

УДК 615:849

Э. А. Дёмина✉

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины; ул. Васильковская 45, г. Киев, 03022, Украина

ПРОТИВОЛУЧЕВЫЕ СРЕДСТВА: КЛАССИФИКАЦИЯ И МЕХАНИЗМЫ

Цель статьи – анализ и обобщение данных литературы относительно механизмов действия противолучевых средств. В зависимости от целевого назначения их современная классификация включает радиопротекторы, радиомитигаторы и радиомодуляторы. Акцентируется внимание на том, что многие традиционные радиопротекторы из-за высокой токсичности неэффективны в условиях длительного облучения с низкой мощностью дозы. В качестве перспективных профилактических средств рассматривают пуриновые и селеноорганические соединения. Апробацию противолучевых препаратов, активизирующих работу репарационных систем, на основе модели лимфоцитов периферической крови человека и анализа aberrаций хромосом, являющихся биомаркерами радиационного поражения организма, рекомендовано рассматривать как экспериментальное обоснование их целевого назначения для представителей отдельных приоритетных групп населения Украины с повышенным риском развития опухолей радиационного генеза.

Ключевые слова: радиопротекторы, инозин, тималин, лимфоциты крови, aberrации хромосом.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2015. Вип. 20. С. 42–54.

E. A. Domina✉

R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of NAS of Ukraine, 45 Vasylykivska str., Kyiv, 03022, Ukraine

Anty-radiation means: classification and mechanisms

The **objective** of the article is to analyze and summarize the literature regarding the mechanisms of action of anti-radiation agents. Depending on their purpose, the modern classification includes radioprotectors, radiomitigators and radio modulators. Attention is drawn to the fact that many traditional radioprotectors, due to the high toxicity, are ineffective under the conditions of prolonged radiological exposure with low dose rate. We look at the purine and organoselenium connections as perspective preventative measures. We study the radioprotective drugs that activate repair systems, based on the model of human peripheral blood lymphocytes and analysis of chromosome aberrations, which are biomarkers of radiation damage to the body. These drugs are recommended to be used for the representatives of certain priority groups of the Ukrainian population that has an increased risk of radiation-induced tumors.

Key words: radioprotectors, inosine, timalin, blood lymphocytes, chromosome aberrations.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2015;20:42-54.

✉ Демина Эмилия Анатольевна, e-mail: edjomina@ukr.net

Результаты многочисленных экспериментальных и эпидемиологических исследований убеждают в том, что воздействие мутагенных и канцерогенных факторов, в том числе, ионизирующих излучений (ИИ) на организм человека в современном мире практически неизбежно. Поиск эффективных веществ, которые бы снижали уровень радиационно-индуцированных повреждений, начался свыше 60 лет назад (1951), когда было предложено использовать в качестве радиозащитного препарата при остром облучении организма цистеамин и его дисульфид – цистамин. В середине прошлого столетия видным радиобиологом Н. В. Лучником было обнаружено, что препараты РНК защищают облученные организмы от индуцированных повреждений и увеличивают выживаемость животных при введении их как до, так и после облучения.

Привлечение с целью ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС значительных контингентов населения, в основном репродуктивного возраста, подвергающихся пролонгированному и фракционированному облучению, способствовало активизации научного и практического интереса к поиску средств коррекции (минимизации) радиационно-индуцированных нарушений. Поэтому защита генома, тканей, органов и организма в целом лиц, подвергающихся в силу различных обстоятельств облучению, остается одной из актуальных проблем клинической радиобиологии и радиационной медицины.

Различают химические соединения, которые способны усиливать лучевое поражение (сенсibiliзаторы), и радиопротекторы, вводимые в организм преимущественно до облучения для ослабления повреждающего действия ионизирующих излучений [1]. Данная классификация носит условный характер, поскольку в зависимости от условий воздействия препараты могут проявлять различные модифицирующие свойства, что существенно усложняет анализ их многокомпонентного действия.

Одной из основных мишеней повреждающего действия ИИ на организм человека является геном человека. С позиций модифицирующего влияния на индуцированный, в том числе радиационный, мутагенез химические соединения можно разделить на антимутагены и ко-мутагены. В свою очередь, антимутагены, снижающие частоту мутаций, условно разделяют на три группы:

➤ соединения, блокирующие действие автомутагенов, возникающих в клетках в процессе метаболизма; например, фермент каталаза разрушает перекись водорода, обладающую мутагенным действием;

The results of numerous experimental and epidemiological studies convince us that the effects of mutagenic and carcinogenic factors, including ionizing radiation (IR) on the human body in the world of today are almost inevitable. The search for effective substances that could reduce the level of radiation-induced damage has begun over 60 years ago when Bacq Z. et al. (1951) proposed to use cysteamine and its disulfide – cystamine, and later – biogenic amines as a radioprotective drug for acute irradiation of the body. In the middle of the last century, N.V. Luchnik found that the RNA preparations protect irradiated organisms from the induced damage and increase the survival of the animals when administered both before and after irradiation.

The call for significant amount of citizens, mostly of reproductive age, to eliminate the consequences of the Chernobyl accident meant that they were affected by the long-term and fractionated irradiation. It has, therefore, contributed to the scientific and practical interest in finding the means of correction (minimization) of radiation-induced damage. Thus, the protection of the genome, tissues, organs and the whole body of people exposed to the radiation for various reasons, is one of the urgent problems of clinical radiobiology and radiation medicine.

There is the distinction between the chemical compounds that can enhance radiation damage (sensitizers), and radioprotectors that are introduced into the body mainly before the exposure to minimize the damaging effects of ionizing radiation [1]. This classification is conditional, because depending on the environment, these drugs may exhibit different modifying properties, which significantly complicates the analysis of their multi-component action.

Human genome is a primary target of detrimental impact of IR on human organism. From the point of the modifying effect on induced, including radiation mutagenesis, chemical compounds can be divided into antimutagens and co-mutagens. In turn, antimutagens that reduce the frequency of mutations, are conventionally divided into three groups:

➤ connections that block the action of automutagens, which occur in the cells during metabolism, for example, the enzyme catalase destroys hydrogen peroxide, that has mutagenic properties;

- соединения, ослабляющие действие различных мутагенов, в том числе, ионизирующей радиации – сульфгидрильные соединения, восстановители, некоторые спирты, углекислые соли;
- ферменты, непосредственно участвующие в репарации радиационно-индуцированных повреждений генетических структур.

Ко-мутагены – соединения, которые могут существенно модифицировать (потенцировать) действие мутагенов окружающей среды, в том числе, ионизирующей радиации [2]. Скрытая опасность ко-мутагенов заключается в том, что, не проявляя собственной мутагенной активности, они не выявляются при генотоксическом скрининге.

