

Фармакопрофілактичні та фармакотерапевтичні підходи до послаблення пошкоджуючої дії іонізуючого опромінення: огляд інформаційних джерел

Pharmacoprophylactic and Pharmacotherapeutic Approaches to Mitigating the Damaging Effects of Ionizing Radiation: Review of Information Sources

Федір Гладких¹
Fedir Hladkykh

¹ Grigoriev Institute for Medical Radiology the National Academy of Medical Sciences of Ukraine
82, Pushkinska Street, Kharkiv, 61024, Ukraine

DOI: 10.22178/pos.41-5

LCC Subject Category:
RM1-950

Received 25.11.2018
Accepted 28.12.2018
Published online 31.12.2018

Corresponding Author:
fedir.hladkykh@gmail.com

© 2018 The Author. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License



Анотація. Метою статті є узагальнення наукових точок зору щодо сучасних підходів до фармакологічної корекції ушкоджень радіаційного генезу. Проведення лікувальних заходів, спрямованих на усунення негативних наслідків впливу іонізуючого опромінення та прискорення відновлювальних процесів в опроміненому організмі потребує обов'язкового застосування протипроменевих засобів. На сьогоднішній день є обґрунтованим поділ всіх протипроменевих препаратів на фармакопрофілактичні та фармакотерапевтичні лікарські засоби. До засобів профілактики радіаційних уражень належать три класи препаратів – радіопротектори, радіомодулятори та радіомодифікатори. Окреме місце посідають препарати ранньої патогенетичної терапії (радіомітігатори) та засоби терапії відтермінованих наслідків дії радіаційного чинника. Зважаючи на доволі широкий спектр медикаментозних засобів з протипроменевими ефектами, що значно ускладнює цілісне сприйняття їх компартименталізації із врахуванням їх практичної значущості за конкретних сценаріїв радіаційного ураження, складено їх сучасну класифікацію.

Ключові слова: іонізуюче опромінення; протипроменеві лікарські засоби; радіопротектори; радіомодулятори; радіомодифікатори; радіомітігатори.

Abstract. The purpose of the article is to synthesize the scientific points of view on modern approaches to pharmacological correction of radiation damage. Conducting medical treatment, aimed at eliminating the negative effects of exposure to ionizing radiation and accelerating the recovery processes in an irradiated organism requires the mandatory use of anti-radiation agents. Today there is a reasonable division of all anti-radiation drugs into pharmacoprophylactic and pharmacotherapeutic. The means of preventing radiation damage include three classes of drugs – radioprotectors, radio modulators and radio modifiers. Special attention is paid to preparations of early pathogenetic therapy (radiomitigators) and the means of therapy of delayed effects of the radiation factor. The modern classification of the rather wide range of medicines with anti-radiation effects, which greatly complicates the holistic perception of their compartmentalization, taking into account their practical significance in specific scenarios of radiation damage, is compiled.

Keywords: ionizing radiation; anti-radiation drugs; radioprotectors; radio modulators; radiomodifiers; radiomitigators.

ВСТУП

Широке впровадження використання ефектів іонізуючого опромінення (ІО) у всіх сферах життєдіяльності людини супроводжується

невпинним зростанням числа контактів з джерелами радіації, зокрема з медичним опроміненням (МО), на долю якого припадає 15–20 % сумарного пулу променевого навантаження [44, 56, 62]. Заслугує уваги й тен-

денція збільшення доз медичного опромінення за рахунок впровадження принципово нових вискоефективних, але одночасно високодозних діагностичних та лікувальних методик. Окреслена радіаційна ситуація визначає стратегію протипроменевого захисту. Проте, обставини, які склались від моменту відкриття радіозахисних властивостей першого радіопротективного засобу цистеїну *H. Patt* у 1949 р. до сьогоднішнього дня, породжують у дослідників певний песимізм [19, 29, 3]. Доволі широко розповсюджена думка про існування межі можливостей модифікації радіаційних наслідків шляхом медикаменто-

зної корекції, яку вже вдалось досягти *Z. Vasq* шляхом застосування цистеаміну ще у 1954 р. Той факт, що досі не вдалось винайти радіозахисний засіб або їх комбінацію, яка дозволила б досягти добре відтворюване значення фактору зменшення дози (ФЗД), яке б дорівнювало «2», тільки сприяє такому песимізму [19, 3].

Фактор зменшення дози відображає відношення середньолетальної дози іонізуючого опромінення в групі із застосуванням радіозахисного засобу до середньолетальної дози опромінення в контрольній групі (рисунок 1):

$$\Phi ЗД = \frac{LD_{50} \text{ з радіопротектором (дослідна група)}}{LD_{50} \text{ без радіопротектору (контрольна група)}}$$

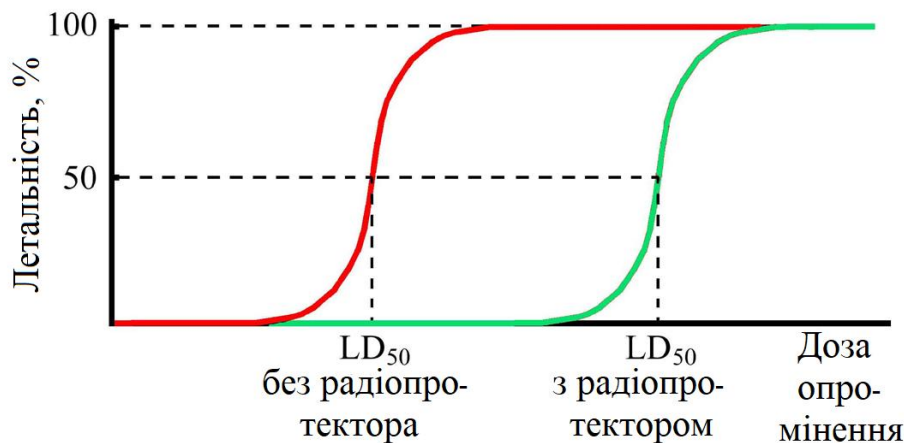


Рисунок 1 – Зсув кривої загибелі тварин в бік більш високих доз опромінення

Залежно від величини фактору зменшення дози протипроменеві засоби поділяють на: низько-ефективні ($\Phi ЗД < 1,2$), помірно-ефективні ($1,2 < \Phi ЗД < 1,5$) та виразно-ефективні ($\Phi ЗД > 1,5$). ФЗД для найбільш ефективних радіопротекторів не перевищує «3»; це означає, що вони здатні зменшувати шкідливу дію випромінювання не більше ніж в 3 рази [35]. Крім того, жоден з відомих радіозахисних лікарських засобів (ЛЗ) неспроможний нівелювати виникнення Ю-індукованих хромосомних аберацій, які накопичуються у вигляді «генетичного вантажу» в популяції [73, 72, 79].

Протипроменеві лікарські засоби відіграють в радіаційному захисті допоміжну роль: їх застосування необхідне при неможливості уникнути понаднормового опромінення. Однак, проведення лікувальних заходів, спрямованих на усунення негативних наслідків впливу

радіації та прискорення відновлювальних процесів в опроміненому організмі потребує обов'язкового їх застосування [24, 6]. Тому, з метою підвищення радіорезистентності організму та результативності захисних заходів від впливу радіаційних факторів доцільно продовжити пошук нових лікарських засобів, здатних нівелювати негативний вплив іонізуючого опромінення [79].

Привертає увагу і той факт, що загальноприйнятої класифікації протипроменевих лікарських засобів досі не існує. З моменту відкриття феномену «хімічного захисту» організму запропоновано цілий ряд класифікацій протипроменевих лікарських засобів (*Z. Vasq*, 1961; П. Саксонов, 1968; В. Владіміров, 1978; В. Легеза, 1998; М. Васін, 1999, 2013; *C. Nair*, 2001; *H. Stone*, 2004; Е. Дьоміна, 2015; Л. Рождественській, 2017 та ін.), які відображають лише певні стадії формування фундамента-

льних уявлень про можливі механізми їх дії та потреби медичної практики в даних лікарських засобах [73, 71, 18, 12, 79, 16, 51, 4, 66, 57, 26, 48, 49].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На сьогоднішній день є клінічно обґрунтованим поділ всіх протипроменевих засобів на фармакопрофілактичні та фармакотерапевтичні лікарські засоби. До лікарських засобів профілактики радіаційних уражень від дії зовнішнього та/або внутрішнього іонізуючого опромінення належать три класи препаратів – радіопротектори (*chemical protection*), радіомодулятори (*biological protection*) та радіомодифікатори [72, 78, 16, 26].

Найчисельнішою групою профілактичних протирадіаційних препаратів є радіопротектори (РП) – це речовини або лікарські засоби, переважно синтетичного походження, введення яких перед опроміненням у середовище з біологічними об'єктами або в цілісний організм, знижує вражаючу дію іонізуючого опромінення в процесі його поглинання шляхом підвищення радіорезистентності або зниження радіочутливості та реалізують протипроменеві ефекти на фізико-хімічному і біохімічному рівнях. Встановлена L. Gray ще у 1953 р. здатність молекулярного кисню посилювати біологічні ефекти іонізуючого опромінення («кисневе посилення»), надихнула дослідників до пошуку радіопротекторів, здатних викликати гіпоксію. Результатом чисельних досліджень став поділ всіх радіопротекторів на індуктори гіпоксії («оксидомодулятори») та лікарські засоби з негіпоксичним механізмом дії [77, 18, 51, 25, 34, 42, 26, 49].

До числа радіопротекторів з гіпоксичним механізмом дії віднесено вазоактивні аміни, модулятори синтезу оксиду азоту (NO) та лікарські засоби, які порушують в організмі транспорт кисню або його утилізацію клітинами. Проте, останній клас препаратів, зокрема речовини, які викликають перетворення гемоглобіну на метгемоглобін або карбоксигемоглобін (амінопропіофенон, нітрит натрію, анілін, чадний газ та ін.), мають вкрай низький терапевтичний індекс та є доволі токсичними, тому на сьогоднішній день втратили свою клінічну значущість [5, 18, 64, 63]. В основі «кисневого посилення» («кисневого ефекту») пошкоджуючої дії іонізуючого

опромінення на організми лежать електроноакцепторні властивості кисню, завдяки яким він приєднується до радикалів дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), які утворюються під впливом прямої та опосередкованої дії радіації. При іонізації атомів на одній з ділянок макромолекули утворюється неспарений електрон, який й захоплюється O₂ на свою орбіту. Таким чином, O₂ приєднується до молекули ДНК у місці розриву хімічного зв'язку, що призводить до зниження ефективності її репарації. Крім того, внаслідок радіаційно-хімічних реакцій утворюються активні форми кисню (АФК): супероксиданіонрадикал (O₂^{-•}), гідропероксидний радикал (HO₂[•]), атомарний і синглетний кисень (O₂[•]), збільшуючи число первинних пошкоджень макромолекул [72, 75, 49]. Доведено, що реалізація «кисневого ефекту» на клітинному рівні залежить від напруги вільного кисню (ΔpO₂) в тканинах організму та стану клітинної антиоксидантної системи (АОС: супероксиддисмутаза (СОД), Fe²⁺ цитохрому С, каталаза, глутатіонпероксидаза (GSH-пероксидаза), церулоплазмін, трансферин та ін.), адже утворення активних форм кисню постійно відбувається в клітині за фізіологічних умов та є результатом неповного одноелектронного (утворення O₂^{-•}), двоелектронного (утворення H₂O₂) або трьохелектронного (утворення HO[•]) відновлення O₂ замість його повного чотирьохелектронного відновлення з утворенням H₂O, але вказані реакції нівелюються функціональноспроможною АОС (рисунком 2) [72, 71, 75, 19, 64, 63, 48].

