

## К ВОПРОСУ О ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ РОЛИ ПЕРВИЧНОЙ РАДИАЦИОННОЙ ТОКСЕМИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЛУЧЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНИЗМА ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СВОЙСТВ РАДИОПРОТЕКТОРОВ В УСЛОВИЯХ СВЕРХСМЕРТЕЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ОБЛУЧЕНИЯ

© 2024 г. М. В. Васин<sup>1</sup>\*, И. Б. Ушаков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования  
Минздрава РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup>Государственный научный центр — Федеральный медицинский биофизический центр  
имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

\*E-mail: vv4sin80@yandex.ru

Поступила в редакцию 26.07.2023 г.

После доработки 3.05.2024 г.

Принята к публикации 29.05.2024 г.

Воздействие ионизирующего излучения на организм в виде структурных поражений на клеточном уровне, прежде всего, ДНК (хромосомные aberrации), клеточных мембран, митохондрий и других субструктур вызывает высвобождение из клетки в кровотоке и лимфоток множества высокомолекулярных соединений различной природы, обладающих антигенными свойствами. Ими могут являться высокомолекулярная группа белков, поврежденные ядерные и митохондриальные ДНК, внеклеточный АТФ, окисленные липопротеиды низкой плотности и другие продукты, способствующие развитию первичного радиационного стресса с активацией свободно-радикальных перекисных процессов и последующей воспалительной реакцией. При определенной большой лучевой нагрузке (от 20 до 50 Гр) первичная радиационная токсемия предопределяет танатогенез острой лучевой болезни, которая клинически представлена в виде токсемической формы. Начиная с ранних работ, шел поиск веществ (радиотоксинов), вызывающих в основном картину радиационной токсемии. К ним относили соединения хиноидной природы, перекисные продукты липидного ряда (работы 60–70-х годов прошлого века А.М. Кузина и Ю.Б. Кудряшова). За последние десятилетия фундаментальные исследования В.М. Малиева на крупных животных выделили группу высокомолекулярных соединений из ряда гликопротеидов в виде радиотоксинов, воспроизводящих экспериментально все виды и формы проявления острой лучевой болезни, включая токсемическую форму и церебральный синдром в условиях отсутствия воздействия радиации, причем для каждой формы лучевого поражения они органоспецифичны. Обращено внимание на высокую противолучевую эффективность экранирования области живота, где вклад защиты кроветворной ткани весьма ограничен, что свидетельствует о неблагоприятном вкладе “кишечной токсемии” в развитие типичной формы острой лучевой болезни. Значение данного фактора в танатогенезе острой лучевой болезни особенно рельефно проявляется при потенцировании экранированием живота противолучевого эффекта радиопротекторов. В этих условиях по результатам изучения противолучевых свойств радиопротектора экстренного действия индралина в опытах на собаках ФУД препарата в дозе 10 мг/кг увеличивался с 2 до 5, т. е. в 2,5 раза.

**Ключевые слова:** первичная радиационная токсемия, радиотоксины, абскопальный эффект токсемии, экранирование области живота и головы, комбинированное применение противолучевых средств и экранирования радиочувствительных тканей

DOI: 10.31857/S0869803124060012, EDN: NDTQJG

Известно, что при воздействии ионизирующего излучения в чрезвычайно высоких дозах (выше 20 Гр и до 50 Гр) развивается токсемическая форма острого лучевого поражения, приводящая

к гибели организма в ближайшие сутки после облучения до сроков развития кишечного синдрома лучевой болезни. Тем не менее и при меньших дозах облучения радиационная токсемия

вносит свой вклад в танатогенез острой лучевой болезни. Клинически она находит свое проявление в виде первичной реакции на облучение, начиная с легкой степени заболевания при дозах радиации 1–2 Гр, снижая интенсивность ранних репаративных процессов в радиочувствительных тканях. О роли гуморального компонента в развитии лучевой патологии, прежде всего, в виде радиотоксинов свидетельствуют монографии А.М. Кузина [1] и Ю.Б. Кудряшова [2]. В других работах речь шла о радиотоксинах хиноидной природы и продуктах перекисного окисления липидов [3–8]. Тем не менее проблема первичной радиационной токсемии более многогранна и по настоящее время еще нет полной ее картины. Нет и оценки ее влияния на разных уровнях системных взаимодействий и ее качественных характеристик в зависимости от дозы и условий облучения. В настоящем мини-обзоре обращено внимание на роль абскопального эффекта при облучении области живота на мелких лабораторных и крупных (собаках) животных.

#### ПРИРОДА ПЕРВИЧНОЙ РАДИАЦИОННОЙ ТОКСЕМИИ

Первичные перекисные пострадиационные процессы в клеточных мембранах вызывают вследствие их повреждения высвобождение из тканей биогенных аминов и антигенов различной природы. В их состав входит высокомолекулярная группа белков, поврежденные ядерные и митохондриальные ДНК, внеклеточный АТФ и окисленные липопротеиды низкой плотности [9]. Высокомолекулярные структуры элиминируются из кровотока иммунными комплексами, которые подвергаются в последующем фагоцитозу, что приводит к их полному исчезновению в ближайшие часы после облучения [10]. Что касается биогенных аминов, выброс которых имеет место после облучения, наиболее изучена роль эндогенного серотонина в развитии первичной лучевой реакции, в том числе, в виде пострадиационной тошноты, рвоты и диареи [11–14].

