

ПОТЕНЦИАЛ СОВРЕМЕННЫХ РАДИОПРОТЕКТОРОВ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ПОВЫШЕНИЮ ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ

¹Шарычев И.П., ¹Корниенко В.А.,
^{1,2}Плотников Е.В. ORCID ID 0000-0002-4374-6422,
³Балановский П.А. ORCID ID 0009-0003-5173-6982,
^{1,2}Ларькина М.С. ORCID ID 0000-0003-1176-2441,
^{1,2}Белоусов М.В. ORCID ID 0000-0002-2153-7945

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Томск, Российская Федерация, e-mail: ips1@tpu.ru;

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация;

³Государственное бюджетное учреждение «Реабилитационный центр для детей и подростков с ограниченными возможностями «Преодоление»), Южно-Сахалинск, Российская Федерация

Лучевая терапия остается одним из ключевых методов лечения злокачественных новообразований, однако ее эффективность ограничивается радиационно-индуцированным повреждением нормальных тканей. Радиопротекторы – химические соединения, снижающие биологические эффекты ионизирующего излучения и риск развития постлучевых осложнений. Цель настоящей работы – систематизировать основные классы радиопротекторов, выявить ключевые молекулярные механизмы их действия и определить современные направления развития радиопротекции. Для системного анализа были использованы научные базы данных eLIBRARY.RU, CyberLeninka, PubMed и Google Scholar. Проанализированы результаты клинических исследований, представленные на сайте ClinicalTrials.gov. В настоящем обзоре ключевое место занимают современные научные статьи, опубликованные в период с 2013 по 2025 г. В процессе подготовки рукописи было отобрано и изучено более 100 публикаций, релевантных тематике исследования, а в библиографическом списке приведены 49 наиболее значимых источников. По результатам проведенной работы было выявлено, что, помимо прямого антиоксидантного действия, многие радиопротекторы способны участвовать в репарации ДНК и активации защитных, противовоспалительных клеточных механизмов. На основании известных доклинических и клинических данных были рассмотрены радиозащитные свойства соединений различной химической природы. Несмотря на прогресс радиобиологии, актуальной задачей остается повышение эффективности радиопротекторов при одновременном снижении их токсичности для нормальных тканей.

Ключевые слова: радиопротекция, радиопротектор, лучевая терапия, ионизирующее излучение, активные формы кислорода, окислительный стресс.

THE POTENTIAL OF MODERN RADIOPROTECTORS AND PROMISING APPROACHES TO IMPROVING THEIR EFFECTIVENESS

¹Sharychev I.P., ¹Kornienko V.A.,
^{1,2}Plotnikov E.V. ORCID ID 0000-0002-4374-6422,
³Balanovsky P.A. ORCID ID 0009-0003-5173-6982,
^{1,2}Larkina M.S. ORCID ID 0000-0003-1176-2441,
^{1,2}Belousov M.V. ORCID ID 0000-0002-2153-7945

¹ National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation, e-mail: ips1@tpu.ru;

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;

³ The State Budgetary Institution "Overcoming Rehabilitation Center for Children and Adolescents with Disabilities", Yuzhno-Sakhalinsk, Russian Federation, e-mail: ips1@tpu.ru

Radiation therapy remains one of the key methods of treating malignant neoplasms, but its effectiveness is limited by radiation-induced damage to normal tissues. Radioprotectors are chemical compounds that reduce the biological effects of ionizing radiation and the risk of post-radiation complications. The purpose of this work is to systematize the main classes of radioprotectors, identify the key molecular mechanisms of their action, and

identify current trends in the development of radioprotection. The scientific databases eLIBRARY.RU, CyberLeninka, PubMed and Google Scholar were used for system analysis. The results of clinical trials presented on the website are analyzed ClinicalTrials.gov. The key place in this review is occupied by modern scientific articles published in the period 2015-2025. During the preparation of the manuscript, more than 100 publications relevant to the research topic were selected and studied, and 49 of the most significant sources are listed in the bibliographic list. According to the results of the work carried out, it was revealed that in addition to the direct antioxidant effect, many radioprotectors are able to participate in DNA repair and activation of protective, anti-inflammatory cellular mechanisms. Based on the known preclinical and clinical data, the radioprotective properties of compounds of various chemical nature were considered. Despite the progress of radiobiology, the urgent task remains to increase the effectiveness of radioprotectors while reducing their toxicity to normal tissues.

Keywords: radioprotection, radioprotector, radiation therapy, ionizing radiation, reactive oxygen species, oxidative stress.

Введение

Среди широкого спектра методов лечения онкологических заболеваний лучевая терапия (ЛТ) остается одной из наиболее эффективных [1]. Несмотря на существенный прогресс в радиобиологии и совершенствование технологий ЛТ, повреждение нормальных тканей и развитие постлучевых осложнений по-прежнему остаются ее основными ограничивающими факторами. Для снижения частоты и выраженности побочных эффектов применяются радиопротекторы – вещества различной химической природы, повышающие радиорезистентность нормальных тканей к воздействию ИИ [2]. Применение радиопротекторов создает клинические условия для безопасного увеличения терапевтической дозы излучения, направленного на опухолевую ткань, что потенциально может повысить эффективность лечения без усугубления побочных эффектов [3].