Вміст кисню в клітинах в свою чергу визначається рівнем васкуляризації і станом мікроциркуляції в тканинах, швидкістю місцевого кровотоку, проникністю клітинних мембран для кисню та його розчинність в субклітинних структурах клітини, а також від інтенсивності споживання кисню клітинами [72, 53, 41, 10].

Більш складним за характером рецепції є механізм радіозахисного ефекту амінів (індоліл-, фенілалкіламіни, катехоламіни, імідазоліни), які діють через систему спеціалізованих рецепторів – серотонінових, адреналових, гістамінових та ін., чим викликають вазоконстрикцію та відповідно циркуляторну гіпоксію [74, 51]. Крім стінок судин зазначені рецептори наявні на мембранах клітин і їх активація супроводжується передачею сигналу на підвищення радіорезистентності безпосередньо клітині [70, 72, 51].

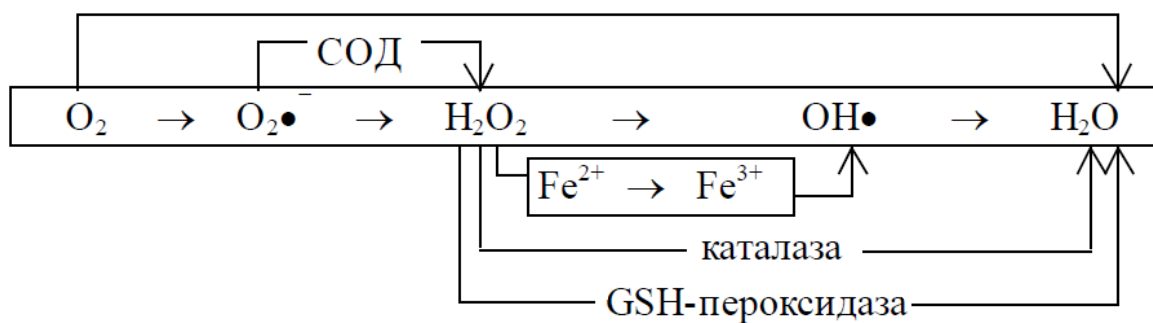


Рисунок 2 – Процес неповного відновлення кисню, за [72]

Біогенні аміни характеризуються короткотривалою дією (20–30 хв.). Основними представниками підгрупи алкіламінів є нейромедіатор **серотонін** (серотоніну адипінат) (рисунок 3) та гіпоксанти **мексамін** (0,05-0,1 per

os за 30–40 хв. перед опроміненням) (рисунок 4). Обидва є похідними триптаміну та виступають попередниками в синтезі мелатоніну [72, 4].

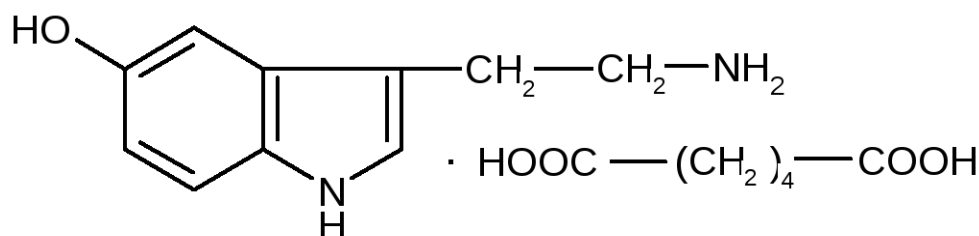


Рисунок 3 – Серотоніну адипінат (5-гідрокситриптаміну адипінат)

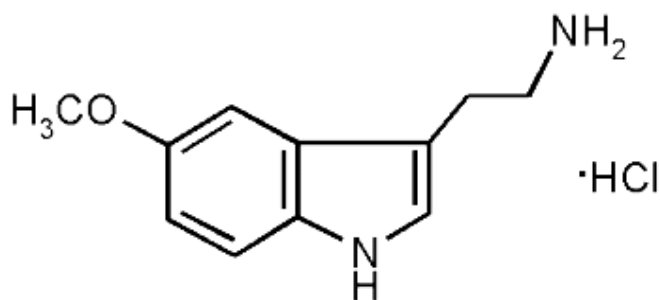


Рисунок 4 – Мексамін (метокситриптаміну гідрохлорид)

З похідних імідазолів застосовуються адренормітики **індралін** (препарат Б-190; 0,45 per os за 10-15 хв. перед опроміненням, тривалість дії – до 60 хв.) (рисунок 5) та **нафтизин** (0,1% – 1,0 мл внутрішньом'язово за 3–5 хв. перед опроміненням) (рисунок 6). Крім того в якості радіопротекторів з гіпоксичним механізмом дії можуть застосовуватись адренормітики мезатон та клонідин [74].

Останнім класом РП-індукторів гіпоксії є інгібітори NO-синтаз (NOS). Індукована ІО гіперпродукція АФК формує розвиток оксидатив-

ного стресу, одним із різновидів якого є нітрозативний стрес. Його розвиток обумовлений дисбалансом системи NO. Як відомо NO утворюється із L-аргініну за участі ферменту NOS, причому, якщо в «клітинах-мішенях» існує дефіцит її субстрату – L-аргініну, відбувається паралельне утворення супероксид та гідроксил-радикалів. При взаємодії супероксид-радикалу та NO утворюється більш агресивна молекула – пероксинітрит (ONOO⁻), яка викликає пошкодження біомолекул.

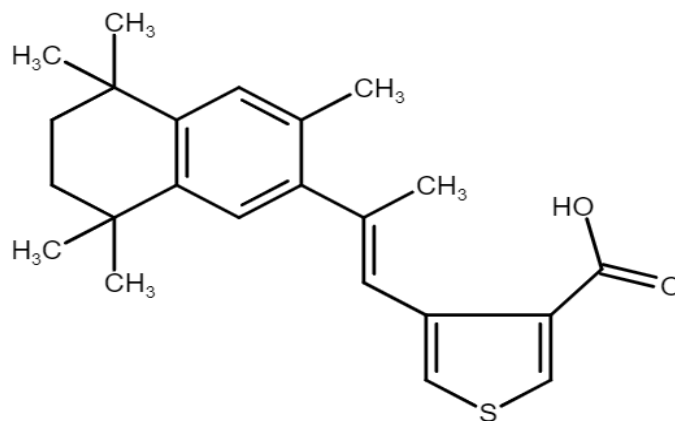


Рисунок 5 – Індралін (препарат Б-190)

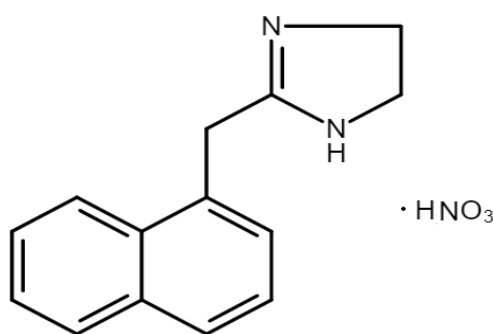


Рисунок 6 – Нафазолін (нафтизин) (4,5-дигідро-2-(1-нафталінілметил)-1H-імідазол нітрат)

За своєю природою і властивостями NOS неоднорідна і можна виділити її 3 окремі підтипи. Зокрема, нейрональна (nNOS, NOS₁), яка знаходиться переважно в структурах центральної і периферичної нервової системи, експресується постійно в нормі, а також бере участь у формуванні рефлекторних вазомоторних реакцій, які регулюють взаємозв'язок між функцією серця та тонусом артеріальних судин великого кола кровообігу. Ендотеліальна (eNOS, NOS₃) була вперше ідентифікована в клітинах ендотелію кровеносних судин. Вона бере участь в утворенні ендотелій-релаксуючого фактору та безпосередньо впливає на тонус артеріол. Індуцибельна (iNOS, NOS₂) експресується в клітинах ендотелію і макрофагах тільки при патологічних процесах, насамперед при запаленні та бере участь у синтезі прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлини, інтерлейкіну та ін. [35, 27].

Участь NO в регуляції судинного тонусу і периферичної гемодинаміки, дозволяє розглядати модифікацію ендогенного синтезу NO фармакологічними засобами як один з підхо-

дів для зміни радіочутливості біологічних тканин. Підвищення тонусу судин за умов пригнічення синтезу NO створює передумови для розвитку циркуляторної гіпоксії, що є фактором стійкості до променевого впливу [35, 13, 27]. Потенційною NOS-інгібуючою активністю володіють сполуки, які унеможливають зворотній захват субстрату (L-аргініну) в клітину, інактиватори кофакторів NOS, інгібітори експресії NOS, інактиватори NO, який утворився та сполуки, які унеможливають зв'язування L-аргініну з ферментами [35].

На сьогоднішній день ведеться активний пошук РП-інгібіторів NOS, що слугувало виявленню виразних радіопротекторних властивостей у **діфетуру** (диетилфосфат S-етилізотіуронію) (рисунок 7), S-алкілпохідних ізотіосечовини, N-арил-S-алкілпохідних, N-арілтіосечовини, біс-ізотіосечовини, N-ацил-S-алкіл-заміщені похідні ізотіосечовини (сполука T1023) та ін. [35, 51]. Проте, варто відзначити, що питання індикації ефективності інгібіторів NO-синтаз досі залишається відкритим [51].

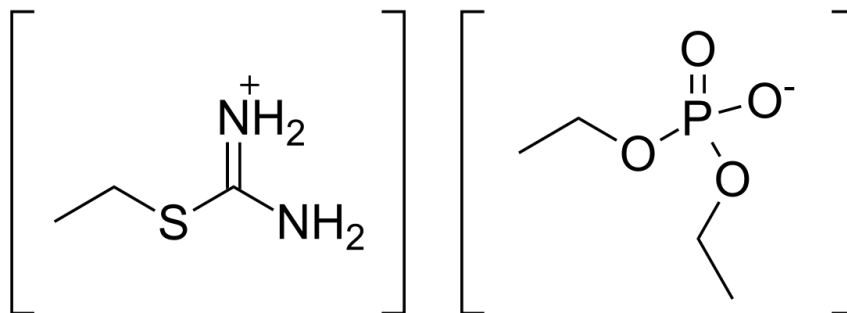


Рисунок 7 – Діфетур (диетилфосфат S-етилізотіуронію)

В той же час привертає увагу й той факт, що донори NO (молсидомін (сіднофарм) (рисунок 8), нітропрурид натрію (рисунок 9) та інші, прийнятні до застосування в постпроме-

невому періоді, оскільки здатні потенціювати радіозахисні ефекти протипроменевих лікарських засобів інших груп, зокрема за рахунок покращення їх біодистрибуції [14, 35, 16].

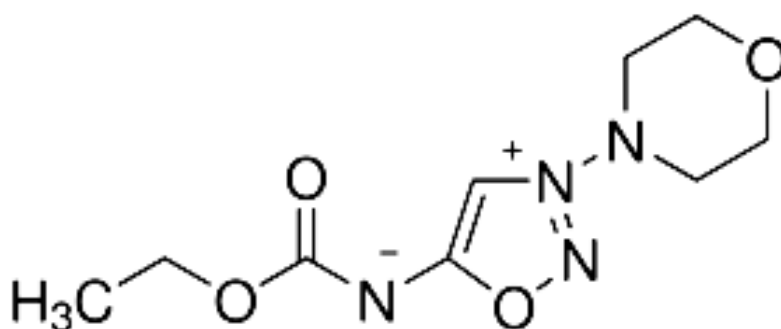


Рисунок 8 – Молсидомін (етиловий ефір N-карбокси-3-морфоліно-сідноніміну)

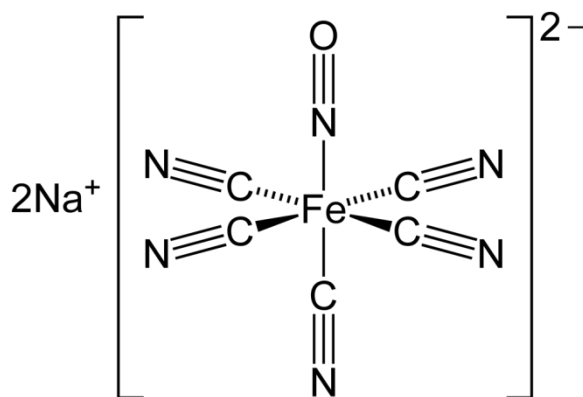


Рисунок 9 – Нітропрурид натрію

До радіопротекторів з негіпоксичним механізмом дії належать сірковмісні сполуки, антиоксиданти, імуномодулятори, стероїди, полісахариди, несірковмісні амінокислоти, деякі антибіотики, спирти та вітаміни [71, 76, 78, 19, 51, 25, 57].

