., Jr., Sawich C. Induction of Marrow Hypoxia by Radioprotective Agents // *Radiation Research*. 1989. V.118. No.3. P. 581-586. PMID: 2543028.
21. Groves A.M., Williams J.P. Saving Normal Tissues – a Goal for the Ages // *International Journal of Radiation Biology*. 2019. V.95. No.7. P. 920-935. doi: 10.1080/09553002.2019.1589654. PMID: 30822213.
22. Петин В.Г., Дергачева И.П., Журавковская Г.П. Комбинированное биологическое действие ионизирующих излучений и других вредных факторов окружающей среды // *Радиация и риск (Бюллетень национального радиационно-эпидемиологического регистра)*. 2001. №12. С. 117-134.
23. Ильин Л.А., Рудный Н.М., Суворов Н.Н., Чернов Г.А., Антипов В.В., Васин М.В., Давыдов Б.И., Михайлов П.П. Индралин – радиопротектор экстренного действия. Противоволновые свойства, фармакология, механизм действия, клиника. М.: Минздрав России, 1994. 436 с.
24. Трипицына Г.А., Пряхин Е.А., Осипов Д.И., Егорейченков Е.А., Рудольфсен Г., Тейен Х.-К., Сневе М., Аклев А.В. Реакция эритропоэза на трипаносомную инвазию у рыб, обитающих в радиоактивно загрязненной реке Теча // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2019. Т.59. №1. С. 82-93. doi: 10.1134/S0869803119010119.
25. Petin V.G., Komarov V.P., Skvortov V.G. Combined Action of Ultrasound and Ionizing Radiation on Yeast Cells // *Radiation and Environmental Biophysics*. 1980. V.18. No.1. P. 45-55. doi: 10.1007/BF01324373. PMID: 7003646.
26. Табукашвили Р.И., Ушаков И.Б., Антипов В.В. Роль лизосом в механизмах устойчивости и адаптации (Проблемы космической биологии. Т.71). М.: Наука, 1991. 214 с.
27. Петин В.Г., Журавковская Г.П. Влияние интенсивности действующих агентов на проявление синергического взаимодействия // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2015. Т.55. №6. С. 598-606. doi: 10.7868/S0869803115060107.
28. Scheie A.A., Assev S., Rolla G. Combined Effect of Xylitol, NaF and ZnCl₂ on Growth and Metabolism of *Streptococcus Sobrinus* OMZ 176 // *APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica*. 1988. V.96. No.9. P. 761-767. doi: 10.1111/j.1699-0463.1988.tb00942.x. PMID: 3166805.
29. Maehara H., Iwami Y., Mayanagi H., Takahashi N. Synergistic Inhibition by Combination of Fluoride and Xylitol on Glycolysis by Mutans Streptococci and its Biochemical Mechanism // *Caries Research*. 2005. V.39. No.6. P. 521-528. doi: 10.1159/000088190. PMID: 16251799.
30. Petin V.G., Komarov V.P. Mathematical Description of Synergistic Interaction of Hyperthermia and Ionizing Radiation // *Mathematical Biosciences*. 1997. V.146. No.2. P. 115-130. doi: 10.1016/S0025-5564(97)00078-3. PMID: 9348742.
31. Петин В.Г., Журавковская Г.П., Комарова Л.Н. Радиобиологические основы синергических взаимодействий в биосфере. М.: ГЕОС, 2012. 219 с.
32. Петин В.Г., Комарова Л.Н. Значимость синергического взаимодействия ионизирующего излучения и других вредных факторов для усиления последствий чернобыльской аварии // *Радиация и риск (Бюллетень национального радиационно-эпидемиологического регистра)*. 2006. Т.15. №1-2. С. 85-113.
33. Толкаева М.С., Филимонова А.Н., Воробей О.А., Евстратова Е.С., Петин В.Г. Закономерности проявления синергического взаимодействия тяжелых металлов с гипертермией или ионизирующим излучением // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2020. Т.60. №5. С. 524-531. doi: 10.31857/S0869803120050094.
34. Namiki M. Effect of Combined Action of Ionizing Radiation and Fluoride Ion on Lethality of Microorganisms // *Journal of Radiation Research*. 1967. V.8. No.1. P. 1-13. doi: 10.1269/jrr.8.1. PMID: 4864760.
35. Robinson J.E., Wizenberg M.J. Thermal Sensitivity and the Effect of Elevated Temperatures on the Radiation Sensitivity of Chinese Hamster Cells // *Acta Radiologica: Therapy, Physics, Biology*. 1974. V.13. No.3. P. 241-248. doi: 10.3109/02841867409129880. PMID: 4859562.
36. Petin V.G., Berdnikova I.P. Effect of Elevated Temperatures on the Radiation Sensitivity of Yeast Cells of Different Species // *Radiation and Environmental Biophysics*. 1979. V.16. No.1. P. 49-61. doi: 10.1007/BF01326896. PMID: 382233.
37. Hahn E.W., Alfieri A.A., Kim J.H. Increased Cures Using Fractionated Exposures of X Irradiation and Hyperthermia in the Local Treatment of the Ridge Way Osteogenic Sarcoma in Mice // *Radiology*. 1974. V.113. No.1. P. 199-202. doi: 10.1148/113.1.199. PMID: 4529077.
38. Alfieri A.A., Hahn E.W., Kim J.H. The Relationship between the Time of Fractionated and Single Doses of Radiation and Hyperthermia on the Sensitization of an *in Vivo* Mouse Tumor // *Cancer*. 1975. V.36. No.3. P. 893-903. doi: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<893::aid-cnrcr2820360310>3.0.co;2-u. PMID: 1058737.
39. Brenner H.J., Yerushalmi A. Combined Local Hyperthermia and X-Irradiation in the Treatment of Metastatic Tumours // *British Journal of Cancer*. 1976. V.33. No.1. P. 91-95. doi: 10.1038/bjc.1976.9. PMID: 1252331.
40. Masunaga S., Liu Y., Sakurai Y., Tanaka H., Suzuki M., Kondo N., Maruhashi A., Ono K. Usefulness of Combined Treatment with Continuous Administration of Tirapazamine and Mild Temperature Hyperthermia in Gamma-Ray Irradiation in Terms of Local Tumour Response and Lung Metastatic Potential // *International Journal of Hyperthermia: the Official Journal of EUROPEAN Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2012. V.28. No.7. P. 636-644. doi: 10.3109/02656736.2012.714517. PMID: 22946564.
41. Benedik L. Evaluation of Procedures for ²²⁶Ra Determination in Samples with High Barium Concentration by Alpha-Particle Spectrometry // *Applied Radiation and Isotopes: Including Data, Instrumentation and Methods for Use in Agriculture, Industry and Medicine*. 2016. No.109. P. 210-213. doi: 10.1016/j.apradiso.2015.11.089. PMID: 26671792.
42. Журавлёв А.И., Зубкова С.М. Антиоксиданты. Свободнорадикальная патология, старение. М.: Белье альфы, 2014. 304 с.
43. Кузин А.М. Структурно-метаболическая теория в радиобиологии. М.: Наука, 1986. 282 с.
44. Lei G., Zhang Y., Koppula P., Liu X., Zhang J., Lin S.H., Ajani J.A., Xiao Q., Liao Z., Wang H., Gan B. The Role of Ferroptosis in Ionizing Radiation-Induced Cell Death and Tumor Suppression // *Cell Research*. 2020. No.30. P. 146-162. doi: 10.1038/s41422-019-0263-3. PMID: 31949285.
45. Wu Y., Zhou S., Zhao A., Mi Y., Zhang C. Protective Effect of Rutin on Ferroptosis-Induced Oxidative Stress in Aging Laying Hens through Nrf2/HO-1 Signaling // *Cell Biology International*. 2023. V.47. No.3. P. 598-611. doi: 10.1002/cbin.11960. PMID: 36375853.
46. Huang L., Bian M., Lu S., Wang J., Yu J., Jiang L., Zhang J. Engeletin Alleviates Erastin-Induced Oxidative Stress and Protects Against Ferroptosis Via Nrf2/Keap1 Pathway in Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells // *Tissue & Cell*. 2023. No.82. P. 102040. doi: 10.1016/j.tice.2023.102040. PMID: 36857798.
