

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ КОМБИНИРОВАННОГО РАДИАЦИОННО-ХИМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ РЕНТГЕНОВСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И МОНООКСИДА УГЛЕРОДА

Завирский А.В., Зацепин В.В., Башарин В.А., Толкач П.Г., Мешков С.А.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

***Резюме.** В статье представлена разработанная экспериментальная модель комбинированного радиационно-химического поражения в результате воздействия на лабораторных животных рентгеновского излучения и монооксида углерода. Поражение моделировали последовательным воздействием на лабораторных животных рентгеновского облучения в диапазоне доз $LD_{30-90/30}$ и монооксида углерода в концентрации 2100 ppm в течение 30 мин. На модели показано, что комбинированное радиационно-химическое поражение протекает тяжелее по сравнению с изолированным действием данных факторов. Оно характеризовалось более выраженным угнетением гемопоэза, развитием глубокой лейкопении и увеличением летальности в сравнении с только облученными животными. Модель позволяет адекватно воспроизводить основные проявления комбинированного радиационно-химического поражения, изучать особенности патогенеза, а также проводить оценку эффективности средств терапии при данной патологии.*

***Ключевые слова:** рентгеновское излучение, облучение, монооксид углерода, интоксикация, комбинированное радиационное поражение, лейкопения, гемопоэз.*

EXPERIMENTAL MODEL OF COMBINED RADIATION-CHEMICAL INJURY AFTER EXPOSURE OF X-RAY RADIATION AND INTOXICATION BY CARBON MONOXIDE

A.V. Zavirsky, V.V. Zatsepin, V.A. Basharin, P.G. Tolkach, S.A. Meshkov

Military Medical Academy. SM. Kirova

Abstract. *In the article is presented the experimental model of combined radiation-chemical injury. Laboratory animals had been exposed of x-ray radiation and intoxication of carbon monoxide. The injury of laboratory animals was modeled exposure x-ray radiation in the dose range of LD_{30-90/30} and exposure of carbon monoxide (2100 ppm, 30 minutes). It was shown that the combined radiation-chemical injury was been more severe compared to the isolated exposure of these factors. It was characterized more several decreased of hematopoiesis, the more several leukopenia and increased mortality compare animals was exposure x-ray radiation. The model can be used for reproducing the main manifestation of combined radiation-chemical injury, studying the features of pathogenesis and estimation the effectiveness of the therapy.*

Key words: *X-ray, radiation, carbon monoxide, intoxication, combined radiation injury, leukopenia, hemopoiesis.*

Использование ядерной энергии и источников ионизирующих излучений (ИИ) является неотъемлемым атрибутом современной цивилизации. По состоянию на 2019 год в мире эксплуатировалось более 400 атомных реакторов. Несмотря на усилия по минимизации радиационных рисков, полностью предотвратить опасность возникновения радиационных инцидентов, несущих потенциальную опасность для жизни и здоровья людей, не представляется возможным. При анализе отечественной и зарубежной литературы выявлено, что изолированные поражения от внешнего облучения при радиационных происшествиях составляли около 40-50%, в остальных случаях воздействие ИИ происходило в комбинации с другими поражающими факторами – механическим, термическим и химическим [3, 12, 15].

Радиационные аварии, связанные со сверхнормативным облучением людей (4-7 категории по шкале INES) в большинстве случаев сопровождаются пожарами. В таких ситуациях нельзя исключить возможность комбинированного действия ионизирующих излучений и продуктов горения на персонал радиационно-опасных объектов и на лиц, участвующих в ликвидации последствий аварий. По мнению Гуськовой А.К. и др. (2016), при ликвидации последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС вклад токсичных

MEDLINE.RU, ТОМ 21, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ, 15 ЯНВАРЯ 2020
компонентов пожаров в картину радиационных поражений был оценен недостаточно, что сказалось как на ближайших, так и отдаленных последствиях радиационных поражений [2]. Результаты математического моделирования, проведенного в целях оценки последствий радиационных инцидентов, показывают высокую вероятность возникновения комбинированных радиационно-химических поражений (КРХП) [15].