Сірковмісні (тіолові, сульфгідрильні, меркаптанові) радіопротектори є найпершою групою протирадіаційних препаратів (ФЗД=1,1-

2,7), адже їх радіозахисні властивості відомі майже 80 років [3, 41]. В основі їх радіозахисних властивостей лежать: (1) перехоплення вільних радикалів, (2) міграція енергії або заряду з макромолекул на SH-з'єднаннях шляхом переходу протону від SH-сполук до радикалу макромолекул з подальшою хімічною репарацією її до вихідного стану та (3) утворенням сумісних дисульфідів (R₁SSR₂) [72, 67, 68].

Провідним механізмом дії всіх сірковмісних радіопротекторів є елімінація АФК, які утворюються під дією іонізуючого опромінення [20]. Сірковмісні сполуки (R-SH) здатні реагувати з кисневими радикалами або радикалами біомолекул (X•) в якості донорів атому водню: $2R-SH + O_2 \rightarrow R_1SSR_2 + 2H_2O$ або $2R-SH + 2X\bullet \rightarrow R_1SSR_2 + 2XH$ [72, 19]. Припускається, що регенерація білків досягається за рахунок обміну тіолових дисульфідів (R_1SSR_2) з глутатіоном, що каталізується тіолтрансферазою з послідуною участю глутатіонової окисно-відновної системи (глутатіонредуктаза та НАДН) [20, 64]. Для подальшої реалізації радіозахисної дії глутатіону актуальною є гіпотеза донації водню радикалу ДНК в конкуренції з киснем [51]. Пероксиди ДНК при взаємодії з донорами водню здатні перетворюватися на нестійкі гідроксиперокси, які розпадаються на вільні радикали ($HO\bullet$ та $R=O$) [72, 25].

Крім того важливим молекулярним механізмом активності тіолів є посилення зв'язку ядерного фактора каппа-Б (NFkB), протеїну-1γ (MIP-1γ) та онкосупресору p53 з молекулою ДНК, що викликає активацію деяких генів, зокрема, Mn-SOD та ін. Крім того, SH-сполуки здатні блокувати топоізомеразу II, а також при активації p53 через інгібітор циклінзалежних кіназ p21WAF-1 затримувати проходження клітин за клітинним циклом у фазі G₁ та поліпшувати умови для репарації ДНК [67].

До числа найбільш важливих з точки зору практичного використання SH-РП відносяться сірковмісні амінокислоти (цистеїни (рисунок 10) та метіонін (рисунок 11), похідні амінокислот (цистеамін та його дисульфід цистамін, таурин, ацетилцистеїн тощо) та інші SH-сполуки: **гамафос** (сполука WR-2721, в США – аміфостин) (рисунок 12), ізотіуронілу гідробромід та ін.

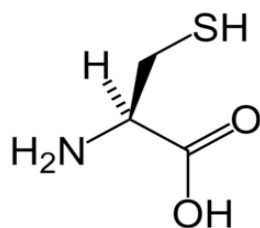


Рисунок 10 – Цистеїн (*α*-аміно-β-тіопропіонова кислота; 2-аміно-3-меркаптопропанова кислота)

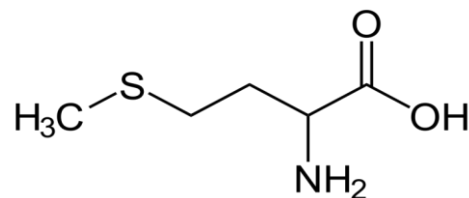


Рисунок 11 – Метіонін
(2-аміно-4-метилтіобутанова кислота)

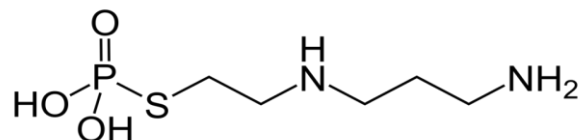


Рисунок 12 – Гамофос (WR 2721; аміфостин)

Найуживанішим сірковмісним радіопротектором є **цистаміну гідрохлорид** (0,2-0,8 per os за 10–30 хв. перед опроміненням, тривалість дії – до 5 год.) (рисунок 13) та комплексуючий антидот з радіопротекторною дією унітіол (димеркаптрол; 5,0 % – з розрахунку 0,005 / 1 кг м. т., внутрішньом'язово / підшкірно за 10-30 хв. перед опроміненням), який застосовується переважно при отруєннях «тіоловими отрутами» [72, 3, 41].

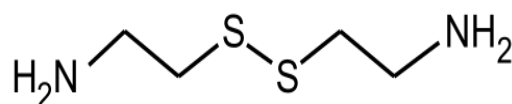


Рисунок 13 – Цистаміну гідрохлорид
(дигідрохлорид біс-(β-аміноетил)-дисульфїду)

Найгетерогеннішою групою радіопротекторів з негіпоксичним механізмом дії виступають антиоксиданти (ФЗД=1,1–1,3). До РП-антиоксидантів належать [80, 39]:

- ендогенні ферменти: СОД, каталаза, глутатіон-пероксидаза, трансферин, церулоплазмін, **меланін** та інші;
- синтетичні антиоксиданти: дибунол (іонол) (рисунок 14), мексидол (етилметилгідроксипіридину сукцинат) (рисунок 15) та інші;
- нітроксидввивільнюючі сполуки: **темпол** (рисунок 16), ізосорбїду мононітрат (рисунок 17), JP4-039 та інші;
- поліфенольні сполуки рослинного походження: кверцетин (рисунок 18) та інші;

– фітоадаптогени: *Gingko biloba*, *Centella asiatica*, *Hippophae rhamnoides*, *Ocimum sanctum*, *Panax ginseng*, *Podophyllum hexandrum*, *Amaranthus paniculatus*, *Emblica officinalis*, *Phyllanthus amarus*, *Piper longum*, *Tinospora cordifolia*, *Mentha arvensis*, *Mentha piperita*, *Syzygium cumini*, *Zingiber officinale*, *Ageratum conyzoides*, *Aegle marmelos*, *Aphanamixis polystachya* та інші;

– деякі мікроелементи (селен, цинк та інші).

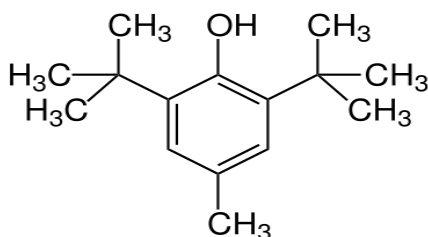


Рисунок 14 – Дибунол
(2,6-дитретбутил-4-метилфенол)

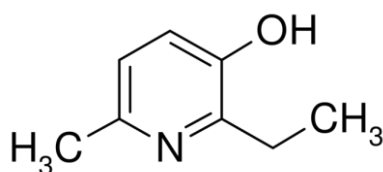


Рисунок 15 – Мексидол
(етилметилгідроксипіридину сукцинат)

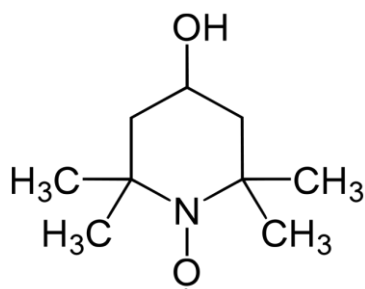


Рисунок 16 – Темпол (4-гідрокси-ТЕМПО; 4-гідрокси-2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-оксил)

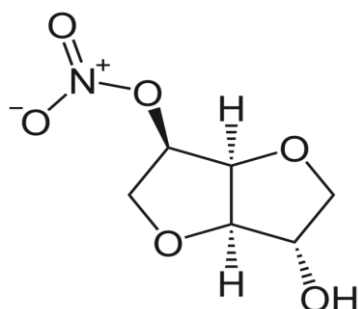


Рисунок 17 – Ізосорбиду мононітрат
(1,4:3,6-диангідро-D-глюциту 5-нітрат)

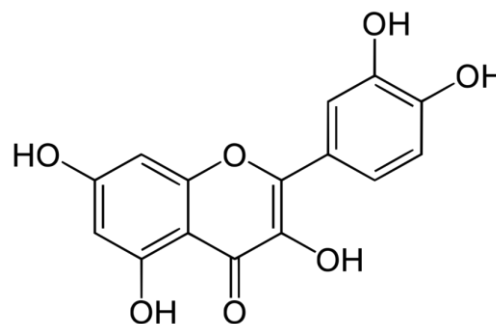


Рисунок 18 – Кверцетин
(3,3',4',5,7 – пентагідроксифлавонон)

Радіозахисний ефект всіх антиоксидантів обумовлений їх здатністю пригнічувати процеси вільнорадикального окислення та підвищувати активність антиоксидантних систем організму [60, 18, 11, 16, 47, 6, 65]. Найбільшу увагу в якості РП-антиоксиданту звернуто до препаратів СОД (рекомбінантна СОД, CuZn-СОД), які продемонстрували свою ефективність як при введенні перед, так і одразу після опромінення [18, 11]. Крім того привертають увагу дані літератури про здатність деяких поліфенольних сполук рослинного походження (*Vitis vinifera*, *Withaferin somnifera*, *axus batavica*, *Azardirecta indica*, *Tinospora cordifolia*) окрім радіопротективної активності за антиоксидантним механізмом, ще й проявляти цитотоксичну дію на ракові клітини та виступати радіосенсибілізаторами за променевого лікування [1, 30, 43].

Окрему увагу привертають радіопротекторні ефекти низькомолекулярних фенольних сполук **мелатонінів**, як антиоксидантів з полівекторними властивостями. Відомо, що іонізуюче опромінення, освітлення, радіовипромінювання та електромагнітні поля пригнічують продукцію ендогенного мелатоніну. Мелатонін (рисунок 19) є нейромедіатором (у гіпокампі), гормоном (блокує синтез і секрецію гіпофізом гонадотропінів), імуномодулятором (активізує імунну систему, знижує секрецію мелатоніну, викликає інволюцію тимусу), антиканцерогеном (гальмує проліферацію клітин), антиоксидантом, має рецептори на всіх клітинах (мембранні та ядерні), що в цілому гальмує старіння і підвищує адаптацію організму. Як антиоксидант мелатонін є ендогенним, виділяється переважно вночі, амфільний (водо- та жиророзчинний), активніший за токоферол та глутатіон [35, 2, 80, 39].

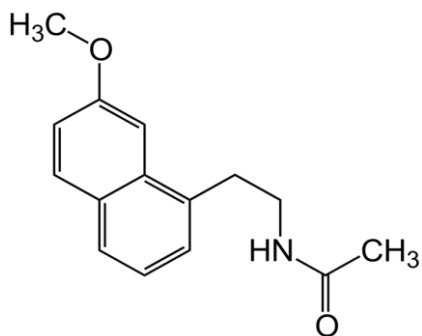


Рисунок 19 – Мелатонін
(*N*-(2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)етил)ацетамід;
N-ацетил-5-метокситриптамін)

Важливу роль в радіопротекції негіпоксичного механізму на сьогоднішній день відводять імуномодуляторам (ФЗД=1,1–1,4) [18]. На сьогоднішній день в якості РП-імуномодуляторів в радіаційній терапії вивчаються цитокіни та їх індуктори (інтерлейкін (ІЛ)-1, ІЛ-2, ІЛ-3, ІЛ-6, ІЛ-7, ІЛ-11, ІЛ-12, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ), фактор стромальних клітин (SCF), фактор росту кератиноцитів та ін.), а також похідні пурину чи піримідину (ксантозин, кофеїн, метилурацил, пентоксил, теофілін та ін.) [19, 40, 45, 7, 9, 15, 49, 54].