Среди фундаментальных исследований последних лет в данной области представляют интерес работы В.М. Малиева о тканеспецифических радиотоксинах, экспериментально воспроизводящих клиническую картину лучевого поражения: типичную костномозговую, кишечную, токсическую форму острой лучевой болезни, и церебральный радиационный синдром [15]. Выделенные из лимфотока облученных крупных животных (овцы, коровы, лошади) данные радиотоксины по своей природе представляют гликопротеиды

с высокими антигенными свойствами, отличающимися дифференцированной органотропностью с преобладанием своего проявления в определенном диапазоне доз облучения [16, 17].

Данные вещества вызывают стресс-сигнальную активацию и через паттерн распознающих рецепторов индуцируют воспалительные реакции в поврежденных тканях [18–20]. Воспалительные реакции в облученных тканях через выброс провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-18, ИЛ-6 и ИЛ-12 способны усиливать лучевое повреждение, вызывая самостоятельно апоптоз и некроз клеток. Активированные радиацией инфламмасомы и высвобождение каспазы-1 играют в этих процессах ключевую роль. Каспаза-1 протеолитически переводит предшественники ИЛ-1 и ИЛ-18 в активную форму и индуцирует специфическую воспалительную форму литической гибели клетки, называемой пироптозом [21]. Инфламмасомы также вовлечены в индукцию клеточной гибели в виде апоптоза и пиронекроза [22, 23].

Радиационное поражение тканей организма вызывает генерацию митохондриальных активных форм кислорода, которые запускают каскад p53 и NF- $\kappa$ B провоспалительных путей, вызывающих экспрессию про-воспалительных генов и стимулирующих синтез цитокинов семейства ИЛ-1, в том числе, через активацию макрофагов, способных усиливать тканевое повреждение за счет индукции апоптоза клеток.

Реакция со стороны митохондрий на данные процессы проявляется усилением прохождения  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондрии, повышенной продукцией активных форм кислорода, влекущей открытие пор внутренней мембраны митохондрий с дальнейшей деполяризацией потенциала митохондриальных мембран, сопровождающейся набуханием митохондрий, расщеплением окислительного фосфорилирования и снижением синтеза АТФ, что все вместе предшествует неизбежной гибели клетки. Недавние исследования показывают, что ионизирующее излучение может непосредственно вызывать регулируемый некроз клеток. Запрограммированный некроз (некроптоз) показывает клеточный механизм некротической гибели клеток при апоптотических стимулах, т. е. взаимодействии лиганд-DR в условиях, когда апоптотический механизм является либо дефицитным, либо заблокированным [24].

Существуют механизмы, препятствующие развитию воспалительной реакции на апоптоз

и некроз. Поврежденные клетки в ответ на генотоксическое повреждение способны выделять антагонисты рецептора ИЛ-1 и осуществлять иммуносупрессивное действие, препятствуя индукции ИЛ-1 и ИЛ-6 [25]. Развитие апоптоза может быть заблокировано антагонистами рецептора ИЛ-1 [26]. Чрезмерная активация провоспалительных путей под действием радиационного стресса в природе ограничивается синтезом противовоспалительных цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13, антагонистами рецептора ИЛ-1 и фактором TGF- $\beta$  [27].

Воздействие ионизирующего излучения приводит к развитию феномена эндокринной дезинтеграции. Уже с первых минут после облучения в сублетальных дозах имеет место гиперсекреция нейрогипофизарных гормонов. Возрастает антидиуретическая, вазопрессорная и окситотическая активность экстрактов гипоталамуса. Содержание кортиколиберина в гипоталамусе и уровень АКТГ в гипофизе увеличиваются соответственно через 3–4 мин и через 2 ч после облучения. Надпочечники реагируют на облучение развитием неспецифической адаптивной реакции, которая синхронизирована по своей направленности с гиперсекрецией гормонов гипоталамуса и гипофиза после облучения. Первая фаза активации функции коры надпочечников отмечается через несколько минут после облучения и продолжается в течение нескольких часов. Она характерна для первичной лучевой реакции, и ее проявление выделяется как первичный гиперкортицизм. Умеренное повышение концентрации кортикостероидов в крови в этот период весьма важно для формирования радиорезистентного состояния организма. Глюкокортикоиды могут в определенной степени регулировать первичный радиационный стресс, связанный с развитием воспалительной реакцией поврежденных тканей, в том числе подавлять чрезмерную экспрессию генов провоспалительных цитокинов. По обратной связи при повышенном уровне ИЛ-1 стимулируется секреция кортикостерона [28]. В свою очередь, адренергическая стимуляция способна повышать экспрессию гена ИЛ-1 $\beta$  и его проапоптотическое действие [29]. Щитовидная железа в реакции на облучение занимает важное место при формировании пострadiационной эндокринной дезинтеграции. При сублетальных дозах радиации в латентный период заболевания отмечается стимуляция функции щитовидной железы, которая поддерживается гиперсекрецией тиреотропного гормона.