В условиях радиоэкологического кризиса в постчернобыльский период особое внимание уделяется поиску средств защиты человека от хронического воздействия излучений низкой интенсивности. Например, действие эффективных индоллилалкиламинов (в том числе, серотонина) сравнительно кратковременное (около 20–30 мин). Наиболее высокая активность индоллилалкиламинов отмечается при использовании их в относительно небольших дозах. Радиозащитный механизм этих протекторов заключается в сосудосуживающем действии и развитии на этой основе гипоксического состояния радиочувствительных тканей. В условиях гипоксии замедляется метаболизм и осуществляется защита тканей по механизму кислородного эффекта. Индометофен – эффективный индуктор биосинтеза белков и ДНК, который ослабляет пострadiационное ингибирование биосинтеза белков и ДНК, способствует быстрому восстановлению скорости биосинтетических процессов, обеспечивая оптимальные условия для развития компенсаторно-восстановительной реакции организма. Повышая биосинтетический потенциал клеток, препарат положительно влияет на иммунные реакции организма в условиях облучения и проявляет радиозащитные свойства в течение длительного времени. Препарат практически полностью выводится из организма через двое суток после поступления, а радиозащитный эффект сохраняется до двух недель. Это свидетельствует о том, что индометофен является эффективным средством повышения общей резистентности организма. Индралин – радиопротектор экстренного действия, предназначенный для защиты персонала от воздействия высокоинтенсивного ионизирующего излучения при радиационных инцидентах. Механизм его радиозащитного действия связан с развитием острой гипоксии в радиочувствительных тканях. Препарат обладает важным в экстремальных аварийных ситуациях ка-

- connections that weaken the effects of different mutagens, including ionizing radiation – sulfhydryl compounds, reducing agents, some alcohols and carbonates;
- the enzymes directly involved in the repair pathways of radiation-induced damage of genetic structures.

Co-mutagens are the compounds that can significantly modify (potentiate) the effect of the environmental mutagens, including ionizing radiation [2]. The hidden danger of co-mutagens is that without showing the mutagenic activity of their own, they are not identified during the genotoxic screening.

Taking into account the radio-ecological crisis in the post-Chornobyl period, it is important to focus on the search for ways to protect people from chronic exposure to low-intensity radiation. For example, the action of effective indolylalkylamines (including serotonin) is relatively short (20–30 minutes). The highest activity of indolylalkylamines is observed when it is used in relatively small doses. Radioprotective mechanism of these protectors consists in vasoconstrictor activity and on this basis, the development of the hypoxic condition of radiosensitive tissues. During the hypoxic conditions the metabolism slows down and tissues are protected by the mechanism of the oxygen effect. Indometofen – a potent inducer of the biosynthesis of proteins and DNA, which reduces the post-radiation inhibition of the biosynthesis of proteins and DNA. It promotes a rapid recovery rate of biosynthetic processes, providing optimal conditions for the development of compensatory-recreational reaction of the organism. By boosting the biosynthetic potential of cells, the drug has a positive effect on the immune response of the body to the radiation and exhibits radioprotective properties for a long time. The drug is almost completely eliminated from the body two days after receipt, and radioprotective effect lasts up to two weeks. This indicates that indometofen is an effective means to improve the overall resistance of the organism. Indralin, a radioprotector with emergency action, is designed to protect workers from exposure to high-intensity ionizing radiation during radiation incidents. Its mechanism of radioprotective effect is associated with the development of acute hypoxia in radiosensitive tissues. The drug possesses a quality that is important in extreme emergencies – form-

чеством – формированием радиозащитного эффекта примерно через 5 мин после его перорального приема.

Основными механизмами формирования радиопротекторных эффектов являются подавление процессов свободнорадикального окисления и стимуляция постлучевого восстановления [3–6].

Однако многие традиционные радиопротекторы из-за высокой токсичности оказались неэффективны в условиях длительного облучения с низкой мощностью дозы [7–9]. В такой ситуации целесообразно использовать адаптогены, повышающие общую неспецифическую устойчивость и стимулирующие защитные, антиокислительные резервы организма. Это биологически активные вещества, стимуляторы кроветворения, эстрогены, иммуномодуляторы и др.

Согласно временному критерию использования противолучевых медикаментозных средств их подразделяют на две большие группы: препараты, вводимые профилактически до облучения и с лечебно-восстановительной целью – после облучения [10]. Первая группа (профилактические средства) подразделяется на две подгруппы:

- радиопротекторы, которые вводятся за короткий срок до облучения, действуют кратковременно и преимущественно на радиационно-химической стадии процесса (индралин, цистамин, амифостин);
- радиомодификаторы (стимуляторы радиорезистентности, ускоряющие восстановительные процессы); эффективны при введении за несколько часов-суток до облучения. Они действуют в течение более длительного времени, чем радиопротекторы, что обуславливает возможность их применения при пролонгированном облучении с низкой мощностью дозы. Препараты данного назначения в настоящее время находятся на стадии экспериментальной разработки, из которых более перспективными представляются беталейкин и CBL502 (дериват микробного флагеллина) [5, 11–13].

В зависимости от целевого назначения противолучевых препаратов к ним предъявляются различные требования, учитывающие эффективность, продолжительность защитного действия, токсичность и переносимость при однократном и повторном применении, возможность использования при воздействии ИИ различного качества в широком диапазоне доз, устойчивость при хранении. На этой основе разработана и предложена новая классификация противолучевых средств с “модернизацией соответствующей терминологии и дифференциацией основных дефиниций по механизму реализации противолучевых препаратов” [14]:

- *радиопротекторы (chemical protections)* – противолучевые препараты, осуществляющие защитное

ing radioprotective effect in about 5 min after its oral administration.

The main mechanisms for the formation of radioprotective effects are the suppression of free radical oxidation and the stimulation of post-radiation recovery [3–6].

However, due to the high toxicity, many traditional radioprotectors have proved to be ineffective under the conditions of prolonged exposure to low dose rate [7–9]. In such situation it is advisable to use adaptogens that increase the overall non-specific resistance and stimulate the protective, antioxidant reserves. This includes the biologically active substances, stimulants of hematopoiesis, estrogens and immunomodulators etc.

According to the interim criteria for the use of antiradiation medication, they are divided into two major groups: drugs that are administered as a prevention prior to exposure, and those with the rehabilitative purpose – after irradiation [10]. The first group (preventative drugs) is divided into two subgroups:

- radioprotectors that are introduced a short time before the irradiation, act briefly and mainly during the step of radiation-chemical process (indralin, cystamine, amifostine);
- radiomodifiers (radioresistance stimulants that speed up recovery processes); they are effective when administered within a few hours or days before the irradiation. They operate for a longer time than radioprotectors, which makes possible their use with prolonged irradiation of low dose rate. Drugs of this class are now at the stage of research and experimental development, of which more promising are Betaleukin and CBL502 (a derivative of microbial flagellin) [5, 11–13].