47. Li D., Tian L., Nan P., Zhang J., Zheng Y., Jia X., Gong Y., Wu Z. CerS6 Triggered by high Glucose Activating the TLR4/IKKbeta Pathway Regulates Ferroptosis of LO2 Cells through Mitochondrial Oxidative Stress // *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2023. No.572. P. 111969. doi: 10.1016/j.mce.2023.111969. PMID: 37230220.
48. Ohneseit P.A., Krebichl G., Dittmann K., Kehlbach R., Rodemann H.P. Inhibition of Cyclooxygenase-2 Activity by Celecoxib does not Lead to Radiosensitization of Human Prostate Cancer Cells *in vitro* // *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2007. V.82. No.2. P. 229-238. doi: 10.1016/j.radonc.2006.11.018. PMID: 17207548.
49. Ильдербаев О.З., Талдыбаев Ж.С., Рахымжанова С.О., Чуленбаева Л.Е., Ильдербаева Г.О. Комбинированное воздействие радиации и угольно-породной пыли на перекисное окисление липидов // *Перший незалежний науковий вісник*. 2015. №5. С. 8-12.
50. Grygoryev D., Moskalenko O., Zimbrick J.D. Non-Linear Effects in the Formation of DNA Damage in Medaka Fish Fibroblast Cells Caused by Combined Action of Cadmium and Ionizing Radiation // *Dose-Response: a Publication of International Hormesis Society*. 2008. V.6. No.3. P. 283-298. doi: 10.2203/dose-response.07-012.Grygoryev. PMID: 19020653.
51. Mihajlovic J., Pechlivanoglou P., Miladinov-Mikov M., Zivkovic S., Postma M.J. Cancer Incidence and Mortality in Serbia 1999-2009 // *BMC Cancer*. 2013. No.13. P. 18. doi: 10.1186/1471-2407-13-18. PMID: 23320890.
52. Ignjatovic A., Stojanovic M., Milosevic Z., Anđelkovic Apostolovic M., Filipovic T., Rancic N., Markovic R., Topalovic M., Stojanovic D., Otasevic S. Cancer of Unknown Primary – Incidence, Mortality Trend, and Mortality-to-Incidence Ratio is Associated with Human Development Index in Central Serbia, 1999-2018: Evidence from the National Cancer Registry // *European Journal of Cancer Care*. 2022. V.31. No.1. P. e13526. doi: 10.1111/ecc.13526. PMID: 34672038.
53. Ibrahim S., Ahmed H., Zangana S. Trends in Colorectal Cancer in Iraq Over Two Decades: Incidence, Mortality, Topography and Morphology // *Annals of Saudi Medicine*. 2022. V.42. No.4. P. 252-261. doi: 10.5144/0256-4947.2022.252. PMID: 35933610.
54. Al-Hashimi M.M., Wang X.J. Trend Analysis of Lung Cancer Incidence Rates in Ninawa Province, Iraq, from 2000 to 2010 – Decrease and Recent Stability // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014. V.15. No.1. P. 385-390. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.1.385. PMID: 24528061.
55. Cavic M., Kovacevic T., Zaric B., Stojiljkovic D., Korda N.J., Rancic M., Jankovic R., Radosavljevic D., Stojanovic G., Spasic J. Lung Cancer in Serbia // *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2022. V.17. No.7. P. 867-872. doi: 10.1016/j.jtho.2022.04.010. PMID: 35750454.
56. Pesut D., Basara H.Z. Cigarette Smoking and Lung Cancer Trends in Serbia – a Ten-Year Analysis // *Medicinski Pregled*. 2006. V.59. No.5-6. P. 225-229. doi: 10.2298/mpns0606225p. PMID: 17039903.
57. Archer V.E., Gillam J.D., Wagoner J.K. Respiratory Disease Mortality among Uranium Miners // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1976. No.271. P. 280-293. doi: 10.1111/j.1749-6632.1976.tb23123.x. PMID: 1069515.
58. Книжников В.А., Шевц И. Канцерогенность естественных альфа-радиоактивных нуклидов и роль химических компонентов минеральной пыли // *Под ред. Л.А.Буддакова, В.С.Книжникова // Методологические аспекты гигиенического исследования сочетанных и комбинированных воздействий. М.: Минздрав СССР, 1986. С. 102-115.*
59. Петин В.Г., Дергачева И.П., Романенко А.Г., Рябова С.В. Новая концепция оптимизации и прогнозирования эффектов синергизма при комбинированном воздействии химических и физических факторов окружающей среды // *Российский химический журнал*. 1997. Т.41. №3. С. 96-104.
60. Ушаков И.Б., Лапаев Э.В., Воронцова З.А., Должанов А.Я. Радиация и алкоголь (очерки радиационной наркологии, или алкогольный «Чернобыль»). Воронеж: Истоки, 1998. 248 с.
61. Handrick R., Ganswindt U., Faltin H., Goecke B., Daniel P.T., Budach W., Belka C., Jendrosseck V. Combined Action of Celecoxib and Ionizing Radiation in Prostate Cancer Cells is Independent of Pro-Apoptotic Bax // *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2009. V.90. No.3. P. 413-421. doi: 10.1016/j.radonc.2008.10.021. PMID: 19038466.
62. Hannibal L., Tomasina F., Capdevila D.A., Demicheli V., Tò rtor V., Alvarez-Paggi D., Jemerson R., Murgida D.H., Radi R. Alternative Conformations of Cytochrome c: Structure, Function, and Detection // *Biochemistry*. 2016. No.55. P. 407-428. doi: 10.1021/acs.biochem.5b01385. PMID: 26720007.
63. Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В., Алексеев А.В. Молекулярные механизмы апоптоза. Структура комплекса цитохрома с с кардиолипином. Обзор // *Биохимия*. 2013. Т.78. №10. С. 1391-1404.
64. Rizvi S.F., Hasan A., Parveen S., Mir S.S. Untangling the Complexity of Heat Shock Protein 27 in Cancer and Metastasis // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2023. No.736. P. 109537. doi: 10.1016/j.abb.2023.109537. PMID: 36738981.
65. Bruey J.M., Ducasse C., Bonniaud P., Ravagnan L., Susin S.A., Diaz-Latoud C., Gurbuxani S., Arrigo A.P., Kroemer G., Solary E., Garrido C. Hsp27 Negatively Regulates Cell Death by Interacting with Cytochrome C // *Nature Cell Biology*. 2000. V.2. No.9. P. 645-652. doi: 10.1038/35023595. PMID: 10980706.
66. Bruey J.M., Paul C., Fromentin A., Hilpert S., Arrigo A.P., Solary E., Garrido C. Differential Regulation of HSP27 Oligomerization in Tumor Cells Grown *In Vitro* and *In Vivo* // *Oncogene*. 2000. V.19. No.42. P. 4855-4863. doi: 10.1038/sj.onc.1203850. PMID: 11039903.

67. Ромодин Л.А. Способ предотвращения инактивации клеточной гибели, вызываемой цитохромом C: Патент РФ №2811126 C1: МПК: C12N 15/113 (2010.01), C07K 14/80 (2006.01), C07K 14/47 (2006.01), A61K 38/17 (2006.01). Россия. Заявл. 16.05.2023. зарег. 11.01.2024
68. Minois N., Sykacek P., Godsey B., Kreil D.P. RNA Interference in Ageing Research – a Mini-Review // Gerontology. 2010. V.56. No.5. P. 496-506. doi: 10.1159/000277626. PMID: 20090308.
69. Bora R.S., Gupta D., Mukkur T.K., Saini K.S. RNA interference Therapeutics for Cancer: Challenges and Opportunities (Review) // Molecular Medicine Reports. 2012. V.6. No.1. P. 9-15. doi: 10.3892/mmr.2012.871. PMID: 22576734.
70. Tonheim T.C., Bogwald J., Dalmo R.A. What Happens to the DNA Vaccine in Fish? A Review of Current Knowledge // Fish & Shellfish Immunology. 2008. V.25. No.1-2. P. 1-18. doi: 10.1016/j.fsi.2008.03.007. PMID: 18448358.