В целом, в организме при воздействии высокоинтенсивного ионизирующего излучения непосредственно во время экспозиции и первые часы после облучения происходят ряд серьезных сдвигов и дисбаланс гуморального регулирования на различных уровнях, приводящих к клинической картине первичной радиационной токсемии, отмечаемой как первичная реакция на облучение или как продромальный период острого радиационного синдрома, упоминаемый в англоязычной литературе (prodromal stage of ARS or N-V-D stage) [30].

Важно отметить, что первичная радиационная токсемия как и любое проявление токсемии различной природы сопровождается усилением окислительного стресса за счет активации свободно-радикальных процессов, которым препятствуют защитные силы организма в той или иной степени в виде антиоксидантной системы на организменном и клеточном уровне, определяющие ее продолжительность, степень ее выраженности, тем самым предотвращая неизбежность танатогенеза организма в условиях токсемии.

Далее представлен анализ ранее выполненных работ по устранению абскопального влияния токсемии, связанной с облучением области живота, путем его экранирования. Критериями служили течение первичной реакции на облучение и острой лучевой болезни (ОЛБ).

#### **ВЫСОКАЯ ПРОТИВОЛУЧЕВАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНДРАЛИНА ПРИ СВЕРХСМЕРТЕЛЬНЫХ ДОЗАХ ОБЛУЧЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ЭКРАНИРОВАНИЯ ОБЛАСТИ ЖИВОТА КАК СЛЕДСТВИЕ ОСЛАБЛЕНИЯ АБСКОПАЛЬНОГО ЭФФЕКТА ОБЛУЧЕННЫХ ТКАНЕЙ ДАННОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ**

Известна роль частичного экранирования кроветворной ткани различной локализации на течение острой лучевой болезни за счет сохранения некоторой части кроветворного пула и соответственно размножения стволовых кроветворных клеток и дальнейшей их миграции в пораженные радиацией участки локализации кроветворных клеток [31–34].

Ранее был обнаружен выраженный радиозащитный эффект при экранировании области живота как на мелких лабораторных, так и крупных (собаки) животных. Пионером экспери-

ментального изучения преимущества данного способа экранирования перед экранированием кроветворной ткани с учетом смертельных доз облучения является Б.Л. Разговоров (табл. 1) [35]. Им проведена детальная оценка оптимальной локализации, ширины и толщины экрана из свинца на области живота [36]. Впервые установлено преимущество экранирования области живота при гамма-облучении собак (табл. 2) [37]. Выявлено также и практически полное отсутствие эффективности экранирования живота при нейтронном облучении (табл. 3) [38].

Отсутствие эффективности экранирования области живота при нейтронном поражении кроветворной системы связано с тем фактом, что ослабление абскопального эффекта облученного живота, в конечном итоге, не может

изменить подавленную нейтронами репарацию из-за необратимых двунитиевых разрывов хромосом клеток костного мозга, имеющую место для данного вида излучения. В то же время при  $\gamma$ -облучении экранирование области живота способствует более быстрой репарации одностранных разрывов хромосом, по всей вероятности, за счет снижения неблагоприятного воздействия на нее “кишечной” токсемии, что косвенно подтверждает органоспецифичность радиационной токсемии [11]. Снижение лучевого поражения кишечника за счет его экранирования не только препятствует развитию кишечного синдрома лучевой болезни, но и ослабляет степень токсемии после облучения в виде клинической картины первичной реакции на облучение (тошнота, рвота, диарея, слабость), что отмечено в опытах на собаках и при остром общем относительно

**Таблица 1.** Влияние экранирования различных участков тела на выживаемость крыс после общего  $\gamma$ -облучения в дозе 9,3 Гр [35]

**Table 1.** Effect of shielding of various body sites on rat survival after total  $\gamma$  irradiation at a dose of 9.3 Gy [35]

Локализация экранирования	Число крыс	Выживаемость, %
Контроль облучения	48	6.3
Голова	30	30.0*
Оба бедра	29	44.8*
Живот (2 см)	30	86.7**

\* $p < 0.05$  по отношению к контролю облучения; \*\* $p < 0.05$  по отношению к группе “голова” или “оба бедра”.

**Таблица 2.** Влияние экранирования области головы или живота на выживаемость собак после общего  $\gamma$ -облучения в дозе 6.0 Гр [37]

**Table 2.** Effect of head or abdomen shielding on dog survival after total  $\gamma$  irradiation of 6.0 Gy [37]

Локализация экранирования	Число собак	Выживаемость, %	СПЖ, сут
Контроль облучения	6	0	13.7
Голова	7	57.1	20.3*
Живот	17	82.4**	20.0

\* $p < 0.05$  по отношению к контрольной группе на облучение; \*\* $p < 0.05$  по отношению к группе “голова”.

