

МОДИФИКАЦИЯ РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ

УДК 615:616-03:612.67:577.1:577.24:539.1.047

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ЭФФЕКТОВ, СВЯЗАННЫХ СО СТАРЕНИЕМ ОРГАНИЗМА

© 2019 г. В. Н. Быков¹, А. Н. Гребенюк^{2,*}, И. Б. Ушаков³

¹ *Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет),
Долгопрудный, Московская обл., Россия*

² *Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия*

³ *Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА
России, Москва, Россия*

* E-mail: grebenyuk_an@mail.ru

Поступила в редакцию 28.02.2019 г.

У целого ряда соединений отмечено сочетание противолучевых свойств и антивозрастных эффектов. К их числу относятся биофлавоноиды, некоторые антиоксиданты (N-ацетилцистеин), мелатонин, нестероидные противовоспалительные средства, статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, рапамицин, метформин и другие. Эффекты препаратов могут развиваться как при длительном приеме (увеличение продолжительности жизни, снижение частоты побочных эффектов и повышение дозовой нагрузки при радиотерапии опухолей), так и при однократном применении на фоне острого облучения в смертельных дозах. В то же время у “классических” радиопротекторов, таких как цистамин, амифостин, альфа-адреномиметики и андрогенные препараты, геропротекторные свойства не выявлены, что может быть связано с их высокой токсичностью.

Ключевые слова: противолучевые средства, антивозрастные эффекты, радиопротектор, геропротектор, увеличение продолжительности жизни

DOI: 10.1134/S0869803119050035

Воздействие радиации может приводить к развитию ранних эффектов, таких как острая лучевая болезнь (острый радиационный синдром), а также отсроченных и отдаленных последствий, среди которых можно выделить повышение риска канцерогенеза, катаракту, фиброз легких, нарушение нервной регуляции и когнитивные расстройства, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, бесплодие, нарушение гемопоэза и др. [1]. Одним из эффектов радиационного воздействия (или суммарным результатом всех вышеперечисленных острых, отсроченных и отдаленных эффектов) может быть также преждевременное старение [2]. При этом молекулярные/клеточные механизмы реализации биологических эффектов ионизирующих излучений (ИИ) и развития возрастных изменений (оксидативный стресс, накопление повреждений ДНК, апоптоз, воспаление, укорочение теломер и критические повреждения стволовых клеток) зачастую оказываются схожими [3].

Эффекты, развивающиеся при воздействии радиации на ткани, можно разделить на несколько типов [4]:

I. Клеточная гибель и клеточное опустошение (cellular depletion) – относится к острым и ранним эффектам радиационного воздействия.

II. Реактивная активация генов (reactive gene activation).

III. Нарушение структуры тканей (tissue disorganisation).

IV. Случайные эффекты (stochastic effects).

V. Эффекты свидетеля (bystander effects).

Указанные эффекты проявляются через различные промежутки времени после облучения: на протяжении нескольких минут (например, реакции центральной нервной системы – ЦНС), дней (гастроинтестинальный синдром), недель (гематопэтический синдром), через много месяцев (нарушение репродуктивной функции) или лет (канцерогенез) [5].

В настоящее время отдаленные эффекты ИИ на клетки и ткани объясняются в соответствии с теорией “Bystander Effects” [6]. Эффекты, которые развиваются в клетках-свидетелях, в дальнейшем обеспечивают формирование изменений во всем организме. В качестве триггера и сигналь-

ных молекул рассматриваются свободные радикалы, образование которых связано с рядом ферментов, таких как циклооксигеназа-2, NO-синтаза, НАДФН-оксидаза, а также с дыхательной цепью митохондрий. Свободные радикалы модифицируют биомолекулы или изменяют окислительно-восстановительный потенциал клеток, модулируя их функциональное состояние [5, 7]. Около 60–70% клеточных повреждений, вызванных ИИ, связано с воздействием гидроксильного радикала OH^\cdot , который образуется при взаимодействии ИИ с молекулами воды [8].

Наиболее критичной мишенью ИИ в клетке считается ДНК, локализованная в ядре и в митохондриях. Среди них наиболее тяжелые последствия связаны с двуцепочечными разрывами (DSB – double strand breaks), которые при отсутствии восстановления приводят к нестабильности генома и клеточной гибели [9].

Кроме активации оксидативного стресса, воздействие ИИ сопровождается провоспалительным эффектом и инициирует продукцию различных, в большей части – провоспалительных, цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α , TGF- β и др.) в ранние и отдаленные сроки [10, 11]. Эти медиаторы обуславливают развитие хронических воспалительных процессов и повреждения тканей, таких как, например, фиброз легких и кожи [12, 13].

Механизмы негативного воздействия ИИ и механизмы, с которыми связано формирование возрастных изменений, во многом совпадают [14]. В то же время, несмотря на множество теорий (митохондриальная теория, теория свободных радикалов, теория дисрегуляции метаболического и иммунного ответа, теория нарушения генетической и эпигенетической регуляции, теория укорочения теломер, теория стволовых клеток и др.) [15], единого подхода к патогенезу радиационно-индуцированных повреждений и возрастных изменений/заболеваний в настоящее время не существует.

Препараты, модифицирующие ответ нормальных тканей на воздействие радиации, могут быть разделены на три основные группы: профилактические агенты/радиопротекторы, радиомитигаторы и терапевтические агенты [16–18]. Дополнительно могут выделяться лекарственные средства для защиты от инкорпорации техногенных радионуклидов, лекарственные препараты, предотвращающие (купирующие) проявление первичной реакции на облучение, и радиомодуляторы [16, 19]. Альтернативный вариант классификации включает радиопротекторы, адаптогены и абсорбенты [20].

Однако различия между группами соединений, модифицирующих воздействие ИИ, не всегда удается определить с достаточной точностью, поскольку одно и то же вещество нередко прояв-

ляет мультифункциональные свойства. Не вносят ясности и классификации противолучевых средств, основанные на оценке фармакологических характеристик препаратов и/или стадий развития лучевого поражения [21, 22].

Сравнивая результаты изучения различных противолучевых препаратов и геропротекторов [4, 19, 23, 24], можно сделать вывод, что у многих соединений радиозащитные эффекты сочетаются с геропротекторной активностью. Принципы поиска, классификации и оценки геропротекторов, основанные на их способности поддерживать гомеостаз [25], во многом применимы и по отношению к препаратам, предназначенным для предотвращения негативных эффектов ИИ. Важным отличием указанных групп препаратов может служить предполагаемый срок введения, который для противолучевых средств может ограничиваться однократным применением, а для геропротекторов – быть сопоставимым с временем жизни. Это существенно ограничивает длительное использование такой группы радиопротекторов как аминотиолы [26].

Предотвращение и лечение ранних и отсроченных эффектов радиационного воздействия может улучшить качество жизни и позволить решить ряд практических задач, таких как длительное пребывание в космическом пространстве, повышение эффективности лечения опухолей [19, 27, 28]. Но могут ли радиозащитные эффекты противолучевых средств определить их геропротекторное действие?

ПРЯМАЯ И НЕПРЯМАЯ АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ

Увеличение продукции активных форм кислорода (АФК) и снижение способности к их обезвреживанию (снижению активности и концентрации) традиционно рассматриваются как один из возможных механизмов старения [29, 30]. В соответствии со свободнорадикальной теорией формирование возрастных изменений определяется накоплением в организме повреждений, вызванных АФК [31, 32].

Эта теория объясняет влияние ряда антиоксидантов на продолжительность жизни модельных биообъектов:

– S-аллилцистеин и S-аллилмеркаптоцистеин снижают накопление АФК и увеличивают продолжительность жизни *Caenorhabditis elegans* [33];

– ресвератрол и его производные транс-3,5-диметокси-4-флуоро-4-гидроксистилбен и транс-2,4',5-тригидроксистилбен уменьшают выраженность оксидативного стресса и увеличивают продолжительность жизни *Caenorhabditis elegans* [34].

Именно антиоксиданты рассматривались как одни из первых радиопротекторов. Эти препара-

ты сохраняют актуальность и в настоящее время. Серосодержащие соединения (амифостин, цистамин, N-ацетилцистеин, диэтилдитиокарбамат, 2-меркаптоэтиламин и пр.), характеризующиеся, помимо антиоксидантного, и другими фармакологическими эффектами, до сих пор относятся к числу наиболее эффективных радиозащитных средств [17, 35]. Показано, что введение некоторых антиоксидантов, проявляющих радиозащитное действие, увеличивает среднюю и максимальную продолжительность жизни у *Caenorhabditis elegans* и *Drosophila melanogaster*. Подобный эффект выявлен у N-ацетилцистеина [36], кверцетина [37] и фуллеренола [38].

Вместе с тем хорошо известно, что образование АФК способствует формированию адаптивного ответа на различные негативные воздействия, а его фармакологическое ограничение может уменьшать продолжительность жизни [39, 40]. Рядом исследователей сделан вывод о том, что выраженность антиоксидантной активности соединений (нестероидные противовоспалительные препараты, биофлавоноиды) не всегда коррелирует с влиянием на продолжительность жизни [41, 42] и не может рассматриваться в качестве предиктора их влияния на процессы старения [43], а активация нейтрализации АФК может оказывать неоднозначное влияние на продолжительность жизни [44].

Более того, отдельные вещества, усиливающие образование АФК (например, паракват), увеличивают продолжительность жизни у животных некоторых видов [45]. Стимуляция образования АФК под действием флавоноидов, приводящая к активации транскрипционных факторов, ферментативных систем и рецепторов, выполняющих стресс-протективную функцию (таких как сиртуины, HSF-1 (heat shock factor-1), Nrf-2 (nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2), FoxO (fork head box O), PPAR- γ (proliferator-activated receptor gamma)), рассматривается в рамках гипотезы ксеногормезиса как подготовка к более эффективной защите от негативных факторов, сопровождающих процессы старения [42, 46]. Концепция ксеногормезиса и митогормезиса в геропротекции тесно перекликается с концепцией радиоадаптивного ответа [47].

Таким образом, роль АФК как инструмента реализации возрастных изменений можно характеризовать как двоякую, в связи с чем эффекты прямых и непрямых антиоксидантов на продолжительность жизни могут быть неоднозначны [48].

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА

Важным фактором, оказывающим влияние на формирование возрастных изменений, может

служить характер протекания процессов, в которых АФК образуются как побочный продукт, в частности процессов энергетического метаболизма, замедление которых способствует увеличению продолжительности жизни [49].