71. Ромодин Л.А. К вопросу об использовании цитохрома c в качестве противоракового средства // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. 2021. №5. С. 6-13. doi: 10.36871/vet.zoo.bio.202105001.
72. Han A., Elkind M.M. Ultraviolet Light and X-Ray Damage Interaction in Chinese Hamster Cells // Radiation Research. 1978. V.74. No.1. P. 88-100. PMID: 566940.
73. Martignoni K.D., Smith K.C. The Synergistic Action of Ultraviolet and X Radiation on Mutants of *Escherichia Coli* K-12 // Photochemistry and Photobiology. 1973. V.18. No.1. P. 1-8. doi: 10.1111/j.1751-1097.1973.tb06385.x. PMID: 4582898.
74. Schneider E., Kiefer J. Interaction of Ionizing Radiation and Ultraviolet-Light in Diploid Yeast Strains of Different Sensitivity // Photochemistry and Photobiology. 1976. V.24. No.6. P. 573-578. doi: 10.1111/j.1751-1097.1976.tb06875.x. PMID: 798212.
75. Elkind M.M., Sutton H. Ultraviolet Mitigation of X-Ray Lethality in Dividing Yeast Cells // Science. 1958. V.128. No.3331. P. 1082-1083. doi: 10.1126/science.128.3331.1082-a. PMID: 13592291.
76. Ференц В.П., Прилипко В.А. Образ жизни населения, подвергнувшегося радиационному воздействию, как фактор, формирующий здоровье // Вестник Академии медицинских наук СССР. 1991. №11. С. 45-46.
77. Антонов В.П. Чернобыль: психоциальные аспекты медицинских последствий // Вестник Академии медицинских наук СССР. 1991. №11. С. 49-50.
78. Slater J.V., Buckhold B., Tobias C.A. Space-Flight Enhancement of Irradiation Effects in the Flour Beetle, *Tribolium Confusum* // Radiation Research. 1969. V.39. No.1. P. 68-81. PMID: 5789049.
79. Mattsson J.L., Yochmowitz M.G. Radiation-Induced Emesis in Monkeys // Radiation Research. 1980. V.82. No.1. P. 191-199.
80. Фарбер Ю.В., Табакова Л.А., Шафиркин А.В. Исследование влияния длительного вращения на радиационное поражение организма // Космическая биология и космическая медицина. 1978. Т.12. №4. С. 46-50.
81. Фёдоров В.П., Ушаков И.Б. Кариометрическая оценка реакции нейронов коры мозга крыс на комбинированное действие ионизирующего излучения, продольных перегрузок и вибрации // Космическая биология и авиакосмическая медицина. 1987. Т.21. №3. С. 39-42.
82. Антипов В.В., Давыдов Б.И., Ушаков И.В., Фёдоров В.П. Действие факторов космического полёта на центральную нервную систему // Проблемы космической биологии. 1989. №66. С. 1-328.
83. Ушаков И.Б., Абрамов М.М., Хунданов Л.Л., Зуев В.Г. Радиопротекторы и гипоксия: механизмы комбинированной защиты. М.: Вооружение. Политика. Конверсия, 1996. 152 с.
84. Ушаков И.Б., Фёдоров В.П. Кислород. Радиация. Мозг: Структурно-функциональные паттерны. Воронеж: Научная книга, 2011. 330 с.
85. Nag S., DasSarma P., Crowley D.J., Hamawi R., Tepper S., Anton B.P., Guzman D., DasSarma S. Genomic Analysis of Haloarchaea from Diverse Environments, Including Permian Halite, Reveals Diversity of Ultraviolet Radiation Survival and DNA Photolyase Gene Variants // Microorganisms. 2023. V.11. No.3. P. 607. doi: 10.3390/microorganisms11030607. PMID: 36985181.
86. Cakilkaya B., Kavakli I.H., DeMirci H. The Crystal Structure of *Vibrio cholerae* (6-4) Photolyase Reveals Interactions with Cofactors and a DNA-Binding Region // The Journal of Biological Chemistry. 2023. V.299. No.1. P. 102794. doi: 10.1016/j.jbc.2022.102794. PMID: 36528063.
87. Petin V.G., Komarov V.P. Photoreactivation of Damage Induced by Ionizing Radiation in Yeast Cells // Radiation and Environmental Biophysics. 1985. V.24. No.4. P. 281-286. doi: 10.1007/BF01210935. PMID: 3909208.
88. Vechtomova Y.L., Telegina T.A., Kritsky M.S. Evolution of Proteins of the DNA Photolyase/Cryptochrome Family // Biochemistry (Moscow). 2020. V.85. No.1. P. 131-153. doi: 10.1134/S000627920140072. PMID: 32087057.
89. Boros G., Kariko K., Muramatsu H., Miko E., Emri E., Hegedus C., Emri G., Remenyik E. Transfection of Human Keratinocytes with Nucleoside-Modified mRNA Encoding CPD-Photolyase to Repair DNA Damage // Methods in Molecular Biology. 2016. No.1428. P. 219-228. doi: 10.1007/978-1-4939-3625-0_14. PMID: 27236802.
90. Acosta S., Canclini L., Marizcurrena J.J., Castro-Sowinski S., Hernandez P. Photo-Repair Effect of a Bacterial Antarctic CPD-Photolyase on UVC-induced DNA Lesions in Human Keratinocytes // Environmental Toxicology and Pharmacology. 2022. No.96. P. 104001. doi: 10.1016/j.etap.2022.104001. PMID: 36273708.
91. Восканян К.Ш., Мицын Г.В., Гаевский В.Н. Радиозащитное действие излучения гелий-неонового лазера на клетки фибробластов // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2007. Т.41. №3. С. 32-36.
92. Yi Y., Lu W., Shen L., Wu Y., Zhang Z. The Gut Microbiota as a Booster for Radiotherapy: Novel Insights into Radio-Protection and Radiation Injury // Experimental Hematology & Oncology. 2023. V.12. No.1. P. 48. doi: 10.1186/s40164-023-00410-5. PMID: 37218007.
93. Горбунова Е.С., Мальцев В.Н., Тюрин Е.А. Исследование радиопротективных свойств антигенов шигелл // Радиобиология. 1981. Т.21. №4. С. 591-594.
94. Середа А.Д., Балышев В.М., Грехова Н.В., Бударков В.А. Эффективность вакцинации животных против классической чумы свиней и сибирской язвы на фоне ионизирующего излучения // Ветеринария. 2023. №1. С. 28-33. doi: 10.30896/0042-4846.2023.26.1.28-32.
95. Бударков В.А., Грехова Н.В., Балышев В.М. Влияние ионизирующего излучения на свойства вакцины против лихорадки долины Рифт // Радиация и риск (Бюллетень национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2020. Т.29. №2. С. 49-56. doi: 10.21870/0131-3878-2020-29-2-49-56.
96. 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.
97. Пашкова Л.П., Цыганов А.В., Пономаренко Н.П. Повышение антибактериальных и радиозащитных свойств мёда // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. 2016. №4. С. 186-189.
98. Поздеев А.В., Лысенко Н.П. Повышение радиационной устойчивости организмов млекопитающих при применении препаратов хлорофилла в условиях радиоактивного загрязнения окружающей среды // Известия Международной академии аграрного образования. 2018. Т.42. №2. С. 60-62.
99. Поздеев А.В. Экспериментальное исследование содержания кортизола в крови при радиационном облучении // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. 2013. №7. С. 53-54.
100. Kumar S.S., Shankar B., Saini K.B. Effect of Chlorophyllin Against Oxidative Stress in Splenic Lymphocytes *in vitro* and *in vivo* // Biochimica et Biophysica Acta. 2004. V.1672. No.2. P. 100-111. doi: 10.1016/j.bbagen.2004.03.002. PMID: 15110092.
101. Morales-Ramirez P., Mendiola-Cruz M.T. *In Vivo* Radioprotective Effect of Chlorophyllin on Sister Chromatid Exchange Induction in Murine Spermatogonial Cells // Mutation Research. 1995. V.344. No.1-2. P. 73-78. doi: 10.1016/0165-1218(95)90041-1. PMID: 7565896.