Depending on the purpose of radioprotective drugs, they fall under various requirements, taking into account the effectiveness, the duration of the protective effect, their toxicity and tolerability under a single and repeated use, the ability to use them under the effects of radiation of different quality over a wide dosage range, and the storage stability. On this basis, we have developed and proposed a new classification of radioprotective drugs with the “modernization of the relevant terminology and differentiation of key definitions of the implementation’s mechanism of radioprotective agents” [14]:

- *radioprotectors (chemical protections)* – antiradiation drugs, that carry a protective effect on the

действие на физико-химическом и биохимическом уровне, препятствуя реализации “кислородного эффекта” как радиобиологического феномена в процессе поглощения энергии ИИ при радиоллизе ДНК. Время реализации действия радиопротекторов наступает с момента поступления вещества в ткани и ограничено 1–3 ч, что определяется большой скоростью их метаболизма в организме. Преимуществом радиопротекторов является их способность в течение нескольких минут повышать радиоустойчивость организма, в том числе, при воздействии ИИ в сверхсмертельных дозах (10–15 Гр). Данное преимущество характерно только для противолучевых препаратов этой классификационной группы;

➤ *радиомитигаторы (radiomitigators)* – противолучевые препараты, которые реализуют свой эффект на системном уровне “путем ускорения пострadiационного восстановления радиочувствительных тканей через активацию ряда противовоспалительных сигнальных путей и усиление секреции гемопоэтических ростовых факторов, применяемые в ранние сроки после облучения до развития клинических проявлений острого лучевого поражения...” [14]. Эти препараты по механизму реализации противолучевых свойств отличаются от эффектов радиопротекторов, поскольку не связаны непосредственно с первичными радиационно-химическими и биохимическими процессами в клетках. Оптимальный противолучевой эффект отмечается при их применении в период от нескольких часов до 4 суток до облучения в дозах, вызывающих костномозговой синдром острой лучевой болезни. Наибольшая активность препаратов данной группы проявляется практически только при лучевом поражении кроветворной системы. К радиомитигаторам относят гормональные препараты стероидной структуры и их нестероидные аналоги; адьюванты иммунологических реакций (вакцины, эндотоксины, полисахариды, полинуклеотиды и т. д.); цитокины (фактор некроза опухолей, ростовые факторы, интерфероны и др.); иммунорегуляторные пептиды (например, тималин, тимоген, тактивин, тимоптин и др.). Механизм противолучевого эффекта перечисленных соединений связан с их способностью ускорять процессы пострadiационной регенерации клеток кроветворной системы [15–17];

➤ *радиомодуляторы (radiomodulators, “biological protection”)* – лекарственные средства и пищевые добавки, повышающие резистентность организма к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды, включая ИИ [18]. Это многочисленная группа природных соединений, обладающих антиоксидантными, ан-

physico-chemical and biochemical level, preventing the implementation of the “oxygen effect” as radiobiological phenomenon in the process of absorption of energy IR in the radiolysis of DNA. The time of realisation of radioprotective actions occurs upon receipt of substance into the tissue and is limited to 1–3 hours as determined by high rate of metabolism in the body. The advantage of radioprotectors is their ability to increase radioresistance of the organism momentarily, including the effects of IR in superlethal doses (10–15 Gy). This advantage belongs only to the radioprotective drugs in this classification group;

➤ *radiomitigators* – antiradiation drugs that implement their effect on the system level “by accelerating post-radiation recovery of radiosensitive tissues through the activation of a number of antiinflammatory signaling pathways and increase in secretion of hematopoietic growth factors, which are used from the early period after exposure until the development of clinical manifestations of acute radiation injury ...” [14]. These drugs are different from radioprotectors by the mechanism of radioprotective properties, because they do not relate directly to the primary radiation-chemical and biochemical processes in cells. The optimal radioprotective effect is observed when they are used in a period of a few hours up to 4 days prior to irradiation at doses that cause bone-marrow syndrome of acute radiation sickness. The biggest activity of the drugs of this group appears almost exclusively during radiation injury of the hematopoietic system. Radiomitigators include steroid hormones and their non-steroidal structure analogues; adjuvants of immunological responses (vaccine, endotoxins, polysaccharides, polynucleotides, etc.); cytokines (tumor necrosis factor, growth factors, interferons, etc.); immunoregulatory peptides (thymalin, thymogen, taktivin, timoptin et al.). The mechanism of radioprotective effect of these compounds is related to their ability to accelerate the processes of post-radiation cell regeneration of the cells of hematopoietic system [15–17];

➤ *radiomodulators (“biological protection”)* – are pharmaceutical substances and food additives, which increase the body’s resistance to adverse environmental factors, including IR [18]. This is a large group of natural compounds with antioxidant, antimutagenic, and anti-inflammatory prop-

тимутагенними, протівовоспалительними свойствами [19]. Для механизма их действия характерно повышение общей (неспецифической) резистентности организма со снижением канцерогенного риска [20]. К радиомодуляторам относят природные антиоксиданты и важнейшие компоненты антиоксидантной системы клеток (витамины С, Е, А, биофлавоноиды, микроэлементы и др.), природные стимуляторы синтеза белка и нуклеиновых кислот (нуклеозиды, инозин), аминокислоты, пищевые добавки в виде белковых гидролизатов, антигипоксанты (мелатонин, мексидол и др.). Радиомодуляторы малотоксичны и в рекомендуемых дозах не имеют побочных эффектов. Противолучевое действие этих препаратов связано непосредственно с адаптивными реакциями на клеточном и организменном уровнях путем модуляции генной экспрессии [14]. Действие радиомодуляторов рассматривают также по “горметическому механизму” [21]:

➤ лекарственные средства для защиты от инкорпорации в организм человека техногенных радионуклидов. Это, по сути, профилактика (купирование) первичной реакции на облучение (противорвотные и противодиарейные препараты и др.);

➤ средства защиты от внутреннего облучения для селективной адсорбции радионуклидов. Например, для сорбции радиоцезия и радиостронция используют природные и синтетические ионообменные сорбенты [22].

Отсутствие универсальных противолучевых средств, обеспечивающих защиту от негативных эффектов облучения в широком диапазоне доз, по мнению ряда исследователей, обусловлено различием ведущих молекулярных механизмов формирования эффектов при действии излучений в малых и больших дозах [23]. Если в системе защиты организма от острого облучения в сублетальных и летальных дозах основное внимание уделяется синтетическим соединениям [11, 24] и цитокинам [25], то при облучении в малых дозах предпочтение отдается препаратам природного происхождения [11]. Вклад антиоксидантов в обеспечение радиорезистентности организма зависит от тяжести лучевого поражения и ЛПЭ излучений. Синтетические антиоксиданты более эффективны как радиопротекторы при дозах, вызывающих костномозговой синдром, а также при увеличении ЛПЭ [23, 26]. Так как большинство радиопротекторов синтетического происхождения высокотоксичны, то целесообразнее использовать в качестве протекторов природные соединения либо синтезированные на основе природного сырья, что менее токсично для организма человека [23, 27, 28].

erties [19]. The mechanism of their action is characterized by an increase in general (nonspecific) resistance of the organism with a decrease in cancer risk [20]. Radiomodulators include natural antioxidants and essential components of the cells' antioxidant system (Vitamins C, E and A, bioflavonoids, microelements etc.), natural stimulants of protein synthesis and nucleic acid (nucleosides, inosine), amino acids, food supplements in the form of protein hydrolysates antihypoxants (melatonin, mexidol, etc.). Radiomodulators have a low toxicity and at recommended doses do not have side effects. Radioprotective effect of these drugs is associated directly with adaptive responses at the cellular and organism levels by modulating gene expression [14]. The action of radiomodulators is also considered using “hormetic mechanism” [21]:

➤ drugs to protect against the incorporation of technogenic radionuclides in the human body. This is, in fact, a prevention (relief) of primary reaction to the irradiation (anti-vomit and anti-diarrheal medications and others);

➤ substances to protection against the internal radiation to selective adsorption of radionuclides. For example, the natural and synthetic ion-exchange sorbents are used for the sorption of radioactive cesium and radiostrontium [22].