При пожарах на пострадавших воздействует, как правило, комбинация поражающих факторов (химический, термический, дефицит кислорода во вдыхаемом воздухе). При этом, несмотря на многообразие химических соединений, образующихся при горении различных материалов, интоксикации оксидом углерода (СО) занимают первое место в структуре пострадавших [9].

В доступной литературе весьма ограничены сведения о комбинированном воздействии ионизирующего излучения и монооксида углерода. В работах Тиунова Л.А. и др. (1958, 1975) описаны варианты аддитивного, синергического и антагонистического воздействия данных факторов [6, 8]. Сведений о применении радиозащитных средств и антидотов монооксида углерода в условиях комбинированного воздействия ионизирующих излучений и продуктов горения в доступной литературе обнаружить не удалось. Вместе с тем, для изучения особенностей патогенеза, оценки эффективности применения профилактических и лечебных средств необходимы экспериментальные модели КРХП.

Таким образом, целью настоящего исследования явилась разработка экспериментальной модели радиационно-химического поражения при комбинированном воздействии рентгеновского излучения и монооксида углерода на лабораторных животных.

Материалы и методы исследования.

Экспериментальное исследование выполнено на 212 белых беспородных мышах-самцах массой 18-22 г. При проведении исследований выполняли требования нормативно-правовых актов о порядке экспериментальной работы с использованием животных, в том числе по гуманному отношению к ним.

Экспериментальное исследование проводили в три этапа. На первом этапе изучали влияние интоксикации СО на показатели выживаемости и средней продолжительности жизни (СПЖ) облученных животных. На втором этапе осуществляли исследование динамики гематологических показателей при КРХП. На третьем этапе проводили определение степени угнетения гемопоэза в условиях комбинированного воздействия рентгеновского излучения и СО.

Внешнее однократное облучение проводили на рентгентерапевтической установке РУМ-17 при следующих условиях: напряжение 180 кВ, сила тока 10 мА, фильтр 0,5 мм Cu + 1,0 мм Al, направление облучения спина–грудь, кожно-фокусное расстояние 50 см, мощность дозы 0,32 Гр/мин (32,8 Р/мин). Дозы облучения составляли 6,5, 7,5 и 8,0 Гр, что соответствует диапазону LD_{30-90/30} для белых беспородных мышей [1].

В отдельной серии экспериментов определяли среднелетальную концентрацию (LC₅₀) монооксида углерода по критерию суточной выживаемости.

Непосредственно после облучения животных помещали в герметичную ингаляционную камеру объемом 0,1 м³, где проводили статическую ингаляционную интоксикацию монооксидом углерода, время экспозиции – 30 мин.

Содержание карбоксигемоглобина определяли однократно непосредственно после окончания интоксикации спектрофотометрическим методом на спектрофотометре Large GM 2800 («Nash Company», США). Забор смешанной артерио-венозной крови для исследования осуществляли посредством декапитации животных под зоветиловым наркозом.

Оценивали 30-суточную выживаемость и СПЖ погибших животных. Определяли общеклинические показатели крови – динамику общего количества лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов в периферической крови на 1, 3, 7, 10, 15 и 27 сут после воздействия. Фоновые значения определяли за 2 суток до облучения. Кровь для исследования отбирали из ретробульбарного синуса с помощью микропипетки. Подсчет лейкоцитов осуществляли в камере Горяева, лейкоцитарную формулу определяли путем умножения доли популяции клеток в мазке на общее количество лейкоцитов. Степень угнетения и скорость восстановления гемопоэза исследовали по методике эндогенного колониеобразования по J. E. Till, E. A. McCulloch (1961). Статистический анализ результатов экспериментальных исследований проводили при помощи программы Statistica 10.0. Данные выживаемости представлены в виде среднего значения и среднеквадратического отклонения ($\bar{X} \pm s_x$), СПЖ, количество колоний, гематологические показатели – в виде медианы и процентилей (Me [Q₂₅; Q₇₅]). При сравнении независимых групп и определении значимости межгрупповых различий использовали критерий Краскелла-Уоллиса, множественные попарные сравнения проводили с использованием критерия Ньюмена-Кейлса. Достоверность различий средних значений показателей выживаемости погибших животных оценивали с использованием точного критерия Фишера для таблиц сопряженности. Различия между группами считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования.