102. Morales-Ramirez P., Garcia-Rodriguez M.C. *In Vivo* Effect of Chlorophyllin on Gamma-Ray-Induced Sister Chromatid Exchange in Murine Bone Marrow Cells // Mutation Research. 1994. V.320. No.4. P. 329-334. doi: 10.1016/0165-1218(94)90085-x. PMID: 7508558.
103. Singh V.K., Seed T.M. The Efficacy and Safety of Amifostine for the Acute Radiation Syndrome // Expert Opinion on Drug Safety. 2019. V.18. No.11. P. 1077-1090. doi: 10.1080/14740338.2019.1666104. PMID: 31526195.
104. Shivappa P., Bernhardt G.V. Natural Radioprotectors on Current and Future Perspectives: a Mini-Review // Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences. 2022. V.14. No.2. P. 57-71. doi: 10.4103/jpbs.jpbs_502_21. PMID: 36034486.
105. Lang D.K., Singh H., Arora A., Arora R., Saini B., Arora S., Kaur R. Radioprotectors: Nature's Boon // Mini Reviews in Medicinal Chemistry. 2021. V.21. No.20. P. 3074-3096. doi: 10.2174/1389557521666210120112814. PMID: 33494677.
106. Raj S., Manchanda R., Bhandari M., Alam M.S. Review on Natural Bioactive Products as Radioprotective Therapeutics: Present and Past Perspective // Current Pharmaceutical Biotechnology. 2022. V.23. No.14. P. 1721-1738. doi: 10.2174/1389201023666220110104645. PMID: 35016594.
107. Zivkovic Radojevic M., Milosavljevic N., Miladinovic T.B., Jankovic S., Folic M. Review of Compounds that Exhibit Radioprotective and/or Mitigatory Effects after Application of Diagnostic or Therapeutic Ionizing Radiation // International Journal of Radiation Biology. 2023. V.99. No.6. P. 594-603. doi: 10.1080/09553002.2022.2110308. PMID: 35930681.
108. Liu L., Liang Z., Ma S., Li L., Liu X. Radioprotective Countermeasures for Radiation Injury (Review) // Molecular Medicine Reports. 2023. V.27. No.3. P. 66. doi: 10.3892/mmr.2023.12953. PMID: 36799170.
109. Рождественский Л.М. Проблемы разработки отечественных противолучевых средств в кризисный период: поиск актуальных направлений развития // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т.60. №3. С. 279-290. doi: 10.31857/S086980312003011X.
110. Рождественский Л.М. Классификация противолучевых средств в аспекте их фармакологического сигнала и сопряженности со стадией развития лучевого поражения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2017. №2. С. 117-135. doi: 10.7868/S0869803117020126.
111. Семенikhина П.А., Расова С.А., Сопенко И.В., Уланова Т.В. Современные возможности радиационной защиты // Актуальные научные исследования в современном мире. 2021. Т.6-3. №74. С. 94-102.
112. Васин М.В., Ковтун В.Ю., Ушаков И.Б., Афанасьев Р.В., Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Семенова Л.А., Королева Л.В., Галкин А.А. Способ снижения нежелательных побочных эффектов препарата Б-190: Патент РФ № 2575576 С2. МПК: А61К 31/4045 (2006.01), А61К 31/34 (2006.01), А61К 31/04 (2006.01), А61Р 9/08 (2006.01), А61Р 39/00 (2006.01). Россия. Заявл. 10.07.2013, зарег. 20.02.2016.

REFERENCES

1. Bekman I.N. *Atomnaya i Yadernaya Fizika: Radioaktivnost' i Ioniziruyushchiye Izlucheniya* = Atomic and Nuclear Physics: Radioactivity and Ionizing Radiation. Textbook for Bachelor's and Master's Degrees. Moscow, Yurayt Publ., 2016. 399 p. (In Russ.).
2. Lysenko N.P., Pak V.V., Rogozhina L.V., Kusurova Z.G. *Radiobiologiya* = Radiobiology. Textbook. Ed. N.P.Lysenko, V.V.Pak. St. Petersburg, Lan' Publ., 2019. 572 p. (In Russ.).
3. Surinov B.P., Karpova N.A. Combined Effects of Ionizing Radiation and Stress on Antibody Genesis in Mice. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 1996;36;3:359-364 (In Russ.).
4. Mukhin I.Ye., Borovikova N.M., Svatkov V.I., Nagovitsyna L.I. Transformation of Equal Biological Effects of Radium-226 and TMDT during their Combined Chronic Intake by Three Generations of White Rats. Ed. A.N.Liberman. *Gigiyenicheskaya Otsenka Faktorov Radiatsionnoy i Neradiatsionnoy Prirody i ikh Kombinatsiy* = Hygienic Assessment of Factors of Radiation and Non-Radiation Nature and their Combinations. Leningrad, Minzdrazv RSFSR Publ., 1976. P. 77-83 (In Russ.).
5. Ivanitskaya N.F. Evaluation of the Combined effect of Ionizing Radiation and Mercury on the Reproductive Function of Animals. *Gigiyena i Sanitariya* = Hygiene and Sanitation. 1991;12:48-51 (In Russ.).

6. Ushakov I.B., Fedorov V.P., Pomerantsev N.A. *Radiatsiya. Aviatziya. Chelovek (Ocherki Prakticheskoy Radiobiologii Cheloveka)* = Radiation. Aviation. Man (Essays on Practical Human Radiobiology). Monograph. Moscow, Gosudarstvennyy Nauchnyy Tsentr Federal'nyy Meditsinskiy Biofizicheskii Tsentr im. A.I.Burnazyana FMBA Rossii Publ., 2024. 388 p. (In Russ.).
7. Ushakov I.B., Antipov V.V., Fyodorov V.P., Gorlov V.G. Analyzing the Combined Effects of Multiple Space Flight Factors. Vol. III. Book 2. Space Biology and Medicine. Reston, AIAA, 1996. P. 445-473.
8. Ushakov I.B., Antipov V.V., Fedorov V.P., Gorlov V.G. *Kombinirovannoye Deystviye Faktorov Kosmicheskogo Poleta* = Combined Action of Space Flight Factors. Man in Space Flight (Space Biology and Medicine). Moscow, Nauka Publ., 1998. P. 291-353 (In Russ.).
9. Ushakov I.B. *Kombinirovannyye Vozdeystviya v Ekologii Cheloveka i Ekstremal'noy Meditsine* = Combined Effects in Human Ecology and Extreme Medicine. Moscow, Izdatstsentr Publ., 2003. 442 p. (In Russ.).
10. Ushakov I.B., Shtemberg A.S., Shafirkin A.V. *Reaktivnost' i Rezistentnost' Organizma Mlekopitayushchikh* = Reactivity and Resistance of the Mammalian Organism. Moscow, Nauka Publ., 2007. 493p. (In Russ.).
11. Shtemberg A.S., Ushakov I.B., Shafirkin A.V. *Fiziologiya: Reaktivnost' i Rezistentnost' Organizma Mlekopitayushchikh* = Physiology: Reactivity and Resistance of the Mammalian Organism: Textbook for Universities. Moscow, Yurayt Publ., 2019. 471 p. (In Russ.).
12. Kabakchi S.A., Arkhipov O.P., Lukashenko M.L. Peculiarities of Radiolysis of Water and Aqueous Solutions of H₂ and O₂ under the Action of Mixed α,γ -Radiation with a High Proportion of Neutron Component. *Khimiya Vysokikh Energii* = High Energy Chemistry. 2013;47;4:251-255 (In Russ.). doi: 10.7868/S002311971304008X.
13. Forster J.C., Douglass M.J.J., Phillips W.M., Bezak E. Monte Carlo Simulation of the Oxygen Effect in DNA Damage Induction by Ionizing Radiation. *Radiation Research*. 2018;190;3:248-261. doi: 10.1667/RR15050.1. PMID: 29953346.
14. Musabayeva L.L., Golovkov V.M. Fast Neutron Therapy in Oncology. *Sibirskiy Onkologicheskii Zhurnal* = Siberian Oncology Journal. 2015;2:88-94 (In Russ.).