According to some researchers, the lack of universal radioprotective substances that protect against the negative effects of radiation over a wide dose range is due to the difference of leading molecular mechanisms of the effects' formation under the action of radiation in small and large doses [23]. Whereas the system of defense against acute irradiation to sublethal and lethal doses focuses on the synthetic compounds [11, 24] and cytokines [25], then under the low dose irradiation the drugs of natural origin are preferred [11]. The contribution of antioxidants in the maintenance of the organism's radioresistance depends on the severity of radiation injury and LET radiation. Synthetic antioxidants are more effective as radioprotectors at doses that cause medullary syndrome, as well as with increase in LET [23, 26]. Since most synthetic radioprotectors are highly toxic, it is advisable to use the natural or synthetic compounds based on natural raw materials as protectors, which are less toxic to the human body [23, 27, 28].

В последнее время возрос исследовательский интерес радиобиологов к противолучевому действию цитокинов, которые регулируют рост, дифференцировку, функциональную активность и радиорезистентность клеток [29]. Защитное действие цитокинов определяется их гемо- и иммуностимулирующей активностью, а также способностью повышать эндогенный фон радиорезистентности, усиливать противоопухолевые ответы организма [30]. К ним относят интерлейкины, которые способны поддерживать высокую радиорезистентность организма человека в течение длительного периода.

Перспективными средствами профилактики лучевых поражений признаны органические соединения селена (например, селенотетрацистеин), из-за малой токсичности [30, 31]. Антиоксидантный механизм их действия характерен для формирования всех биологических эффектов селена и осуществляется селеносодержащими белками [32, 33]. В экспериментальных исследованиях установлено, что радиозащитная эффективность селеноорганических соединений зависит от степени окисления селена. Оптимальный срок профилактического введения препаратов со степенью окисления Se^{+4} составляет сутки, а Se^{+2} – 1 час [31]. Результаты эпидемиологических исследований показали, что в селенодефицитных регионах частота онкологических заболеваний существенно выше. Ведется поиск и апробация селеносодержащих соединений с противоопухолевой активностью в нетоксических дозах [30, 33].

Действие противолучевых препаратов по своей направленности является конкурентным по отношению к формированию радиобиологического эффекта. Отсюда интегральным показателем эффективности применения радиопротекторов является фактор уменьшения поглощенной дозы (ФУД), который показывает, во сколько раз изменяется значение равноэффективных доз облучения. Некоторое увеличение значения ФУД достигают путем применения смеси из двух или нескольких радиопротекторов с различными механизмами защитного действия. При использовании наиболее эффективных радиопротекторов ФУД может достигать значений 1,8–2,0. Данный показатель наиболее информативен для сравнительной количественной оценки противолучевого потенциала различных препаратов.

В настоящее время в качестве перспективных профилактических средств с целью снижения лучевых рисков рассматривают пуриновые соединения (ксантозин, кофеин, инозин) [34]. Показано, что эффективность репарационных процессов пуриновыми соединениями связана с активацией полимеразы по-

Recently, there has been an increase in the research interest of radiobiologists in radioprotective action of cytokines that regulate the growth, differentiation, functional activity and radioresistance of cells [29]. The protective effect of cytokines is determined by their hemodynamic and immune stimulatory activity, as well as their ability to increase the endogenous background of radioresistance, enhancing antitumor response of the body [30]. These include interleukins, which are able to maintain a high radioresistance of human organism for an extended period of time.

The organic selenium compounds (for example, selenotetrastein) are recognised as prospective means of prevention of radiation injuries, due to the low toxicity [30, 31]. The antioxidant mechanism of their action is a common characteristic to the formation of all biological effects of selenium and is carried out by selenium-containing proteins [32, 33]. Experimental studies have shown that the radioprotective effectiveness of organoselenium compounds depends on the oxidation state of selenium. The optimal period of time for preventative administration of drugs with the oxidation state of Se^{+4} is 24-hour period, and of Se^{+2} is 1 hour [31]. Epidemiological studies have shown that in areas with the selenium deficiency the frequency of cancer is much higher. There is a search and testing of selenium compounds with anti-tumor activity in non-toxic doses [30, 33].

The nature of the action of radioprotective drugs is competitive in relation to the formation of the radiobiological effect. Hence the integral indicator of the effectiveness of radioprotectors is a reduction factor of the absorbed dose (RFAD), which shows how many times the value of equally effective doses is changed. Some increase in the values of RFAD is achieved by applying a mixture of two or more radioprotectors with different mechanisms of the protective action. RFAD may reach 1.8–2.0 if the most effective radioprotectors are used. This indicator is most informative for comparative quantitative assessment of radioprotective potential of various drugs.

Currently, the purine compounds (xanthosine, caffeine, inosine) are considered as prospective preventive agents to reduce the risk of radiation [34]. It is showed that the efficiency of repair processes by purine compounds is associated with the activation of the polymerase poly (ADP-

ли(АДФ-рибозы) – одного из ключевых ферментов репарации ДНК [35]. Пуриновые соединения могут влиять на системы репарации ДНК опосредованно через сигнальные пути, а также на мозг человека при гипоксии за счет влияния на сигнальный путь активируемых митогенами протеинкиназ [36, 37]. Сделано заключение, что в основе радиозащитных свойств пуриновых соединений, с одной стороны, лежит их способность к нейтрализации активных форм кислорода и долгоживущих радикалов белков, а с другой стороны – способность к активации клеточных механизмов пострадиационного восстановления и репарационных процессов ДНК [34]. Авторы предполагают, что еще более выраженные радиозащитные свойства могут быть достигнуты при неоднократном введении этих соединений в облученный организм.

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что наиболее адекватно соответствует требованиям, предъявляемым к современным радиопротекторам, нуклеозид пурина – инозин (коммерческое название рибоксин). Это препарат природного происхождения, используемый в кардиологической практике как стимулятор метаболических процессов, предшественник синтеза АТФ и нуклеотидов, поддерживающий энергетический баланс в различных тканях, стимулирующий ферментативные процессы репарации радиационных повреждений ДНК, препятствующий образованию внутри- и межхромосомных обменов и т. д. [38–40]. В настоящее время инозин оценивают как эффективное средство длительного повышения радиорезистентности организма человека [40]. Поливариантный характер механизма действия данного препарата обуславливает широкий спектр биологической активности, в том числе, повышение общей радиорезистентности и мобилизацию защитных ресурсов организма.