Известно, что острая гипоксия повышает радиорезистентность тканей. В качестве одного из механизмов такого эффекта рассматривают увеличение концентрации HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1), с которым связаны перестройка внутриклеточного метаболизма и активация процессов гликолиза [50, 51]. С HIF-1 связано увеличение образования фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и эритропоэтина (играют важную роль в ангиогенезе и прогрессировании опухолевого роста), а также активация генов, кодирующих образование транспортеров глюкозы и ферментов гликолиза (например, енолазы-1) [52]. В то же время именно с HIF-1 связывают торможение биогенеза митохондрий и снижение митохондриальной активности у насекомых в диапаузе, а сигнальный путь HIF-1/c-Myc/TFAM (TFAM – mitochondrial transcription factor A; c-Myc – проонкогенный белок и фактор транскрипции Myc) рассматривают как возможный механизм для увеличения продолжительности жизни [53].

Можно предположить, что соединения, способствующие образованию HIF-1 и препятствующие его деградации, у которых отмечены радиопротекторные свойства (дефероксамин, мерсалил, клиохинол, изофлурантилорон, байкалеин), будут обладать геропротекторным действием. Для части из них (байкалеин) это предположение подтверждается результатами проведенных исследований [54].

СТИМУЛЯЦИЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ДЕФЕКТОВ ДНК

Повреждения ДНК ядра и митохондрий, которые появляются при воздействии ионизирующих излучений и рассматриваются как следствие повышенного образования АФК, могут инициировать реакции апоптоза [55]. Предотвращение гибели клетки может быть связано с запуском процессов репарации ДНК или блокадой апоптотического каскада.

Известно, что накопление дефектов ДНК приводит к нестабильности генома и четко связано с клеточным и организменным старением [56]. В большей степени повреждению подвержена ДНК митохондрий (по сравнению с ядерной ДНК) [57]. Это может быть связано с образованием АФК в ходе реакций клеточного дыхания и отсутствием гистонов и других белков, связанных с хроматином, выполняющих роль скэвнджеров АФК.

Важная роль в поддержании стабильности генома принадлежит ферментам репарации ДНК, а

также сиртуинам (SIRT I–II) – белкам семейства Sir2 (silent information regulator 2 proteins), обладающих деацетилазной и АДФ-рибозилтрансферазной активностью в отношении гистонов. Установлено, что снижение активности ферментов восстановления ДНК, как и изменение экспрессии генов, кодирующих сиртуины, взаимосвязано с процессами старения [58–60].

Повышение активности ферментов репарации ДНК и сиртуинов, а также торможение апоптоза относятся к числу механизмов, обеспечивающих развитие и радиопротекторного, и геропротекторного эффектов [61, 62]. Среди соединений, сочетающих подобные эффекты, следует отметить биофлавоноиды.

Установлено, что натуральное полифенольное соединение бутин (7,3',4'-trihydroxydihydroflavone) через сигнальный путь PI3K (phosphoinositide 3-kinases)/Akt (protein kinase B alpha)/OGG1 (oxoguanine DNA glycosylase) увеличивает транскрипцию OGG1 и способствует восстановлению дефектов ДНК [63]. Кроме того, бутин обладает антиапоптотическим действием, поддерживая экспрессию антиапоптотического фактора BCL-2 и предотвращая экспрессию проапоптотического фактора Bax, а также активацию каспазы-9/каспазы-3 и высвобождение из митохондрий цитохрома c [64].

Повышение активности сиртуинов, в частности SIRT1, выявляется после введения кверцетина. С этим эффектом связывают антиапоптотический и антигенотоксический эффекты препарата после воздействия ИИ [65, 66]. Кроме того, при применении кверцетина отмечали увеличение средней продолжительности жизни *Caenorhabditis elegans* [67, 68]. Ряд исследователей рассматривают кверцетин как представитель класса сенолитиков – препаратов, селективно активирующих апоптоз стареющих клеток в отношении различных клеточных линий, в том числе на фоне хронологического старения и после воздействия радиации [69]. Именно с этим эффектом может быть связано антивозрастное действие кверцетина; при этом в качестве клеточных мишеней сенолитиков рассматриваются различные белки семейства BCL-2 [70].

Активация сиртуинов отмечена после применения ресвератрола, который вызывал уменьшение частоты хромосомных aberrаций в клетках крови после облучения [71], а также способствовал торможению клеточного цикла в S-фазе или G₂/M-фазе, что приводило к увеличению времени на репарацию радиационно-индуцированных повреждений ДНК [72, 73]. В отношении апоптоза ресвератрол обладал двойственным действием: с одной стороны, вызывал индукцию апоптоза измененных клеток, с другой – обладал антиапоптотическим действием [74, 75]. Сходные эффек-

ты были выявлены и у другого биофлавоноида – куркумина [76–78]. Помимо радиозащитного действия, и у ресвератрола, и у куркумина выявлялись эффекты, способствующие замедлению процессов старения и увеличению продолжительности жизни [65, 79, 80].

Наличие радиозащитного и геропротекторного эффектов отмечено и у других биофлавоноидов, например у генистеина [81, 82] и байкалеина [83, 84]. Учитывая активирующее влияние на транскрипционные факторы семейства FoxO и Nrf-2, можно предположить, что подобными свойствами будут обладать и другие биофлавоноиды [42]: кэмпферол, апигенин и лютеолин, нарингенин и гесперитин, даидзеин.

Стимулирующий эффект в отношении образования сиртуинов (в частности, SIRT1) отмечали у мелатонина, относящегося к гормонам эпифиза и обладающего выраженной антиоксидантной и противовоспалительной активностью [85, 86]. В многочисленных работах доказаны радиозащитные свойства мелатонина [87–89], которые связывают с прямым и непрямым антиоксидантным действием, противовоспалительной и противоапоптотической активностью, усилением процессов репарации ДНК [5, 90, 91]. Многие биологические эффекты мелатонина могут реализовываться посредством усиления экспрессии сиртуинов [85], активации АМПК (AMP-activated protein kinase – АМФ-активируемая протеинкиназа) и mTOR (mammalian target of rapamycin) сигнальных путей [92]. При старении отмечено уменьшение образования мелатонина [93], а его экзогенное введение нормализует внутриклеточные процессы, ассоциированные с сиртуинами, и увеличивает продолжительность жизни экспериментальных животных [86].

Предотвращение накопления дефектов ДНК может быть связано не только с активацией систем репарации, но и с индукцией механизмов гибели клеток с повреждением ДНК, а также выведением дефектных нуклеиновых кислот из организма. Такую активность проявляет метформин [94].

Эффекты метформина разнообразны. Препарат накапливается в митохондриях и блокирует комплексы I, II и IV дыхательной цепи [95, 96], снижает активность глицеролфосфат дегидрогеназы [97], IGF (insulin-like growth factor) и АТФ-синтазы, блокирует mTOR [98], но повышает активность АМПК [99]. Отмечены радиозащитное действие метформина на экспериментальных моделях острого облучения [94] и его выраженная активность как радиомитигатора при развитии отдаленных последствий воздействия ИИ [98, 100]. Кроме того, в экспериментальных исследованиях выявлен отчетливый геропротекторный эффект препарата [101, 102].

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ДЕФЕКТОВ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК И МОДУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ МИТОХОНДРИЙ

Важной причиной старения организма и развития возрастных заболеваний считается нарушение функций митохондрий, которое связано с накоплением мутаций в митохондриальной ДНК (мтДНК) [103] и увеличением частоты митохондриальной гетероплазии [104]. Указанный механизм играет важную роль и в патогенезе острых и отдаленных последствий воздействия ИИ [105].

Эффекторами подобных изменений могут выступать различные регуляторы экспрессии генов мтДНК, такие как коактиватор транскрипции PGC-1 α (коактиватор рецептора PPAR- γ), SIRT1, AMPK, супрессор опухолей p53, посредством которых реализуется действие “стрессовых” сигналов (повреждения ДНК, гипоксия, оксидативный стресс) [106, 107]. Функцию энергетического сенсора и метаболического регулятора выполняет протеинкиназа серин-треониновой специфичности mTOR. Блокада mTOR, которая осуществляется через активацию AMPK, связанную с p53, замедляет клеточный рост и синтез белка, запускает процессы катаболизма и участвует в регуляции клеточной аутофагии [108–110]. С воздействием на указанные механизмы связана активность двух препаратов с потенциальной антивозрастной активностью – рапамицина (sirolimus) и метформина, эффект которых может усиливаться при комбинации друг с другом, а также с ингибиторами ангиотензина II (лизиноприл, лозартан), статинами (симвастатин, аторвастатин), пропранололом, аспирином [111, 112]. Эти препараты предотвращают отсроченные повреждения ДНК, вызванные ИИ, а также препятствуют развитию фибротических изменений в отдаленные сроки после радиационного воздействия [98].

Следует отметить, что предотвращение эффектов радиации отмечено у гинсенозида и эпигаллокатехина галлата [113, 114]. Анализ *in silico* методом iPANDA (pathway activation network decomposition analysis) показал, что клеточные эффекты указанных биофлавоноидов схожи с таковыми метформина и рапамицина [115].

Вполне предсказуемо, что соединения, предотвращающие повреждение мтДНК и модулирующие активность митохондрий, обладают определенными радиопротекторными свойствами. Таковые отмечены у рапамицина, который препятствует появлению радиационно-индуцированных изменений в нормальных клетках и предотвращает развитие радиационного мукозита [2], а также у метформина, препятствующего развитию экспериментального радиационного фиброза легких и фиброза кожи в отдаленные сроки после облучения [94, 98]. Указанные пре-

параты дифференцированно воздействуют на нормальные и опухолевые клетки, способствуя повышению радиочувствительности последних.

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА PARP-1 (ПОЛИ (АДФ-РИБОЗА) ПОЛИМЕРАЗУ)

PARP-1 (poly [ADP-ribose] polymerase 1) иницирует и модулирует большинство известных путей репарации ДНК, а также играет важную роль в поддержании целостности генома [116]. Мыши, нокаутированные по PARP-1, проявляют высокую чувствительность к факторам, вызывающим повреждение ДНК, таким как γ -излучение и алкилирующие агенты. У таких мышей выявляется накопление разрывов ДНК, увеличение хроматидных обменов и высокая нестабильность генома. Несмотря на жизнеспособность и нормальный фенотип, у этих животных выявляется недостаточность ферментов восстановления ДНК, таких как Ku80, увеличение количества мутаций, а также более высокая частота появления опухолей с возрастом [117, 118].