Цель настоящей работы – систематизировать основные классы радиопротекторов, выявить ключевые молекулярные механизмы их действия и определить современные направления развития радиопротекции.

Материалы и методы исследования

Проведен системный анализ научной литературы с использованием российских полнотекстовых ресурсов (eLIBRARY.RU, CyberLeninka), базы данных Национального центра биотехнологической информации США PubMed и поисковой системы по научным публикациям Google Scholar. Проанализированы результаты клинических исследований, представленные на сайте Национальной библиотеки медицины США (ClinicalTrials.gov). Центральное место в настоящем обзоре занимают современные научные статьи, опубликованные с 2013 по 2025 год. При подготовке рукописи было изучено более 100 публикаций, релевантных тематике исследования, однако в библиографическом списке приведены 49 наиболее значимых источников. Методология исследования заключалась в систематическом поиске результатов доклинических и клинических испытаний радиопротекторов, сравнительном анализе их преимуществ и ограничений, критической

оценке молекулярных механизмов действия радиозащитных веществ и перспектив развития радиопротекции.

Результаты исследования и их обсуждение

Необходимость создания радиозащитных лекарственных средств наиболее остро встала во второй половине 1940-х гг., после проведения первых испытаний ядерного оружия и атомной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки [4]. К одним из первых радиопротекторов относились серосодержащие соединения (например, амифостин, меркамин). Несмотря на достаточную изученность фармакологических свойств данных препаратов, их главным недостатком оставалась высокая токсичность, что актуализировало поиск новых безопасных радиозащитных веществ [5].

Во второй половине XX века было сформировано несколько векторов развития радиопротекции. Помимо тиолов, исследователи обратили внимание на соединения, способные изменять физиологическое состояние тканей, регулировать окислительно-восстановительный потенциал клеток и содержание антиоксидантов, запускать работу ферментов и сигнальных путей [3]. Исследования по всем направлениям активно продолжаются в настоящее время.

В клинической практике преимущественно применяются рентгеновское излучение, гамма-кванты и высокоэнергетические фотоны, которые при взаимодействии с веществом приводят к ионизации нейтральных молекул и образованию свободных радикалов, инициирующих повреждение ДНК. В ответ на это клетка активирует системы репарации генетического материала, включая механизмы рекомбинации и восстановления репликативного аппарата. Значительная часть повреждений ДНК либо не подлежит полному восстановлению, либо репарируется с ошибками, что ведет к накоплению мутаций и в конечном итоге к гибели клетки [6]. Клетка поддерживает пул эндогенных антиоксидантов, ограничивающих повреждение органелл активными формами кислорода (АФК) и другими свободными радикалами. К ключевым компонентам антиоксидантной системы относятся глутатион, супероксиддисмутаза и каталаза. Глутатион, помимо инактивации АФК, модулирует функциональную активность иммунокомпетентных клеток и обеспечивает регенерацию других низкомолекулярных антиоксидантов, усиливая их протективный эффект. Будучи кофактором фермента глутатионпероксидазы, данный трипептид косвенно влияет на инактивацию перекисных соединений, образованных после радиолиза воды. Супероксиддисмутаза и каталаза действуют комплексно, преобразуя активные супероксид-ионы в перекись водорода, которая затем ферментативно разлагается [3].

Решающую роль в регуляции клеточной защиты от окислительного стресса играет ядерный фактор эритроидного происхождения 2 (Nrf2). При повышении концентрации АФК

в клетке Nrf2 инициирует транскрипцию цитопротекторных генов и косвенно влияет на воспалительные процессы посредством блокировки сигнального пути NF-κB, отвечающего за экспрессию основных провоспалительных цитокинов [7].

Однако существует предел клеточной защиты от АФК, поэтому введение в организм специальных веществ, компенсирующих радиационное облучение и препятствующих деструкции органелл, остается актуальной задачей.

Известные на сегодня радиопротекторы можно разделить на несколько классов в зависимости от механизма действия и наличия в химической структуре определенных функциональных групп.

Было выявлено, что тиолы (серосодержащие соединения) благодаря сульфгидрильным группам (-SH) выступают в роли «спиновых ловушек» – связываются со свободными радикалами, предотвращая повреждение клеточных органелл. В настоящее время амифостин остается единственным серосодержащим радиопротектором, одобренным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA, США) [8].