При исследовании влияния инозина на облученные лимфоциты периферической крови человека в культуре полученные нами результаты дают возможность поновому взглянуть на методологию выбора средств коррекции радиационно-индуцированных эффектов [41]. Установлено, что инозин проявляет антимуtagenный и радиозащитный эффект при облучении немалигнизированных радиочувствительных клеток (Т-лимфоциты) в интервале малых доз (0,1–0,3–0,5 Гр), снижая уровень радиационно-индуцированных генетических повреждений до значений спонтанного, тем самым повышая резистентность генома человека. При этом коэффициент модификации лучевого эффекта составляет 3,8–2,7–3,5, соответственно.

Анализ данных литературы и собственных исследований позволяет обосновать целесообразность назна-

ribose) – one of the key enzymes in DNA repair [35]. The purine compounds can affect the DNA repair system indirectly through the signal path, as well as human brain during hypoxia by influencing the signal path of protein kinase activated by mitogen [36, 37]. It is concluded that the radioprotective properties of purine-based compounds are based, on the one hand, on their ability to neutralize reactive oxygen radicals and long-lived proteins, and on the other hand – their ability to activate cellular mechanisms of post-radiation recovery and repair processes of DNA [34]. The authors suggest that even more pronounced radioprotective properties could be achieved by repeated administration of these compounds in the irradiated organism.

Analysis of the literature shows that purine nucleoside – inosine (commercial Riboxinum) meets the most adequately the requirements for modern radioprotectors. It is a drug of natural origin, used in cardiology practice as a stimulator of metabolic processes, the precursor of the synthesis of ATP and nucleotides, which supports the energy balance in a variety of tissues, stimulates the enzymatic processes of repair of radiation damage to the DNA, which prevents the formation of intra- and interchromosomal exchanges, etc. [38–40]. Currently, inosine is estimated to be an effective means of long-term improvement of radioresistance of human organism [40]. The multivariate nature of the mechanism of action of this drug explains its wide spectrum of biological activities, including improving overall radioresistance and the mobilization of protective resources of the body.

The study of the influence of inosine at the chromosomal level of irradiated human peripheral blood lymphocytes in culture gives us an opportunity to take a fresh look at the methodology of choice of correction means of radiation-induced effects [41]. It is found that inosine exhibits both radioprotective and antimutagenic effect under the irradiation of non-malignant radiosensitive cells (T-lymphocytes) in the range of low doses (0.1–0.3–0.5 Gy). It reduces the level of radiation-induced genetic damage to the values of spontaneous level, thereby increasing the resistance of the human genome. The coefficient of modification of radiation effects is 3.8–2.7–3.5, respectively.

Analysis of the literature and our own research allow us to prove the advisability of appointing

чения инозина в качестве профилактического радиопротектора лицам, работающим в сфере действия ИИ (работники атомных предприятий, рентгенологи, радиологи и др.), участникам ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, жителям районов, загрязненных радионуклидами, а также лицам с выявленным повышенным уровнем aberrаций хромосомного типа в лимфоцитах крови с целью первичной профилактики возникновения радиогенных опухолей, поскольку представители этих категорий населения относятся к группе повышенного канцерогенного риска (патент Украины № 61604 от 25.07.2011 г.) [41].

Поиск препаратов с радиопротекторными свойствами показал, что эффективными для этих целей могут быть также препараты тимического происхождения, мишенью действия для которых являются именно лимфоциты. Эти препараты в соответствии с новой классификацией противолучевых средств относятся к радиомитигаторам [14].

Результаты и интерпретация выполненных нами цитогенетических исследований с целью оценки влияния препарата тималина на выход радиационно-индуцированных aberrаций хромосом в культуре лимфоцитов крови человека детально представлены в работах [42, 43]. Кратко отметим, что цитогенетические данные, полученные при действии тималина в профилактической дозировке за один час до облучения культуры клеток в диапазоне малых доз, свидетельствуют о радиозащитном влиянии препарата – снижении частоты aberrаций хромосом примерно в 2 раза (до значений спонтанного уровня). Наблюдаемый эффект тималина мы связываем с его стимулирующим влиянием на репарацию первичных радиационно-индуцированных повреждений.

Согласно современным представлениям, накопление соматических мутаций, в первую очередь, в радиочувствительных клетках, является потенциально онкогенным [44–46], а малые дозы радиации – моторами радиационного канцерогенеза [47].

В связи с неблагоприятной радиоэкологической ситуацией в постчернобыльский период продолжается поиск эффективных нетоксичных радиопротекторов для повышения резистентности и защиты генома, а также организма человека в целом при длительном облучении в диапазоне малых (надфоновых) доз [10, 48].

Радиационно-индуцированные aberrации хромосом в соматических клетках в сочетании с глубокими изменениями (дисбалансом) в иммунной системе вследствие облучения и с избирательным повреждением лимфоцитов (aberrации хромосом) обусловли-

inosine as a preventative radioprotector for people working within the scope of the IR (nuclear workers, radiologists, radiologists and others), participants of liquidation of consequences of Chernobyl accident, residents of contaminated areas. It is also advised to be given to people, who exhibit an increased level of chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes, for primary prevention of radiogenic cancer, since the representatives of these groups are at increased cancer risk (patent of Ukraine № 61604 from 25.07.2011) [41].

The search for drugs with radioprotective properties has shown that we may consider as effective for these purposes the drugs of thymic origin, the target of action for which are the lymphocytes. These drugs, in accordance with the new classification of radioprotective agents, are radiomitigators [14].

Results and interpretation of the cytogenetic studies that we have performed in order to assess the impact of the drug thymalin on the output of radiation-induced chromosomal aberrations in human lymphocyte cultures are presented in detail in [42, 43]. Briefly, we note that cytogenetic data obtained by the action of thymalin in preventative dosage one hour before irradiation of cell culture at low doses, show the radioprotective effect of the product – reducing the frequency of chromosome aberrations in ~ 2 times (to a value of the spontaneous level). The observed effect of thymalin is attributed to its stimulating effect on the repair of primary radiation-induced damage.

According to modern concepts, the accumulation of somatic mutations in the first place, in radiosensitive cells, is potentially oncogenic [44–46], and small doses of radiation – radiation carcinogenesis promoters [47].

Due to unfavorable radioecological situation in the post-Chernobyl period, there is a continuous search for effective non-toxic radioprotectors to increase the resistance and protection of the genome and the human body as a whole in the long-term exposure to low range (above background) doses [10, 48].

Radiation-induced chromosome aberrations in somatic cells in combination with profound changes (imbalance) in the immune system as a result of irradiation and with selective damage of lymphocytes (chromosome aberrations) deter-

вают незащищенность организма человека от возникновения радиогенных опухолей и сокращение латентного периода их развития [43, 49].