Увеличение экспрессии PARP-1 может сопровождаться усилением процессов репарации двуцепочечных разрывов ДНК, вызванных воздействием ионизирующих излучений. Это приводит к росту радиорезистентности опухолевых клеток [119]. Однако информации об использовании данного механизма в предупреждении негативных эффектов радиации на здоровые ткани найти не удалось.

При фармакологической блокаде PARP-1 в опухолевых клетках, которая достигается применением препаратов группы олапариба, отмечают торможение репарации ДНК и усиление апоптоза, что увеличивает их чувствительность к противоопухолевой терапии, в частности, повышает радиочувствительность [120, 121]. В настоящее время данный механизм (блокада PARP-1) не востребован для достижения радиопротекторного или геропротекторного эффектов. Вместе с тем селективная активация апоптоза в стареющих клетках рассматривается как перспективное направление для увеличения продолжительности жизни и снижения частоты возникновения заболеваний, связанных со старением, а также для лечения патологических состояний, которые могут рассматриваться как отдаленные последствия радиационного воздействия [122–124]. На достижение указанного фармакологического эффекта направлено действие сенолитиков [125]. И хотя в настоящее время основные механизмы действия сенолитиков, таких как дасатиниб (dasatinib), кверцетин, физитин, навитоклак (navitoclax, AV263), пиперлонгумин (piperlongumine), A1331852 и A1155463, связывают с сигнальными системами PI3K (phosphoinositide 3-kinase)/АКТ (protein kinase B), p53/p21/serpines, BCL-2/BCL-X_L, а также

сигнальными путями, ассоциированными с рядом тирозинкиназ [126], возможно, среди них свое место найдут и блокаторы PARP-1.

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА СИГНАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ФОРМИРОВАНИИ КЛЕТОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НА СТРЕССОРНЫЕ ФАКТОРЫ

Ионизирующая радиация запускает множество про- и антипролиферативных процессов, изменяющих баланс между выживанием клеток и их гибелью, которые регулируются транскрипционными факторами и генами, контролирующими повреждение и восстановление ДНК, остановку клеточного цикла, систему антиоксидантной защиты и воспаление. В качестве основного эффектора негативного воздействия ИИ рассматривается избыточное образование АФК, в ответ на образование которых активируется фактор Nrf-2 [127, 128]. Формирование повреждений ДНК в результате избыточного образования АФК приводит к блокаде клеточного цикла и запуску механизмов репарации ДНК, при несостоятельности которых инициируется апоптоз [55].

Ключевую роль в процессах регуляции клеточного цикла, развития апоптоза и восстановления дефектов ДНК после радиационного повреждения играет белок p53 (tumor suppressor p53) [129]. Предотвращение негативных эффектов ИИ связывают с блокадой p53. Выраженный радиозащитный эффект отмечен у ингибиторов p53 ортованадата натрия [130], пифитрина (pifithrin – α -imino-tetrahydrobenzothiazol-tolylethanone hydrobromide) [131] и Ex-Rad (4-carboxystyryl-4-chlorobenzylsulfone sodium salt) [132], которые при введении до облучения в дозах до 10–12 Гр повышают выживаемость экспериментальных животных и жизнеспособность гемопозитических клеток. Радиопротекторная активность, связанная со снижением активности p53 и блокадой апоптоза, отмечена у производных 8-гидроксихинолина [133] и байкалеина [134]. Уменьшение экспрессии p53 на фоне воздействия ИИ, наряду с увеличением экспрессии BCL-2, АКТ, сиртуина 1 и PARP, лежит в основе радиозащитного эффекта симвастатина [135].

Роль p53 в формировании ответа на воздействие ИИ многообразна и зависит от дозы облучения и типа эффекторных клеток [136]. После облучения в дозе 10 Гр мышей дикого типа, экспрессирующих p53 (p53+/+), отмечалось нарушение гемопоэза и гибель животных, тогда как животные, у которых синтез p53 был нарушен (p53–/–), выживали. При увеличении дозы до 15 Гр период жизни p53-дефицитных мышей был почти в 2 раза меньше, чем у животных дикого типа [137]. Сохранение деления клеток с невосстановленными дефектами ДНК на фоне отсутствия p53 приводит к массивному апоптозу клеток в

криптах тонкого кишечника, являющегося основной причиной наступления летального исхода у облученных животных [137]. Учитывая эти результаты, можно сделать вывод, что ингибиторы p53 будут обладать радиозащитным действием при облучении в дозах, вызывающих нарушение гемопоэза, однако их применение может привести к усугублению состояния после радиационного воздействия в дозах, вызывающих развитие гастроинтестинального синдрома.

В ряде исследований было показано, что снижение активности p53 сопровождается повышением риска спонтанного и радиационно-индуцированного канцерогенеза [138, 139], а в стареющих клетках экспрессия p53 увеличивается. Роль p53 заключается в остановке в трансформированной клетке (при накоплении мутаций или невосстановленных дефектов ДНК, при переходе в состояние премалигнизации) клеточного цикла и запуске процессов апоптоза или преждевременного старения, которые рассматриваются как механизмы предотвращения канцерогенеза [140]. Такой защитный механизм актуален и в отношении клеток, измененных под действием ИИ. Установлено, что поддержание активности p53 на физиологическом уровне предотвращает развитие опухолей и защищает клетки от формирования возрастных изменений, тогда как неконтролируемое и чрезмерное повышение активности p53 усугубляет их развитие [141].

Можно предположить, что соединения, блокирующие p53 и проявляющие радиозащитное действие в ранние сроки после воздействия радиации, не следует рассматривать в качестве средств профилактики отдаленных последствий воздействия ИИ и геропротекторов. Напротив, увеличение продолжительности жизни зачастую связано с повышением активности p53. Такой эффект отмечен у метформина и рапамицина [142, 143]. Однако именно сочетание эффектов супрессии p53 и увеличения продолжительности жизни модельных биообъектов отмечено у биофлавоноида байкалеина [84, 134]. Опосредованное снижение активности p53, которое сочетается с геропротекторным и радиозащитным действием, характерно для кофеина [144, 145] и симвастатина [146, 147].

При воздействии ИИ в дозах, вызывающих в эксперименте развитие гастроинтестинального синдрома, более предпочтительной может быть блокада не самого белка p53, а проапоптотического белка PUMA (p53 up-regulated mediator of apoptosis), через который реализуются процессы клеточной гибели, инициированные p53 [148]. Показано, что после воздействия ИИ в дозе 10 Гр на мышей C57BL/6, у которых регистрировали нормальный уровень PUMA (мышь дикого типа, Puma+/+), средняя продолжительность жизни составила 10,5 дней, в то время как у мышей, у ко-

торых белок отсутствовал (группа Puma^{-/-}) – 215 дней. При этом продолжительность жизни мышей, у которых отсутствовал белок p53 (p53^{-/-}), составила 35 дней [149].

Соединения, блокирующие PUMA и проявляющие антиапоптотическое действие, характеризовались радиозащитным эффектом при облучении животных (мыши) в смертельных дозах (до 15 Гр). Указанный эффект проявлялся в снижении частоты гибели, предотвращении апоптоза и сохранении функциональной активности гемопоэтических и интестинальных прогениторных клеток, инициации гемопоэза, предотвращении развития гастроинтестинального синдрома и радиационно-индуцированного некроза нервной ткани в отдаленные сроки после облучения [150, 151]. Ингибиторы PUMA, относящиеся к производным пифитрина, ингибиторам GSK-3 (glycogen synthase kinase-3) и модуляторам белка Bcl-2, не только обладали радиопротекторными свойствами [136, 152], но и способствовали профилактике и лечению сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, которые можно рассматривать как проявления возрастных изменений [153]. Установлено, что снижение активности GSK-3 и последующая активация транскрипционного фактора Nrf-2 лежат в основе эффекта увеличения продолжительности жизни *Drosophila melanogaster* и *Caenorhabditis elegans*, выявленного у лития [102], гидралазина [154], соединения растительного происхождения индирубина [155] и его полусинтетического производного 6-BIO (6-бромоиндирубин-3'-оксима) [156]. В то же время при введении некоторых биофлавоноидов (например, ресвератрола), для которых было доказано наличие радиозащитного эффекта, отмечено усиление апоптоза, связанное с активацией экспрессии PUMA и других проапоптотических факторов [157].

Интересно отметить, что супрессия PUMA через сигнальный путь PI3K/AKT/p53 рассматривается как возможный механизм радиозащитного действия ростовых факторов, в частности, IGF-1 (insulin-like growth factor 1), и bFGF (basic fibroblast growth factor) в отношении интестинальных стволовых клеток [158]. Вместе с тем именно сигнальный путь, связанный с инсулином и IGF-1, считается наиболее эволюционно стабильным путем развития процессов старения, определяющим продолжительность жизни [159]. Экспериментально доказано увеличение продолжительности жизни мышей на фоне предотвращения эффектов IGF-1 и гормона роста [160].

С активацией Nrf-2 и транскрипционных факторов семейства FoxO, которые рассматриваются как эффекторы сигнальной системы инсулина и IGF-1, а также ключевые элементы поддержания устойчивости к стрессу, регуляции клеточного

метаболизма, блокады клеточного цикла и апоптоза, связано положительное влияние биофлавоноидов на продолжительность жизни и предотвращение развития заболеваний, ассоциированных со старением [42]. Именно активация системы FoxO и увеличение накопления в ядре фактора Nrf-2 служат одним из возможных механизмов радиозащитного эффекта байкалеина у мышей, облученных в сверхсмертельных дозах [161].

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ

Для предотвращения отдаленных последствий радиационных поражений могут применяться статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А редуктазы), нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Статины могут предотвращать развитие пострадиационных энтеропатий, фиброза легких, энцефалопатий и канцерогенеза. Их активность связывают с предотвращением образования молекул клеточной адгезии – MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1), E-селектинов и ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) [162], которые играют важную роль в развитии воспаления и фиброза, нарушении микроциркуляции и в метастазировании неопластических клеток [163, 164]. Этот эффект может быть опосредован активацией эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). После применения статинов в пострадиационном периоде отмечали снижение образования воспалительных цитокинов (TNF- α , ИЛ-6, ИЛ-8) и антитромботических факторов [165, 166]. Статины, оказывая проапоптотическое действие, предотвращали пролиферацию клеток с невозстановленными дефектами ДНК и опухолевых клеток [167].