В отличие от тиолов известные антиоксиданты витамин С (аскорбиновая кислота) и витамин Е (группа соединений, включающая токоферолы и токотриенолы) обеспечивают защиту нормальных клеток, воздействуя на более поздних стадиях радиационного повреждения. Кроме того, витамины С и Е восстанавливают антиоксидантный пул клетки [2]. Однако было установлено, что аскорбиновая кислота обладает двойственными свойствами в зависимости от дозы излучения и концентрации вещества. В ряде исследований отмечалась выраженная радиосенсибилизирующая активность аскорбата [9], что объясняется его способностью взаимодействовать с ионами d-металлов (например, Fe³⁺) с образованием свободных радикалов [10].

В настоящий момент известно о радиопротекторных свойствах некоторых органических солей лития. Как отмечалось в работе [11], пируват лития сочетает в себе антиоксидантные и цитопротекторные свойства. Данное соединение не только нейтрализует АФК, но и запускает механизмы репарации клеток после воздействия ИИ.

Особый интерес для радиобиологии представляет изучение комбинированного действия нескольких радиопротекторов. В работе [2] отмечалось, что смесь витамина Е, L-селенометионина, α-липоевой кислоты, NAC, коэнзима Q10 и аскорбата обеспечивает эффективное снижение разрывов ДНК при рентгеновском излучении и воздействии гамма-частиц на клетки. Доказана аддитивность биологического действия используемых антиоксидантов при защите тканей от окислительного стресса.

Не менее перспективным подходом к радиопротекции является использование нитроксильных радикалов, антиоксидантные свойства которых были выявлены сравнительно

недавно [2]. Химическая устойчивость данных соединений обусловлена делокализацией электронной плотности между атомами азота и кислорода в нитроксильной группе (N-O·). Проникая в клетку, нитроксиды связываются с ДНК и путем радикал-радикальных реакций обезвреживают АФК [12]. Результаты доклинических исследований *in vitro* и *in vivo* одного из наиболее изученных представителей нитроксильных радиопротекторов – темпола – продемонстрировали защитный потенциал в отношении нормальных клеток, при этом чувствительность к радиации опухолевых клеток сохранялась [13].

Перспективными являются препараты на основе полифенольных соединений, флавоноидов, фенолгликозидов и т.д. [3]. Помимо нейтрализации АФК, данные соединения активируют работу сигнального пути Nrf2, который приводит к усиленной экспрессии ферментов, отвечающих за детоксикацию и выведение активных окислителей из клеток [14]. Однако, как и в случае аскорбиновой кислоты, некоторым радиопротекторам присущ дуализм биологической активности. Например, куркумин в низких концентрациях снижает продукцию провоспалительных цитокинов и предотвращает развитие вторичных опухолей, в то время как высокие концентрации препарата способствуют генерации АФК (прооксидантное действие) [15]. Стоит отметить, что большинство природных радиопротекторов направлены на репарацию ДНК и эффективны в борьбе с постлучевыми осложнениями. На данном принципе основано действие апигенина, генистеина, эпигаллокатехин-3-галлата, коричной кислоты и других соединений [3]. Для профилактики и уменьшения риска развития мукозита применяют палифермин – препарат на основе человеческого рекомбинантного фактора роста кератиноцитов, одобренный FDA США [16].

Принципиально иной механизм протекции характерен для α -адреномиметиков. В основе их действия лежит индукция локальной гипоксии тканей организма. Вследствие низкой концентрации кислорода уменьшается возможность образования окислительных агентов. Подобным образом действуют индралин и мексамин, чьи радиопротекторные свойства доказаны результатами исследований на животных [2; 17].

В таблице приведены основные представители для каждого класса радиопротекторов, их механизм действия и эффективность, подтвержденная результатами доклинических и клинических исследований.

Ключевые классы потенциальных радиопротекторов

| Класс соединений | Механизм действия | Основные представители | Терапевтический эффект, доклинические/клинические исследования |
|------------------|-------------------|------------------------------|--|
| Серосодержащие | | амифостин (одобрен FDA, США) | лечение рака предстательной железы; лечение рака головы и шеи (NCT00270790, II фаза) [2] |

| | | | |
|--|---|---|---|
| соединения (тиолы) | нейтрализация свободных радикалов | | профилактика радиационно-индуцированных мукозита, эзофагита, ксеростомии, дисфагии (клинические исследования) [18; 19] |
| | | цистамин (одобрен в РФ) | радиозащитные и антиоксидантные свойства (<i>in vivo</i> , мыши) [20] |
| | цистеамин | | |
| | 1) прямое антиоксидантное действие; 2) косвенный механизм действия (предшественник глутатиона) | N-ацетилцистеин (NAC) | лечение радиационно-индуцированных мукозита и ксеростомии (NCT02123511, II фаза) [21] |
| Витамины, витаминоподобные вещества и их производные | 1) нейтрализация АФК; 2) формирование антиоксидантного пула клетки | L-аскорбиновая кислота (витамин С) | лечение местнораспространенных операбельных сарком мягких тканей в сочетании с ЛТ (NCT03508726, Ib/II фаза) усиление цитотоксичности в отношении клеток местнораспространенной аденокарциномы поджелудочной железы (клинические исследования, I фаза) [22] |
| | | α -, β -, γ -, δ -токотриенолы; α -токоферол (витамин Е) | уменьшение выраженности мукозита полости рта и дисфагии, вызванных ЛТ, у пациентов с раком головы и шеи (NCT02397486, II фаза) [23] |
| | | сукцинат α -токоферола | усиление защитного эффекта при ^{60}Co -индуцированном повреждении клеток кроветворной системы (<i>in vivo</i> , мыши) [24] |
| | 1) прямое антиоксидантное действие; 2) косвенное действие (повышение уровня глутатиона в клетке; рециркуляция витаминов С и Е) | α -липоевая кислота | уменьшение частоты возникновения и тяжести радиационно-индуцированного мукозита полости рта у пациентов с раком головы и шеи (NCT05023863, II, III фазы) |