15. Yuzhakov V.V., Sevan'kayeva L.Ye., Ul'yanenko S.Ye., Yakovleva N.D., Kuznetsova M.N., Tsyganova M.G., Fomina N.K., Ingel' I.E., Lychagin A.A. Efficiency of Fractionated Exposure to γ -Radiation and Fast Neutrons on Sarcoma M-1. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2013;53;3:267-279 (In Russ.). doi: 10.7868/S0869803113020148.
16. Choyznzonov Ye.L., Chizhevskaya S.Yu., Gribova O.V. Neutron-Photon Therapy in the Combined Treatment of Patients with Thyroid Cancer. *Rossiyskiy Onkologicheskii Zhurnal* = Russian Journal of Oncology. 2019;24;1-2:58 (In Russ.).
17. Kiselev M.A. Combined Use of Neutron and Synchrotron Radiation to Study the Effect of Dimethyl Sulfoxide on the Structure and Properties of the Dipalmitoylphosphatidylcholine Membrane. *Kristallografiya* = Crystallography. 2007;52;3:554-559 (In Russ.).
18. Zatz L.M. The Radioprotective Effects of Combined Hypoxia and AET in Mice. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry, and Medicine*. 1963;6:105-115. doi: 10.1080/09553006314550101. PMID: 14003294.
19. Pospisil M., Netikova J. A Radioprotective Effect of Calcium Chloride in Combination with Cystamine, Mexamine, and Hypoxemic Hypoxia in Mice. *Strahlentherapie*. 1976;151;5:463-469. PMID: 1273880.
20. Allalunis-Turner M.J., Walden T.L., Jr., Sawich C. Induction of Marrow Hypoxia by Radioprotective Agents. *Radiation Research*. 1989;118;3:581-586. PMID: 2543028.
21. Groves A.M., Williams J.P. Saving Normal Tissues – a Goal for the Ages. *International Journal of Radiation Biology*. 2019;95;7:920-935. doi: 10.1080/09553002.2019.1589654. PMID: 30822213.
22. Petin V.G., Dergacheva I.P., Zhurakovskaya G.P. Combined Biological Effects of Ionizing Radiation and other Harmful Environmental Factors. *Radiatsiya i Risk (Byulleten' Natsional'nogo Radiatsionno-Epidemiologicheskogo Registra)* = Radiation and Risk (Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Registry). 2001;12:117-134 (In Russ.).
23. Il'in L.A., Rudnyy N.M., Suvorov N.N., Chernov G.A., Antipov V.V., Vasin M.V., Davydov B.I., Mikhaylov P.P. *Indralin – Radioprotektor Ekstremnogo Deystviya. Protivoluchevyye Svoystva, Farmakologiya, Mekhanizm Deystviya, Klinika* = Indralin – an Emergency Radioprotector. Antiradiation Properties, Pharmacology, Mechanism of Action, Clinical Features. Moscow, Minzdrav Rossii Publ., 1994. 436 p. (In Russ.).
24. Tryapitsyna G.A., Pryakhin Ye.A., Osipov D.I., Yegoreychenkov Ye.A., Rudol'fsen G., Teyyen Kh.-K., Sneve M., Akleyev A.V. Erythropeiasis Response to Trypanosome Invasion in Fish Living in the Radioactively Contaminated Techa River. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2019;59;1:82-93 (In Russ.). doi: 10.1134/S0869803119010119.
25. Petin V.G., Komarov V.P., Skvortsov V.G. Combined Action of Ultrasound and Ionizing Radiation on Yeast Cells. *Radiation and Environmental Biophysics*. 1980;18;1:45-55. doi: 10.1007/BF01324373. PMID: 7003646.
26. Tabukashvili R.I., Ushakov I.B., Antipov V.V. *Rol' Lizosom v Mekhanizmkh Ustoychivosti i Adaptatsii (Problemy Kosmicheskoy Biologii. V.71)* = The Role of Lysosomes in the Mechanisms of Stability and Adaptation (Problems of Space Biology. Vol. 71). Moscow, Nauka Publ., 1991. 214 p. (In Russ.).
27. Petin V.G., Zhurakovskaya G.P. Influence of Intensity of Active Agents on Manifestation of Synergistic Interaction. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2015;55;6:598-606 (In Russ.). doi: 10.7868/S0869803115060107.
28. Scheie A.A., Assev S., Rolla G. Combined Effect of Xylitol, NaF and ZnCl₂ on Growth and Metabolism of *Streptococcus Sobrinus* OMZ 176. *APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica*. 1988;96;9:761-767. doi: 10.1111/j.1699-0463.1988.tb00942.x. PMID: 3166805.
29. Maehara H., Iwami Y., Mayanagi H., Takahashi N. Synergistic Inhibition by Combination of Fluoride and Xylitol on Glycolysis by Mutans Streptococci and its Biochemical Mechanism. *Caries Research*. 2005;39;6:521-528. doi: 10.1159/000088190. PMID: 16251799.
30. Petin V.G., Komarov V.P. Mathematical Description of Synergistic Interaction of Hyperthermia and Ionizing Radiation. *Mathematical Biosciences*. 1997;146;2:115-130. doi: 10.1016/S0025-5564(97)00078-3. PMID: 9348742.
31. Petin V.G., Zhurakovskaya G.P., Komarova L.N. *Radiobiologicheskiye Osnovy Sinergeticheskikh Vzaimodeystviy v Biosfere* = Radiobiological Foundations of Synergistic Interactions in the Biosphere. Moscow, GEOS Publ., 2012. 219 p. (In Russ.).
32. Petin V.G., Komarova L.N. The Importance of Synergistic Interaction of Ionizing Radiation and other Harmful Factors for Enhancing the Consequences of the Chernobyl Accident. *Radiatsiya i Risk (Byulleten' Natsional'nogo Radiatsionno-Epidemiologicheskogo Registra)* = Radiation and Risk (Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Registry). 2006;15;1-2:85-113 (In Russ.).
33. Tolkeyeva M.S., Filimonova A.N., Vorobey O.A., Yevstratova Ye.S., Petin V.G. Patterns of Manifestation of Synergistic Interaction of Heavy Metals with Hyperthermia or Ionizing Radiation. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2020;60;5:524-531 (In Russ.). doi: 10.31857/S0869803120050094.
34. Namiki M. Effect of Combined Action of Ionizing Radiation and Fluoride Ion on Lethality of Microorganisms. *Journal of Radiation Research*. 1967;8;1:1-13. doi: 10.1269/jrr.8.1. PMID: 4864760.
35. Robinson J.E., Wizenberg M.J. Thermal Sensitivity and the Effect of Elevated Temperatures on the Radiation Sensitivity of Chinese Hamster Cells. *Acta Radiologica: Therapy, Physics, Biology*. 1974;13;3:241-248. doi: 10.3109/02841867409129880. PMID: 4859562.
36. Petin V.G., Berdnikova I.P. Effect of Elevated Temperatures on the Radiation Sensitivity of Yeast Cells of Different Species. *Radiation and Environmental Biophysics*. 1979;16;1:49-61. doi: 10.1007/BF01326896. PMID: 382233.
37. Hahn E.W., Alfieri A.A., Kim J.H. Increased Cures Using Fractionated Exposures of X Irradiation and Hyperthermia in the Local Treatment of the Rigidway Osteogenic Sarcoma in Mice. *Radiology*. 1974;113;1:199-202. doi: 10.1148/113.1.199. PMID: 4529077.
38. Alfieri A.A., Hahn E.W., Kim J.H. The Relationship between the Time of Fractionated and Single Doses of Radiation and Hyperthermia on the Sensitization of an *in Vivo* Mouse Tumor. *Cancer*. 1975;36;3:893-903. doi: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<893::aid-cnrc2820360310>3.0.co;2-u. PMID: 1058737.
39. Brenner H.J., Yerushalmi A. Combined Local Hyperthermia and X-Irradiation in the Treatment of Metastatic Tumours. *British Journal of Cancer*. 1976;33;1:91-95. doi: 10.1038/bjc.1976.9. PMID: 1252331.