Значна роль цитокінів в радіопротекції зумовлена перш за все їх здатністю до спрямованого впливу на систему гемопоезу, що сприяє відновленню скоординованої та врегульованої роботи клітин гемопоетичної системи, яка у відповідності до закону Бергоньє-Трибондо (клітини мітотичної (М) фази і кінця G2 фази клітинного циклу, як правило, найбільш чутливі до радіації в порівнянні з клітинами в ранні S і G1/G0 фази) виступає «органом-мішенню» за дії іонізуючого опромінення [71, 40, 55, 54].

Радіозахисні властивості притаманні також простагландинам (ПГ; Pg) і їх синтетичним аналогам та нестероїдним протизапальним засобам (НПЗЗ), проте вони володіють абсолютно різними механізмами їх реалізації. Так відомо, що НПЗЗ (целекоксиб (рисунок 20), ацетилсаліцилова кислота та ін.) викликають перехід клітин до стану спокою (G0/G1 фази клітинного циклу), чим підвищують радіорезистентність тканин. Варто відзначити й цінні протиракові властивості НПЗЗ: антипроліферативна дія, здатність пригнічувати неоангіогенез та активація керамідного шляху апоптозу, обумовлена збільшенням концентрації

арахідонової кислоти. Проте системне застосування НПЗЗ значно обмежене їх побічними ефектами, зокрема ульцерогенною дією [21, 20, 18, 58, 59, 8, 31, 23].

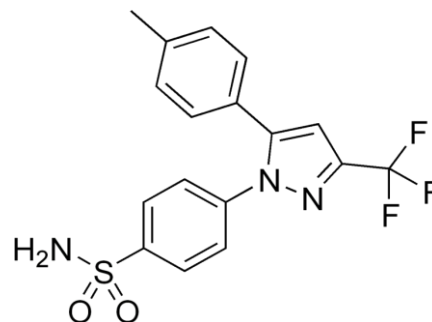


Рисунок 20 – Целекоксиб (4-[5-(4-метилфеніл)-3-(тріфторметил)-піразол-1-іл]бензолсульфонамід)

ПГ (мізопростол (рисунок 21), алпростадил та інші) не впливають на клітинний цикл жодним чином, проте вони здатні регулювати клітинний ріст та процеси диференціації шляхом інгібування прозапальних цитокінів, демонструючи при цьому свої не медіаторні, а імуномодулюючі властивості [31, 46]. ПГ проявляють радіозахисні властивості при введенні перед опроміненням (ФЗД<1,3), але їх використання значно обмежене численними побічними ефектами [18, 31, 46].

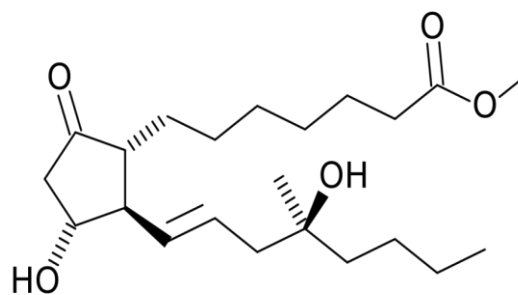


Рисунок 21 – Мізопростол
(синтетичний аналог простагландину E1;
метиловий ефір (11альфа,13E)-(+/-)-11,16-дигідрокси-16-метил-9-оксипрост-13-ен-1-ової кислоти)

До радіопротекторів з негіпоксичним механізмом дії також відносять стероїди та їх синтетичні аналоги з естрогеноподібною активністю (β -естрадіол, діетилстільбестрол (РТД-77), 5-андростендіол та ін.), полісахариди

(продігіозан, сальмозан, маннан, пірогенал, солі хітозану (РС-10, РС-11), хондроїтинсульфат, гепарин та ін.), несірковмісні амінокислоти (глутамінова, аспаргінова та ін.), похідні нуклеотидів і нуклеозидів (натрію нуклеїнат, фосфаден, рибоксин, інозин, гуанозин, аденозин та ін.), антибіотики фтохінолони та тетрацикліни, спирти (батіловий, етиловий та ін.) та вітаміни (аскорбінова кислота, піридоксину гідрохлорид, токоферолу ацетат, нікотинамід та інші) [72, 19, 28].

Також варто зазначити, що на сьогоднішній день ведеться активний багатовекторний пошук потенційних радіопротекторів (нанолмази, гідратований фулерен, 2-меркаптобензотазол та інші) [37, 36, 32].

Другою групою лікарських засобів профілактики радіаційних уражень є **радіомодулятори** – хімічні сполуки або лікарські засоби, які ініціюють підвищення неспецифічної резистентності організму до несприятливих факторів середовища, в тому числі впливу низькоінтенсивного іонізуючого опромінення, шляхом модуляції біологічних процесів через ряд адаптивних зрушень, в тому числі підвищення антиоксидантного захисту організму. До числа радіомодуляторів належать імуномодулятори, стероїди, амінокислоти і їх похідні, антиоксиданти та вітаміни [71, 11, 24].

Третьою групою профілактичних протипроменевих лікарських засобів є **радіомодифікатори** – хімічні сполуки або лікарські засоби, які забезпечують тривалу підтримку підвищеної радіорезистентності. До них належать адаптогени рослинного (поліфенольні сполуки) та тваринного походження (прополіс, зоотоксини, екстракти та гідролізати молюсків, мідій та ін.), ноотропи (ноотропіл, пірацетам та ін.), актопротектори (похідні бурштинової кислоти та ін.), антиоксиданти та вітаміни [60, 72, 53, 57, 15, 49].

Крім лікарських засобів для профілактики радіаційних уражень від дії іонізуючого опромінення окреме місце посідають препарати ранньої патогенетичної терапії (радіомітигатори) та засоби терапії відтермінованих наслідків дії радіаційного чинника.

Радіомітигатори – протипроменеві препарати тривалої дії, які реалізують свій ефект на системному рівні шляхом прискорення пострадіаційного відновлення радіочутливих тканин через ряд патернів імунної системи,

що застосовуються, в тому числі, в ранні терміни після опромінення до розвитку клінічних проявів гострої променевої хвороби (ГПХ) як лікарські засоби невідкладної терапії радіаційних уражень [72, 17, 48].

Радіомітигатори поділяють на три групи, відповідності до сталих патогенетичних синдромів гострої променевої хвороби:

1. Радіомітигатори терапії **кістковомозкового синдрому** гострої променевої хвороби: сірковмісні сполуки, біогенні вазоактивні аміни та їх синтетичні аналоги, антиоксиданти, стероїди та їх синтетичні аналоги з естрогеноподібною активністю та імуномодулятори.

2. Радіомітигатори терапії **шлунково-кишкового синдрому** гострої променевої хвороби: стероїди (соматостатин, SOM230 та ін.) і їх синтетичні аналоги з глюкокортикоїдною активністю (беклометазон) та імуномодулятори (фактори росту фібробластів та цитокіни (ІЛ-11, ІЛ-12).

3. Радіомітигатори терапії **топічних уражень**: моліксан, поліфермін, телбермін, антицерамідні антитіла, трансформуючий фактор росту TGF та інші.

Крім того до лікарських засобів ранньої патогенетичної терапії відносять засоби профілактики і купування первинних реакцій (метоклопрамід, диметкарб, латран та інші) [5, 72, 76, 17].

Останньою групою протипроменевих препаратів є лікарські засоби терапії відтермінованих наслідків радіаційних уражень від дії іонізуючого опромінення та інкорпорації радіонуклідів. Окрему підгрупу серед вказаних засобів утворюють [69, 71, 21, 20, 17, 19, 18, 16, 61, 8, 29, 38, 52, 26, 23, 33]:

1. Радіодекорпоранти та адсорбенти, застосування яких спрямоване на здійснення детоксикаційних заходів), а подальша класифікація цієї групи протипроменевих лікарських засобів ґрунтується на патогенетичних механізмах розвитку віддалених наслідків дії іонізуючого опромінення.

2. Лікарські засоби терапії процесів (пневмоніт, коліт, енцефалопатія, індуративний набряк підшкірної клітковини), обумовлених **радіаційно-індукованим запаленням** (НПЗЗ, інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктази (ловастатин, симвастатин та ін.) та інгібітори

ангіотензин-перетворюючих ферментів (ена-лаприл, каптоприл та інші)

3. Лікарські засоби терапії процесів (дермофіброз, пневмо- та нефросклероз, променева катаракта, пізні виразки шкіри, некротичні процеси в кістковій тканині, матці та ін., цукровий діабет), обумовлених радіаційно-індукованим фіброзом та **виразково-некротичними наслідками**.

4. Лікарські засоби терапії процесів, обумовлених радіаційно-індукованим мутагенезом.

ВИСНОВКИ

Зважаючи на доволі широкий спектр лікарських засобів та біологічно активних сполук з протипроменевими ефектами, що значно ускладнює цілісне сприйняття їх компартменталізації із врахуванням їх практичної значущості за конкретних сценаріїв радіаційного ураження (варіанту контакту з іонізуючим опроміненням, типу випромінювання, потужності і розподілу поглинутої дози, рівномірному або нерівномірному, тотальному або локальному, гострому або пролонгованому опроміненні), є доцільним наведення їх сучасної вітчизняної класифікації:

КЛАСИФІКАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК З ПРОТИПРОМЕНЕВОЮ ДІЄЮ

1. Лікарські засоби профілактики радіаційних уражень від дії зовнішнього та/або внутрішнього іонізуючого опромінення

1.1. РАДІОПРОТЕКТОРИ

1.1.1. Лікарські засоби з гіпоксичним механізмом дії (індуктори гіпоксії)

1.1.1.1. Природні біогенні вазоактивні аміни (*гістамін, ацетилхолін, адреналін, серотонін, триптамін та ін.*)

1.1.1.2. Синтетичні аналоги біогенних амінів

1.1.1.2.1. Індоліл- та фенілалкіламіни (*мексамін, серотоніну адипінат та ін.*)

1.1.1.2.2. Імідазоли та адреноміметики (*мезатон, нафтизин, клонідин, індралін та ін.*)

1.1.1.3. Інгібітори нітроксидсинтаз (*молсидомін, аміногуанідин та ін.*)

1.1.1.4. Лікарські засоби, які порушують в організмі транспорт кисню (*метгемоглобін-, карбоксигемоглобінутворювачі*) або його утилізацію клітинами (*ціаніди, ціаногенні глікозиди, нітрит натрію, амінофеноли, анілін та ін.*)

1.1.2. Лікарські засоби з негіпоксичним механізмом дії

1.1.2.1. Сірковмісні сполуки

1.1.2.1.1. Сірковмісні амінокислоти (*цистеїн та метіонін*)

1.1.2.1.2. Похідні сірковмісних амінокислот (*цистаміну гідрохлорид, таурин, ацетилцистеїн та ін.*)

1.1.2.1.3. Сірковмісні сполуки інших груп (*β-меркаптоетиламід, унітіол, β-еміноетил, ізотіуроніл гідробромід, цистофос, гамафос (аміфостин, γ-амінопропіламіноетилтіофосфат), похідні тіазолідону та ін.*)

1.1.2.2. Антиоксиданти

1.1.2.2.1. Ендогенні ферменти (*супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіон-пероксидаза, трансферин, глутатіон-пероксидаза, церулоплазмін, меланін та ін.*)