В предварительной серии экспериментов методом стандартного пробит-анализа по Финни было установлено, что LC_{50} монооксида углерода по критерию суточной выживаемости при экспозиции 30 мин составляла 4750 ± 230 ppm.

Монооксид углерода при моделировании КРХП использовали в концентрации 2100 ppm ($0,45 LC_{50}$), время экспозиции – 30 мин. Во время проведения ингаляционной интоксикации у мышей наблюдали снижение двигательной активности, редкие переползания по камере. Содержание карбоксигемоглобина в крови составляло 58 [55,1;59,3]%. Данные признаки соответствуют интоксикации средней степени тяжести [4]. Вместе с тем, при данной концентрации токсиканта не отмечали летальных исходов в ингаляционной камере, что позволяло адекватно оценить исследуемые параметры.

Для проведения исследования были сформированы следующие группы мышей ($n = 106$): группа 1 – интактные животные, группа 2 – интоксикация СО, группа 3 – облучение, группа 4 – облучение и интоксикация СО.

Для моделирования комбинированного радиационно-химического поражения животных последовательно подвергали рентгеновскому облучению в дозах 6,5, 7,5 и 8,0 Гр и интоксикации СО в концентрации 2100 ppm в течение 30 мин.

При наблюдении у животных отмечали гибель в сроки, типичные для костномозгового синдрома острой лучевой болезни (ОЛБ). Статистически значимых различий в СПЖ между группами не было. Показатели 30-суточной выживаемости в группах с КРХП были ниже по сравнению с облученными животными (табл.1).

Таблица 1. Влияние интоксикации монооксидом углерода (2100 ppm, в течение 30 мин) на 30-суточную выживаемость белых беспородных мышей-самцов, облученных в дозах 6,5; 7,5; 8,0 Гр, %.

Доза, Гр	30-суточная выживаемость		
	Интоксикация СО n= 10	Облучение n=12	Облучение + интоксикация СО n=12
6,5	100-10	56 ± 18	11 ± 11
7,5		44 ± 18	$0 \pm 12^*$
8,0		0 ± 12	0 ± 12

*различия значимы по сравнению с группой «Интоксикация СО» и с группой «Облучение», $p < 0,05$.

Для изучения динамики гематологических показателей были сформированы следующие группы животных (n=34): 1 – интактные (контроль), 2 – облучение, 3 – облучение и интоксикация. Исследование проводили при облучении в дозе 6,5 Гр.

У облученных животных динамика количества лейкоцитов, нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов носили типичный характер для облучения в данной дозе (табл. 2) [1]. Комбинированное воздействие рентгеновского излучения и СО на лабораторных животных сопровождалось более выраженными изменениями показателей периферической крови. В группе мышей «Облучение и интоксикация» общее количество лейкоцитов было ниже, чем только облученных в течение всего срока наблюдения. Статистически значимые различия наблюдали на 10 и 15 сут. Начало восстановления количества лейкоцитов у облученных животных отмечали на 10 сут, в группе с комбинированным воздействием рентгеновского излучения и СО – на 15 сут после воздействия (табл. 2).

Таблица 2. Динамика лейкоцитов в периферической крови белых беспородных мышей-самцов при комбинированном поражении (облучение 6,5 Гр, интоксикация СО 2100 ppm в течение 30 мин), $\times 10^9/\text{л}$