Апробацию препаратов, активизирующих работу репарационных систем, на основе модели лимфоцитов периферической крови человека и анализа аберраций хромосом, являющихся биомаркерами радиационного поражения организма, можно рассматривать как экспериментальное обоснование их целевого назначения для представителей отдельных приоритетных групп населения Украины с повышенным риском развития радиогенных опухолей.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Радиационная цитогенетика / Э. А. Дёмина, М. А. Пилинская, Ю. И. Петунин, Д. А. Ключин. – К. : Здоров'я, 2009. – 368 с.
2. Domina E. A. Destabilization of human cell genome upon the combined effect of radiation and ascorbic acid / E. A. Domina, O. P. Pylypchuk, V. M. Mikhailenko // *Experimental oncology*. – 2014. – Vol. 36, No. 3. – P. 42–48.
3. Кудряшов Ю. Б. Химическая защита от лучевого поражения / Ю. Б. Кудряшов // *Соровский образовательный журнал*. – 2000. – Т. 6, № 6. – С. 21–26.
4. Чертков К. С. Экспериментальные подходы к выявлению защитных свойств препаратов при воздействии излучения в малых и сублетальных дозах / К. С. Чертков, В. А. Глушков, М. Ф. Сбитнева // *Радиационная биология. Радиоэкология*. – 1992. – Т. 32, № 5. – С. 706–712.
5. Радиационная медицина / под ред. Л. А. Ильина. – М. : Изд. АТ, 2004. – Т. 1. – 992 с.
6. Ярмоненко С. П. Радиобиология человека и животных / С. П. Ярмоненко, А. А. Вайнсон. – М. : Высшая школа, 2004. – 549 с.
7. Владимиров В. Г. Радиопротекторы: структура и функция / В. Г. Владимиров, И. И. Красильников, О. В. Арапов. – К. : Наук. думка, 1989. – 264 с.
8. Тимченко О. І. Напрямки профілактики негативного впливу іонізуючої радіації на здоров'я населення / О. І. Тимченко. – К. : [б. в.], 2011. – 178 с.
9. Васин М. В. Средства профилактики и лечения лучевых осложнений / М. В. Васин. – М. : Рос. мед. академия последипломного образования, 2001. – 312 с.
10. Рождественский Л. М. Актуальные вопросы поиска и исследования противолучевых средств / Л. М. Рождественский // *Радиационная биология. Радиоэкология*. – 2013. – Т. 53, № 5. – С. 513–520.
11. Легеза В. И. Новая классификация профилактических средств / В. И. Легеза, В. Г. Владимиров // *Радиационная биология. Радиоэкология*. – 1998. – Т. 38, № 3. – С. 416–425.
12. Рождественский Л. М. Цитокины в аспекте патогенеза и терапии острого лучевого поражения / Л. М. Рождественский // *Радиационная биология. Радиоэкология*. – 1997. – Т. 37, № 4. – С. 590–596.
13. Burdelya L. G. An agonist of toll-Like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models / L. G. Burdelya, V. I. Krivokrysenko, T. Tallant // *Science*. – 2008. – Vol. 320. – P. 226–230.

mine vulnerability of the human body from the occurrence of radiogenic cancer and reduce the latent period of their development [43, 49].

The testing and approval of the drugs, which activate repair systems, based on the model of human peripheral blood lymphocytes and analysis of chromosome aberrations, which are biomarkers of radiation damage to the body, can be regarded as an experimental justification of their intended use for the representatives of certain priority groups of the Ukrainian population with increased risk of radiogenic cancer.

REFERENCES

1. Domina EA, Pilinskaya MA, Petunin Yul, Klyushin DA. [Radiation cytogenetics]. Kyiv: Zdorov'ya; 2009. 368 p. Russian.
2. Domina EA, Pylypchuk OP, Mikhailenko VM. Destabilization of human cell genome upon the combined effect of radiation and ascorbic acid. *Experim Oncology*. 2014;36(3):42-8.
3. Kudryashov YuB. [Chemical protecting from a radiations defeat]. *Sorovskiy obrazovatelnyiy zhurnal*. 2000 Nov-Dec;6(6):21-6. Russian.
4. Chertkov KS, Glushkov VA, Sbitneva MF. [Experimental going near the exposure of protective properties of preparations at influence of radiation in small and sublethal doses]. *Radiats Biol Radioekol*. 1992 Sept-Oct;32(5):706-12. Russian.
5. Iljin LA, ed. [Radiation medicine] V.1. Moscow: AT; 2004. 992 p. Russian.
6. Yarmonenko SP, Vaynson AA. [Radiobiology of man and animals]. Moscow: Vysshaya shkola; 2004. 549 p. Russian.
7. Vladimirov VG, Krasilnikov II, Arapov OV. [Radio-protectors: structure and function]. Kyiv: Naukova dumka; 1989. 264 p. Russian.
8. Timchenko OI. [Directions of prophylaxis of negative influence of ionizing radiation on a health population]. Kyiv; 2011. 178 p. Ukrainian.
9. Vasin MV. [Facilities of prophylaxis and treatment of radial complications]. Moscow: Ros. Med. Akademiya Poslediplomnogo Obrazovaniya; 2001. 312 p. Russian.
10. Rozhdestvenskiy LM. [Pressing questions of search and research of anti-radiation facilities]. *Radiats Biol Radioekol*. 2013 Sept-Oct;53(5):513-20. Russian.
11. Legeza VI, Vladimirov VG. [New classification of preventive facilities]. *Radiats Biol Radioekol*. 1998 May-Jun;38(3):416-25. Russian.
12. Rozhdestvenskiy LM. [Cytokines is in the aspect of pathogenesis and therapy of sharp radial defeat]. *Radiats Biol Radioekol*. 1997 Jul-Aug;37(4):590-96. Russian.
13. Burdelya LG, Krivokrysenko VI, Tallant T. An agonist of toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models. *Science*. 2008 11 April;320:226-30.