1.1.2.2.2. Синтетичні антиоксиданти (*дибунол, мексидол та ін.*)

1.1.2.2.3. Нітроксидвивільнюючі сполуки (*темпол, ізосорбін мононітрат, JP4-039 та ін.*)

- 1.1.2.2.4. Поліфенольні сполуки рослинного походження (*кверцетин та ін.*) та фітоадаптогени (*екстракт елеутерококу, женьшеню, лимоннику китайського та ін.*)
 - 1.1.2.2.5. Мікроелементи (*селен, цинк та ін.*)
 - 1.1.2.3. Імуномодулятори
 - 1.1.2.3.1. Ендогенні імуномодулятори
 - 1.1.2.3.1.1. Цитокіни та ростові фактори (*ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-3, ІЛ-6, ІЛ-7, ІЛ-11, ІЛ-12, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ), фактор стромальних клітин (SCF), фактор росту кератиноцитів та ін.*)
 - 1.1.2.3.1.2. Імунорегуляторні пептиди органічного походження (*тималін, тимоптин, тактивін, спленін, лієнін, гемалін, мієлопід, гепарин та ін.*)
 - 1.1.2.3.1.3. Білки гострої фази (*церулоплазмін, α1-кислий глікопротеїд та ін.*)
 - 1.1.2.3.2. Екзогенні природні імуномодулятори
 - 1.1.2.3.2.1. Корпускулярні мікробні препарати (*черевнотифозна вакцина з секстанатоксином, протейна вакцина, тетравакцина та інші вакцини*)
 - 1.1.2.3.2.2. Агоністи Toll-подібних рецепторів (*СВЛВ502 та ін.*)
 - 1.1.2.3.2.3. Екстракти, фракції та продукти життєдіяльності мікроорганізмів (*біостим, статолон, рибомунал, леван, зимозан та ін.*)
 - 1.1.2.3.3. Синтетичні імуномодулятори
 - 1.1.2.3.3.1. Похідні імідазолу (*левамізол, дібазол та ін.*)
 - 1.1.2.3.3.2. Похідні пурину чи піримідину (*ксантозин, кофеїн, метилурацил, пентоксил, теофілін та ін.*)
 - 1.1.2.3.3.3. Інгібітори синтезу простагландинів (*інтерлок, реаферон, інтрон, нестероїдні протизапальні засоби*)
 - 1.1.2.4. Простагландини та їх синтетичні аналоги (*ПГ E2, ПГ I2, мізопростол та ін.*)
 - 1.1.2.5. Стероїди та їх синтетичні аналоги з естрогеноподібною активністю (*β-естрадіол, діетилстільбестрол (РТД-77), 5-андростендіол та ін.*)
 - 1.1.2.6. Полісахариди
 - 1.1.2.6.1. Ліпополісахариди (*продігіозан, сальмозан, маннан, пірогенал та ін.*)
 - 1.1.2.6.2. Глюкани (*солі хітозану (РС-10, РС-11), транслам та ін.*)
 - 1.1.2.6.3. Глікани (*хондроїтинсульфат, гепарин та ін.*)
 - 1.1.2.7. Несірковмісні амінокислоти (*глутамінова, аспаргінова та ін.*) та похідні нуклеотидів і нуклеозидів (*натрію нуклеїнат, фосфаден, рибоксин, інозин, гуанозин, аденозин та ін.*)
 - 1.1.2.8. Антибіотики фтохінолони та тетрацикліни
 - 1.1.2.9. Спирти (*батыловий, етиловий та ін.*)
 - 1.1.2.10. Вітаміни (*аскорбінова кислота, піридоксину гідрохлорид, токоферолу ацетат, нікотинамід та ін.*)
- 1.2. РАДІОМОДУЛЯТОРИ (ініціація підвищення неспецифічної радіорезистентності)
 - 1.2.1. Імуномодулятори
 - 1.2.2. Стероїди та їх синтетичні аналоги з естрогеноподібною активністю
 - 1.2.3. Амінокислоти та їх похідні
 - 1.2.4. Антиоксиданти
 - 1.2.5. Вітаміни

1.3. РАДІОМОДИФІКАТОРИ (тривала підтримка підвищеної радіорезистентності)

- 1.3.1. Адаптогени рослинного (поліфенольні сполуки) та тваринного походження (*прополіс, зоотоксини, екстракти та гідролізати молюсків, мідій та ін.*)
- 1.3.2. Ноотропи (*ноотропіл, пірацетам та ін.*)
- 1.3.3. Актопротектори (*похідні бурштинової кислоти та ін.*)
- 1.3.4. Антиоксиданти
- 1.3.5. Вітаміни

2. Лікарські засоби ранньої патогенетичної терапії радіаційних уражень від дії зовнішнього та/або внутрішнього іонізуючого опромінення

- 2.1. Радіомітігатори терапії кістковомозкового синдрому гострої променевої хвороби
 - 2.1.1. Сірковмісні сполуки
 - 2.1.2. Біогенні вазоактивні аміни та їх синтетичні аналоги
 - 2.1.3. Антиоксиданти
 - 2.1.4. Стероїди та їх синтетичні аналоги з естрогеноподібною активністю
 - 2.1.5. Імуномодулятори
- 2.2. Радіомітігатори терапії шлунково-кишкового синдрому гострої променевої хвороби (стероїди (*соматостатин, SOM230 та ін.*) та їх синтетичні аналоги з глюкокортикоїдною активністю (*беклометазон*) та імуномодулятори (*фактори росту фібробластів та цитокіни (ІЛ-11, ІЛ-12)*)
- 2.3. Радіомітігатори терапії топічних уражень (*моліксан, поліфермін, телбермін, антицерамідні антитіла, трансформуючий фактор росту TGF та ін.*)
- 2.4. Засоби профілактики і купування первинних реакцій (*метоклопрамід, диметкарб, латран та ін.*)

3. Лікарські засоби терапії віддалених (відтермінованих) наслідків радіаційних уражень від дії іонізуючого опромінення (інкорпорації радіонуклідів)

- 3.1. Радіодекорпоранти та адсорбенти (рання детоксикація)
- 3.2. Лікарські засоби терапії процесів, обумовлених радіаційно-індукованим запаленням
 - 3.2.1. Нестероїдні протизапальні засоби (*аспірин, целекоксиб та ін.*)
 - 3.2.2. Інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктази (*ловастатин, симвастатин та ін.*)
 - 3.2.3. Інгібітори ангіотензин-перетворюючих ферментів (*еналаприл, каптоприл та ін.*)
- 3.3. Лікарські засоби терапії процесів, обумовлених радіаційно-індукованим фіброзом та виразково-некротичними наслідками
- 3.4. Лікарські засоби терапії процесів, обумовлених радіаційно-індукованим мутагенезом.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

1. Ahire, V., Mishra, K., & Kulkarni, G. (2016). Ellagic Acid: A potent Radio-sensitizer in Cancer Radiotherapy. *Cancer Research Frontiers*, 2(2), 141–155. doi: [10.17980/2016.141](https://doi.org/10.17980/2016.141)
2. Amini, P., Mirtavoos-mahyari, H., Motevaseli, E., Shabeeb, D., Musa, A. E., Cheki, M., ... Najafi, M. (2018). Mechanisms for radioprotection by melatonin; can it be used as a radiation countermeasure? *Current Molecular Pharmacology*, 11. doi: [10.2174/1874467211666180802164449](https://doi.org/10.2174/1874467211666180802164449)
3. Bacq, Z. M. (1954). The Amines and Particularly Cysteamine as Protectors against Roentgen Rays. *Acta Radiologica*, 41(1), 47–55. doi: [10.1177/028418515404100106](https://doi.org/10.1177/028418515404100106)
4. Bashtan, V. P., Pochernjaeva, V. F., Zhukova, T. A., Vas'ko, L. N., & Lymar', L. A. (2016). *Sredstva zashhity organizma ot dejstvija ionizirujushhego obluchenija* [Means to protect the body from the action of ionizing radiation]. Poltava: Ukrainskaja medicinskaja stomatologicheskaja akademija (in Russian)
[Баштан, В. П., Почерняева, В. Ф., Жукова, Т. А., Васько, Л. Н., & Лымарь, Л. А. (2016). *Средства защиты организма от действия ионизирующего облучения*. Полтава: Украинская медицинская стоматологическая академия].
5. Belonogov, I. A., & Samohin, D. A. (2014). *Toksikologija i medicinskaja zashhita* [Toxicology and medical protection]. Minsk: Vysshjejschaja shkola (in Russian)
[Белогогов, И. А., & Самохин, Д. А. (2014). *Токсикология и медицинская защита*. Минск: Высшэйшая школа].
6. Bojarincev, V. V., Grebenjuk, A. N., Legeza, V. I., & Timoshevskij, A. A. (2017). *Sovremennye podhody k organizacii i provedeniju meroprijatij jekstrennoj medicinskoj pomoshhi pri massovyh radiacionnyh porazhenijah* [Modern approaches to the organization and management of urgent medical aid at the site of acute mass intoxication]. *Kremlin Medicine Journal*, 2, 122–128 (in Russian)
[Бояринцев, В. В., Гребенюк, А. Н., Легеза, В. И., & Тимошевский, А. А. (2017). Современные подходы к организации и проведению мероприятий экстренной медицинской помощи при массовых радиационных поражениях. *Кремлевская медицина*, 2, 122–128].
7. Casey-Sawicki, K., Zhang, M., Kim, S., Zhang, A., Zhang, S. B., Zhang, Z., ... Okunieff, P. (2014). A Basic Fibroblast Growth Factor Analog for Protection and Mitigation against Acute Radiation Syndromes. *Health Physics*, 106(6), 704–712. doi: [10.1097/hp.0000000000000095](https://doi.org/10.1097/hp.0000000000000095)
8. Cheki, M., Yahyapour, R., Farhood, B., Rezaeyan, A., Shabeeb, D., Amini, P., ... Najafi, M. (2018). COX-2 in Radiotherapy: A Potential Target for Radioprotection and Radiosensitization. *Current Molecular Pharmacology*, 11(3), 173–183. doi: [10.2174/1874467211666180219102520](https://doi.org/10.2174/1874467211666180219102520)
9. Chu, J., Zhang, X., Jin, L., Chen, J., Du, B., & Pang, Q. (2015). Protective effects of caffeic acid phenethyl ester against acute radiation-induced hepatic injury in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 39(2), 683–689. doi: [10.1016/j.etap.2015.01.020](https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.01.020)
10. Demirel, C., Kilciksiz, S. C., Gurgul, S., Erdal, N., Yigit, S., Tamer, L., & Ayaz, L. (2015). Inhibition of Radiation-Induced Oxidative Damage in the Lung Tissue: May Acetylsalicylic Acid Have a Positive Role? *Inflammation*, 39(1), 158–165. doi: [10.1007/s10753-015-0234-x](https://doi.org/10.1007/s10753-015-0234-x)
11. Derymedvid, L. V., Symonova, L. I., Hertman, V. Z. (2003). *Eksperymentalne doslidzhennia protypromenevykh vlastyvostei rekombinantnoi superoksyddysmutazy* [Experimental study of antiradiation properties of recombinant superoxide dismutase]. *Ukrainskyi radiolohichnyi zhurnal*, 11, 432–437 (in Ukrainian)
[Деримедвідь, Л. В., Симонова, Л. І., Гертман, В. З. (2003). Експериментальне дослідження протипроменевих властивостей рекомбінантної супероксиддисмутази. *Український радіологічний журнал*, 11, 432–437].
12. Djomina, S. A. (2015). *Protivoluchevye sredstva: klassifikacija i mehanizmy* [Anty-radiation means: classification and mechanisms]. *Problems of radiation medicine and radiobiology*, 20, 42–54 (in

Russian)

[Дёмина, С. А. (2015). Противолучевые средства: классификация и механизмы. *Проблемы радиационной медицины та радіобіології*, 20, 42–54].