**Таблица 3.** Влияние экранирования области головы или живота на выживаемость крыс после общего  $\gamma$ -нейтронного облучения (90% нейтронов) в дозе 4.3–5.0 Гр [38]

**Table 3.** Effect of head or abdomen shielding on rat survival after total  $\gamma$ -neutron irradiation (90% neutrons) at a dose of 4.3–5.0 Gy [38]

Локализация экранирования	Число крыс	Выживаемость, %	СПЖ, сут
Контроль облучения	70	0	$4.9 \pm 0.2$
Голова	39	2.6	$4.5 \pm 0.2$
Живот	66	6.1	$10.6 \pm 0.5^*$

\* $p < 0.05$  по отношению к группе “голова” и контролю облучения.

равномерном облучении людей в экстремальных ситуациях [30, 39, 40]. Ускорение элиминации хромосомных aberrаций в костном мозге при экранировании живота имеет место при дозах 1–2 Гр [41]. При экранировании верхней трети живота под защиту попадают три-четыре поясничных позвонка, в которых есть костный мозг. Однако его количество там несопоставимо мало по сравнению с количеством костного мозга в костях черепа, защита которого при экранировании головы была менее значима, чем экранирование области живота (при равных по массе защищаемых частях тела).

Экранирование передней области живота позволяет снизить лучевую нагрузку также на надпочечники и почки. Первые вносят определенный вклад в развитие первичного радиационного стресса, вторые — в элиминацию части токсических продуктов. Развитие первичного радиационного стресса и сопутствующее ему продукция провоспалительных цитокинов и проявление воспалительной реакции на лучевое поражение тканей — неизбежные компоненты в развитии пострадиационной токсемии [9].

Снижение первичной радиационной токсемии при экранировании области живота может служить надежной основой потенцирования противолучевого эффекта радиопротекторов при сверхсмертельных дозах облучения (табл. 4) [32, 33, 42–44].

Исходя из того, что  $LD_{50}$   $\gamma$ -излучения для собак составляет 2.6 Гр, ФУД индralина в данных условиях был равен 5 при ФУД препарата в дозе 10 мг/кг близким к 2, т. е. увеличение эффектив-

ности радиопротектора имеет место в 2.5 раза при отсутствии выживаемости животных только при защите одним экранированием [44].

Причиной данного феномена может послужить следующее явление. При сверхсмертельных дозах облучения гибель пораженных кроветворных клеток происходит в основном за счет апоптоза и некроза. Радиопротектор индралин как  $\alpha 1$ -адреномиметик обладает антиапоптотическим действием, что способствует реализации его противолучевых свойств при сверхсмертельных дозах облучения [45, 46]. Абскопальный эффект радиационной “кишечной” токсемии, по всей вероятности, способен в этих условиях подавлять противолучевые свойства индралина, стимулируя некроз клеток. Частичное устранение токсемии при экранировании области живота благоприятствует в полной мере реализации радиозащитного действия препарата

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воздействие ионизирующего излучения на организм в виде структурных поражений на клеточном уровне, прежде всего, ДНК (хромосомные aberrации), клеточных мембран, митохондрий и других субструктур вызывает высвобождение из клетки в кровотоке и лимфоток множества высокомолекулярных соединений различной природы, обладающих антигенными свойствами: высокомолекулярная группа белков, поврежденные ядерные и митохондриальные ДНК, внеклеточный АТФ, окисленные липопротеиды низкой плотности и другие продукты. Все это приводит к развитию первичного радиационного стресса с активацией

**Таблица 4.** Противолучевые свойства индралина (10 мг/кг, в/м) в опытах на собаках при комбинированном применении с экранированием области головы и живота в условиях облучения тормозным  $\gamma$ -излучением импульсного пучка электронов с энергией 8 МэВ [44]

**Table 4.** Radioprotective properties of indralin (10 mg/kg, IM) in experiments in dogs with combined use of shielding of the head and abdomen under conditions of irradiation with inhibitory  $\gamma$ -radiation of a pulsed electron beam with an energy of 8 MeV [44]

Группы	Число собак	Доза, Гр	Доза за экраном		Выживаемость, %	СПЖ, сут
			голова	живот		
Контроль	7	9–11	—	—	0	5.2
Экранирование (Э)	6	9–11	2.7	3.2	0	15
Индралин + Э	16	9–11	2.6	3.3	75.0*	16
	15	12–13	3.2	4.1	60.0*	6.3

\* $p < 0.05$  по отношению к группе “экранирование” и контролю облучения.

свободно-радикальных перекисных процессов и последующей воспалительной реакцией. При определенной большой лучевой нагрузке (более 20 и до 50 Гр) первичная радиационная токсемия предопределяет танатогенез острой лучевой болезни, которая клинически представлена в виде токсемической формы. Начиная с ранних работ, шел поиск веществ (радиотоксинов), вызывающих в основном картину радиационной токсемии. К ним относили соединения хиноидной природы, перекисные продукты липидного ряда (работы А.М. Кузина и Ю.Б. Кудряшова 60–70-х годов прошлого века). За последние десятилетия фундаментальные исследования В.М. Малиева на крупных животных выделили группу высокомолекулярных соединений из ряда гликопротеидов в виде радиотоксинов, воспроизводящих экспериментально все виды и формы проявления острой лучевой болезни, включая токсемическую форму и церебральный синдром в условиях отсутствия воздействия радиации, причем для каждой формы лучевого поражения они органоспецифичны. В данном мини-обзоре обращено внимание на проявление токсемии при лучевом поражении кишечника. На основе ранее выполненных работ обращено внимание на высокую противолучевую эффективность экранирования области живота, где вклад защиты кроветворной ткани весьма ограничен (трех-четыре поясничных позвонка), что позволяет сделать вывод о высоком неблагоприятном вкладе “кишечной токсемии” в развитие типичной формы острой лучевой болезни. Значение данного фактора в танатогенез острой лучевой болезни особенно рельефно проявляется при потенцировании экранированием живота противолучевого эффекта радиопротекторов. По результатам изучения противолучевых свойств радиопротектора экстренного действия индралина в опытах на собаках ФУД препарата в дозе 10 мг/кг увеличивался с 2 до 5, т. е. в 2.5 раза.