Группа животных	Сроки после воздействия, сут.						
	фон	1	3	7	10	15	27
Контроль	8,82 [8,41;9,04]	8,81 [8,23;9,12]	8,83 [8,52;9,41]	7,91 [7,72;8,95]	8,93 [8,41;9,21]	8,73 [7,93;9,24]	9,0 [8,42;9,36]
Облучение	7,95 [7,58;8,91]	4,12 [#] [2,05 ;2,35]	2,23 [#] [2,05 ;2,50]	2,12 [#] [2,01 ;2,50]	2,95 [#] [2,8;3,02]	4,55 [#] [4,31;4,92]	7,92 [7,31;8,42]
Облучение + СО	7,86 [7,52;8,39]	4,32 [#] [3,81;4,62]	1,72 [#] [1,72;2,12]	1,92 [#] [1,85;2,01]	1,45* [#] [1,41;1,52]	3,45* [#] [3,25;3,75]	7,63 [7,13;8,01]

*различия значимы по сравнению с группой «Облучение», $p < 0,05$.

[#] различия значимы по сравнению с группой «Контроль», $p < 0,05$.

При исследовании динамики нейтрофилов также наблюдали значимые различия между только облученными животными и животными, подвергнутыми радиационно-химическому воздействию (табл. 3). В группе с КРХП количество нейтрофилов на 3, 7, 10 и 15 сут наблюдения было значимо ниже, чем у только облученных животных. Наибольшие различия были отмечены на 7 сут после воздействия. Начало восстановления количества нейтрофильных гранулоцитов у облученных мышей отмечали с 7 сут, у животных с КРХП – с 10 сут после воздействия. Тем не менее, на 15 сут их количество было меньше, чем в группе только облученных мышей.

Таблица 3. Динамика нейтрофилов в периферической крови белых беспородных мышей-самцов при комбинированном поражении (облучение 6,5 Гр, интоксикация СО 2100 ppm в течение 30 мин), $\times 10^9/\text{л}$.

Группа животных	Сроки после воздействия, сут.						
	фон	1	3	7	10	15	27
Контроль n=10	1,73 [1,54;2,31]	1,81 [1,43;2,12]	1,8 [1,51;2,31]	1,75 [1,54;1,95]	1,69 [1,44;1,93]	1,78 [1,64;2,23]	1,82 [1,74;2,32]
Облучение n=12	1,59 [0,94;2,11]	2,69 [#] [2,58;2,98]	1,06 [0,98;1,22]	0,88 [#] [0,82;1,21]	1,23 [#] [1,21;1,25]	2,67 [#] [2,53;3,06]	4,84 [#] [4,12;5,71]
Облучение + СО n=12	2,0 [1,68;2,22]	2,81 [#] [2,41;2,92]	0,59* [0,51;0,72]	0,28* [#] [0,24;0,29]	0,28* [#] [0,27;0,36]	2,18* [#] [1,95;2,43]	4,95 [#] [4,81;5,52]

*различия значимы по сравнению с группой «Облучение», $p < 0,05$.

[#] различия значимы по сравнению с группой «Контроль», $p < 0,05$.

Снижение количества лимфоцитов у животных отмечали с 1 суток (табл. 4). Значимые различия наблюдали на 10 и 15 сут после воздействия. Увеличение количества лимфоцитов у облученных мышей отмечали на 7 сут, в группе с КРХП их устойчивый рост наблюдали только на 15 сут после воздействия.

Таблица 4. Динамика лимфоцитов в периферической крови белых беспородных мышей-самцов при комбинированном поражении (облучение 6,5 Гр, интоксикация СО 2100 ppm в течение 30 мин), $\times 10^9/\text{л}$.

Группа животных	Сроки после воздействия, сут.						
	фон	1	3	7	10	15	27
Контроль	7,43 [6,23;8,34]	7,35 [6,45;7,82]	7,35 [6,52;7,74]	7,39 [6,78;8,0]	7,58 [7,13;7,89]	7,58 [7,16;8,06]	7,49 [7,12;8,01]
Облучение	7,21 [7,01;7,32]	1,51 [#] [1,20;1,60]	1,22 [#] [1,11;1,26]	1,27 [#] [1,22;1,52]	1,73 [#] [1,62;1,86]	1,88 [#] [1,72;2,07]	3,56 [#] [3,22;4,41]
Облучение + СО	7,62 [7,12;7,82]	1,42 [#] [1,27;1,55]	1,19 [#] [1,05;1,28]	1,60 [#] [1,57;1,72]	1,08* [#] [1,04;1,09]	1,30* [#] [1,24;1,36]	2,46 [#] [2,16;3,09]

*различия значимы по сравнению с группой «Облучение», $p < 0,05$.