| | | | |
|-------------------------------------|---|---------------------------------|--|
| | детоксикация АФК (антиоксидантное действие) | коэнзим Q10 (убихинон) | уменьшение окислительного повреждения и защита слезных желез при высоких дозах радиоактивного иода (<i>in vivo</i> , крысы) [25] |
| Органические соли лития | прямое антиоксидантное действие | пируват лития | радиопротекторное действие при рентгеновском облучении (<i>in vitro</i> , мононуклеарные клетки крови и фибробласты линии 3T3L1) [11] |
| Нитроксильные радикалы | нейтрализация свободных радикалов | темпол | лечение интоксикации, вызванной ЛТ и химиотерапией, у пациентов с раком головы и шеи (NCT03480971, II фаза) |
| Флавоноиды | 1) прямое антиоксидантное действие; 2) активация Nrf2-сигнального пути; 3) снижение уровня медиаторов воспаления (TNF- α , IL-1 β , IL-6); 4) предотвращение апоптоза | апигенин | замедление смертности, защита от окислительного стресса, повышение уровня лейкоцитов, гемоглобина и эритроцитарной массы после гамма-облучения (<i>in vivo</i> , мыши) [26] |
| | | генистеин (изофлавонон) | повышение выживаемости особей и защита кишечника при фотонном облучении (<i>in vivo</i> , мыши) [27] |
| | | нарингенин (флавонон) | защитный эффект при радиационном поражении подчелюстной железы (<i>in vivo</i> , крысы) [28] |
| | | лютеолин | лечение радиационно-индуцированного повреждения кишечника (<i>in vivo</i> , мыши) [29] |
| | | троксерутин | предотвращение радиационного повреждения клеток (<i>in vitro</i> , клеточные линии TC, MTEC1, V79 и L-02; <i>in vivo</i> , мыши) [30] |
| | | дельфинидин | радиозащитное действие при высокоэнергетическом протонном облучении (<i>in vitro</i> , нормальные клетки легких человека HEL299) [31] |
| | | рутин | нефро/радиозащитное действие, нейтрализация токсических эффектов, вызванных в тканях почек гамма-излучением (<i>in vivo</i> , крысы) [32] |
| | | диосмин | защитные свойства в отношении радиационно-индуцированных повреждений (<i>in vivo</i> , крысы) [33] |
| Полифенолы природного происхождения | 1) прямое антиоксидантное действие; 2) стимуляция работы сигнального пути Nrf2 | эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) | профилактика и лечение острого лучевого эзофагита у пациентов с распространенным раком легкого; увеличение выживаемости пациентов (NCT02577393, II фаза) [34] |
| | | сезамол | снижение воздействия гамма-излучения на костный мозг и клетки крови мышей (<i>in vivo</i> , мыши) [35] |

| | | | |
|--|--|------------------------------|--|
| | | псоралидин | снижение уровня провоспалительных цитокинов, вызванных ИИ (<i>in vitro</i> , фибробласты легких человека и мышей) [31] |
| | | куркумин | минимизация кожных реакций, предотвращение лучевого дерматита у пациентов с раком молочной железы (NCT02556632, II фаза) [36] |
| | | | профилактика и лечение мукозита полости рта, вызванного ЛТ и химиотерапией, у пациентов с раком головы и шеи (IRCT20100101002950N6) [37] |
| Фенилпропаноиды природного происхождения | 1) нейтрализация АФК; 2) активация работы сигнального пути Nrf2 | коричная кислота | уменьшение генетических повреждений, вызванных рентгеновским излучением; снижение уровня внутриклеточных АФК (<i>in vitro</i> , лимфоциты нормальной крови человека) [3] |
| Полигидрокси-карбоновые кислоты природного происхождения | 1) прямое антиоксидантное действие; 2) активация работы сигнального пути Nrf2 | хинная кислота | радиопротекторная активность в отношении геномной нестабильности, вызванной рентгеновским излучением (<i>in vitro</i> , неонкогенные лимфоциты крови человека) [3] |
| | | хлорогеновая кислота | |
| Гормоны | 1) прямая нейтрализация АФК; 2) активация работы антиоксидантных ферментов; 3) стимуляция восстановления ДНК | мелатонин | снижение выраженности мукозита полости рта; предотвращение появления симптомов радиодерматита; применение препарата позволило отсрочить появление мукозита полости рта 3-й степени и ксеростомии 2-й степени (клинические исследования) [38] |
| Цитокины и факторы роста | 1) детоксикация АФК; 2) стимуляция дифференцировки и | палифермин (одобрен FDA США) | уменьшение выраженности тяжелого мукозита полости рта у пациентов, проходящих послеоперационную радиохимиотерапию по поводу рака головы и шеи (ЛТ с химиотерапией цисплатином) (NCT00101582, III фаза; NCT00360971, III фаза) [39] |