Одним из эффектов ИИ является повышение активности циклооксигеназы [168]. Этот фермент играет важную роль в развитии и поддержании воспалительных процессов за счет активации оксидативного стресса, повышения образования провоспалительных цитокинов (TNF- α , ИЛ-1 β), простагландинов и тромбоксанов [169, 170]. Применение НПВС, снижающих активность циклооксигеназы, предотвращало гибель животных после воздействия ИИ в летальных дозах [171]. Установлены положительные эффекты НПВС в отношении отдаленных последствий радиационного воздействия, связанных с развитием воспаления в тонком кишечнике [170] и костной ткани [172], а также их регулирующее влияние на процессы апоптоза в нормальных и измененных клетках [173].

Снижение риска развития радиационно-обусловленных поражений сердечно-сосудистой

системы и легких достигается при применении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина [174–176]. Такой эффект может быть связан с профилактикой сосудистых нарушений, вызванных радиационным воздействием, предотвращением ремоделирования желудочков сердца, тканевой гипоксии, образования медиаторов воспаления, и проявляется снижением частоты развития пневмонита и легочного фиброза после облучения области груди [177, 178]. Была отмечена эффективность применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента для профилактики поражений нервной системы на фоне длительного фракционированного облучения [179, 180].

Следует отметить, что у статинов, НПВС и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента выявлено положительное влияние на продолжительность жизни модельных биообъектов. Этот эффект может быть связан как с основным механизмом действия препаратов (регуляция липидного обмена и предотвращение сердечно-сосудистых заболеваний при применении статинов [146, 181], антитромботическое действие НПВС, снижение экспрессии ангиотензинпревращающего фермента под действием соответствующих ингибиторов [182]), так и с альтернативными механизмами. В частности, увеличение продолжительности жизни *Caenorhabditis elegans* и *Drosophila melanogaster* при применении различных НПВС (целекоксиб, вальдекоксиб, аспирин) связано со снижением выраженности оксидативного стресса и повышением активности антиоксидантных ферментов [183], а также с блокадой IGF-1 и протеинкиназа-2 (Pkh2)-связанных сигнальных каскадов [41, 184]. Положительные эффекты ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента могут быть связаны с антиоксидантным действием некоторых из них (например, каптоприл), а также протективным эффектом в отношении стволовых клеток [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Смерть человека (исключая случайную гибель) наступает при развитии заболеваний, связанных с возрастом, тогда как здоровая старость определяет долголетие [185]. В связи с этим соединения, которые предотвращают развитие патологических состояний и заболеваний, связанных с возрастом (антидиабетические, антиаритмические, антилипидемические, антигипертензивные препараты), могут рассматриваться как геропротекторы [24]. Трудность их изучения заключается в том, что выполнение доклинических исследований геропротекторов в значительной степени затруднено, а проведение клинических исследований зачастую практически невозможно [25, 186].

Отдаленные последствия радиационных поражений часто сопровождаются развитием патологических состояний, сходных с заболеваниями, обусловленными старением. Важная роль в их развитии принадлежит иммуновоспалительным процессам, дисрегуляции механизмов регенерации, активации фиброзных и язвенно-некротических процессов [187, 188]. Развивая гипотезу об общности отдельных звеньев патогенеза заболеваний, обусловленных возрастными изменениями, и отдаленных последствий радиационных поражений, логично предположить, что предотвращение отдаленных последствий воздействия ИИ может рассматриваться как перспективный путь увеличения продолжительности жизни. В этой связи нельзя исключить, что хорошей моделью для оценки препаратов, предотвращающих развитие заболеваний, связанных с возрастом, может стать острое и хроническое лучевое воздействие.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что механизмы реализации радиопротекторного и геропротекторного эффектов химических соединений и лекарственных препаратов зачастую сопоставимы [14]. Для отдельных препаратов (в частности, биофлавоноиды, некоторые антиоксиданты, мелатонин, НПВС, статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента) верно утверждение о том, что их радиозащитные эффекты определяют геропротекторное действие, а в ряде случаев противолучевой и антивозрастной эффекты практически равнозначны:

– при продолжительной лучевой терапии опухолей;

– при хроническом низкодозовом воздействии ионизирующих излучений, связанном с профессиональной деятельностью или проживанием на радиоактивно-загрязненной местности;

– в условиях длительного космического полета, разработка препаратов для обеспечения которого представляет серьезный вызов современной медицине.

Не вызывает сомнения, что эффекты радиационного воздействия в определенной степени могут моделировать возрастные изменения, а сокращение продолжительности жизни при определенных режимах и дозах облучения может повысить привлекательность этой модели изучения возраст-ассоциированных нарушений в связи с уменьшением сроков эксперимента. С учетом представленных данных оценка радиозащитных свойств соединений относится к перспективным инструментам изучения их геропротекторных свойств, которая позволит провести межвидовую экстраполяцию на млекопитающих, не прибегая к продолжительным экспериментам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Гребенюк А.Н., Стрелова О.Ю., Легеца В.И., Степанова Е.Н.* Основы радиобиологии и радиационной медицины. СПб.: Фолиант, 2012. 232 с. [*Grebenyuk A.N., Strelova O.Yu., Legeza V.I., Stepanova E.N.* Osnovy radiobiologii i radiatsionnoy meditsiny (Basics of Radiobiology and Radiation Medicine). St. Petersburg: Foliant, 2012. 232 p. (In Russian)]
2. *Iglesias-Bartolome R., Patel V., Cotrim A. et al.* mTOR inhibition prevents epithelial stem cell senescence and protects from radiation-induced mucositis // *Cell Stem Cell*. 2012. V. 11. № 3. P. 401–414.
3. *Richardson R.B.* Ionizing radiation and aging: rejuvenating an old idea // *Aging (Albany NY)*. 2009. V. 1. № 11. P. 887–902.
4. *Koukourakis M.I.* Radiation damage and radioprotectants: new concepts in the era of molecular medicine // *Br. J. Radiol.* 2012. V. 85. № 1012. P. 313–330.
5. *Shirazi A., Ghobadi G., Ghazi-Khansari M.* A radiobiological review on melatonin: a novel radioprotector // *J. Radiat. Res.* 2007. V. 48. № 4. P. 263–272.
6. *Farhood B., Goradel N.H., Mortezaee K. et al.* Intercellular communications-redox interactions in radiation toxicity; potential targets for radiation mitigation // *J. Cell. Commun. Signal.* 2019. V. 13. № 1. P. 3–16.
7. *Kembro J.M., Cortassa S., Aon M.A.* Complex oscillatory redox dynamics with signaling potential at the edge between normal and pathological mitochondrial function // *Front. Physiol.* 2014. V. 5. P. 257.
8. *Vijayalaxmi, Reiter R.J., Tan D.X. et al.* Melatonin as a radioprotective agent: a review // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004. V. 59. № 3. P. 639–653.
9. *Elia M.C., DeLuca J.G., Bradley M.O.* Significance and measurement of DNA double strand breaks in mammalian cells // *Pharmacol. Ther.* 1991. V. 51. № 3. P. 291–327.
10. *Солнцева О.С., Калинина Н.М., Бычкова Н.В. и др.* Роль цитокинов в осуществлении апоптотических процессов клеток иммунной системы у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации в малых дозах // *Иммунология*. 2000. Т. 21. № 3. С. 22–24. [*Solnceva O.S., Kalinina N.M., Bychkova N.V. et al.* Rol' citokinov v osushhestvlenii apoptoticheskikh processov kletok immunnoj sistemy u lic, podvergshih-sja vozdeystviyu ionizirujushhej radiacii v malyh dozah (The role of cytokines in the implementation of apoptotic processes of the cells of the immune system in individuals exposed to low doses of ionizing radiation) // *Immunologija. (Immunology)*. 2000. V. 21. № 3. P. 22–24. (In Russian)]
11. *Graves P.R., Siddiqui F., Anscher M.S., Movsas B.* Radiation pulmonary toxicity: from mechanisms to management // *Semin. Radiat. Oncol.* 2010. V. 20. № 3. P. 201–207.
12. *Kim J.H., Jenrow K.A., Brown S.L.* Mechanisms of radiation-induced normal tissue toxicity and implications for future clinical trials // *Radiat. Oncol. J.* 2014. V. 32. № 3. P. 103–115.
13. *Martin M., Lefaix J., Delanian S.* TGF-beta1 and radiation fibrosis: a master switch and a specific therapeutic target? // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000. V. 47. № 2. P. 277–290.
14. *Ихлов Б.Л.* Применение радиопротекторов в геронтологии // *Вестн. новых мед. технологий*. 2018. Т. 25. № 3. С. 209–215. [*Ihlov B.L.* Primenenie radioprotektorov v gerontologii (The use of radioprotectors in gerontology) // *Vestnik Novyh Medicinskih Tehnologij. (Bulletin of New Medical Technologies)*. 2018. V. 25. № 3. P. 209–215. (In Russian)]
15. *Zhao H., Chen S., Gao K. et al.* Resveratrol protects against spinal cord injury by activating autophagy and inhibiting apoptosis mediated by the SIRT1/AMPK signaling pathway // *Neuroscience*. 2017. V. 348. P. 241–251.
16. *Васин М.В.* Классификация противолучевых средств как отражение современного состояния и перспективы развития радиационной фармакологии // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2013. Т. 53. № 5. С. 459–467. [*Vasin M.V.* Klassifikacija protivoluchevyh sredstv kak otrazhenie sovremennogo sostojaniya i perspektivy razvitija radiacionnoj farmakologii (Classification of antiradiation drugs as a reflection of the current state and development prospects of radiation pharmacology) // *Radiacionnaya biologija. Radiojekologija. (Radiation Biology. Radioecology.)*. 2013. V. 53. № 5. P. 459–467. (In Russian)]
17. *Гудков С.В., Попова Н.Р., Брусков В.И.* Радиозащитные вещества: история, тенденции и перспективы // *Биофизика*. 2015. Т. 60. № 4. С. 801–811. [*Gudkov S.V., Popova N.R., Bruskov V.I.* Radiozashhitnye veshhestva: istorija, tendencii i perspektivy (Radioprotective agents: history, trends and prospects) // *Biofizika. (Biophysics)*. 2015. V. 60. № 4. P. 801–811. (In Russian)]
18. *Stone H.B., Moulder J.E., Coleman C.N. et al.* Models for evaluating agents intended for the prophylaxis, mitigation and treatment of radiation injuries: Report of an NCI Workshop, December 3-4, 2003 // *Radiat. Res.* 2004. V. 162. № 6. P. 711–728.
19. *McLaughlin M.F., Donoviel D.B., Jones J.A.* Novel indications for commonly used medications as radiation protectants in spaceflight // *Aerosp. Med. Hum. Perform.* 2017. V. 88. № 7. P. 665–676.
20. *Mishra K., Alsbeih G.* Appraisal of biochemical classes of radioprotectors: evidence, current status and guidelines for future development // *Biotech.* 2017. V. 7. № 5. P. 292.
21. *Рождественский Л.М.* Классификация противолучевых средств в аспекте их фармакологического сигнала и сопряженности со стадией развития лучевого поражения // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2017. Т. 57. № 2. С. 117–135. [*Rozhdestvenskij L.M.* Klassifikacija protivoluchevyh sredstv v aspekte ih farmakologicheskogo signala i soprjazhennosti so stadije razvitija lucheвого porazhenija (Classification of antiradiation agents in terms of their pharmacological signal and contingency with the stage of development of radiation injury) // *Radiacionnaya biologija. Radiojekologija. (Radiation Biology. Radioecology)*. 2017. V. 57. № 2. P. 117–135. (In Russian)]
22. *Singh V.K., Romaine P.L.P., Newman V.L.* Biologics as countermeasures for acute radiation syndrome: where are we now? // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2015. V. 15. № 4. P. 465–471.