13. Filimonova, M. V. (2015). *Farmakologicheskie svojstva i radiobiologicheskie jeffekty linejnyh i ciklicheskih proizvodnyh izotiomocheviny – konkurentnyh inhibitorov sintaz oksida azota* [Pharmacological properties and radiobiological effects of linear and cyclic isothiourea derivatives - competitive inhibitors of nitric oxide synthase] (Doctoral thesis). Retrieved from <http://medical-diss.com/docreader/588466/a#?page=1> (in Russian)
[Филимонова, М. В. (2015). *Фармакологические свойства и радиобиологические эффекты линейных и циклических производных изотиомочевин – конкурентных ингибиторов синтаз оксида азота* (Автореферат докторской диссертации). URL: <http://medical-diss.com/docreader/588466/a#?page=1>].
14. Filimonova, M. V., Shevchenko, L. I., Trofimova, T. P., Makarchuk, V. M., Shevchuk, A. S., & Lushnikova, G. A. (2014). К вопросу о механизме радиозащитного действия ингибиторов NO-синтаз [On the Mechanism of Radioprotective Effect of NoSynthase Inhibitors]. *Radiacionnaja biologija. Radiojekologija*, 54(5), 500–506. doi: [10.7868/s086980311405004x](https://doi.org/10.7868/s086980311405004x) (in Russian)
[Филимонова, М. В., Шевченко, Л. И., Трофимова, Т. П., Макаrchук, В. М., Шевчук, А. С., & Лушникова, Г. А. (2014). К вопросу о механизме радиозащитного действия ингибиторов NO-синтаз. *Радиационная биология. Радиоэкология*, 54(5), 500–506. doi: [10.7868/s086980311405004x](https://doi.org/10.7868/s086980311405004x)].
15. Gluzman-Poltorak, Z., Mendonca, S. R., Vainstein, V., Kha, H., & Basile, L. A. (2014). Randomized comparison of single dose of recombinant human IL-12 versus placebo for restoration of hematopoiesis and improved survival in rhesus monkeys exposed to lethal radiation. *Journal of Hematology & Oncology*, 7(1), 31. doi: [10.1186/1756-8722-7-31](https://doi.org/10.1186/1756-8722-7-31)
16. Grebenjuk, A. N., Legeza, V. I., Gladkih, V. D., Timoshevskij, A. A., & Nazarov, V. B. (2015). *Prakticheskoe rukovodstvo po ispol'zovaniju medicinskih sredstv protivoradiacionnoj zashhity pri chrezvychajnyh situacijah i obespecheniju imi avarijnyh mediko-sanitarnyh formirovanij i regional'nyh avarijnyh centrov* [Practical guidance on the use of medical devices radiation protection in emergency situations and ensuring their emergency health units and regional emergency centers]. Moscow: Kommentarij (in Russian)
[Гребенюк, А. Н., Легеза, В. И., Гладких, В. Д., Тимошевский, А. А., & Назаров, В. Б. (2015). *Практическое руководство по использованию медицинских средств противорадиационной защиты при чрезвычайных ситуациях и обеспечению ими аварийных медико-санитарных формирований и региональных аварийных центров*. Москва: Комментарий].
17. Grebenjuk, A. N., Legeza, V. I., Tarumov, R. A. (2014). Radiomitigatory: perspektivy ispol'zovanija v sisteme medicinskoj protivoradiacionnoj zashhity [Radiomitigators: prospects for use in medical radiation protection]. *Voenno-medicinskij zhurnal*, 6, 39–43 (in Russian)
[Гребенюк, А. Н., Легеза, В. И., Тарумов, Р. А. (2014). Радиомитигаторы: перспективы использования в системе медицинской противорадиационной защиты. *Военно-медицинский журнал*, 6, 39–43].
18. Gudkov, S. V., Popova, N. R., Bruskov, V. I. (2015). Radiozashhitnye veshhestva: istorija, tendencii i perspektivy [Radioprotectors: History, Trends and Prospects]. *Biofizika*, 60(4), 801–811 (in Russian)
[Гудков, С. В., Попова, Н. Р., Брусков, В. И. (2015). Радиозащитные вещества: история, тенденции и перспективы. *Биофизика*, 60(4), 801–811].
19. Gudkov, Y. N. (2005). Strategija biologicheskoj protivoradiacionnoj zashhity: radioprotektory, radiolokatory, radiodekorporanty [Strategy of biological antiradiation defence: radioprotectors, radioblocators, radiodecorporants]. *Problems of nuclear power plants' safety and of Chornobyl*, 3(1), 133–140 (in Russian)
[Гудков, И. Н. (2005). Стратегия биологической противорадиационной защиты:

радиопротекторы, радиолокаторы, радиодекторпоранты. *Проблеми безпеки атомних електростанцій і Чорнобиля*, 3(1), 133–140].

20. Hladkykh, F. V. (2017). Preventive and therapeutic strategies of pharmaco-correction gastropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, 15(4), 14–23. doi: [10.17816/rcf15414-23](https://doi.org/10.17816/rcf15414-23)
21. Hladkykh, F. V., Stepaniuk, N. H. (2014). [Suchasni shliakhy poslablennia ultserohennosti nesteroidnykh protyzapalnykh zasobiv: dosiahnennia, nevyrisheni pytannia ta shliakhy optymizatsii](#) [New approaches to reduce ulcerogenity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: achievements, unsolved issues and ways to optimize]. *Zaporozhskiy medytsynskiy zhurnal*, 2, 82–86 (in Ukrainian)
[Гладких, Ф. В., Степанюк, Н. Г. (2014). Сучасні шляхи послаблення ульцерогенності нестероїдних протизапальних засобів: досягнення, невіршені питання та шляхи оптимізації. *Запорозький медичинський журнал*, 2, 82–86].
22. Hofer, M., Hoferova, Z., & Falk, M. (2017). Pharmacological modulation of radiation damage. Does it exist a chance for other substances than hematopoietic growth factors and cytokines? *International Journal of Molecular Sciences*, 18(7). doi: [10.3390/ijms18071385](https://doi.org/10.3390/ijms18071385)
23. Hosseinimehr, S. J., Nobakht, R., Ghasemi, A., & Pourfallah, T. A. (2015). Radioprotective effect of mefenamic acid against radiation-induced genotoxicity in human lymphocytes. *Radiation Oncology Journal*, 33(3), 256. doi: [10.3857/roj.2015.33.3.256](https://doi.org/10.3857/roj.2015.33.3.256)
24. Ilyin, L. A., Ushakov, I. B., & Vasin, M. V. (2012). [Protivoluchevye sredstva v sisteme radiacionnoj zashhity personala i naselenija pri radiacionnyh avarijah](#) [Radioprotective Drugs in the System of Radiation Protection of Exposed Radiation Workers and Population in the Case of Nuclear Accidents]. *Medical radiology and radiation safety*, 57(3), 26–31 (in Russian)
[Ильин, Л. А., Ушаков, И. Б., & Васин, М. В. (2012). Противолучевые средства в системе радиационной защиты персонала и населения при радиационных авариях. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*, 57(3), 26–31].
25. Johnke, R. M., Sattler, J. A., & Allison, R. R. (2014). Radioprotective agents for radiation therapy: future trends. *Future Oncology*, 10(15), 2345–2357. doi: [10.2217/fon.14.175](https://doi.org/10.2217/fon.14.175)
26. Kamran, M. Z., Ranjan, A., Kaur, N., Sur, S., & Tandon, V. (2016). Radioprotective Agents: Strategies and Translational Advances. *Medicinal Research Reviews*, 36(3), 461–493. doi: [10.1002/med.21386](https://doi.org/10.1002/med.21386)
27. Khodakivska, O. V. (2015). [Tserebroprotektorna aktyvnist novykh pokhidnykh 3,2-spiro-pirololo-2-oksyndolu v umovakh ishemichnoho insultu \(eksperymentalne doslidzhennia\)](#) [Cerebroprotective activity of the new 3,2'-spiro-pyrole2-oxindole derivates in ischemic stroke (experimental research)] (Doctoral thesis). Retrieved from <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/7939?locale=uk> (in Ukrainian)
[Ходаківська, О. В. (2015). *Церебропротекторна активність нових похідних 3,2'-спіропіроло-2-оксіндолу в умовах ішемічного інсульту (експериментальне дослідження)* (Автореферат кандидатської дисертації). URL: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/7939?locale=uk>].
28. Kim, K., Pollard, J. M., Norris, A. J., McDonald, J. T., Sun, Y., Micewicz, E., ... McBride, W. H. (2009). High-Throughput Screening Identifies Two Classes of Antibiotics as Radioprotectors: Tetracyclines and Fluoroquinolones. *Clinical Cancer Research*, 15(23), 7238–7245. doi: [10.1158/1078-0432.ccr-09-1964](https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-09-1964)
29. Kitahara, C. M., Linet, M. S., Rajaraman, P., Ntowe, E., & Berrington de González, A. (2015). A New Era of Low-Dose Radiation Epidemiology. *Current Environmental Health Reports*, 2(3), 236–249. doi: [10.1007/s40572-015-0055-y](https://doi.org/10.1007/s40572-015-0055-y)
30. Kolivand, S., Amini, P., Saffar, H., Rezapoor, S., Motevaseli, E., Najafi, M., ... Musa, A. E. (2018). Evaluating the radioprotective effect of curcumin on rat's heart tissues. *Current Radiopharmaceuticals*, 11. doi: [10.2174/1874471011666180831101459](https://doi.org/10.2174/1874471011666180831101459)