| | | | |
|--------------------------|--|---|---|
| | пролиферации клеток; 3) ингибирование апоптоза; 4) репарация ДНК | гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) | лечение нейтропении у пациентов, проходящих лучевую терапию и химиотерапию по поводу мелкоклеточного рака легкого (NCT00554463, II фаза) |
| | | интерлейкин-11 (IL-11) | предотвращение и лечение радиационно-индуцированного мукозита полости рта (NCT03720340, III фаза) [40] |
| | | интерлейкин-2 (IL-2) | лечение метастатической меланомы и почечно-клеточной карциномы, вызванных ЛТ (NCT01884961, II фаза) [41] |
| | | интерлейкин-1 β (IL-1 β) | увеличение выживаемости мышей после воздействия рентгеновским излучением (<i>in vivo</i> , мыши) [42] |
| α -адреномиметики | индукция гипоксии | индралин (одобрен в РФ) | радиопротекторное действие в отношении обезьян при гамма-излучении (<i>in vivo</i> , макаки-резусы) [2] |
| | | мексамин | защита меланоцитов от повреждений ДНК и окислительного стресса, вызванных УФ-излучением (тип В) (<i>in vitro</i> , эпидермальные меланоциты человека) [17] |
| | | | минимизация смертности животных от кишечного синдрома при острой лучевой болезни (<i>in vivo</i> , крысы) [2] |

Примечание: составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Ключевыми стратегиями развития радиопротекции остается повышение биодоступности уже существующих радиопротекторов (в том числе с помощью различных способов доставки лекарств) и поиск новых молекул – «кандидатов» для радиозащиты.

Особый интерес представляют гидрогели как матрицы для локальной доставки радиопротекторов. Использование такого подхода не только улучшает биодоступность действующего вещества, но и формирует благоприятную среду для репарации и регенерации тканей после воздействия ИИ [36; 43]. Например, были разработаны супрамолекулярные гидрогели на основе бифосфонатов, которые эффективно деконтаминировали ткани от ионов урана [44].

Повышению терапевтического потенциала радиозащитных средств может способствовать применение наночастиц, например селена. Эффективность данного подхода доказана результатами доклинических (*in vitro*, *in vivo*) и клинических исследований [45].

Многообещающим подходом является применение нанозимов – наноразмерных комплексов, имитирующих свойства ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, пероксидазы) [46]. В настоящее время известно о радиопротекторных свойствах нанозимов на основе платины, оксидов некоторых d-металлов, соединений углерода и т.д. Значительную эффективность в отношении гамма-излучения проявили наноразмерные соединения благородных металлов (платины, серебра, палладия, золота). Была доказана высокая адсорбирующая способность данных частиц, благодаря которой осуществляется поглощение образованных под действием облучения свободных радикалов [47]. За счет способности церия многократно переходить из окисленной формы в восстановленную нанозимы на основе его оксида (CeO₂) катализируют некоторые внутриклеточные процессы, в том числе связанные с восстановлением глутатиона и нейтрализацией АФК [48].

Революционные решения для радиопротекции предлагает биотехнология. Благодаря методам синтетической биологии стало возможным создание «живых радиопротекторов» – пробиотических бактерий, обладающих широким спектром действия, включая цитокиноиндуцирующую, антиоксидантную, гемо- и иммунорегулирующую активность. Показано, что однократная подкожная инъекция бифидумбактерина повышала выживаемость мышей на 70-80% при воздействии ИИ [49].

Таким образом, растущее число экспериментальных данных подчеркивает потенциал новых радиопротекторов для профилактики лучевых осложнений и защиты организма от радиационно-индуцированных повреждений.

Заключение

Развитие радиобиологии и смежных дисциплин обеспечило существенный прогресс в профилактике и лечении радиационно-индуцированных повреждений при ЛТ. В клинической практике в настоящее время используются радиопротекторы на основе серосодержащих и нитроксильных соединений, а также витаминов, витаминоподобных веществ, гормонов и молекул природного происхождения. Перспективным направлением дальнейших исследований является создание модифицированных препаратов с повышенной биодоступностью и улучшенным профилем безопасности.