23. *Anisimov V.N.* Life span extension and cancer risk: myths and reality // *Exp. Gerontol.* 2001. V. 36. № 7. P. 1101–1136.
24. *Moskalev A., Chernyagina E., Kudryavtseva A., Shaposhnikov M.* Geroprotectors: A unified concept and screening approaches // *Aging Dis.* 2017. V. 8. № 3. P. 354–363.
25. *Moskalev A., Chernyagina E., Tsvetkov V. et al.* Developing criteria for evaluation of geroprotectors as a key stage toward translation to the clinic // *Aging Cell.* 2016. V. 15. № 3. P. 407–415.
26. *Kim K., McBride W.H.* Modifying radiation damage // *Curr. Drug Targets.* 2010. V. 11. № 11. P. 1352–1365.
27. *Гребенюк А.Н., Зацепин В.В., Назаров В.Б., Власенко Т.Н.* Современные возможности медикаментозной профилактики и ранней терапии радиационных поражений // *Воен.-мед. журн.* 2011. Т. 332. № 2. С. 13–17. [*Grebenyuk A.N., Zacepin V.V., Nazarov V.B., Vlasenko T.N.* Sovremennye vozmozhnosti medikamentoznoj profilaktiki i rannej terapii radiacionnyh porazhenij (Modern possibilities of prophylaxis and early treatment of radiation injuries) // *Voен.-med. zhurn. (Military Med. Journal).* 2011. V. 332. № 2. P. 13–17. (In Russian)]
28. *Ушаков И.Б., Васин М.В.* Лекарственные средства и природные антиоксиданты как компоненты противорадиационных контрмер в космических полетах // *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 2017. Т. 62. № 4. С. 66–78. [*Ushakov I.B., Vasin M.V.* Lekarstvennye sredstva i prirodnye antioksidanty kak komponenty protivoradiacionnyh kontrmer v kosmicheskikh poletah (Drugs and natural antioxidants as components of anti-radiation countermeasures in space flights) // *Med. radiologija i radiac. bezopasnost'.* (Med. Radiol. Radiat. Safety). 2017. V. 62. № 4. P. 66–78. (In Russian)]
29. *Barja G.* The mitochondrial free radical theory of aging // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2014. V. 127. P. 1–27.
30. *Koltover V.K.* Free radical timer of aging: from chemistry of free radicals to systems theory of reliability // *Curr. Aging Sci.* 2017. V. 10. № 1. P. 12–17.
31. *Harman D.* Free radical theory of aging: an update: increasing the functional life span // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006. V. 1067. P. 10–21.
32. *Ivanova D.G., Yankova T.M.* The free radical theory of aging in search of a strategy for increasing life span // *Folia Med. (Plovdiv).* 2013. V. 55. № 1. P. 33–41.
33. *Ogawa T., Kodera Y., Hirata D. et al.* Natural thioallyl compounds increase oxidative stress resistance and lifespan in *Caenorhabditis elegans* by modulating SKN-1. Nrf // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 21611.
34. *Fischer N., Büchter C., Koch K. et al.* The resveratrol derivatives trans-3,5-dimethoxy-4-fluoro-4'-hydroxystilbene and trans-2,4',5-trihydroxystilbene decrease oxidative stress and prolong lifespan in *Caenorhabditis elegans* // *J. Pharm. Pharmacol.* 2017. V. 69. № 1. P. 73–81.
35. *Citrin D., Cotrim A.P., Hyodo F. et al.* Radioprotectors and mitigators of radiation-induced normal tissue injury // *Oncologist.* 2010. V. 15. № 4. P. 360–371.
36. *Oh S.I., Park J.K., Park S.K.* Lifespan extension and increased resistance to environmental stressors by N-acetyl-L-cysteine in *Caenorhabditis elegans* // *Clinics (Sao Paulo).* 2015. V. 70. № 5. P. 380–386.
37. *Proshkina E., Lashmanova E., Dobrovolskaya E. et al.* Geroprotective and radioprotective activity of quercetin, (-)-epicatechin, and ibuprofen in *Drosophila melanogaster* // *Front. Pharmacol.* 2016. V. 7. P. 505.
38. *Cong W., Wang P., Qu Y. et al.* Evaluation of the influence of fullerene on aging and stress resistance using *Caenorhabditis elegans* // *Biomaterials.* 2015. V. 42. P. 78–86.
39. *Ristow M., Zarse K.* How increased oxidative stress promotes longevity and metabolic health: The concept of mitochondrial hormesis (mitohormesis) // *Exp. Gerontol.* 2010. V. 45. № 6. P. 410–418.
40. *Ristow M., Schmeisser S.* Extending life span by increasing oxidative stress // *Free Radic. Biol. Med.* 2011. V. 51. № 2. P. 327–336.
41. *Danilov A., Shaposhnikov M., Shevchenko O. et al.* Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on *Drosophila melanogaster* longevity // *Oncotarget.* 2015. V. 6. № 23. P. 19428–19444.
42. *Pallauf K., Duckstein N., Hasler M. et al.* Flavonoids as putative inducers of the transcription factors Nrf2, FoxO, and PPAR γ // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2017. V. 2017. P. 4397340.
43. *Pun P.B., Gruber J., Tang S.Y. et al.* Ageing in nematodes: do antioxidants extend lifespan in *Caenorhabditis elegans*? // *Biogerontology.* 2010. V. 11. № 1. P. 17–30.
44. *Van Raamsdonk J.M., Meng Y., Camp D. et al.* Decreased energy metabolism extends life span in *Caenorhabditis elegans* without reducing oxidative damage // *Genetics.* 2010. V. 185. № 2. P. 559–571.
45. *Yang W., Hekimi S.* A mitochondrial superoxide signal triggers increased longevity in *Caenorhabditis elegans* // *PLoS Biol.* 2010. V. 8. № 12. P. e1000556.
46. *Lamming D.W., Wood J.G., Sinclair D.A.* Small molecules that regulate lifespan: evidence for xenohormesis // *Mol. Microbiol.* 2004. V. 53. № 4. P. 1003–1009.
47. *Moskalev A.A., Plyusnina E.N., Shaposhnikov M.V.* Radiation hormesis and radioadaptive response in *Drosophila melanogaster* flies with different genetic backgrounds: the role of cellular stress-resistance mechanisms // *Biogerontology.* 2011. V. 12. № 3. P. 253–263.
48. *Santos A.L., Sinha S., Lindner A.B.* The good, the bad, and the ugly of ROS: New insights on aging and aging-related diseases from eukaryotic and prokaryotic model organisms // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2018. V. 2018. P. 1941285.
49. *Mishur R.J., Khan M., Munkácsy E. et al.* Mitochondrial metabolites extend lifespan // *Aging Cell.* 2016. V. 15. № 2. P. 336–348.
50. *Oike T., Suzuki Y., Al-Jahdari W. et al.* Suppression of HIF-1 α expression and radiation resistance in acute hypoxic conditions // *Exp. Ther. Med.* 2012. V. 3. № 1. P. 141–145.
51. *Lee D.E., Alhallak K., Jenkins S.V. et al.* A radiosensitizing inhibitor of HIF-1 alters the optical redox state of human lung cancer cells in vitro // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 8815.
52. *Semenza G.L., Shimoda L.A., Prabhakar N.R.* Regulation of gene expression by HIF-1 // *Novartis Found Symp.* 2006. V. 272. P. 2–8.