14. Васин М. В. Классификация противолучевых средств как отражение современного состояния и перспективы развития радиационной фармакологии / М. В. Васин // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2013. – Т. 53, № 5. – С. 459–467.
15. Лебедев В. Г. Исследование механизмов противолучевого действия интерлейкина-1β на модели длительных культур костного мозга / В. Г. Лебедев, Б. Б. Мороз // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2002. – Т. 42, № 1. – С. 60–64.
16. Signals for activation of the GM-CSF promoter and enhancer T cells / M. F. Shannon, L. S. Coles, M. A. Vadas, P. N. Cockerill // Crit. Rev. Immunol. – 1997. – Vol. 17. – P. 301–323.
17. Wu S. G. Radioprotection of the intestinal crypts of mice by recombinant human interleukin-1α / S. G. Wu, T. Miyamoto // Radiat. Res. – 1993. – Vol. 135, No 1. – P. 112–115.
18. Weiss J. F. History and development of radiation-protective agents / J. F. Weiss, M. R. Landauer // Int. J. Radiat. Biol. – 2009. – Vol. 85. – P. 539–573.
19. Izzi V. The effects of dietary flavonoids on the regulation of redox inflammatory networks / V. Izzi, L. Masuelli, I. Tresoldi // Front. Biosci. – 2012. – Vol. 17. – P. 2396–2418.
20. Epperly M. W. Antioxidant-chemoprevention diet ameliorates late effects of total-body irradiation and supplements radioprotection by MnSOD-plasmid liposome administration / M. W. Epperly, H. Wang, J. A. Jones // Radiat. Res. – 2011. – Vol. 175. – P. 759–765.
21. Lindsay D. G. Nutrition, hermetic stress and health / D. G. Lindsay // Nutr. Res. Rev. – 2005. – Vol. 18. – P. 249–258.
22. Ильин Л. А. Противолучевые средства в системе радиационной защиты персонала и населения при радиационных авариях / Л. А. Ильин, И. Б. Ушаков, М. В. Васин // Мед. радиология. Радиационная безопасность. – 2012. – Т. 57, № 1. – С. 26–31.
23. Шишкина Л. Н. Особенности антиоксидантов как радиопротекторов при лучевом поражении разной степени тяжести / Л. Н. Шишкина // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2013. – Т. 53, № 5. – С. 536–544.
24. Васин М. В. Противолучевые лекарственные средства / М. В. Васин. – М.: Рос. мед. академия последипломного образования, 2010. – 181 с.
25. Гребенюк А. Н. Противолучевые свойства Интерлейкина-1 / А. Н. Гребенюк, В. И. Лезега. – СПб.: Изд-во Фолиант, 2012. – 216 с.
26. Шишкина Л. Н. Природные и синтетические антиоксиданты как радиопротекторы / Л. Н. Шишкина, Е. Б. Бурлакова // Хим. физика. – 1996. – Т. 15, № 1. – С. 43–53.
27. Maurya D. K. Some novel approaches for radioprotection and the beneficial effect of natural products / D. K. Maurya, T. P. A. Devasagayam, C. K. K. Nair // Ind. J. Experim. Biol. – 2006. – Vol. 44. – P. 93–114.
28. Antioxidative and radiation modulating properties of guanosine 5'-monophosphate / N. R. Asadullina, A. M. Usacheva, V. S. Smirnova, S. V. Gudkov // Nucleosides, Nucleotides, Nucleic Acids. – 2010. – Vol. 29, No. 10. – P. 786–799.
29. Shimisu M. Antiangiogenic and antitumor activity of IL-27 / M. Shimisu, M. Shimamura, T. Owaki // J. Immunol. – 2006. – Vol. 176. – P. 7317–7324.
14. Vasin MV. [Classification of anti-radiations facilities as reflection of the modern state and prospect of development of radiation pharmacology]. Radiats Biol Radioekol. 2013 Sept-Oct;53(5):459-67. Russian.
15. Lebedev VG, Moroz BB. [Research of mechanisms of anti-radiation action of interleukin-1β on the model of the protracted cultures of bone marrow]. Radiats Biol Radioekol. 2002 Jan-Feb;42(1):60-64. Russian.
16. Shannon MF, Coles LS, Vadas MA, Cockerill PN. Signals for activation of the GM-CSF promoter and enhancer T cells. Crit Rev Immunol. 1997;17:301-23.
17. Wu SG, Miyamoto T. Radioprotection of the intestinal crypts of mice by recombinant human interleukin-1α. Radiat Res. 1993 Jan;135(1):112-15.
18. Weiss JF, Landauer MR. History and development of radiation-protective agents. Int J Radiat Biol. 2009;85:539-73.
19. Izzi V, Masuelli L, Tresoldi I. The effects of dietary flavonoids on the regulation of redox inflammatory networks. Front Biosci. 2012;17:2396-418.
20. Epperly MW, Wang H, Jones JA. Antioxidant-chemoprevention diet ameliorates late effects of total-body irradiation and supplements radioprotection by MnSOD-plasmid liposome administration. Radiat Res. 2011 Apr;175(4):759-65.
21. Lindsay DG. Nutrition, hermetic stress and health. Nutr Res Rev. 2005;18:249-58.
22. Ilin LA, Ushakov IB, Vasin MV. [Anti-radiation facilities in the system of radiation defence of personnel and population at radiation accidents]. Med Radiol Radiats Bezopasn. 2012;57(1):26-31. Russian.
23. Shishkina LN. [Feature of antioxidants as radio-protectors at the radial defeat of different degree of weight]. Radiats Biol Radioekol. 2013 Sept-Oct;53(5):536-44. Russian.
24. Vasin MV. [Anti-radiation medicinal facilities]. Moscow: Ros. Med. Akademiya Poslediplomnogo Obrazovaniya; 2010. 181 p. Russian.
25. Grebenyuk AN, Legeza VI. [Anti-radiation properties of interleukin-1]. Sanct-Peterburg: Foliant; 2012. 216 p. Russian.
26. Shishkina LN, Burlakova EB. [Natural and synthetic antioxidants as radio-protectors]. Khimicheskaja Fizika. 1996;15(1):43-53. Russian.
27. Maurya DK, Devasagayam TPA, Nair CKK. Some novel approaches for radioprotection and the beneficial effect of natural products. Ind J Experim Biol. 2006;44:93-114.
28. Asadullina NR, Usacheva AM, Smirnova VS, Gudkov SV. Antioxidative and radiation modulating properties of guanosine 5'-monophosphate. Nucleosides, Nucleotides, Nucleic Acids. 2010;29(10):786-99.
29. Shimisu M, Shimamura M, Owaki T. Antiangiogenic and anti-tumor activity of IL-27. J Immunol. 2006;176:7317-324.
30. Grinevich YuA, Baraboy VA. [Process of development of tumor and stress pathology]. Kyiv: Logos; 2010. 155 p. Russian.