Радиопротектор индралин как  $\alpha 1$ -адреномиметик обладает антиапоптотическим действием, что способствует реализации его противолучевых свойств при сверхсмертельных дозах облучения. Абскопальный эффект радиационной “кишечной” токсемии, по всей вероятности, способен в этих условиях подавлять противолучевые свойства индралина, стимулируя некроз клеток. Частичное устранение токсемии при экранировании области живота благоприятствует в полной мере реализации радиозащитного действия препарата

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кузин А.М., Копылов В.А. Радиотоксины. М.: Наука, 1983. 174 с. [Kuzin A.M., Kopylov V.A. Radiotoxins. Moscow: Science, 1983. 174 p. (In Russ.)]
2. Кудряшов Ю.Б. Радиационная биофизика (ионизирующее излучение). М.: Физматлит, 2004. 448 с. [Kudryashov Yu.B. Radiation biophysics (ionizing radiation). Moscow: Fizmatlit, 2004. 448 p. (In Russ.)]
3. Коноплянников А.Г., Кудряшов Ю.Б. Образование липидных радиотоксинов у животных после облучения нейтронами деления, протонами высоких энергий и  $\gamma$ -лучами  $\text{Co}^{60}$ . Радиотоксины, их природа и роль в биологическом действии радиации высокой энергии. М.: Атомиздат, 1966. С. 130–135. [Konoplyannikov A.G., Kudryashov Yu.B. Formation of lipid radiotoxins in animals after irradiation with fission neutrons, high-energy protons and  $\text{Co}^{60}$ . Radiotoxins, their nature and role in the biological effect of high-energy radiation. Moscow: Atomizdat, 1966. P. 130–135. (In Russ.)]
4. Кудряшов Ю.Б., Гончаренко Е.Н. Роль биологически активных веществ (радиотоксинов) в лучевом поражении. *Радиобиология*. 1970;10(2):212–229. [Kudryashov Yu.B., Goncharenko E.N. The role of biologically active substances (radiotoxins) in radiation damage. *Radiobiology*. 1970;10(2):212–229. (In Russ.)]
5. Koćmierska-Grodzka D. Radiotoxins and their part in pathogenesis of radiation sickness. *Radiobiol. Radiother. (Berl)*. 1970;11(3): 265–276. [in German].
6. Горизонтов П.Д. Патогенез кишечной формы острой лучевой болезни. *Арх. патол.* 1971; 33(11):3–12. [Horizontov P.D. Pathogenesis of the intestinal form of acute radiation sickness. *Arch. patol.* 1971;33(11):3–12. (In Russ.)]
7. Барабой В.А., Чеботарев Е.Е. Проблема пероксидации в радиобиологии. *Радиобиология*. 1986;26(5):591–597. [Baraboy V.A., Chebotarev E.E. The problem of peroxidation in radiobiology. *Radiobiology*. 1986;26(5):591–597. (In Russ.)]
8. Кузин А.М., Копылов В.А., Венигорова Л.А. и др. Хиноидные радиотоксины в крови у облученных собак. *Радиобиология*. 1987;27(5):614–617. [Kuzin A.M., Kopylov V.A., Venigorova L.A. et al. Quinoid radiotoxins in the blood of irradiated dogs. *Radiobiology*. 1987;27(5):614–617. (In Russ.)]
9. Васин М.В., Соловьев В.Ю., Мальцев В.Н. и др. Первичный радиационный стресс, воспалительная реакция и механизм ранних пострадиационных репаративных процессов в облученных тканях. *Мед. радиол. радиац. безопасность*. 2018;63(6):71–81. [Vasin M.V., Soloviev V.Yu., Maltsev V.N. et al. Primary radiation stress,