40. Masunaga S., Liu Y., Sakurai Y., Tanaka H., Suzuki M., Kondo N., Maruhashi A., Ono K. Usefulness of Combined Treatment with Continuous Administration of Tirapazamine and Mild Temperature Hyperthermia in Gamma-Ray Irradiation in Terms of Local Tumour Response and Lung Metastatic Potential. *International Journal of Hyperthermia: the Official Journal of EUROPEAN Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2012;28;7:636-644. doi: 10.3109/02656736.2012.714517. PMID: 22946564.
41. Benedik L. Evaluation of Procedures for ²²⁶Ra Determination in Samples with High Barium Concentration by Alpha-Particle Spectrometry. *Applied Radiation and Isotopes: Including Data, Instrumentation and Methods for Use in Agriculture, Industry and Medicine*. 2016;109:210-213. doi: 10.1016/j.apradiso.2015.11.089. PMID: 26671792.
42. Zhuravlov A.I., Zubkova S.M. *Antioksidanty. Svobodnoradikal'naya Patologiya, Starenie* = Antioxidants. Free Radical Pathology, Aging. Moscow, Belye Al'yuy Publ., 2014. 304 p. (In Russ.).
43. Kuzin A.M. *Strukturno-Metabolicheskaya Teoriya v Radiobiologii* = Structural-Metabolic Theory in Radiobiology. Moscow, Nauka Publ., 1986. 282 p. (In Russ.).
44. Lei G., Zhang Y., Koppula P., Liu X., Zhang J., Lin S.H., Ajani J.A., Xiao Q., Liao Z., Wang H., Gan B. The Role of Ferroptosis in Ionizing Radiation-Induced Cell Death and Tumor Suppression. *Cell Research*. 2020;30:146-162. doi: 10.1038/s41422-019-0263-3. PMID: 31949285.
45. Wu Y., Zhou S., Zhao A., Mi Y., Zhang C. Protective Effect of Rutin on Ferroptosis-Induced Oxidative Stress in Aging Laying Hens through Nr2f1/HO-1 Signaling. *Cell Biology International*. 2023;47;3:598-611. doi: 10.1002/cbin.11960. PMID: 36378583.
46. Huang L., Bian M., Lu S., Wang J., Yu J., Jiang L., Zhang J. Engeletin Alleviates Erastin-Induced Oxidative Stress and Protects Against Ferroptosis Via Nr2f1/Keap1 Pathway in Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. *Tissue & Cell*. 2023;82:102040. doi: 10.1016/j.tice.2023.102040. PMID: 36857798.
47. Li D., Tian L., Nan P., Zhang J., Zheng Y., Jia X., Gong Y., Wu Z. CerS6 Triggered by high Glucose Activating the TLR4/IKKbeta Pathway Regulates Ferroptosis of LO2 Cells through Mitochondrial Oxidative Stress. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2023;572: 111969. doi: 10.1016/j.mce.2023.111969. PMID: 37230220.
48. Ohneseit P.A., Kriebel G., Dittmann K., Kehlbach R., Rodemann H.P. Inhibition of Cyclooxygenase-2 Activity by Celecoxib does not Lead to Radiosensitization of Human Prostate Cancer Cells *in Vitro*. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2007;82;2:229-238. doi: 10.1016/j.radonc.2006.11.018. PMID: 17207548.
49. Il'derbayev O.Z., Taldykbayev ZH.S., Rakhyanova S.O., Chulenbayeva L.Ye., Il'derbayeva G.O. Combined Effects of Radiation and Coal-Rock Dust on Lipid Peroxidation. *Pershiy Nezaleznyi Naukoviy Visnik* = First Independent Scientific Bulletin. 2015;5:8-12 (In Ukr.).
50. Grygoryev D., Moskalenko O., Zimbrick J.D. Non-Linear Effects in the Formation of DNA Damage in Medaka Fish Fibroblast Cells Caused by Combined Action of Cadmium and Ionizing Radiation. *Dose-Response: a Publication of International Hormesis Society*. 2008;6;3:283-298. doi: 10.2203/dose-response.07-012. Grygoryev. PMID: 19020653.
51. Mihajlovic J., Pechlivanoglou P., Miladinov-Mikov M., Zivkovic S., Postma M.J. Cancer Incidence and Mortality in Serbia 1999–2009. *BMC Cancer*. 2013;13:18. doi: 10.1186/1471-2407-13-18. PMID: 23320890.
52. Ignjatovic A., Stojanovic M., Milosevic Z., Andelkovic Apostolovic M., Filipovic T., Rancic N., Markovic R., Topalovic M., Stojanovic D., Otasevic S. Cancer of Unknown Primary – Incidence, Mortality Trend, and Mortality-to-Incidence Ratio is Associated with Human Development Index in Central Serbia, 1999-2018: Evidence from the National Cancer Registry. *European Journal of Cancer Care*. 2022;31;1:e13526. doi: 10.1111/ecc.13526. PMID: 34672038.

53. Ibrahim S., Ahmed H., Zangana S. Trends in Colorectal Cancer in Iraq Over Two Decades: Incidence, Mortality, Topography and Morphology. *Annals of Saudi Medicine*. 2022; 42;4:252-261. doi: 10.5144/0256-4947.2022.252. PMID: 35933610.
54. Al-Hashimi M.M., Wang X.J. Trend Analysis of Lung Cancer Incidence Rates in Ninawa Province, Iraq, from 2000 to 2010 – Decrease and Recent Stability. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15;1:385–390. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.1.385. PMID: 24528061.
55. Cavic M., Kovacevic T., Zaric B., Stojiljkovic D., Korda N.J., Rancic M., Jankovic R., Radosavljevic D., Stojanovic G., Spasic J. Lung Cancer in Serbia. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2022;17;7:867–872. doi: 10.1016/j.jtho.2022.04.010. PMID: 35750454.
56. Pesut D., Basara H.Z. Cigarette Smoking and Lung Cancer Trends in Serbia – a Ten-Year Analysis. *Medicinski Pregled*. 2006;59;5-6:225–229. doi: 10.2298/mpms0606225p. PMID: 17039903.
57. Archer V.E., Gillam J.D., Wagoner J.K. Respiratory Disease Mortality among Uranium Miners. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1976;271:280-293. doi: 10.1111/j.1749-6632.1976.tb23123.x. PMID: 1069515.
58. Knizhnikov V.A., Shevts Y. Carcinogenicity of Natural Alpha-Radioactive Nuclides and the Role of Chemical Components of Mineral Dust. Ed. L.A. Buldakov, V.S. Knizhnikov. *Metodologicheskiye Aspekty Gigiyenicheskogo Issledovaniya Sochetannykh i Kombinirovannykh Vozdeystviy* = Methodological Aspects of Hygienic Research of Combined and Combined Effects. Moscow, Minzdrav SSSR Publ., 1986. Pp. 102-115 (In Russ.).
59. Petin V.G., Dergacheva I.P., Romanenko A.G., Ryabova S.V. New Concept of Optimization and Forecasting of Synergistic Effects under Combined Influence of Chemical and Physical Environmental Factors. *Rossiyskiy Khimicheskii Zhurnal* = Russian Chemical Journal. 1997;41;3:96–104 (In Russ.).
60. Ushakov I.B., Lapayev E.V., Vorontsova Z.A., Dolzhanov A.Ya. *Radiatsiya i Alkogol' (Ocherki Radiatsionnoy Narkologii, ili Alkogol'nyy «Chernobyl'») = Radiation and Alcohol (Essays on Radiation Narcology, or Alcohol («Chernobyl')).* Voronezh, Istoki Publ., 1998. 248 p. (In Russ.).
61. Handrick R., Ganswindt U., Faltin H., Goecke B., Daniel P.T., Budach W., Belka C., Jendrosseck V. Combined Action of Celecoxib and Ionizing Radiation in Prostate Cancer Cells is Independent of Pro-Apoptotic Bax. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2009;90;3:413–421. doi: 10.1016/j.radonc.2008.10.021. PMID: 19038466.
62. Hannibal L., Tomasina F., Capdevila D.A., Demicheli V., Tó rtor V., Alvarez-Paggi D., Jemmerson R., Murgida D.H., Radi R. Alternative Conformations of Cytochrome C: Structure, Function, and Detection. *Biochemistry*. 2016;55:407-428. doi: 10.1021/acs.biochem.5b01385. PMID: 26720007.