30. Гриневич Ю. А. Новообразовательный процесс и стрессовая патология / Ю. А. Гриневич, В. А. Барабой. – К. : Логос, 2010. – 155 с.
31. Драчёв И. С. Перспективы применения соединений селена в качестве радиопротекторов / И. С. Драчёв, В. И. Легеза, Ю. С. Турлаков // Радиационная биология. Радиозэкология. – 2013. – Т. 53, № 5. – С. 475–480.
32. Weiss J. F. Protection against ionizing radiation by antioxidant nutrients and phytochemicals / J. F. Weiss, M. R. Landauer // *Toxicology*. – 2003. – Vol. 189, No. 1. – P. 1–20.
33. Барабой В. А. Биологические функции, метаболизм и механизмы действия селена / В. А. Барабой // *Успехи биол.* – 2004. – Т. 124, № 2. – С. 157–168.
34. Попова Н. Р. Природные пуриновые соединения как радиозащитные средства / Н. Р. Попова С. В. Гудков, В. И. Брусков // *Радиационная биология. Радиозэкология*. – 2014. – Т. 54, № 1. – С. 38–49.
35. Virag L. Purines inhibit poly(ADP-ribose)polymerase activation and modulate oxidant-induced cell death / L. Virag, C. Szabo // *FACEB J.* – 2001. – Vol. 15. – P. 99–107.
36. Buckley S. In vivo inosine protects alveolar epithelial type 2 cells against hyperoxia-induced DNA damage through MAP kinase signaling / S. Buckley, L. Barsky, K. Weinber // *Am. J. Physiol.* – 2005. – Vol. 288. – P. L569–L575.
37. Tomaselli B. Purine nucleoside-mediated protection of chemical hypoxia-induced neuronal injury involves p42/44 MARK activation / B. Tomaselli, V. Podhraski, V. Heftberger // *Int. J. Neurochem.* – 2005. – Vol. 46. – P. 513–521.
38. Отдаленные последствия у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС / В. И. Легеза, А. Е. Антушевич, Л. В. Пикалова, А. Н. Жекалов // *Профилактическая медицина*. – 2008. – Т. 9. – С. 362–372.
39. Гудков С. В. Гуанозин и инозин (рибозин). Антиоксидантные и радиозащитные свойства / С. В. Гудков, В. И. Брусков. – Saarbrücken : LAMBERT Acad. Publ., 2011. – 177 p.
40. Легеза В. И. Медицинская защита при радиационных авариях: некоторые итоги и уроки Чернобыльской катастрофы / В. И. Легеза, А. Н. Гребенюк, В. В. Зацепин // *Радиационная биология. Радиозэкология*. – 2011. – Т. 51, № 1. – С. 70–75.
41. Патент України на корисну модель № 616604. МПК А61N5/00 від 2011.01 р. Спосіб зниження частоти спонтанних та радіаційно-індукованих генетичних пошкоджень в соматичних немалігнізованих клітинах людини / В. Ф. Чехун, Е. А. Дьоміна, О. М. Демченко; заявник і патентовласник Київ, Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології; опубл. 25.07.2011, Бюл. № 14. – 10 с.
42. Domina E. The experimental proof of the usage of radioprotector inosine for cancer prevention / E. Domina // 6th International Conference on Clinical Cancer Prevention, 18-20 March 2010, St.-Gallen // *Eur. J. Cancer*. – Vol. 8, Suppl. 2. – P. 30.
43. Радиационно-индуцированные цитогенетические эффекты в соматических клетках больных раком щитовидной железы / Э. А. Демина, Ю. А. Гриневич // *Рак щитовидной железы : монография / под ред. Ю. А. Гриневича, А. А. Чумака*. – К. : Здоров'я, 2011. – С. 66–100.
44. Sanberg A. A. Chromosome abnormalities in human cancer and leukemia / A. A. Sanberg // *Mutat. Res.* – 1991. – Vol. 247. – P. 231–240.
45. Bonassi S, Hagmar L, Stromberg U. Chromosomal aberrations in lymphocytes predict cancer independently of exposure to carcinogens. *Cancer Res.* 2000;60:1619-25.
46. Hagmar L, Stromberg U, Bonassi S. Impact of types of lymphocyte chromosomal aberrations on human cancer risk. *Cancer Res.* 2004;64:2258-63.
31. Drachyov IS, Legeza VI, Turlakov YuS. [Prospects of application of connections selenium as radio-protectors]. *Radiats Biol Radioekol.* 2013 Sept-Oct;53(5):475-80. Russian.
32. Weiss JF, Landauer MR. Protection against ionizing radiation by antioxidant nutrients and phytochemicals. *Toxicology.* 2003;189(1):1-20.
33. Baraboy VA. [Biological functions, metabolism and mechanisms of action of selenium]. *Uspekhi biol.* 2004;124(2):157-68. Russian.
34. Popova NR, Gudkov SV, Bruskov VI. [Natural purine connections as radio-protective facilities]. *Radiats Biol Radioekol.* 2014 Jan-Feb;54(1):38-49. Russian.
35. Virag L, Szabo C. Purines inhibit poly(ADP-ribose)polymerase activation and modulate oxidant-induced cell. *FACEB J.* 2001;15:99-107.
36. Buckley S, Barsky L, Weinber K. In vivo inosine protects alveolar epithelial type 2 cells against hyperoxia-induced DNA damage through MAP kinase. *Am J Physiol.* 2005;288:L569-L75.
37. Tomaselli B, Podhraski V, Heftberger V. Purine nucleoside-mediated protection of chemical hypoxia-induced neuronal injury involves p42/44 MARK. *Int J Neurochem.* 2005;46:513-21.
38. Legeza VI, Antushevich AE, Pikalova LV, Zhekalov AN. [Remote consequences for the liquidators of accident on Chernobyl atomic power station]. *Profilakticheskaja Meditsina.* 2008;9:362-72. Russian.
39. Gudkov SV, Bruskov VI. [Guanosine and Inosinum (Riboxin). Antioxidant and radioprotective properties]. Saarbrücken: LAMBERT Acad Publ; 2011. 177 p. Russian.
40. Legeza VI, Grebenyuk AN, Zatsepin W. Medical defence at radiation accidents: some results and lessons of the Chernobyl catastrophe]. *Radiats Biol Radioekol.* 2011 Jan-Feb;51(1):70-75. Russian.
41. Chahun VF, Domina EA, Demchenko OM, inventors. [A method of decline of frequency of spontaneous and radiation-induced genetic damages is in the somatic non-malignant cells of man]. Ukraine patent UA No 616604. 2011 July 27. 10 p. Ukrainian.
42. Domina E. The experimental proof of the usage of radioprotector inosine for cancer prevention. In: 6th International Conference on Clinical Cancer Prevention; 2010 March 18-20; St.-Gallen. *European J Cancer.* 2010;8(Suppl 2):30.
43. Domina EA, Grinevich YuA. [Radiation-induced cytogenetic effects in the somatic cells of patients by the cancer of thyroid gland]. In: Grinevich YuA, Chumak AA, editors [Cancer of thyroid gland]. Kyiv: Zdorov'ya; 2011. P. 66-100. Russian.
44. Sanberg AA. Chromosome abnormalities in human cancer and leukemia. *Mutat Res.* 1991;247:231-40.

45. Bonassi S. Chromosomal aberrations in lymphocytes predict cancer independently of exposure to carcinogens / S. Bonassi, L. Hagmar, U. Stromberg // Cancer Res. – 2000. – Vol. 60. – P. 1619–1625.
46. Hagmar L. Impact of types of lymphocyte chromosomal aberrations on human cancer risk / L. Hagmar, U. Stromberg, S. Bonassi // Cancer Res. – 2004. – Vol. 64. – P. 2258–2263.
47. Dyomina E. Cytogenetic and carcinogenic effects of low dose / E. Dyomina // Eur. J. Human Genetics. – 2007. – Vol. 15, Suppl. 1. – P. 102–103.
48. Селиванова Е. И. Влияние хронического облучения на распределение субпопуляций лимфоцитов крови у профессионалов-атомщиков / Е. И. Селиванова, И. А. Замулаева, А. С. Саенко // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2014. – Т. 54, № 2. – С. 153–161.
49. Гриневич Ю. А. Иммуные и цитогенетические эффекты плотно- и редкоизирующих излучений / Ю. А. Гриневич, Э. А. Дёмина. – К. : Здоров'я, 2006. – 200 с.
47. Dyomina E. Cytogenetic and carcinogenic effects of low dose. Eur J Human Genetics. 2007;15(Suppl 1):102-3.
48. Selivanova EI, Zamulaeva IA, Saenko AS. [Influence of chronic irradiation on distribution of subpopulations of lymphocytes of blood of atomic professionals]. Radiats Biol Radioekol. 2014 March-Apr;54(2):153-61. Russian.
49. Grinevich YuA, Domina EA. [Immune and cytogenetic effects of dense- and rare-ionizing irradiations]. Kyiv: Zdorov'ya; 2006. 200 p. Russian.

Стаття надійшла до редакції 11.06.2015

Received: 11.06.2015