- inflammatory reaction and mechanism of early affected reparative processes in irradiated tissues. *Med. Radiol. Radiat. Safety*. 2018;63(6):71–81. (In Russ.).
10. Васин М.В., Чернов Ю.Н. Влияние облучения на циркулирующие иммунные комплексы в крови крыс. *Радиобиология*. 1991;31(3):365–367. [Vasin M.V., Chernov Yu.N. The effect of radiation on circulating immune complexes in the blood of rats. *Radiobiology*. 1991;31(3):365–367. (In Russ.).]
  11. Maliev V., Bizokas V., Popov D. et al. Specific substances for diagnosis and therapy of radiation injury. *Veterinarija ir Zootechnika (Vet. Med. Zoot.)*. 2013;64(86):45–54.
  12. Popov D., Maliev V. Differential diagnosis of acute radiation syndromes by enzyme immune-assay (EIA). *Radioprote*. 2008;43(5):5.
  13. Popov D., Jones J., Maliev V. Radiation toxins — effects of radiation toxicity, molecular mechanisms of action, radiomimetic properties and possible countermeasures for radiation injury. *Current Topics in Ionizing Radiation Research*, Dr. Mitsuru Neno (Ed.), ISBN: 978-953-51-0196-3, InTech 2012 P. 215–242.
  14. Xiao M. The role of proinflammatory cytokine interleukin-18 in radiation injury. *Health Phys*. 2016;111(2):212–217.
  15. Kim S.J., Choe H., Lee G.J. et al. Ionizing radiation induces innate immune responses in macrophages by generation of mitochondrial reactive oxygen species. *Radiat. Res*. 2017;187(1):32–41.
  16. Linard C., Marquette C., Mathieu J. et al. Acute induction of inflammatory cytokine expression after gamma-irradiation in the rat: effect of an NF- $\kappa$ B inhibitor. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2004;58(2):427–434.
  17. Vince J.E., Silke J. The intersection of cell death and inflammasome activation. *Cell Mol. Life Sci*. 2016;73(11–12):2349–2367.
  18. de Vasconcelos N.M., Van Opdenbosch N., Lamkanfi M. Inflammasomes as polyvalent cell death platforms. *Cell Mol. Life Sci*. 2016;73(11–12):2335–2347.
  19. Sharma D., Kanneganti T.D. The cell biology of inflammasomes: Mechanisms of inflammasome activation and regulation. *J. Cell Biol*. 2016;213(6):617–629.
  20. Maier P., Hartmann L., Wenz F., Herskind C. Cellular pathways in response to ionizing radiation and their targetability for tumor radiosensitization. *Int. J. Mol. Sci*. 2016;17(1):102. DOI: 10.3390/ijms17010102.
  21. Chwee J.Y., Khatoo M., Tan N.Y.J., Gasser S. Apoptotic cells release IL1 receptor antagonist in response to genotoxic stress. *Cancer Immunol. Res*. 2016;4(4):294.
  22. Shonai T., Adachi M., Sakata K. et al. MEK/ERK pathway protects ionizing radiation-induced loss of mitochondrial membrane potential and cell death in lymphocytic leukemia cells. *Cell Death Differ*. 2002;9(9):963–971.
  23. Di Maggio F.M., Minafra L., Forte G.I. et al. Portrait of inflammatory response to ionizing radiation treatment. *J. Inflam. (Lond)*. 2015;12:14–19. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401050.
  24. Beetz A., Messer G., Oppel T. et al. Induction of interleukin 6 by ionizing radiation in a human epithelial cell line: control by corticosteroids. *Int. J. Radiat. Biol*. 1997;72(1):33–43. DOI: 10.1080/095530097143518.
  25. Chi D.S., Fitzgerald S.M., Pitts S. et al. MAPK-dependent regulation of IL-1- and  $\beta$ -adrenoreceptor-induced inflammatory cytokine production from mast cells: Implications for the stress response. *BMC Immunol*. 2004;5:22. DOI: 10.1186/1471–2172-5–22.
  26. Легеза В.И., Камынина М.Ф. Нейрохимические механизмы функционирования центральных звеньев рвотного рефлекса. *Патол. физиол*. 1987(6):81–84. [Legeza V.I., Kamynina M.F. Neurochemical mechanisms of functioning of the central links of the emetic reflex. *Patol. Physiol*. 1987(6):81–84. (In Russ.).]
  27. Легеза В.И. Синдром первичной реакции на облучение. *Воен.-мед. журн*. 1991(10):20–22. [Legeza V.I. Syndrome of the primary reaction to radiation. *Military-medical J*. 1991(10):20–22. (In Russ.).]
  28. Легеза В.И. Блокаторы серотониновых рецепторов третьего типа (5-НТ3) — новый класс противорвотных препаратов. *Эксперим. клин. фармакол*. 1994;57(4):72–75. [Legeza V.I. Type 3 serotonin receptor blockers (5-NT3) — a new class of antiemetic drugs. *Eksperim. Klin. Farmacol*. 1994;57(4):72–75. (In Russ.).]
  29. Легеза В.И., Шагоян М.Г., Камынина М.Ф. и др. Исследование эффекта зифрана на проявление первичной реакции на облучение. *Эксперим. клин. фармакол*. 1996;59(5):49–52. [Legeza V.I., Shagoyan MG, Kamynina M.F. et al. Study of the effect of zofran on the manifestation of the primary reaction to radiation. *Eksperim. Klin. Farmacol*. 1996;59(5):49–52. (In Russ.).]
  30. Самойлов А.С., Кончаловский М.В., Бушманов А.Ю. и др. Рекомендации по диагностике и лечению костномозговой формы острой лучевой болезни. *Гематол. трансфузиол*. 2023;68(1):98–128. doi.org/10.35754/0234–5730-2023–68-1–98-128. [Samoilov A.S., Konchalovsky M.V., Bushmanov A.Yu. et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of medullar acute radiation sickness. *Hematol. Transfusiol*. 2023;68(1):98–128. (In Russ.).]
  31. Воробьев Е.И., Ефимов В.И., Шашков В.С. Частичное экранирование костного мозга как метод локальной защиты организма от действия космической радиации. *Косм. биол. авиакосм. мед*. 1983;17(6):10–17. [Vorobyov E.I., Efimov V.I., Shashkov V.S. Partial shielding of the bone marrow as a method of local protection of the body from