31. Lee, T. K., & Stupans, I. (2002). Radioprotection: the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and prostaglandins. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 54(11), 1435–1445. doi: [10.1211/00223570254](https://doi.org/10.1211/00223570254)
32. Lytvynchuk, Kh. M., Lavrenchuk, H. Y., Hurando, V. R., Klishch, I. M., & Kovalchuk, A. O. (2018). Radiozakhysni vlastyvoli 2-merkaptobenzotiazolu na klityny in vitro [2-mercaptobenzothiazole radioprotective effect on in vitro cell culture]. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, 2, 60–70. doi: [10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8914](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8914) (in Ukrainian)
[Литвинчук, Х. М., Лавренчук, Г. Й., Гурандо, В. Р., Кліщ, І. М., & Ковальчук, А. О. (2018). Радіозахисні властивості 2-меркаптобензотіазолу на клітини in vitro. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 2, 60–70. doi: [10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8914](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8914)].
33. Mahmood, J., Jelveh, S., Zaidi, A., Doctrow, S. R., Medhora, M., & Hill, R. P. (2014). Targeting the Renin–Angiotensin System Combined With an Antioxidant Is Highly Effective in Mitigating Radiation-Induced Lung Damage. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 89(4), 722–728. doi: [10.1016/j.ijrobp.2014.03.048](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.03.048)
34. Maier, P., Wenz, F., & Herskind, C. (2014). Radioprotection of normal tissue cells. *Strahlentherapie Und Onkologie*, 190(8), 745–752. doi: [10.1007/s00066-014-0637-x](https://doi.org/10.1007/s00066-014-0637-x)
35. Makarchuk, V. M. (2015). *Radiobiologicheskie jeffekty modifikatorov jendogenogo sinteza oksida azota* [Radiobiological effects of modifiers of endogenous nitric oxide synthesis] (Doctoral thesis). Retrieved from <http://earthpapers.net/radiobiologicheskie-effekty-modifikatorov-endogenogo-sinteza-oksida-azota> (in Russian)
[Макарчук, В. М. (2015). *Радиобиологические эффекты модификаторов эндогенного синтеза оксида азота* (Автореферат кандидатской диссертации). URL: <http://earthpapers.net/radiobiologicheskie-effekty-modifikatorov-endogenogo-sinteza-oksida-azota>].
36. Mamotiuk, Ye. M., Neniukova, O. V., Andriievskiy, H. V., & Tykhomyrov, A. O. (2009). *Protypromenevyi efekt nyzkykh kontsentratsii rozchynu hidratovanoho fullerenu v eksperymentakh na shchurakh* [Antiradiation effect of low concentrations of hydrated fullerene solution in experiments on rats]. *Ukrainskyi radiolohichnyi zhurnal*, 17, 491–496 (in Ukrainian)
[Мамотюк, Є. М., Ненюкова, О. В., Андрієвський, Г. В., & Тихомиров, А. О. (2009). Протипроменевий ефект низьких концентрацій розчину гідратованого фулерену в експериментах на щурах. *Український радіологічний журнал*, 17, 491–496].
37. Mamotiuk, Ye. M., Rudenko, S. V., Husakova, V. A., Leonova, I. O., Neniukova, O. V., & Maslennikova, O. L. (2009). *Do pytannia pro mekhanizm radioprotekornoj dii nanoalmaziv* [On mechanisms of radioprotective effect of nanodiamonds]. *Ukrainskyi radiolohichnyi zhurnal*, 17(4), 486–490 (in Ukrainian)
[Мамотюк, Є. М., Руденко, С. В., Гусакова, В. А., Леонова, І. О., Ненюкова, О. В., & Масленнікова, О. Л. (2009). До питання про механізм радіопротекторної дії наноалмазів. *Український радіологічний журнал*, 17(4), 486–490].
38. Medhora, M., Gao, F., Wu, Q., Molthen, R. C., Jacobs, E. R., Moulder, J. E., & Fish, B. L. (2014). Model Development and Use of ACE Inhibitors for Preclinical Mitigation of Radiation-Induced Injury to Multiple Organs. *Radiation Research*, 182(5), 545–555. doi: [10.1667/rr13425.1](https://doi.org/10.1667/rr13425.1)
39. Najafi, M., Shirazi, A., Motevaseli, E., Geraily, G., Norouzi, F., Heidari, M., & Rezapoor, S. (2017). The melatonin immunomodulatory actions in radiotherapy. *Biophysical Reviews*, 9(2), 139–148. doi: [10.1007/s12551-017-0256-8](https://doi.org/10.1007/s12551-017-0256-8)
40. Nikishin, S. A. (2013). *Sravnitel'noe issledovanie gemato- i mieloprotekornoj jeffektivnosti dikarbamina i lejkostima pri luchevoj supressii gemopojeza: jeksperimental'noe issledovanie* [Comparative study of the hematopoietic and myeloprotective efficacy of dicarbamine and leucostim with radiation suppression of hematopoiesis: an experimental study] (Doctoral thesis). Retrieved from <http://medical-diss.com/docreader/567832/a#?page=1> (in Russian)
[Никишин, С. А. (2013). *Сравнительное исследование гемато- и миелопротекторной эффективности дикарбамина и лейкостима при лучевой супрессии гемопоэза*].

экспериментальное исследование (Автореферат кандидатской диссертации). URL: <http://medical-diss.com/docreader/567832/a#?page=1>].

41. Patt, H. M., Tyree, E. B., Straube, R. L., & Smith, D. E. (1949). Cysteine Protection against X Irradiation. *Science*, 110(2852), 213–214. doi: [10.1126/science.110.2852.213](https://doi.org/10.1126/science.110.2852.213)
42. Patyar, R. R., & Patyar, S. (2018). Role of drugs in the prevention and amelioration of radiation induced toxic effects. *European Journal of Pharmacology*, 819, 207–216. doi: [10.1016/j.ejphar.2017.12.011](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.12.011)
43. Paul, P., Unnikrishnan, M., & Nagappa, A. (2011). **Phytochemicals as radioprotective agents – a review**. *Indian Journal of Natural Products and Resources*, 2(2), 137–150.
44. Ponomarceva, T. V., Kal'nickij, S. A., & Vodovatov, A. V. (2012). **Farmakologicheskaia zashhita pacientov pri provedenii medicinskih rentgenologicheskikh issledovanij** [Patients pharmacological protection in diagnostic radiology]. *Biotehnosfera*, 21-22, 2–9 (in Russian)
[Пономарцева, Т. В., Кальницкий, С. А., & Водоватов, А. В. (2012). Фармакологическая защита пациентов при проведении медицинских рентгенологических исследований. *Биотехносфера*, 21-22, 2–9].
45. Popova, N. R., Gudkov, S. V., & Bruskov, V. I. (2014). **Prirodnye purinovyie soedinenija kak radiozashhitnye sredstva** [Natural Purine Compounds as Radioprotective Agents]. *Radiacionnaja biologija. Radiojekonomika*, 54(1), 38–49. doi: [10.7868/S0869803117020126](https://doi.org/10.7868/S0869803117020126) (in Russian)
[Попова, Н. Р., Гудков, С. В., & Брусков, В. И. (2014). Природные пуриновые соединения как радиозащитные средства. *Радиационная биология. Радиоэкология*, 54(1), 38–49. doi: [10.7868/S0869803117020126](https://doi.org/10.7868/S0869803117020126)].
46. Porter, R. L., Georger, M. A., Bromberg, O., McGrath, K. E., Frisch, B. J., Becker, M. W., & Calvi, L. M. (2013). Prostaglandin E2 Increases Hematopoietic Stem Cell Survival and Accelerates Hematopoietic Recovery After Radiation Injury. *STEM CELLS*, 31(2), 372–383. doi: [10.1002/stem.1286](https://doi.org/10.1002/stem.1286)
47. Pozdeev, A. V. (2015). **Razrabotka radiozashhitnyh sredstv na osnove veshhestv rastitel'nogo i mineral'nogo proishozhdenija** [Development of radioprotective agents based on substances of plant and mineral origin] (Doctoral thesis). Retrieved from <http://earthpapers.net/razrabotka-radiozaschitnyh-sredstv-na-osnove-veschestv-rastitelnogo-i-mineralnogo-proishozhdeniya> (in Russian)
[Поздеев, А. В. (2015). *Разработка радиозащитных средств на основе веществ растительного и минерального происхождения* (Автореферат докторской диссертации). URL: <http://earthpapers.net/razrabotka-radiozaschitnyh-sredstv-na-osnove-veschestv-rastitelnogo-i-mineralnogo-proishozhdeniya>].
48. Raviraj, J., Bokkasam, V., Kumar, V., Reddy, U., & Suman, V. (2014). Radiosensitizers, radioprotectors, and radiation mitigators. *Indian Journal of Dental Research*, 25(1), 83. doi: [10.4103/0970-9290.131142](https://doi.org/10.4103/0970-9290.131142)
49. Rosen, E. M., Day, R., & Singh, V. K. (2015). New Approaches to Radiation Protection. *Frontiers in Oncology*, 4. doi: [10.3389/fonc.2014.00381](https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00381)
50. Rozhdestvenskij, L. M. (2012). **Sredstva protivolucevoj zashhity i terapii: sovremennoe sostojanie, problemy i perspektivy** [Radiation Countermeasures (Protection and Therapy): Modern Statement, Problems and Prospectives]. *Medical radiology and radiation safety*, 57(5), 72–82 (in Russian)
[Рождественский, Л. М. (2012). Средства противолучевой защиты и терапии: современное состояние, проблемы и перспективы. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*, 57(5), 72–82].
51. Rozhdestvenskij, L. M. (2017). **Klassifikacija protivolucevyh sredstv v aspekte ih farmakologicheskogo signala i sopryazhennosti so stadiej razvitija lucevogo porazhenija** [Classification of Radiation Countermeasures in the Aspect of their Pharmacological Effects and Association with Radiation Injury Progressing]. *Radiacionnaja biologija. Radiojekonomika*, 57(2),

- 117–135. doi: [10.7868/S0869803117020126](https://doi.org/10.7868/S0869803117020126) (in Russian)
[Рождественский, Л. М. (2017). Классификация противолучевых средств в аспекте их фармакологического сигнала и сопряженности со стадией развития лучевого поражения. *Радиационная биология. Радиоэкология*, 57(2), 117–135. doi: [10.7868/S0869803117020126](https://doi.org/10.7868/S0869803117020126)].
52. Schaeue, D., Micewicz, E. D., Ratikan, J. A., Xie, M. W., Cheng, G., & McBride, W. H. (2015). Radiation and Inflammation. *Seminars in Radiation Oncology*, 25(1), 4–10. doi: [10.1016/j.semradonc.2014.07.007](https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2014.07.007)
53. Simonova, L. I., Abramova, L. P., Pushkar', S. N., Gubanova, A. G., Bitjutskaja, O. E., Polishhuk, L. Ja., & Dem'janova, N. I. (1995). [Radiozashhitnoe dejstvie biopreparatov iz midij i rapany](#) [Radioprotective effect of mussel and rapana biopreparations]. *Proceedings of the southern scientific research institute of marine fisheries & oceanography*, 41, 171–178 (in Russian)
[Симонова, Л. И., Абрамова, Л. П., Пушкарь, С. Н., Губанова, А. Г., Битютская, О. Е., Полищук, Л. Я., & Демьянова, Н. И. (1995). Радиозащитное действие биопрепаратов из мидий и рапаны. *Труды Южного научно-исследовательского института рыбного хозяйства и океанографии*, 41, 171–178].
54. Singh, V. K., & Pollard, H. B. (2015). Patents for Toll-like receptor ligands as radiation countermeasures for acute radiation syndrome. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 25(10), 1085–1092. doi: [10.1517/13543776.2015.1064900](https://doi.org/10.1517/13543776.2015.1064900)
55. Singh, V. K., Newman, V. L., & Seed, T. M. (2015). Colony-stimulating factors for the treatment of the hematopoietic component of the acute radiation syndrome (H-ARS): A review. *Cytokine*, 71(1), 22–37. doi: [10.1016/j.cyto.2014.08.003](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.08.003)
56. Skaletskyi, Yu. M., Torbin, V. F., Voronenko, V. V., & Pechyborshch, V. P. (2013). [Problemy vykorystannia radiozakhysnykh preparativ: orhanizatsiini ta naukovi aspekty](#) [Problems of the use of radioprotectors: organizational and scientific aspects]. *Environment and health*, 64, 30–33 (in Ukrainian)
[Скалецький, Ю. М., Торбін, В. Ф., Вороненко, В. В., & Печиборщ, В. П. (2013). Проблеми використання радіозахисних препаратів: організаційні та наукові аспекти. *Довкілля та здоров'я*, 64, 30–33].
57. Smith, T. A., Kirkpatrick, D. R., Smith, S., Smith, T. K., Pearson, T., Kailasam, A., ... Agrawal, D. K. (2017). Radioprotective agents to prevent cellular damage due to ionizing radiation. *Journal of Translational Medicine*, 15(1). doi: [10.1186/s12967-017-1338-x](https://doi.org/10.1186/s12967-017-1338-x)
58. Stepaniuk, N. H., & Hladkykh, F. V. (2014). [Kharakterystyka uskladnen farmakoterapii na tli zastosuvannia NPZZ za danymy spontannykh kart-povidomlen u Podilskomu rehioni za 2013 rik](#) [Characteristics of pharmacotherapy complications of NSAIDs administration due to spontaneous reports in Podolsk region in 2013]. *Klinichna farmatsiia, farmakoterapiia ta medychna standartyzatsiia*, 22–23, 30–34 (in Ukrainian)
[Степанюк, Н. Г., & Гладких, Ф. В. (2014). Характеристика ускладнень фармакотерапії на тлі застосування НПЗЗ за даними спонтанних карт-повідомлень у Подільському регіоні за 2013 рік. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*, 22–23, 30–34].
59. Stepaniuk, N., Hladkykh, F., & Basarab, O. (2016). [Analysis of Adverse Reaction of Analgesics, Antipyretics and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Prescribed by Physicians of Health Care Facilities in Podilskyi Region during 2015](#). *Galician Medical Journal*, 23(2), 92–98.
60. Studencov E. P., Ramsh, S. M., Kazurova, N. G., Neporozhneva, O. V., Garabadzhiu, A. V., Kochina, T. A., ... & Krivorotov, D. V. (2013). [Adaptogeny i rodstvennye gruppy lekarstvennykh preparatov – 50 let poiskov](#) [Adaptogens and related groups of drugs — 50 years of searching]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*, 11(4), 3–43 (in Russian)
[Студенцов Е. П., Рамш, С. М., Казурова, Н. Г., Непорожнева, О. В., Гарабаджиу, А. В., Кочина, Т. А., ... & Криворотов, Д. В. (2013). Адаптогены и родственные группы лекарственных препаратов – 50 лет поисков. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*, 11(4), 3–43].