53. Lin X.W., Tang L., Yang J., Xu W.H. HIF-1 regulates insect lifespan extension by inhibiting c-Myc-TFAM signaling and mitochondrial biogenesis // *Biochim. Biophys. Acta*. 2016. V. 1863. № 11. P. 2594–2603.
54. Havermann S., Humpf H.U., Wätjen W. Baicalein modulates stress-resistance and life span in *C. elegans* via SKN-1 but not DAF-16 // *Fitoterapia*. 2016. V. 113. P. 123–127.
55. Fei P., El-Deiry W.S. P53 and radiation responses // *Oncogene*. 2003. V. 22. № 37. P. 5774–5783.
56. Niedernhofer L.J., Gurkar A.U., Wang Y. et al. Nuclear genomic instability and aging // *Annu. Rev. Biochem.* 2018. № 87. P. 295–322.
57. Cedikova M., Pitule P., Kripnerova M. et al. Multiple roles of mitochondria in aging processes // *Physiol. Res.* 2016. V. 65. Suppl. 5. S. 519–531.
58. Fortini P., Pascucci B., Parlanti E. et al. 8-Oxoguanine DNA damage: at the crossroad of alternative repair pathways // *Mutat. Res.* 2003. V. 531. № 1–2. P. 127–139.
59. Li T., Zhou Z.W., Ju Z., Wang Z.Q. DNA damage response in hematopoietic stem cell ageing // *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2016. V. 14. № 3. P. 147–154.
60. Wątroba M., Dudek I., Skoda M. et al. Sirtuins, epigenetics and longevity // *Ageing Res Rev.* 2017. V. 40. P. 11–19.
61. Anderson E.N., Corkins M.E., Li J.C. et al. *C. elegans* lifespan extension by osmotic stress requires FUDR, base excision repair, FOXO, and sirtuins // *Mech. Ageing Dev.* 2016. V. 154. P. 30–42.
62. Mishra K.N., Moftah B.A., Alsheih G.A. Appraisal of mechanisms of radioprotection and therapeutic approaches of radiation countermeasures // *Biomed. Pharmacother.* 2018. V. 106. P. 610–617.
63. Kang K.A., Lee J.H., Chae S. et al. Butin decreases oxidative stress-induced 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels via activation of oxoguanine glycosylase 1 // *Chem. Biol. Interact.* 2009. V. 181. № 3. P. 338–342.
64. Zhang R., Lee I.K., Piao M.J. et al. Butin (7,3',4'-trihydroxydihydroflavone) reduces oxidative stress-induced cell death via inhibition of the mitochondria-dependent apoptotic pathway // *Int. J. Mol. Sci.* 2011. V. 12. № 6. P. 3871–3887.
65. Howitz K.T., Bitterman K.J., Cohen H.Y. et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan // *Nature*. 2003. V. 425. № 6954. P. 191–196.
66. Patil S.L., Swaroop K., Kakde N., Somashekarappa H.M. In vitro protective effect of rutin and quercetin against radiation-induced genetic damage in human lymphocytes // *Indian J. Nucl. Med.* 2017. V. 32. № 4. P. 289–295.
67. Kampkötter A., Timpel C., Zurawski R.F. et al. Increase of stress resistance and lifespan of *Caenorhabditis elegans* by quercetin // *Comp. Biochem. Physiol. Biochem. Mol. Biol.* 2008. V. 149. № 2. P. 314–323.
68. Saul N., Pietsch K., Menzel R., Steinberg C.E. Quercetin-mediated longevity in *Caenorhabditis elegans*: is DAF-16 involved? // *Mech. Ageing Dev.* 2008. V. 129. № 10. P. 611–613.
69. Zhu Y., Tchkonja T., Pirtskhalava T. et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs // *Aging Cell*. 2015. V. 14. № 4. P. 644–658.
70. Zhu Y., Doornebal E.J., Pirtskhalava T. et al. New agents that target senescent cells: the flavone, fisetin, and the BCL-XL inhibitors, A1331852 and A1155463 // *Aging (Albany NY)*. 2017. V. 9. № 3. P. 955–963.
71. Carsten R.E., Bachand A.M., Bailey S.M., Ullrich R.L. Resveratrol reduces radiation-induced chromosome aberration frequencies in mouse bone marrow cells // *Radiat. Res.* 2008. V. 169. № 6. P. 633–638.
72. Koochian F., Shanei A., Shahbazi-Gahrouei D. et al. The radioprotective effect of resveratrol against genotoxicity induced by γ -irradiation in mice blood lymphocytes // *Dose Response*. 2017. V. 15. № 2. 1559325817705699.
73. Sebastià N., Almonacid M., Villaescusa J.I. et al. Radioprotective activity and cytogenetic effect of resveratrol in human lymphocytes: an in vitro evaluation // *Food Chem. Toxicol.* 2013. № 51. P. 391–395.
74. Li J., Feng L., Xing Y. et al. Radioprotective and antioxidant effect of resveratrol in hippocampus by activating Sirt1 // *Int. J. Mol. Sci.* 2014. V. 15. № 4. P. 5928–5939.
75. Ferry-Dumazet H., Garnier O., Mamani-Matsuda M. et al. Resveratrol inhibits the growth and induces the apoptosis of both normal and leukemic hematopoietic cells // *Carcinogenesis*. 2002. V. 23. № 8. P. 1327–1333.
76. Lopez-Jornet P., Gómez-García F., García Carrillo N. et al. Radioprotective effects of lycopen and curcumin during local irradiation of parotid glands in Sprague Dawley rats // *Br. J. Oral Maxillofac Surg.* 2016. V. 54. № 3. P. 275–279.
77. Sebastià N., Montoro A., Hervás D. et al. Curcumin and trans-resveratrol exert cell cycle-dependent radioprotective or radiosensitizing effects as elucidated by the PCC and G2-assay // *Mutat. Res.* 2014. V. 766–767. P. 49–55.
78. Tawfik S.S., Abouelella A.M., Shahein Y.E. Curcumin protection activities against γ -rays-induced molecular and biochemical lesions // *BMC Res. Notes*. 2013. V. 6. P. 375.
79. Marchal J., Pifferi F., Aujard F. Resveratrol in mammals: effects on aging biomarkers, age-related diseases, and life span // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2013. V. 1290. P. 67–73.
80. Sadowska-Bartosz I., Bartosz G. Effect of antioxidants supplementation on aging and longevity // *Biomed. Res. Int.* 2014. V. 2014. P. 404680.
81. Тарумов Р.А., Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Ковтун В.Ю. Биологические свойства фитоэстрогена генистеина // Медицина экстремальных ситуаций. 2014. Т. 2. № 48. С. 55–68. [Tarumov R.A., Grebenyuk A.N., Basharin V.A., Kovtun V.Ju. Biologicheskie svoystva fitoestrogena genisteina (Biological properties of phytoestrogen genistein) // *Medicina Jekstremal'nyh Situacij. (Medicine of Extreme Situations)* 2014. V. 2. № 48. P. 55–68. (In Russian)]
82. Altun D., Uysal H., Aşkın H., Ayar A. Determination of the effects of genistein on the longevity of *Drosophila melanogaster* meigen (Diptera; Drosophilidae) // *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 2011. V. 86. № 1. P. 120–123.

83. *Gandhi N.M.* Baicalein protects mice against radiation-induced DNA damages and genotoxicity // *Mol. Cell Biochem.* 2013. V. 379. № 1–2. P. 277–281.
84. *Havermann S., Rohrig R., Chovolou Y. et al.* Molecular effects of baicalein in Hct116 cells and *Caenorhabditis elegans*: activation of the Nrf2 signaling pathway and prolongation of lifespan // *J. Agric. Food Chem.* 2013. V. 61. № 9. P. 2158–2164.
85. *Bonomini F., Favero G., Rodella L.F. et al.* Melatonin modulation of sirtuin-1 attenuates liver injury in a hypercholesterolemic mouse model // *Biomed. Res. Int.* 2018. V. 2018. P. 7968452.
86. *Ramis M.R., Esteban S., Miralles A. et al.* Caloric restriction, resveratrol and melatonin: Role of SIRT1 and implications for aging and related-diseases // *Mech. Ageing Dev.* 2015. V. 146–148. P. 28–41.
87. *Amini P., Mirtavoos-Mahyari H., Motevaseli E. et al.* Mechanisms for radioprotection by melatonin; Can it be used as a radiation countermeasure? // *Curr. Mol. Pharmacol.* 2019. V. 12. № 1. P. 2–11.
88. *Griffin F., Marignol L.* Therapeutic potential of melatonin for breast cancer radiation therapy patients // *Int. J. Radiat. Biol.* 2018. V. 94. № 5. P. 472–477.
89. *Mihandoost E., Shirazi A., Mahdavi S.R., Aliasgharzadeh A.* Consequences of lethal-whole-body gamma radiation and possible ameliorative role of melatonin // *Sci. World J.* 2014. V. 2014. P. 621570.
90. *Fernández-Gil B., Moneim A.E., Ortiz F. et al.* Melatonin protects rats from radiotherapy-induced small intestine toxicity // *PLoS One.* 2017. V. 12. № 4. P. e0174474.
91. *Khan S., Adhikari J.S., Rizvi M.A., Chaudhury N.K.* Melatonin attenuates 60 Co γ -ray-induced hematopoietic, immunological and gastrointestinal injuries in C57BL/6 male mice // *Environ. Toxicol.* 2017. V. 32. № 2. P. 501–518.
92. *Jenwitheesuk A., Nopparat C., Mukda S. et al.* Melatonin regulates aging and neurodegeneration through energy metabolism, epigenetics, autophagy and circadian rhythm pathways // *Int. J. Mol. Sci.* 2014. V. 15. № 9. P. 16848–16884.
93. *Reiter R.J.* Oxygen radical detoxification processes during aging: the functional importance of melatonin // *Aging (Milano).* 1995. V. 7. № 5. P. 340–351.
94. *Abdullaev S., Minkabirova G., Karmanova E. et al.* Metformin prolongs survival rate in mice and causes increased excretion of cell-free DNA in the urine of X-irradiated rats // *Mutat. Res.* 2018. V. 831. P. 13–18.
95. *El-Mir M.Y., Nogueira V., Fontaine E. et al.* Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. № 1. P. 223–228.
96. *Owen M.R., Doran E., Halestrap A.P.* Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain // *Biochem. J.* 2000. V. 348. Pt. 3. P. 607–614.
97. *Madiraju A.K., Erion D.M., Rahimi Y. et al.* Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase // *Nature.* 2014. V. 510. № 7506. P. 542–546.
98. *Kim J.M., Yoo H., Kim J.Y. et al.* Metformin alleviates radiation-induced skin fibrosis via the downregulation of FOXO3 // *Cell Physiol. Biochem.* 2018. V. 48. № 3. P. 959–970.
99. *Bridges H.R., Sirviö V.A., Agip A.N., Hirst J.* Molecular features of biguanides required for targeting of mitochondrial respiratory complex I and activation of AMP-kinase // *BMC Biol.* 2016. № 14. P. 65.
100. *Wang J., Wang Y., Han J. et al.* Metformin attenuates radiation-induced pulmonary fibrosis in a murine model // *Radiat. Res.* 2017. V. 188. № 1. P. 105–113.
101. *Anisimov V.N., Piskunova T.S., Popovich I.G. et al.* Gender differences in metformin effect on aging, life span and spontaneous tumorigenesis in 129/Sv mice // *Aging (Albany NY).* 2010. V. 2. № 12. P. 945–958.
102. *Castillo-Quan J.I., Kinghorn K.J., Bjedov I.* Genetics and pharmacology of longevity: the road to therapeutics for healthy aging // *Adv. Genet.* 2015. № 90. P. 1–101.
103. *Wallace D.C., Fan W.* The pathophysiology of mitochondrial disease as modeled in the mouse // *Genes Dev.* 2009. V. 23. № 15. P. 1714–1736.
104. *Keogh M., Chinnery P.F.* Hereditary mtDNA heteroplasmy: a baseline for aging? // *Cell Metab.* 2013. V. 18. № 4. P. 463–464.
105. *Kam W.W., Banati R.B.* Effects of ionizing radiation on mitochondria // *Free Radic. Biol. Med.* 2013. V. 65. P. 607–619.
106. *Aon M.A., Cortassa S., Juhaszova M., Sollott S.J.* Mitochondrial health, the epigenome and healthspan // *Clin. Sci. (Lond).* 2016. V. 130. № 15. P. 1285–1305.
107. *Vurusaner B., Poli G., Basaga H.* Tumor suppressor genes and ROS: complex networks of interactions // *Free Radic. Biol. Med.* 2012. V. 52. № 1. P. 7–18.
108. *Albert V., Hall M.N.* mTOR signaling in cellular and organismal energetics // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2015. V. 33. P. 55–66.
109. *Finkel T.* The metabolic regulation of aging // *Nat. Med.* 2015. V. 21. № 12. P. 1416–1423.
110. *Poels J., Spasić M.R., Callaerts P., Norga K.K.* Expanding roles for AMP-activated protein kinase in neuronal survival and autophagy // *Bioessays.* 2009. V. 31. № 9. P. 944–952.
111. *Blagosklonny M.V.* From rapalogs to anti-aging formula // *Oncotarget.* 2017. V. 8. № 22. P. 35492–35507.
112. *Kalyanaraman B., Cheng G., Hardy M. et al.* Mitochondria-targeted metformins: anti-tumour and redox signalling mechanisms // *Interface Focus.* 2017. V. 7. № 2. P. 20160109.
113. *Lee H.J., Kim S.R., Kim J.C. et al.* In Vivo radioprotective effect of Panax ginseng C.A. Meyer and identification of active ginsenosides // *Phytother. Res.* 2006. V. 20. № 5. P. 392–395.
114. *Lee H.J., Kim J.S., Moon C. et al.* Modification of gamma-radiation response in mice by green tea polyphenols // *Phytother. Res.* 2008. V. 22. № 10. P. 1380–1383.
115. *Monzen S., Kashiwakura I.* Radioprotective effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate on human erythrocyte/granulocyte lineages // *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2012. V. 152. № 1–3. P. 224–228.
116. *Ko H.L., Ren E.C.* Functional aspects of PARP1 in DNA repair and transcription // *Biomolecules.* 2012. V. 2. № 4. P. 524–548.