[#] различия значимы по сравнению с группой «Контроль», $p < 0,05$.

Таким образом, в результате анализа выживаемости, СПЖ, гематологических показателей было установлено, что комбинированное воздействие рентгеновского

MEDLINE.RU, ТОМ 21, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ, 15 ЯНВАРЯ 2020
облучения в дозе 6,5 Гр и интоксикации СО в концентрации 2100 ppm (0,45 LC₅₀)
приводило к более тяжелому течению поражения, чем у только облученных животных.

Для оценки эффективности костномозгового кроветворения в условиях комбинированного воздействия рентгеновского излучения и монооксида углерода было проведено исследование состояния гемопоэза по методике эндогенного колониобразования.

Животные (n=72) были разделены на следующие группы: 1 – облученные, 2 – облученные с последующей интоксикацией СО (2100 ppm, время экспозиции – 30 мин)

Установлено, что во всем используемом в исследовании диапазоне доз облучения у мышей с комбинированным радиационно-химическим воздействием количество колоний было значимо меньше, чем у только облученных (табл.5).

Таблица 5. Влияние интоксикации монооксидом углерода (2100 ppm, в течение 30 мин) на количество эндогенных 9-суточных колоний на селезенках облученных мышей, отн. ед.

Группа	Доза облучения, Гр		
	6,5 Гр	7,0 Гр	7,5 Гр
Облучение n=12	20,0 [19,0;21,0]	11,0 [10,0;13,0]	5,0 [4,0;6,0]
Облучение + СО n=12	10,0* [9,0;11,0]	7,5* [6,0;10,0]	0,5* [0,0;2,0]

*различия значимы по сравнению с группой «Облучение», $p < 0,05$.

Обсуждение результатов

В результате проведенных исследований выявлено, что комбинированное действие рентгеновского излучения и монооксида углерода приводило к более тяжелому течению поражения по сравнению с только облученными животными. Рентгеновское облучение в диапазоне доз LD_{30-90/30} и последующая интоксикация монооксидом углерода средней степени тяжести приводила к развитию более выраженных изменений, чем при радиационном поражении.

При комбинированном воздействии рентгеновского излучения и монооксида углерода гибель животных наблюдали в сроки, соответствующие костномозговому синдрому ОЛБ. Увеличение смертности мышей в эти сроки связано с более выраженной лейкопенией при комбинированном воздействии ионизирующего излучения и СО.

Данные изменения в гематологической картине – угнетение постлучевого гемопоэза по тесту эндогенного колониеобразования могут быть связаны с неполной репарацией ДНК после комбинированного радиационно-химического поражения. Известно, что процессы постлучевой репарации ДНК, в особенности двухнитевых разрывов, характеризуются весьма высоким энергопотреблением [11, 10, 14]. Дефицит макроэргических соединений вследствие облучения, усугубленный интоксикацией монооксидом углерода, может приводить к нехватке АТФ для восстановления ДНК. Нельзя также исключить роль повышенной концентрации лактата в тканях, который является ингибитором синтеза и репарации ДНК [13]. Учитывая, что интоксикацию осуществляли непосредственно после облучения, наиболее затрудненной может оказаться быстрая фаза репарации ДНК (путь негомологичного соединения концов) [10, 14]. Помимо накопления повреждений ДНК, инициирования процессов апоптоза, резкое снижение количества АТФ может завершиться некрозом клетки и, как следствие, снижением количества выживших стволовых клеток крови [3].

Заключение.

В результате проведенных исследований разработана экспериментальная модель комбинированного радиационно-химического поражения при действии рентгеновского излучения и монооксида углерода. Установлено, что интоксикация СО средней степени тяжести после воздействия рентгеновского излучения в широком диапазоне доз ($LD_{30-90/30}$) приводит к утяжелению поражения. Факторы радиационной и химической природы взаимно усиливают действие, приводя к более выраженным нарушениям, чем при только лучевом поражении. Взаимное отягощение лучевого и нелучевого компонентов в данном случае проявляется в более выраженном угнетении костномозгового кроветворения и замедлении темпов восстановления клеточного состава крови.