Список литературы

1. Majeed H, Gupta V. Adverse Effects of Radiation Therapy. Treasure Island (FL); 2025.
2. Obrador E, Salvador R, Villaescusa JI, Soriano JM, Estrela JM, Montoro A. Radioprotection and Radiomitigation: From the Bench to Clinical Practice. Biomedicines. 2020;8. DOI: 10.3390/biomedicines8110461.

3. Smith TA, Kirkpatrick DR, Smith S, Smith TK, Pearson T, Kailasam A, et al. Radioprotective agents to prevent cellular damage due to ionizing radiation. *J Transl Med.* England; 2017;15:232. DOI: 10.1186/s12967-017-1338-x.
4. Koterov AN, Ushenkova LN, Dibirgadzhev IG, Kalinina M V., Biryukov AP. The First Radioprotectors: For in vivo Experiments the Official Historical Milestone is Postponed by Six Years. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2023;68:53–9. DOI: 10.33266/1024-6177-2023-68-2-53-59.
5. Britel M, Bourguignon M, Foray N. The use of the term ‘radiosensitivity’ through history of radiation: from clarity to confusion. *Int J Radiat Biol.* Taylor & Francis; 2018;94:503–12. DOI: 10.1080/09553002.2018.1450535.
6. Al-Qabandi M, Alshammary J. Ionizing Radiation: Biologic Effects and Essential Cell Biology. In: Elgazzar AH, editor. *The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine.* Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 11–37. DOI: 10.1007/978-3-030-96252-4_2.
7. Ahmed SMU, Luo L, Namani A, Wang XJ, Tang X. Nrf2 signaling pathway: Pivotal roles in inflammation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* Netherlands; 2017;1863:585–97. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.11.005.
8. Montoro A, Obrador E, Mistry D, Forte GI, Bravatà V, Minafra L, et al. Radioprotectors, Radiomitigators, and Radiosensitizers. In: Baatout S, editor. *Radiobiology Textbook.* Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 571–628. DOI: 10.1007/978-3-031-18810-7_11.
9. Przybyło M, Langner M. On the physiological and cellular homeostasis of ascorbate. *Cell Mol Biol Lett.* 2020;25:32. DOI: 10.1186/s11658-020-00223-y.
10. Romodin LA, Moskovskij AA. Assessment of the Effect of Ascorbic, Malic and Succinic Acids on Radiation-Induced Oxidative Stress in A549 Cells. *Radiation biology.* 2024;69:21–7. DOI: 10.33266/1024-6177-2024-69-5-21-27.
11. Plotnikov E V, Belousov M V, Brazovsky KS, Larkina MS, Artamonov AA, Stuchebrov SG, et al. Experimental study of radioprotective properties of lithium pyruvate in vitro. *Siberian journal of oncology.* 2024;23:66–76. DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-4-66-76.
12. Hu L, Wang Y, Cotrim AP, Zhu Z, Gao R, Zheng C, et al. Effect of Tempol on the prevention of irradiation-induced mucositis in miniature pigs. *Oral Dis.* Denmark; 2017;23:801–8. DOI: 10.1111/odi.12667.
13. Wang F, Gao P, Guo L, Meng P, Fan Y, Chen Y, et al. Radio-protective effect and mechanism of 4-Acetamido-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl in HUVEC cells. *Environ Health Prev Med.* 2017;22:14. DOI: 10.1186/s12199-017-0616-9.

14. Cazalla E, Cuadrado A, García-Yagüe AJ. Role of the transcription factor NRF2 in maintaining the integrity of the Blood-Brain Barrier. *Fluids Barriers CNS*. 2024;21:93. DOI: 10.1186/s12987-024-00599-5.
15. Li W, Jiang L, Lu X, Liu X, Ling M. Curcumin protects radiation-induced liver damage in rats through the NF- κ B signaling pathway. *BMC Complement Med Ther*. England; 2021;21:10. DOI: 10.1186/s12906-020-03182-1.
16. Finch PW, Mark Cross LJ, McAuley DF, Farrell CL. Palifermin for the protection and regeneration of epithelial tissues following injury: new findings in basic research and pre-clinical models. *J Cell Mol Med*. England; 2013;17:1065–87. DOI: 10.1111/jcmm.12091.
17. Janjetovic Z, Jarrett SG, Lee EF, Duprey C, Reiter RJ, Slominski AT. Melatonin and its metabolites protect human melanocytes against UVB-induced damage: Involvement of NRF2-mediated pathways. *Sci Rep*. England; 2017;7:1274. DOI: 10.1038/s41598-017-01305-2.
18. Liu L, Liang Z, Ma S, Li L, Liu X. Radioprotective countermeasures for radiation injury (Review). *Mol Med Rep*. Greece; 2023;27. DOI: 10.3892/mmr.2023.12953.
19. Wu Y, Shi W, Li C, Liu X, Jiang Y, Qiu Y, et al. Managing strategies of chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis. *Cancer Treat Rev*. Netherlands; 2025;133:102883. DOI: 10.1016/j.ctrv.2025.102883.
20. Samafou P, Meesungnoen J, Jay-Gerin J-P. Comparative Analysis of Cystamine and Cysteamine as Radioprotectors and Antioxidants: Insights from Monte Carlo Chemical Modeling under High Linear Energy Transfer Radiation and High Dose Rates. *Int J Mol Sci*. 2024;25:10490. DOI: 10.3390/ijms251910490.
21. Sio TT, Blanchard MJ, Novotny PJ, Patel SH, Rwigema J-CM, Pederson LD, et al. N-Acetylcysteine Rinse for Thick Secretion and Mucositis of Head and Neck Chemoradiotherapy (Alliance MC13C2): A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Mayo Clin Proc*. England; 2019;94:1814–24. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.03.031.
22. Alexander MS, Wilkes JG, Schroeder SR, Buettner GR, Wagner BA, Du J, et al. Pharmacologic Ascorbate Reduces Radiation-Induced Normal Tissue Toxicity and Enhances Tumor Radiosensitization in Pancreatic Cancer. *Cancer Res*. United States; 2018;78:6838–51. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-1680.
23. Sayed R, El Wakeel L, Saad AS, Kelany M, El-Hamamsy M. Pentoxifylline and vitamin E reduce the severity of radiotherapy-induced oral mucositis and dysphagia in head and neck cancer patients: a randomized, controlled study. *Med Oncol*. United States; 2019;37:8. DOI: 10.1007/s12032-019-1334-5.