63. Vladimirov Yu.A., Proskurnina Ye.V., Alekseyev A.V. Molecular Mechanisms of Apoptosis. Structure of the Cytochrome C Complex with Cardiolipin. Review. *Biokhimiya* = Biochemistry. 2013;78;10:1391-1404 (In Russ.).
64. Rizvi S.F., Hasan A., Parveen S., Mir S.S. Untangling the Complexity of Heat Shock Protein 27 in Cancer and Metastasis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2023;736:109537. doi: 10.1016/j.abb.2023.109537. PMID: 36738981.
65. Bruey J.M., Ducasse C., Bonniaud P., Ravagnan L., Susin S.A., Diaz-Latoud C., Gurbuxani S., Arrigo A.P., Kroemer G., Solary E., Garrido C. Hsp27 Negatively Regulates Cell Death by Interacting with Cytochrome C. *Nature Cell Biology*. 2000;2:645-652. doi: 10.1038/35023595. PMID: 10980706.
66. Bruey J.M., Paul C., Fromentin A., Hilpert S., Arrigo A.P., Solary E., Garrido C. Differential Regulation of HSP27 Oligomerization in Tumor Cells Grown *in Vitro* and *in Vivo*. *Oncogene*. 2000;19;42:4855-4863. doi: 10.1038/sj.onc.1203850. PMID: 11039903.
67. Romodin L.A. *Sposob Predotvrashcheniya Inaktivatsii Kletочноy Gibeli, Izyvayemoy Tsitokhromom S* = Method for Preventing Inactivation of Cell Death Caused by Cytochrome C: Russian Federation Patent No. 2811126 C1: IPC: C12N 15/113 (2010.01), C07K 14/80 (2006.01), C07K 14/47 (2006.01), A61K 38/17 (2006.01). Russia. Claimed 16.05.2023. Reg. 11.01.2024 (In Russ.).
68. Minois N., Sykacek P., Godsey B., Kreil D.P. RNA Interference in Ageing Research – a Mini-Review. *Gerontology*. 2010;56;5:496-506. doi: 10.1159/000277626. PMID: 20090308.
69. Bora R.S., Gupta D., Mukkur T.K., Saini K.S. RNA interference Therapeutics for Cancer: Challenges and Opportunities (Review). *Molecular Medicine Reports*. 2012;6;1:9-15. doi: 10.3892/mmr.2012.871. PMID: 22576734.
70. Tonheim T.C., Bogwald J., Dalmø R.A. What Happens to the DNA Vaccine in Fish? A Review of Current Knowledge. *Fish & Shellfish Immunology*. 2008;25;1-2:1-18. doi: 10.1016/j.fsi.2008.03.007. PMID: 18448358.
71. Romodin L.A. On the Use of Cytochrome c as an Anticancer Agent. *Veterinariya, Zootekhniya i Biokhimiya* = Veterinary Science, Animal Science and Biotechnology. 2021;5:6-13 (In Russ.). doi: 10.36871/vet.zoo.bio.202105001.
72. Han A., Elkind M.M. Ultraviolet Light and X-Ray Damage Interaction in Chinese Hamster Cells. *Radiation Research*. 1978;74;1:88–100. PMID: 566940.
73. Martignoni K.D., Smith K.C. The Synergistic Action of Ultraviolet and X Radiation on Mutants of *Escherichia Coli* K-12. *Photochemistry and Photobiology*. 1973;18;1:1–8. doi: 10.1111/j.1751-1097.1973.tb06385.x. PMID: 4582898.
74. Schneider E., Kiefer J. Interaction of Ionizing Radiation and Ultraviolet-Light in Diploid Yeast Strains of Different Sensitivity. *Photochemistry and Photobiology*. 1976;24;6:573-578. doi: 10.1111/j.1751-1097.1976.tb06875.x. PMID: 798212.
75. Elkind M.M., Sutton H. Ultraviolet Mitigation of X-Ray Lethality in Dividing Yeast Cells. *Science*. 1958;128;3331:1082-1083. doi: 10.1126/science.128.3331.1082-a. PMID: 13592291.
76. Ferents V.P., Prilipko V.A. Lifestyle of the Population Exposed to Radiation as a Factor Shaping Health. *Vestnik Akademii Meditsinskikh Nauk SSSR* = Bulletin of the USSR Academy of Medical Sciences. 1991;11:45-46 (In Russ.).
77. Antonov V.P. Chernobyl: Psychosocial Aspects of Medical Consequences. *Vestnik Akademii Meditsinskikh Nauk SSSR* = Bulletin of the USSR Academy of Medical Sciences. 1991;11:49-50 (In Russ.).
78. Slater J.V., Buckhold B., Tobias C.A. Space-Flight Enhancement of Irradiation Effects in the Flour Beetle, *Tribolium Confusum*. *Radiation Research*. 1969;39;1:68-81 (In Russ.). PMID: 5789049.
79. Mattsson J.L., Yochmowitz M.G. Radiation-Induced Emesis in Monkeys. *Radiation Research*. 1980;82;1:191-199.
80. Farber Yu.V., Tabakova L.A., Shafirkin A.V. Study of the Influence of Long-Term Rotation on Radiation Damage to the Body. *Kosmicheskaya Biologiya i Kosmicheskaya Meditsina* = Space Biology and Space Medicine. 1978;12;4:46-50 (In Russ.).
81. Fodorov V.P., Ushakov I.B. Karyometric Assessment of the Reaction of Neurons of the Rat Cerebral Cortex to the Combined Effect of Ionizing Radiation, Longitudinal Overloads and Vibration. *Kosmicheskaya Biologiya i Aviakosmicheskaya Meditsina* = Space Biology and Aerospace Medicine. 1987;21;3:39-42 (In Russ.).
82. Antipov V.V., Davydov B.I., Ushakov I.V., Fodorov V.P. Effect of Space Flight Factors on the Central Nervous System. *Problemy Kosmicheskoy Biologii* = Problems of Space Biology. 1989;66:1-328 (In Russ.).
83. Ushakov I.B., Abramov M.M., Khundanov L.L., Zuyev V.G. *Radioprotektsiya i Gipoksiya: Mekhanizmy Kombinirovannoy Zashchity* = Radioprotectors and Hypoxia: Mechanisms of Combined Protection. Moscow, Vooruzheniya. Politika. Konversiya Publ., 1996. 152 p. (In Russ.).
84. Ushakov I.B., Fedorov V.P. *Kislород. Radiatsiya. Mozg: Strukturno-Funktsional'nyye Patterny* = Oxygen. Radiation. Brain: Structural and Functional Patterns. Voronezh, Nauchnaya Kniga Publ., 2011. 330 p. (In Russ.).
85. Nag S., DasSarma P., Crowley D.J., Hamawi R., Tepper S., Anton B.P., Guzman D., DasSarma S. Genomic Analysis of Haloarchaea from Diverse Environments, Including Permian Halite, Reveals Diversity of Ultraviolet Radiation Survival and DNA Photolyase Gene Variants. *Microorganisms*. 2023;11;3:607. doi: 10.3390/microorganisms11030607. PMID: 36985181.
86. Cakikaya B., Kavakli I.H., DeMirici H. The Crystal Structure of *Vibrio Cholerae* (6-4) Photolyase Reveals Interactions with Cofactors and a DNA-Binding Region. *The Journal of Biological Chemistry*. 2023;299;1:102794. doi: 10.1016/j.jbc.2022.102794. PMID: 36528063.
87. Petin V.G., Komarov V.P. Photoreactivation of Damage Induced by Ionizing Radiation in Yeast Cells. *Radiation and Environmental Biophysics*. 1985;24;4:281-286. doi: 10.1007/BF01210935. PMID: 3909208.
88. Vechtomova Y.L., Telegina T.A., Kritsky M.S. Evolution of Proteins of the DNA Photolyase/Cryptochrome Family. *Biochemistry (Moscow)*. 2020;85;1:131-153. doi: 10.1134/S0006297920140072. PMID: 32087057.