Разработанная экспериментальная модель может быть использована для изучения механизмов развития, способов фармакологической коррекции, а также оценки эффективности табельных и перспективных радиозащитных средств и антидотов монооксида углерода при комбинированных радиационно-химических поражениях.

Список литературы

1. Бесядовский Р.А., Иванов К.В., Козюра А.К. Справочное руководство для радиобиологов. М.: Атомиздат, 1978. 129 с.
2. Гуськова А.К., Краснюк В.И., Галстян И.А., Надежина Н.М. 30 лет аварии на Чернобыльской АЭС: опыт ликвидации медицинских последствий // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2016. Т. 61, № 3. С. 30-35.
3. Деев Р.В., Билялов А.И., Жампеисов Т.М. Современные представления о клеточной гибели // Гены и клетки. 2018. Т. 13, № 1. С. 6-19.
4. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Капанадзе Г.Д. Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств: методич. реком. МР.21.33-2017. М.: ФМБА России, 2017. 97 с.
5. Комбинированные радиационные поражения – патогенез, клиника, лечение. / Под ред. А.Ф. Цыба, М.Н. Фаршатова. М.: Медицина, 1992. 320 с.
6. Кустов В.В., Тиунов Л.А., Васильев Г.А. Комбинированное действие промышленных ядов. М.: Медицина, 1975. 256 с.
7. Романцев Е.Ф., Блохина В.Д., Жуланова З.И. Молекулярные механизмы лучевой болезни. М.: Медицина, 1984. 208 с.
8. Тиунов Л.А., Смирнова О.И. Влияние окиси углерода на исход рентгеновского облучения // Фармакология и токсикология. 1958. № 3. С.268-271.
9. Шикалова И.А., Лодягин А.Н., Барсукова И.М. Анализ токсикологической ситуации по данным трех специализированных центров Российской Федерации //Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2019. Т. 8. №. 4. С 373-378.
10. Bernstein C., Bernstein H, Payne C., Garewal H. DNA repair/pro-apoptotic dual-role proteins in five major DNA repair pathways: fail-safe protection against carcinogenesis // Mutation Research. Reviews in Mutation Research. 2002. Vol. 511, N 2. P. 145-178. DOI: 10.1016/s1383-5742(02)00009-1
11. Ceccaldi R., Rondinelli B., D'Andrea A.D. Repair pathway choices and consequences at the double-strand break // Trends in cell biology. 2016. Vol. 26, N. 1. P. 52-64. DOI: 10.1016/j.tcb.2015.07.009
12. DiCarlo A.L., Maher C., Hick J.L., Hanfling D. Radiation injury after a nuclear detonation: medical consequences and the need for scarce resources allocation // Disaster medicine and public health preparedness. 2011. Vol. 5, Suppl. 1. P. 32-44. DOI: 10.1001/dmp.2011.17

13. Kumar A., Kiefer J., Schneider E.N., Crompton E.A. Inhibition of recovery from potentially lethal damage by chemicals in Chinese hamster V79 A cells // *Radiation and Environmental Biophysics*. 1985. Vol. 24, N 2. P. 89-98. DOI: 10.1007/bf01229814
14. Nakano T., Miyamoto-Matsubara M., Shoulkamy M.I. Translocation and stability of replicative DNA helicases upon encountering DNA-protein cross-links // *Journal of Biological Chemistry*. 2013. Vol. 288, N 7. P. 4649-4658. DOI: 10.1074 / jbc.M112.419358
15. Pellmar T.C., Ledney G.D. Combined injury: radiation in combination with trauma, infectious disease, or chemical exposures / *Armed Forces Radiobiology Research Inst Bethesda MD*, 2005. DOI: 10.1074/jbc.M112.419358
16. Till J.E., McCulloch A.E. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells // *Radiation Research*. 1961. Vol. 4, N 2. P. 213-222.