61. Sychev, K. V. (2014). Izyskanie sredstv terapii pri sochetannom vozdejstvii na organizm vneshnego i vnutrennego obluchenija [Finding the means of therapy with the combined effects on the body of external and internal radiation] (Doctoral thesis). Retrieved from <http://earthpapers.net/preview/528979/a#?page=1> (in Russian)
[Сычев, К. В. (2014). *Изыскание средств терапии при сочетанном воздействии на организм внешнего и внутреннего облучения* (Автореферат кандидатской диссертации). URL: <http://earthpapers.net/preview/528979/a#?page=1>].
62. Tarutin, I. G. (2005). *Radiacionnaja zashhita pri medicinskom obluchenii* [Radiation protection during medical exposure]. Minsk: Vysshjejschaja shkola (in Russian)
[Тарутин, И. Г. (2005). *Радиационная защита при медицинском облучении*. Минск: Высшэйшая школа].
63. Ushakov, I. B., & Fedorov, V. P. (2018). *Modifikacija radiocerebal'nyh jeffektov izmenennoj gazovoj sredoj* [Modification of Radiocerebral Effects by Modified Gas Medium]. *Radiacionnaja biologija. Radiojekonomika, 58(2)*, 126–145 (in Russian)
[Ушаков, И. Б., & Федоров, В. П. (2018). Модификация радиоцеребральных эффектов измененной газовой средой. *Радиационная биология. Радиоэкология, 58(2)*, 126–145].
64. Ushakov, I. B., Abramov, M. M., Hunandov, L. L., & Zuev, V. G. (1996). *Radioprotektory i gipoksija: mehanizmu kombinirovannoj zashhity*. Moscow: Vooruzhenie. Politika. Konversija (in Russian)
[Ушаков, И. Б., Абрамов, М. М., Хунандов, Л. Л., & Зуев, В. Г. (1996). *Радиопротекторы и гипоксия: механизмы комбинированной защиты*. Москва: Вооружение. Политика. Конверсия].
65. Ushakov, I., & Vasin, M. (2017). The Drugs and Natural Antioxidants as the Components of Anti-radiation Countermeasures during Cosmic Flights. *Medical Radiology and Radiation Safety, 62(4)*, 66–73. doi: [10.12737/article_59b10b5ea417a6.00174966](https://doi.org/10.12737/article_59b10b5ea417a6.00174966)
66. Uzlenkova, N. Ye. (2014). *Radioprotektory: suchasnyi stan problemy* [Radioprotectors: modern state of problem]. *Ukrainskyi radiolohichnyi zhurnal, 22(4)*, 42–49 (in Ukrainian)
[Узленкова, Н. Є. (2014). *Радіопротектори: сучасний стан проблеми*. *Український радіологічний журнал, 22(4)*, 42–49].
67. Uzlenkova, N. Ye., Brazhko, O. A., Kornet, M. M., Pasiuha, V. M., Skorobohatova, N. H., Leonova, I. O., Neniukova, O. V., & Maslennikova, O. L. (2014). *Vyvchennia v eksperymenti potentsiynykh radioprotektoriv – S-(azaheteryl) zamishchenykh tsysteaminu* [The experimental study of the potential radioprotectors – S-(azaheteryl) substituted cysteamine]. *Ukrainskyi radiolohichnyi zhurnal, 2*, 149–154 (in Ukrainian)
[Узленкова, Н. Є., Бражко, О. А., Корнет, М. М., Пасюга, В. М., Скоробогатова, Н. Г., Леонова, І. О., Ненюкова, О. В., & Масленнікова, О. Л. (2014). *Вивчення в експерименті потенційних радіопротекторів – S-(азагетерил) заміщених цистеаміну*. *Український радіологічний журнал, 2*, 149–154].
68. Uzlienkova, N. Ye., Mamotiuk, Ye. M., Hryhorieva, H. S., & Konakhovych, N. F. (2013). *Efektivnist esminu pry dii na orhanizm ionizuiuchoho vyprominiuvannia* [Efficacy of esmin at action of ionizing irradiation on an organism]. *Zhurnal NAMN Ukrainy, 19(1)*, 34–45 (in Ukrainian)
[Узленкова, Н. Є., Мамотюк, Є. М., Григор'єва, Г. С., & Конахович, Н. Ф. (2013). *Ефективність есміну при дії на організм іонізуючого випромінювання*. *Журнал НАМН України, 19(1)*, 34–45].
69. Vasil'ev, R. O. (2016). *Radioprotektornye svoystva i terapevticheskaja jeffektivnost' "Monklavit-1"* [Radioprotective properties and therapeutic efficacy of "Monclavit-1"] (Doctoral thesis). Retrieved from ftp://biblio.mgavm.ru/d_220_042_04/030101_radiobiologia/vasiliev/Avtoreferat_Vasilev.pdf (in Russian)
[Васильев, Р. О. (2016). *Радиопротекторные свойства и терапевтическая эффективность «Монклавит-1»* (Автореферат кандидатской диссертации). URL: ftp://biblio.mgavm.ru/d_220_042_04/030101_radiobiologia/vasiliev/Avtoreferat_Vasilev.pdf].

70. Vasin, M. V. (1977). *Poisk i issledovanie novykh jeffektivnykh sredstv farmakohimicheskoy zashhity organizma ot porazhajushhego dejstvija ionizirujushhego izluchenija v rjadu indolilalkilaminov* [Search and study of new effective means of pharmacochemical protection of the body against the damaging effects of ionizing radiation in the series of indolylalkylamines] (Doctoral dissertation). Moscow: n. d. (in Russian)
[Васин, М. В. (1977). *Поиск и исследование новых эффективных средств фармакохимической защиты организма от поражающего действия ионизирующего излучения в ряду индолилалкиламинов* (Докторская диссертация). Москва: n. d.].
71. Vasin, M. V. (2006). *Sredstva profilaktiki i lechenija luchevyh porazhenij* [Radiation Prevention and Treatment]. Moscow: РМАПО (in Russian)
[Васин, М. В. (2006). *Средства профилактики и лечения лучевых поражений*. Москва: РМАПО].
72. Vasin, M. V. (2010). *Protivoluchevye lekarstvennye sredstva* [Anti-Radiation Drugs]. Moscow: РМАПО (in Russian)
[Васин, М. В. (2010). *Противолучевые лекарственные средства*. Москва: РМАПО].
73. Vasin, M. V. (2013). Klassifikacija protivoluchevykh sredstv kak otrazhenie sovremennogo sostojanija i perspektivy razvitija radiacionnoj farmakologii [The Classification of Radiation Protective Agents as the Reflection of the Present State and Development Perspective of Current Radiation Pharmacology]. *Radiacionnaja biologija. Radiojekologija*, 53(5), 459–467. doi: [10.7868/s0869803113050160](https://doi.org/10.7868/s0869803113050160) (in Russian)
[Васин, М. В. (2013). Классификация противолучевых средств как отражение современного состояния и перспективы развития радиационной фармакологии. *Радиационная биология. Радиоэкология*, 53(5), 459–467. doi: [10.7868/s0869803113050160](https://doi.org/10.7868/s0869803113050160)].
74. Vasin, M. V., Ermakova, N. P., & Krimker, V. M. (2011). *Adrenomimetiki kak komponent poliradiomodifikacii pri luchevoj terapii opuholej* [Adrenomimetics as Component of Polyradiomodification at Tumour Radiotherapy]. *Medicinskaja radiologija i radiacionnaja bezopasnost'*, 56(1), 5–10 (in Russian)
[Васин, М. В., Ермакова, Н. П., & Кримкер, В. М. (2011). Адrenomиметики как компонент полирадиомодификации при лучевой терапии опухолей. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*, 56(1), 5–10].
75. Vechkanov, E. M., & Vnukov, V. V. (2009). *Osnovy radiacionnoj biofiziki* [Fundamentals of radiation biophysics]. Rostov-na-Donu: Juzhnyj federal'nyj universitet (in Russian)
[Вечканов, Е. М., & Внуков, В. В. (2009). *Основы радиационной биофизики*. Ростов-на-Дону: Южный федеральный университет].
76. Vladimirov, V. G., & Krasil'nikov, I. I. (2011). *O nekotoryh itogah i perspektivah razvitija profilakticheskoj radiacionnoj farmakologii* [About summary and prospective investigations for the development of preventive radiation pharmacology]. *Obzory po klinicheskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii*, 9(1), 44–50 (in Russian)
[Владимиров, В. Г., & Красильников, И. И. (2011). О некоторых итогах и перспективах развития профилактической радиационной фармакологии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*, 9(1), 44–50].
77. Vladimirov, V. G., Krasil'nikov, I. I., & Aronov, O. V. (1989). *Radioprotektory: struktura i funkcija* [Radioprotectors: structure and function]. Kiev: Naukova dumka (in Russian)
[Владимиров, В. Г., Красильников, И. И., & Аронов, О. В. (1989). *Радиопротекторы: структура и функция*. Киев: Наукова думка].
78. Vlasenko, T. N., Nazarov, V. B., & Grebenjuk, A. N. (2010). *Sovremennye podhody k farmakologicheskoj profilaktike radiacionnyh porazhenij* [Modern approaches to pharmacological prophylaxis of radiation injures]. *Medline.ru. Farmakologija*, 11, 230–253 (in Russian)
[Власенко, Т. Н., Назаров, В. Б., & Гребенюк, А. Н. (2010). Современные подходы к

фармакологической профилактике радиационных поражений. *Medline.ru. Фармакология*, 11, 230–253].

79. Voroncova, Z. A., Ivanov, A. A., Nikitjuk, D. B., & Avanesova, V. A. (2016). Nekotorye morfoklinicheskie dokazatel'stva radioprotektivnogo haraktera melaninov (obzor literatury) [Some morphoclinical evidence about radioprotective melanin character (literature report)]. *Journal of New Medical Technologies*, 4. Retrieved from <https://cyberleninka.ru/article/v/nekotorye-morfoklinicheskie-dokazatelstva-radioprotektivnogo-haraktera-melaninov-obzor-literatury> (in Russian) [Воронцова, З. А., Иванов, А. А., Никитюк, Д. Б., & Аванесова, В. А. (2016). Некоторые морфоклинические доказательства радиопротективного характера меланинов (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*, 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/v/nekotorye-morfoklinicheskie-dokazatelstva-radioprotektivnogo-haraktera-melaninov-obzor-literatury>].
80. Yahyapour, R., Shabeeb, D., Cheki, M., Musa, A. E., Farhood, B., Rezaeyan, A., ... Najafi, M. (2018). Radiation Protection and Mitigation by Natural Antioxidants and Flavonoids: Implications to Radiotherapy and Radiation Disasters. *Current Molecular Pharmacology*, 11(4), 285–304. doi: 10.2174/1874467211666180619125653