- the effects of cosmic radiation. *Cosm. Biol. Aviakosm. Med.* 1983;17(6):10–17. (In Russ.).
32. Васин М.В. Потенциальная роль фактора неравномерности поглощения энергии ионизирующего излучения в организме в эффективности противолучевых препаратов. *Мед. радиол. радиац. безопасность.* 2011;56(4):60–70. [Vasin M.V. The potential role of the factor of uneven absorption of ionizing radiation energy in the body in the effectiveness of anti-radiation drugs. *Med. Radiol. Radiation Safety.* 2011;56(4):60–70. (In Russ.).]
  33. Vasin M.V. The non-uniformity of the absorption of ionizing radiation energy in the body potentiates the radioprotective effects of drugs: influence on the post-radiation recovery of radiosensitive tissues with high-dose total-body irradiation. *Med. Hypotheses Res.* 2012;8:39–49.
  34. Waterman G., Kase K., Orion I., Broisman A., Milstein O. Selective shielding of bone marrow: an approach to protecting humans from external gamma radiation. *Health Phys.* 2017; 113(3):195–208. DOI: 10.1097/HP.0000000000000688
  35. Разговоров Б.Л., Морозов В.С., Шашков В.С. и др. Влияние экранирования отдельных областей тела животных на проявление лучевой реакции при воздействии гамма-лучей и протонов высоких энергий. Проблемы космической биологии. Т. 4. М.: Наука, 1965. С. 411–429. [Rasgovorov B.L., Morozov V.S., Shashkov V.S. et al. The effect of shielding individual areas of the animal body on the manifestation of a radiation reaction when exposed to gamma rays and high-energy protons. *Problems of space biology.* V. 4. Moscow: Science, 1965. P. 411–429. (In Russ.).]
  36. Разговоров Б.Л., Морозов В.С. Выживаемость животных при общем гамма-облучении с применением экранирования области живота. Проблемы космической биологии. Т. 6. М.: Наука, 1967. С. 448–459. [Rasgovorov B.L., Morozov V.S. Survival of animals under general gamma radiation using shielding of the abdomen. *Problems of space biology.* V. 6. Moscow: Science, 1967. P. 448–459. (In Russ.).]
  37. Разговоров Б.Л., Коннова Н.И. Влияние экранирования некоторых частей тела на течение лучевой болезни у собак при общем гамма-облучении. Проблемы космической биологии. Т. 14. М.: Наука, 1971. С. 185–199. [Rasgovorov B.L., Konnova N.I. The effect of shielding some parts of the body on the course of radiation sickness in dogs with general gamma radiation. *Problems of space biology.* T. 14. Moscow: Science, 1971. P. 185–199. (In Russ.).]
  38. Разговоров Б.Л. Влияние экранирования некоторых областей тела на течение лучевой болезни и выживаемость животных при общем гамма-нейтронном облучении. Проблемы космической биологии. Т. 14. М.: Наука, 1971. С. 163–175. [Rasgovorov B.L., The effect of shielding some areas of the body on the course of radiation sickness and animal survival under general gamma-neutron irradiation. *Problems of space biology.* V. 14. Moscow: Science, 1971. P. 163–175. (In Russ.).]
  39. Гаврилюк Д.Н., Разговоров Б.Л. Эффект экранирования желудка или головы на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта в период первичной реакции на облучение. *Радиобиология.* 1979;19(1):86–89. [Gavrilyuk D.N., Rasgovorov B.L. Effect of gastric or head shielding on the functional state of the gastrointestinal tract during the period of the primary reaction to radiation. *Radiobiology.* 1979;19(1):86–89. (In Russ.).]
  40. Осокина Т.Ф., Разговоров Б.Л., Давыдов Б.И. Прогнозирование рвоты у собак при облучении с экранированием среднего отдела живота. *Косм. биол. авиакосм. мед.* 1983;17(5):70–72. [Osokina T.F., Rasgovorov B.L., Davydov B.I. Prediction of vomiting in dogs during irradiation with shielding of the middle abdomen. *Cosm. Biol. Aviakosm. Med.* 1983;17(5):70–72. (In Russ.).]
  41. Васин М.В., Разговоров Б.Л. Влияние экранирования живота на частоту хромосомных aberrаций в клетках костного мозга морских свинок и крыс при гамма-облучении в дозах 50–200 Р. Проблемы космической биологии. Т. 14. М.: Наука, 1971. С. 199–204. [Vasin M.V., Rasgovorov B.L. Effect of abdominal shielding on the frequency of chromosomal aberrations in the bone marrow cells of guinea pigs and rats during gamma radiation at doses of 50–200 R. *Problems of space biology.* V. 14. M.: Science, 1971. P. 199–204. (In Russ.).]
  42. Разговоров Б.Л., Саксонов П.П., Антипов В.В. и др. Изменение реактивности животных к некоторым фармакологическим препаратам при экранировании частей тела во время общего облучения. Проблемы космической биологии. М.: Наука, 1971. Т. 14. С. 175–185. [Rasgovorov B.L., Saksonov P.P., Antipov V.V. et al. Changes in the reactivity of animals to certain pharmacological preparations when shielding body parts during general irradiation. *Problems of space biology.* M.: Science, 1971. P. 175–185. (In Russ.).]
  43. Шашков В.С., Ефимов В.И., Васин М.В. и др. Индралин как новый эффективный радиопротектор при воздействии протонов высоких энергий. *Авиакосм. экол. мед.* 2010;44(1):15–20. [Shashkov V.S., Efimov V.I., Vasin M.V. et al. Indralin as a new effective radioprotector when exposed to high-energy protons. *Aviakosm. Ecol. Med.* 2010;44(1):15–20. (In Russ.).]
  44. Васин М.В., Ильин Л.А., Ушаков И.Б. Феномен противолучевой защиты индрилином крупных животных (собак) и его экстраполяция на человека. *Мед. радиол. радиац. безопасность.* 2022;67(3):5–12. [Vasin M.V., Ilyin L.A., Ushakov I.B. The phenomenon of anti-radiation indralin protection of large animals (dogs) and its extrapolation to humans. *Med. Radiol. Radiation Safety.* 2022;67(3):5–12. (In Russ.).]