References

1. Besyadovskii R.A., Ivanov K.V., Kozyura A.K. Reference Guide for Radiobiologists. M.:Atomizdat, 1978. 129 p. [In Russian]
2. Guskova A.K., Krasnyuk V.I., Galstyan I.A., Nadezhina N.M. 30 years of the accident at the Chernobyl nuclear power plant: experience in eliminating the medical consequences // *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2016. Vol. 61, N 3. P. 30-35. [In Russian]
3. Deev R.V., Bilyalov A.I., Zhampeyisov T.M. Modern ideas about cell death // *Genes and cells*. 2018. Vol. 13, N 1. P. 6-19. [In Russian] DOI: 10.23868/201805001
4. Karkishchenko N.N., Karkishchenko V.N., Shustov E.B., Kapanadze G.D. Biomedical (preclinical) study of antihypoxic activity of drugs // *Methodological. recom. FMBA of Russia MR.21.33-2017*. M. 2017. 97 p. [In Russian]
5. Combined radiation injury – pathogenesis, clinical features, treatment / Ed. A.F. Tsyba, M.N. Farshatov. M.: Medicine, 1992. 320 p. [In Russian]
6. Kustov V.V., Tiunov L.A., Vasiliev G.A. Combined action of industrial poisons / M.: Medicine, 1975. 256 p. [In Russian]
7. Shikalova I.A., Lodyagin A.N., Barsukova I.M. Toxicological situation analysis according to the data of three specialized centers of the Russian Federation // N.V. Sklifosovsky's journal «Emergency medical care». 2019. Vol. 8. N 4. P. 373-378. [In Russian]
8. Romantsev E.F., Blokhina V.D., Zhulanova Z.I. Molecular mechanisms of radiation sickness. M.: Medicine. 1984. 208 p. [In Russian]
9. Tiunov L.A., Smirnova O.I. The effect of carbon monoxide on the outcome of x-ray irradiation // *Pharmacology and Toxicology*. 1958. N 3. P. 268-271. [In Russian]

10. Bernstein C., Bernstein H., Payne C., Garewal H. DNA repair/pro-apoptotic dual-role proteins in five major DNA repair pathways: fail-safe protection against carcinogenesis // *Mutation Research. Reviews in Mutation Research*. 2002. Vol. 511, N 2. P. 145-178. DOI: 10.1016/s1383-5742(02)00009-1
11. Ceccaldi R., Rondinelli B., D'Andrea A.D. Repair pathway choices and consequences at the double-strand break // *Trends in cell biology*. 2016. Vol. 26, N 1. P. 52-64. DOI: 10.1016/j.tcb.2015.07.009
12. DiCarlo A.L., Maher C., Hick J.L., Hanfling D. Radiation injury after a nuclear detonation: medical consequences and the need for scarce resources allocation // *Disaster medicine and public health preparedness*. 2011. Vol. 5, Suppl. 1. P. 32-44. DOI: 10.1001/dmp.2011.17
13. Kumar A., Kiefer J., Schneider E.N., Crompton E.A. Inhibition of recovery from potentially lethal damage by chemicals in Chinese hamster V79 A cells *Radiation and Environmental Biophysics*. 1985. Vol. 24, N 2. P. 89-98. DOI: 10.1007/bf01229814
14. Nakano T., Miyamoto-Matsubara M., Shoukamy M.I. Translocation and stability of replicative DNA helicases upon encountering DNA-protein cross-links // *Journal of Biological Chemistry*. 2013. Vol. 288, N 7. P. 4649-4658. DOI: 10.1074 / jbc.M112.419358
15. Pellmar T.C., Ledney G.D. Combined injury: radiation in combination with trauma, infectious disease, or chemical exposures / *Armed Forces Radiobiology Research Inst Bethesda MD*, 2005. DOI: 10.1074/jbc.M112.419358
16. Till J.E., McCulloch A.E. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells // *Radiation. Research*. 1961. Vol. 4, N 2. P. 213-222.