89. Boros G., Kariko K., Muramatsu H., Miko E., Emri E., Hegedus C., Emri G., Remenyik E. Transfection of Human Keratinocytes with Nucleoside-Modified mRNA Encoding CPD-Photolyase to Repair DNA Damage. *Methods in Molecular Biology*. 2016;1428:219-228. doi: 10.1007/978-1-4939-3625-0_14. PMID: 27236802.
90. Acosta S., Canclini L., Marizcurrena J.J., Castro-Sowinski S., Hernandez P. Photo-Repair Effect of a Bacterial Antarctic CPD-Photolyase on UVC-induced DNA Lesions in Human Keratinocytes. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2022;96:104001. doi: 10.1016/j.etap.2022.104001. PMID: 36273708.
91. Voskanyan K.Sh., Mitsyn G.V., Gayevskiy V.N. Radioprotective Effect of Helium-Neon Laser Radiation on Fibroblast Cells. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina* = Aerospace and Environmental Medicine. 2007;41;3:32-36 (In Russ.).
92. Yi Y., Lu W., Shen L., Wu Y., Zhang Z. The Gut Microbiota as a Booster for Radiotherapy: Novel Insights into Radio-Protection and Radiation Injury. *Experimental Hematology & Oncology*. 2023;12;1:48. doi: 10.1186/s40164-023-00410-5. PMID: 37218007.
93. Gorbunova Ye.S., Mal'tsev V.N., Tyurin Ye.A. Study of Radioprotective Properties of Shigella Antigens. *Radiobiologiya* = Radiobiology. 1981;21;4:591-594 (In Russ.).
94. Sereda A.D., Balyshchev V.M., Grekhova N.V., Budarkov V.A. Efficiency of Animal Vaccination Against Classical Swine Fever and Anthrax Against the Background of Ionizing Radiation. *Veterinariya* = Veterinary Science. 2023;1:28-33 (In Russ.). doi: 10.30896/0042-4846.2023.26.1.28-32.
95. Budarkov V.A., Grekhova N.V., Balyshchev V.M. The Effect of Ionizing Radiation on the Properties of the Rift Valley Fever Vaccine. *Radiatsiya i Risk (Byulleten' Natsional'nogo Radiatsionno-Epidemiologicheskogo Registra)* = Radiation and Risk (Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Registry). 2020;29;2:49-56 (In Russ.). doi: 10.21870/0131-3878-2020-29-2-49-56.
96. Vasin M.V. Classification of Radiation Protection Agents as a Reflection of the Current State and Prospects for the Development of Radiation Pharmacology. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya* = Radiation Biology. Radioecology. 2013;53;5:459-467 (In Russ.). doi: 10.7868/S0869803113050160.
97. Pashkova L.P., Tsyganov A.V., Ponomarenko N.P. Increasing the Antibacterial and Radioprotective Properties of Honey. *Voprosy Normativno-Pravovogo Regulirovaniya v Veterinariii* = Issues of Legal Regulation in Veterinary Medicine. 2016;4:186-189 (In Russ.).
98. Pozdeyev A.V., Lysenko N.P. Increasing the Radiation Resistance of the Mammalian Organism when Using Chlorophyll Preparations in Conditions of Radioactive Contamination of the Environment. *Izvestiya Mezhdunarodnoy Akademii Agrarnogo Obrazovaniya* = Bulletin of the International Academy of Agrarian Education. 2018;42;2:60-62 (In Russ.).
99. Pozdeyev A.V. Experimental Study of the Content of Cortisol in the Blood during Radiation Exposure. *Vestnik Kurskoy Gosudarstvennoy Sel'skokhozyaystvennoy Akademii* = Bulletin of the Kursk State Agricultural Academy. 2013;7;53-54 (In Russ.).
100. Kumar S.S., Shankar B., Sainis K.B. Effect of Chlorophyllin Against Oxidative Stress in Splenic Lymphocytes *in Vitro* and *in Vivo*. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2004;1672;2: 100-111. doi: 10.1016/j.bbagen.2004.03.002. PMID: 15110092.
101. Morales-Ramirez P., Mendiola-Cruz M.T. *In vivo* Radioprotective Effect of Chlorophyllin on Sister Chromatid Exchange Induction in Murine Spermatogonial Cells. *Mutation Research*. 1995;344;1-2:73-78. doi: 10.1016/0165-1218(95)90041-1. PMID: 7565896.
102. Morales-Ramirez P., Garcia-Rodriguez M.C. *In Vivo* Effect of Chlorophyllin on Gamma-Ray-Induced Sister Chromatid Exchange in Murine Bone Marrow Cells. *Mutation Research*. 1994;320;4:329-334. doi: 10.1016/0165-1218(94)90085-x. PMID: 7508558.

103. Singh V.K., Seed T.M. The Efficacy and Safety of Amifostine for the Acute Radiation Syndrome. Expert Opinion on Drug Safety. 2019;18;11:1077-1090. doi: 10.1080/14740338.2019.1666104. PMID: 31526195.
104. Shivappa P., Bernhardt G.V. Natural Radioprotectors on Current and Future Perspectives: A Mini-Review. Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences. 2022;14;2:57-71. doi: 10.4103/jpbs.jpbs_502_21. PMID: 36034486.
105. Lang D.K., Singh H., Arora A., Arora R., Saini B., Arora S., Kaur R. Radioprotectors: Nature's Boon. Mini Reviews in Medicinal Chemistry. 2021;21;20:3074-3096. doi: 10.2174/1389557521666210120112814. PMID: 33494677.
106. Raj S., Manchanda R., Bhandari M., Alam M.S. Review on Natural Bioactive Products as Radioprotective Therapeutics: Present and Past Perspective. Current Pharmaceutical Biotechnology. 2022;23;14:1721-1738. doi: 10.2174/1389201023666220110104645. PMID: 35016594.
107. Zivkovic Radojevic M., Milosavljevic N., Miladinovic T.B., Jankovic S., Folic M. Review of Compounds that Exhibit Radioprotective and/or Mitigatory Effects after Application of Diagnostic or Therapeutic Ionizing Radiation. International Journal of Radiation Biology. 2023;99;4:594-603. doi: 10.1080/09553002.2022.2110308. PMID: 35930681.
108. Liu L., Liang Z., Ma S., Li L., Liu X. Radioprotective Countermeasures for Radiation Injury (Review). Molecular Medicine Reports. 2023;27;3:66. doi: 10.3892/mmr.2023.12953. PMID: 36799170.
109. Rozhdestvenskiy L.M. Problems of Developing Domestic Radiation Protection Agents in a Crisis Period: Search for Current Development Directions. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya.* = Radiation biology. Radioecology. 2020;60;3:279-290 (In Russ.). doi: 10.31857/S086980312003011X.
110. Rozhdestvenskiy L.M. Classification of Radiation Protection Agents in Terms of their Pharmacological Signal and Association with the Stage of Radiation Injury Development. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya.* = Radiation biology. Radioecology. 2017;2:117-135. (In Russ.). doi: 10.7868/S0869803117020126.
111. Semenikhina P.A., Rasova S.A., Sopenko I.V., Ulanova T.V. Modern Possibilities of Radiocytprotection. *Aktual'nyye Nauchnyye Issledovaniya v Sovremennom Mire* = Current Scientific Research in the Modern World. 2021;6-3;74:94-102 (In Russ.).
112. Vasin M.V., Kovtun V.YU., Ushakov I.B., Afanas'yev R.V., Mirzoyan R.S., Gan'shina T.S., Semenova L.A., Koroleva L.V., Galkin A.A. *Sposob Snizheniya Nezhelatel'nykh Pobochnykh Effektov Preparata B-190* = Method for Reducing Undesirable Side Effects of the drug B-190: Russian Federation Patent No. 2575576. C2. IPC: A61K 31/4045 (2006.01), A61K 31/34 (2006.01), A61K 31/04 (2006.01), A61P 9/08 (2006.01), A61P 39/00 (2006.01). Russia. Declared 10.07.2013, reg. 20.02.2016 (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.02.2025. **Принята к публикации:** 25.03.2025.

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: 20.02.2025. **Accepted for publication:** 25.03.2025.