45. Васин М.В. Препарат Б-190 (индралин) в свете истории формирования представлений о механизме действия радиопротекторов. *Радиац. биология. Радиоэкология*. 2020;60(4):377–394. [Vasin M.V. The drug B-190 (indralin) in the light of the history of the formation of ideas about the mechanism of action of radioprotectants. *Radiat. Biol. Radioecol.* 2020;60(4):377–394. (In Russ.)].
46. Васин М.В., Ушаков И.Б. Анализ роли биоэнергетических процессов под действием альфа1-адренергических агонистов в реализации их противолучевых свойств. *Биофизика*. 2021;66(3):590–596. [Vasin M.V., Ushakov I.B. Analysis of the role of bioenergetic processes under the action of alpha1-adrenergic agonists in the implementation of their radioprotective properties. *Biophysics*. 2021;66(3):590–596. (In Russ.)].

## To Potential Role of Primary Radiation Toxemia in Pathogenesis of Body Radiation Damage in the Implementation of Radioprotective Properties of Radioprotectors under Conditions of Superlethal Exposure

M. V. Vasin <sup>1,\*</sup>, I. B. Ushakov <sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*

<sup>2</sup>*State Scientific Center – A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of the Russian Federation, Moscow, Russia*

\*E-mail: vv4sin80@yandex.ru

The effect of ionizing radiation on the body in the form of structural lesions at the cellular level, primarily DNA (chromosomal aberrations), cell membranes, mitochondria and other substructures causes release of many high-molecular compounds of various nature with antigenic properties from the cell into the blood and lymph flow. They can be a highly mobile group of proteins, damaged nuclear and mitochondrial DNA, extracellular ATP, oxidized low-density lipoproteins and other products that contribute to the development of primary radiation stress with the activation of free radical peroxide processes and subsequent inflammatory reaction. With a certain high radiation load (from 20 to 50 Gy), primary radiation toxemia determines the thanatogenesis of acute radiation disease, which is clinically presented as a toxic form. Since the early works, there has been a search for substances (radiotoxins) that cause mainly a picture of radiation toxemia. These included compounds of a quinoid nature, lipid peroxide products (works of the 60–70 years of the last century by A.M. Kuzin and Yu.B. Kudryashov). Over the past decades, V.M. Maliev's fundamental research on large animals has identified a group of high-molecular compounds from a number of glycoproteins in the form of radiotoxins that experimentally reproduce all types and forms of acute radiation disease, including toxic form and cerebral syndrome in the absence of radiation exposure, and for each form of radiation damage they are organ-specific. Attention is drawn to the high anti-radiation efficiency of screening the abdominal area, where the contribution of hematopoietic tissue protection is very limited which allows us to conclude about the high adverse contribution of "intestinal toxemia" to the development of a typical form of acute radiation disease. The significance of this factor in the thanatogenesis of acute radiation disease is especially pronounced when the anti-radiation effect of radioprotectors is potentiated by screening the abdomen. According to the results of studying the anti-radiation features of the emergency radioprotector indralin in experiments on dogs, DRF of the drug at a dose of 10 mg/kg increased from 2 to 5, i.e. 2.5 times.

**Keywords:** primary radiation toxemia, radiotoxins, abscopic effect of toxemia, shielding of abdomen and head, combined application of radioprotective agents and shielding of radiosensitive tissues

### ВКЛАД АВТОРОВ

Вклад авторов: все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи

The authors declare no conflicts of interests.