24. Feng L, Li J, Qin L, Guo D, Ding H, Deng D. Radioprotective effect of lactoferrin in mice exposed to sublethal X-ray irradiation. *Exp Ther Med. Greece*; 2018;16:3143–8. DOI: 10.3892/etm.2018.6570.
25. Yakin M, Eksioğlu U, Sadic M, Koca G, Ozkan-Uney G, Yumusak N, et al. Coenzyme Q10 for the Protection of Lacrimal Gland against High-Dose Radioiodine Therapy-Associated Oxidative Damage: Histopathologic and Tissue Cytokine Level Assessments in an Animal Model. *Curr Eye Res. England*; 2017;42:1590–6. DOI: 10.1080/02713683.2017.1362006.
26. Monadi T, Mohajer Z, Soltani A, Khazeei Tabari MA, Manayi A, Azadbakht M. The influence of apigenin on cellular responses to radiation: From protection to sensitization. *Biofactors. United States*; 2025;51:e2113. DOI: 10.1002/biof.2113.
27. Zhang J, Pang Z, Zhang Y, Liu J, Wang Z, Xu C, et al. Genistein From Fructus sophorae Protects Mice From Radiation-Induced Intestinal Injury. *Front Pharmacol. Switzerland*; 2021;12:655652. DOI: 10.3389/fphar.2021.655652.
28. Sakat MS, Kılıç K, Sahin A, Ozmen HK, Yıldırım S, Kiziltunc A, et al. The protective efficacy of Quercetin and Naringenin against radiation-related submandibular gland injury in female rats: A histopathological, immunohistochemical, and biochemical study. *Arch Oral Biol. England*; 2022;142:105510. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2022.105510.
29. Wu J, Gou W, Wang Z, Chang H, Li D, Hou W, et al. Discovery of the radio-protecting effect of Ecliptae Herba, its constituents and targeting p53-mediated apoptosis in vitro and in vivo. *Acta Pharm Sin B. Netherlands*; 2023;13:1216–30. DOI: 10.1016/j.apsb.2022.09.003.
30. Hu Y-J, Song G-Y, Zhang F, Zhang N, Wang F, Wang J-L, et al. Activation of long-non-coding RNA NEAT1 sponging microRNA-147 inhibits radiation damage by targeting PDPK1 in troxerutin radioprotection. *iScience. United States*; 2023;26:105932. DOI: 10.1016/j.isci.2023.105932.
31. Mun G-I, Kim S, Choi E, Kim CS, Lee Y-S. Pharmacology of natural radioprotectors. *Arch Pharm Res. Korea (South)*; 2018;41:1033–50. DOI: 10.1007/s12272-018-1083-6.
32. Ismail AFM, Salem AA, Eassawy MMT. Rutin protects against gamma-irradiation and malathion-induced oxidative stress and inflammation through regulation of mir-129-3p, mir-200C-3p, and mir-210 gene expressions in rats' kidney. *Environ Sci Pollut Res Int. Germany*; 2023;30:72930–48. DOI: 10.1007/s11356-023-27166-z.
33. Mahgoub S, Sallam AO, Sarhan HKA, Ammar AAA, Soror SH. Role of Diosmin in protection against the oxidative stress induced damage by gamma-radiation in Wistar albino rats. *Regul Toxicol Pharmacol. Netherlands*; 2020;113:104622. DOI: 10.1016/j.yrtph.2020.104622.
34. Zhu W, Zhao Y, Zhang S, Li X, Xing L, Zhao H, et al. Evaluation of Epigallocatechin-3-Gallate as a Radioprotective Agent During Radiotherapy of Lung Cancer Patients: A 5-Year Survival