117. *Shibata A., Maeda D., Ogino H. et al.* Role of PARP-1 in suppressing spontaneous deletion mutation in the liver and brain of mice at adolescence and advanced age // *Mutat. Res.* 2009. V. 664. № 1–2. P. 20–27.
118. *Tong W.M., Yang Y.G., Cao W.H. et al.* Poly (ADP-ribose) polymerase-1 plays a role in suppressing mammary tumorigenesis in mice // *Oncogene.* 2007. V. 26. № 26. P. 3857–3867.
119. *Chen Y., Li Z., Dong Z. et al.* 14-3-3 σ contributes to radioresistance by regulating DNA repair and cell cycle via PARP1 and CHK2 // *Mol. Cancer Res.* 2017. V. 15. № 4. P. 418–428.
120. *O'Sullivan Coyne G., Chen A., Kummar S.* Delivering on the promise: poly ADP ribose polymerase inhibition as targeted anticancer therapy // *Curr. Opin. Oncol.* 2015. V. 27. № 6. P. 475–481.
121. *Bi Y., Verginadis I.I., Dey S. et al.* Radiosensitization by the PARP inhibitor olaparib in BRCA1-proficient and deficient high-grade serous ovarian carcinomas // *Gynecol. Oncol.* 2018. V. 150. № 3. P. 534–544.
122. *Xu M., Pirtskhalava T., Farr J.N. et al.* Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age // *Nat. Med.* 2018. V. 24. № 8. P. 1246–1256.
123. *Yousefzadeh M.J., Zhu Y., McGowan S.J. et al.* Fisetin is a senotherapeutic that extends health and lifespan // *EBioMedicine.* 2018. V. 36. P. 18–28.
124. *Justice J.N., Nambiar A.M., Tchkonja T. et al.* Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a first-in-human, open-label, pilot study // *EBioMedicine.* 2019. V. 40. P. 554–563.
125. *Zhu Y., Tchkonja T., Pirtskhalava T. et al.* The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs // *Aging Cell.* 2015. V. 14. № 4. P. 644–658.
126. *Zhu Y., Doornebal E.J., Pirtskhalava T. et al.* New agents that target senescent cells: the flavone, fisetin, and the BCL-XL inhibitors, A1331852 and A1155463 // *Aging (Albany NY).* 2017. V. 9. № 3. P. 955–963.
127. *Patwardhan R.S., Sharma D., Checker R., Sandur S.K.* Mitigation of radiation-induced hematopoietic injury via regulation of cellular MAPK/phosphatase levels and increasing hematopoietic stem cells // *Free Radic. Biol. Med.* 2014. V. 68. P. 52–64.
128. *Thabet N.M., Moustafa E.M.* Protective effect of rutin against brain injury induced by acrylamide or gamma radiation: role of PI3K/AKT/GSK-3 β /NRF-2 signaling pathway // *Arch. Physiol. Biochem.* 2018. V. 124. № 2. P. 185–193.
129. *Canman C.E., Lim D.S., Cimprich K.A. et al.* Activation of the ATM kinase by ionizing radiation and phosphorylation of p53 // *Science.* 1998. V. 281. № 5383. P. 1677–1679.
130. *Morita A., Yamamoto S., Wang B. et al.* Sodium orthovanadate inhibits p53-mediated apoptosis // *Cancer Res.* 2010. V. 70. № 1. P. 257–265.
131. *Komarov P.G., Komarova E.A., Kondratov R.V. et al.* A chemical inhibitor of p53 that protects mice from the side effects of cancer therapy // *Science.* 1999. V. 285. № 5434. P. 1733–1737.
132. *Ghosh S.P., Perkins M.W., Hieber K. et al.* Radiation protection by a new chemical entity, Ex-Rad: efficacy and mechanisms // *Radiat. Res.* 2009. V. 171. № 2. P. 173–179.
133. *Ariyasu S., Sawa A., Morita A. et al.* Design and synthesis of 8-hydroxyquinoline-based radioprotective agents // *Bioorg. Med. Chem.* 2014. V. 22. № 15. P. 3891–3905.
134. *Sahu B.D., Mahesh Kumar J., Sistla R.* Baicalein, a bioflavonoid, prevents cisplatin-induced acute kidney injury by up-regulating antioxidant defenses and down-regulating the MAPKs and NF- κ B pathways // *PLoS One.* 2015. V. 10. № 7. P. e0134139.
135. *Yang H., Huang F., Tao Y. et al.* Simvastatin ameliorates ionizing radiation-induced apoptosis in the thymus by activating the AKT/sirtuin 1 pathway in mice // *Int. J. Mol. Med.* 2017. V. 40. № 3. P. 762–770.
136. *Vávrová J., Rezáčová M.* Importance of proapoptotic protein PUMA in cell radioresistance // *Folia Biol. (Praha).* 2014. V. 60. № 2. P. 53–56.
137. *Komarova E.A., Kondratov R.V., Wang K. et al.* Dual effect of p53 on radiation sensitivity in vivo: p53 promotes hematopoietic injury, but protects from gastrointestinal syndrome mice // *Oncogene.* 2004. V. 23. № 19. P. 3265–3271.
138. *Donehower L.A., Harvey M., Slagle B.L. et al.* Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours // *Nature.* 1992. V. 356. № 6366. P. 215–221.
139. *Kemp C.J., Wheldon T., Balmain A.* p53-deficient mice are extremely susceptible to radiation-induced tumorigenesis // *Nat. Genet.* 1994. V. 8. № 1. P. 66–69.
140. *Althubiti M., Rada M., Samuel J. et al.* BTK modulates p53 activity to enhance apoptotic and senescent responses // *Cancer Res.* 2016. V. 76. № 18. P. 5405–5414.
141. *Rufini A., Tucci P., Celardo I., Melino G.* Senescence and aging: the critical roles of p53 // *Oncogene.* 2013. V. 32. № 43. P. 5129–5143.
142. *Hao B., Xiao Y., Song F. et al.* Metformin-induced activation of AMPK inhibits the proliferation and migration of human aortic smooth muscle cells through up-regulation of p53 and IFI16 // *Int. J. Mol. Med.* 2018. V. 41. № 3. P. 1365–1376.
143. *Christy B., Demaria M., Campisi J. et al.* p53 and rapamycin are additive // *Oncotarget.* 2015. V. 6. № 18. P. 15802–15813.
144. *Zhou B.B., Chaturvedi P., Spring K. et al.* Caffeine abolishes the mammalian G(2)/M DNA damage checkpoint by inhibiting ataxia-telangiectasia-mutated kinase activity // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. № 14. P. 10342–10348.
145. *Rallis C., Codlin S., Bähler J.* TORC1 signaling inhibition by rapamycin and caffeine affect lifespan, global gene expression, and cell proliferation of fission yeast // *Aging Cell.* 2013. V. 12. № 4. P. 563–573.
146. *Zhao X., Yang H., Jiang G. et al.* Simvastatin attenuates radiation-induced tissue damage in mice // *J. Radiat. Res.* 2014. V. 55. № 2. P. 257–264.
147. *Spindler S.R., Mote P.L., Flegal J.M.* Combined statin and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor treatment increases the lifespan of long-lived F1 male mice // *Age (Dordr).* 2016. V. 38. № 5–6. P. 379–391.
148. *Leibowitz B.J., Qiu W., Liu H. et al.* Uncoupling p53 functions in radiation-induced intestinal damage via PUMA and p21 // *Mol. Cancer Res.* 2011. V. 9. № 5. P. 616–625.