- Analysis of a Phase 2 Study. *Front Oncol.* Switzerland; 2021;11:686950. DOI: 10.3389/fonc.2021.686950.
35. Majdaeen M, Banaei A, Abedi-Firouzjah R, Ebrahimnejad Gorji K, Ataei G, Momeni F, et al. Investigating the radioprotective effect of sesamol oral consumption against gamma irradiation in mice by micronucleus and alkaline comet assays. *Appl Radiat Isot.* England; 2020;159:109091. DOI: 10.1016/j.apradiso.2020.109091.
36. Ryan Wolf J, Gewandter JS, Bautista J, Heckler CE, Strasser J, Dyk P, et al. Utility of topical agents for radiation dermatitis and pain: a randomized clinical trial. *Support Care Cancer.* Germany; 2020;28:3303–11. DOI: 10.1007/s00520-019-05166-5.
37. Kia SJ, Basirat M, Saedi HS, Arab SA. Effects of nanomicelle curcumin capsules on prevention and treatment of oral mucositis in patients under chemotherapy with or without head and neck radiotherapy: a randomized clinical trial. *BMC Complement Med Ther.* England; 2021;21:232. DOI: 10.1186/s12906-021-03400-4.
38. Musa AE, Shabeeb D, Omyan G. Clinical Applications of Melatonin in Radiotherapy: a Review. *SN Compr Clin Med.* 2019;1:575–83. <https://doi.org/10.1007/s42399-019-00100-6>.
39. Oronsky B, Goyal S, Kim MM, Cabrales P, Lybeck M, Caroen S, et al. A Review of Clinical Radioprotection and Chemoprotection for Oral Mucositis. *Transl Oncol.* United States; 2018;11:771–8. DOI: 10.1016/j.tranon.2018.03.014.
40. Grebenyuk AN, Gladkikh VD. Current state and prospects of drug development for the prevention and early treatment of radiation damage. *Radiation biology Radioecology.* 2019;59:30–1. DOI: 10.1134/S0869803119020085.
41. Bulgarelli J, Piccinini C, Petracci E, Pancisi E, Granato AM, de Rosa F, et al. Radiotherapy and High-Dose Interleukin-2: Clinical and Immunological Results of a Proof of Principle Study in Metastatic Melanoma and Renal Cell Carcinoma. *Front Immunol.* Switzerland; 2021;12:778459. DOI: 10.3389/fimmu.2021.778459.
42. Murzina E V, Sofronov GA, Simbirtsev AS, Ishchenko AM, Antipova TO, Aksenova N V, et al. Radioprotective Efficiency of Recombinant Flagellin and Interleukin-1 Beta with Combined Administration. *Pharm Chem J.* 2019;52:835–8. DOI: 10.1007/s11094-019-1910-1.
43. Li Y, Liu H, Ding Y, Li W, Zhang Y, Luo S, et al. The Radioprotective and Reactivating Activity of the Probiotic Used for Prevention and Treatm. *Gels.* 2023;9. DOI: 10.3390/gels9040301.
44. Smeets R, Hanken H, Jung O, Heiland M. Future Perspectives of Bisphosphonates in Maxillofacial, Dental, and Medical Practice BT - Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Bisphosphonates, Denosumab, and New Agents. In: Otto S, editor. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 207–15. DOI: 10.1007/978-3-662-43733-9_20.

45. Azmoonfar R, Moslehi M, Shahbazi-Gahrouei D. Radioprotective Effect of Selenium Nanoparticles: A Mini Review. *IET Nanobiotechnol.* United States; 2024;2024:5538107. DOI: 10.1049/2024/5538107.
46. Zhao R, Liu H, Li Y, Guo M, Zhang X-D. Catalytic Nanozyme for Radiation Protection. *Bioconjug Chem.* United States; 2021;32:411–29. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.0c00648.
47. Shen X, Liu W, Gao X, Lu Z, Wu X, Gao X. Mechanisms of Oxidase and Superoxide Dismutation-like Activities of Gold, Silver, Platinum, and Palladium, and Their Alloys: A General Way to the Activation of Molecular Oxygen. *J Am Chem Soc.* United States; 2015;137:15882–91. DOI: 10.1021/jacs.5b10346.
48. Popov AL, Shcherbakov AB, Zholobak NM, Baranchikov AY, Ivanov VK. Cerium dioxide nanoparticles as third-generation enzymes (nanozymes). *Nanosystems: Physics, Chemistry, Mathematics.* 2017;8:760–81. DOI: 10.17586/2220-8054-2017-8-6-760-781.
49. Gavrilova NN, Ratnikova IA, Bayakyshova K, Turlybayeva ZZ, Utegenova NM, Kosheleva LA, et al. The radioprotective and reactivating activity of the probiotic used for prevention and treatment of the mixed intestinal infections at farm animals and birds. *News of the National academy of sciences of the republic of Kazakhstan.* 2016;3:40–6.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.