149. Yu H., Shen H., Yuan Y. et al. Deletion of Puma protects hematopoietic stem cells and confers long-term survival in response to high-dose gamma-irradiation // *Blood*. 2010. V. 115. № 17. P. 3472–3480.
150. Wang X., Wei L., Cramer J.M. et al. Pharmacologically blocking p53-dependent apoptosis protects intestinal stem cells and mice from radiation // *Sci. Rep.* 2015. № 5. P. 8566.
151. Jiang X., Perez-Torres C.J., Thotala D. et al. A GSK-3 β inhibitor protects against radiation necrosis in mouse brain // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014. V. 89. № 4. P. 714–721.
152. Feng T., Liu J., Zhou N. et al. CLZ-8, a potent small-molecular compound, protects radiation-induced damages both in vitro and in vivo // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2018. V. 61. P. 44–51.
153. Tichy A., Marek J., Havelok R. et al. New light on an old friend: targeting PUMA in radioprotection and therapy of cardiovascular and neurodegenerative diseases // *Curr. Drug Targets*. 2018. V. 19. № 16. P. 1943–1957.
154. Dehghan E., Zhang Y., Saremi B. et al. Hydralazine induces stress resistance and extends *C. elegans* lifespan by activating the NRF2/SKN-1 signalling pathway // *Nat. Commun.* 2017. V. 8. № 1. P. 2223.
155. You W.C., Lin W.C., Huang J.T., Hsieh C.C. Indigowood root extract protects hematopoietic cells, reduces tissue damage and modulates inflammatory cytokines after total-body irradiation: does Indirubin play a role in radioprotection? // *Phytomedicine*. 2009. V. 16. № 12. P. 1105–1111.
156. Sklirou A.D., Gaboriaud-Kolar N., Papassideri I. et al. 6-bromo-indirubin-3'-oxime (6BIO), a glycogen synthase kinase-3 β inhibitor, activates cytoprotective cellular modules and suppresses cellular senescence-mediated biomolecular damage in human fibroblasts // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1. P. 11713.
157. Shankar S., Singh G., Srivastava R.K. Chemoprevention by resveratrol: molecular mechanisms and therapeutic potential // *Front. Biosci.* 2007. № 12. P. 4839–4854.
158. Qiu W., Leibowitz B., Zhang L., Yu J. Growth factors protect intestinal stem cells from radiation-induced apoptosis by suppressing PUMA through the PI3K/AKT/p53 axis // *Oncogene*. 2010. V. 29. № 11. P. 1622–1632.
159. Martins R., Lithgow G.J., Link W. Long live FOXO: unraveling the role of FOXO proteins in aging and longevity // *Aging Cell*. 2016. V. 15. № 2. P. 196–207.
160. Mao K., Quipildor G.F., Tabrizian T. et al. Late-life targeting of the IGF-1 receptor improves healthspan and lifespan in female mice // *Nat. Commun.* 2018. V. 9. № 1. P. 2394.
161. Lee E.K., Kim J.M., Choi J. et al. Modulation of NF- κ B and FOXOs by baicalein attenuates the radiation-induced inflammatory process in mouse kidney // *Free Radic. Res.* 2011. V. 45. № 5. P. 507–517.
162. Holler V., Buard V., Gaugler M.H. et al. Pravastatin limits radiation-induced vascular dysfunction in the skin // *J. Invest. Dermatol.* 2009. V. 129. № 5. P. 1280–1291.
163. Katz M.S. Therapy insight: Potential of statins for cancer chemoprevention and therapy // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2005. V. 2. № 2. P. 82–89.
164. Warita K., Warita T., Beckwitt C.H. et al. Statin-induced mevalonate pathway inhibition attenuates the growth of mesenchymal-like cancer cells that lack functional E-cadherin mediated cell cohesion // *Sci. Rep.* 2014. № 4. P. 7593.
165. Gaugler M.H., Vereycken-Holler V., Squiban C. et al. Pravastatin limits endothelial activation after irradiation and decreases the resulting inflammatory and thrombotic responses // *Radiat. Res.* 2005. V. 163. № 5. P. 479–487.
166. Ostrau C., Hülsenbeck J., Herzog M. et al. Lovastatin attenuates ionizing radiation-induced normal tissue damage in vivo // *Radiother. Oncol.* 2009. V. 92. № 3. P. 492–499.
167. Mathew B., Huang Y., Jacobson J.R. et al. Simvastatin attenuates radiation-induced murine lung injury and dysregulated lung gene expression // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011. V. 44. № 3. P. 415–422.
168. Laube M., Kniess T., Pietzsch J. Development of antioxidant COX-2 inhibitors as radioprotective agents for radiation therapy: A hypothesis-driven review // *Antioxidants (Basel)*. 2016. V. 5. № 2. pii: E14.
169. Hosseinimehr S.J., Nobakht R., Ghasemi A., Pourfalah T.A. Radioprotective effect of mefenamic acid against radiation-induced genotoxicity in human lymphocytes // *Radiat. Oncol. J.* 2015. V. 33. № 3. P. 256–260.
170. Yeoh A.S., Gibson R.J., Yeoh E.E. et al. A novel animal model to investigate fractionated radiotherapy-induced alimentarymucositis: the role of apoptosis, p53, nuclear factor-kappaB, COX-1, and COX-2 // *Mol. Cancer Ther.* 2007. V. 6. № 8. P. 2319–2327.
171. Hofer M., Pospíšil M., Dušek L. et al. A single dose of an inhibitor of cyclooxygenase 2, meloxicam, administered shortly after irradiation increases survival of lethally irradiated mice // *Radiat. Res.* 2011. V. 176. № 2. P. 269–272.
172. Yamasaki M.C., Nejaim Y., Roque-Torres G.D., Freitas D.Q. Meloxicam as a radiation-protective agent on mandibles of irradiated rats // *Braz. Dent. J.* 2017. V. 28. № 2. P. 249–255.
173. Armagan G., Turunc E., Kanit L., Yalcin A. Neuroprotection by mefenamic acid against D-serine: involvement of oxidative stress, inflammation and apoptosis // *Free Radic. Res.* 2012. V. 46. № 6. P. 726–739.
174. Kharofa J., Cohen E.P., Tomic R. et al. Decreased risk of radiation pneumonitis with incidental concurrent use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and thoracic radiation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. V. 84. № 1. P. 238–243.
175. Molthen R.C., Wu Q., Fish B.L. et al. Mitigation of radiation induced pulmonary vascular injury by delayed treatment with captopril // *Respirology*. 2012. V. 17. № 8. P. 1261–1268.
176. Van der Veen S.J., Ghobadi G., de Boer R.A. et al. ACE inhibition attenuates radiation-induced cardiopulmonary damage // *Radiother. Oncol.* 2015. V. 114. № 1. P. 96–103.

177. Gao F., Fish B.L., Moulder J.E. et al. Enalapril mitigates radiation-induced pneumonitis and pulmonary fibrosis if started 35 days after whole-thorax irradiation // *Radiat. Res.* 2013. V. 180. № 5. P. 546–552.
178. Sun F., Sun H., Zheng X. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors decrease the incidence of radiation-induced pneumonitis among lung cancer patients: A systematic review and meta-analysis // *J. Cancer.* 2018. V. 9. № 12. P. 2123–2131.
179. Lee T.C., Greene-Schloesser D., Payne V. et al. Chronic administration of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, prevents fractionated whole-brain irradiation-induced perirhinal cortex-dependent cognitive impairment // *Radiat. Res.* 2012. V. 178. № 1. P. 46–56.
180. Robbins M.E., Zhao W., Garcia-Espinosa M.A., Diz D.I. Renin-angiotensin system blockers and modulation of radiation-induced brain injury // *Curr. Drug Targets.* 2010. V. 11. № 11. P. 1413–1422.
181. Stone N.J., Turin A., Spitz J.A. et al. Statin therapy across the lifespan: evidence in major age groups // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2016. V. 14. № 3. P. 341–366.
182. Kumar S., Dietrich N., Kornfeld K. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor extends *Caenorhabditis elegans* life span // *PLoS Genet.* 2016. V. 12. № 2. P. e1005866.
183. Ayyadevara S., Bharill P., Dandapat A. et al. Aspirin inhibits oxidant stress, reduces age-associated functional declines, and extends lifespan of *Caenorhabditis elegans* // *Antioxid. Redox Signal.* 2013. V. 18. № 5. P. 481–490.
184. Ching T.T., Chiang W.C., Chen C.S., Hsu A.L. Celecoxib extends *C. elegans* lifespan via inhibition of insulin-like signaling but not cyclooxygenase-2 activity // *Aging Cell.* 2011. V. 10. № 3. P. 506–519.
185. Blagosklonny M.V. Validation of anti-aging drugs by treating age-related diseases // *Aging (Albany NY).* 2009. V. 1. № 3. P. 281–288.
186. Aliper A., Belikov A.V., Garazha A. et al. In search for geroprotectors: in silico screening and in vitro validation of signalome-level mimetics of young healthy state // *Aging (Albany NY).* 2016. V. 8. № 9. P. 2127–2152.
187. Prasanna P.G.S., Narayanan D., Hallett K. et al. Radioprotectors and radiomitigators for improving radiation therapy: the small business innovation research (SBIR) gateway for accelerating clinical translation // *Radiat. Res.* 2015. V. 184. № 3. P. 235–248.
188. Yahyapour R., Amini P., Rezapour S. et al. Radiation-induced inflammation and autoimmune diseases // *Mil. Med. Res.* 2018. V. 5. № 1. P. 9.

The Use of Radioprotective Agents to Prevent the Effects Associated with Aging

V. N. Bykov^a, A. N. Grebenyuk^{b,#}, and I. B. Ushakov^c

^a *Moscow Institute of Physics and Technology National Research University, Dolgoprudny, Moscow Region, Russia*

^b *Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia*

^c *State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia*

[#] *E-mail: grebenyuk_an@mail.ru*

Anti-aging properties can be found in a lot of compounds with radiation-protective effects. Among such compounds are: bioflavonoids, some antioxidants (N-acetylcysteine), melatonin, some non-steroid anti-inflammatory agents and statins, angiotensin converting enzyme inhibitors, metformin, rapamycin etc. The effects of the drugs can develop both with their long-term use and with a single application against the background of acute exposure to ionizing radiation at lethal doses. At the same time, there has been no evidence of anti-aging properties of “classical” radiation-protective agents such as cystamine, amifostine, adrenergic alpha-blockers and androgenic drugs. This could be linked to their high toxicity, especially after a prolonged use. However, until now there has been no complete comparison of the exerted effects, contributing to the radiation-protective and anti-aging protective properties.

Keywords: anti-radiation agents, anti-aging effects, radioprotector, geroprotector, increase in life expectancy