

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-62>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021



Перспективы применения малых доз радиации в комплексной терапии COVID-19

Салеева Д.В.¹, Засухина Г.Д.^{1,2}

¹ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России, 123098, Москва, Россия; ²ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской Академии наук, 117971, Москва, Россия

В настоящем обзоре изложены литературные данные относительно подходов к лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 малыми дозами радиации (МДР). Кроме того, приведены сведения о применении МДР для терапии различных заболеваний, в частности пневмонии, ряда воспалительных процессов разного происхождения, а также болезни Альцгеймера. Кратко описаны механизмы действия этого лечебного метода, связанные с активацией иммунной системы и противовоспалительным ответом за счёт влияния на процессы оксидативного стресса, что отражается в увеличении активности цитокинов (интерлейкин- (IL-) 6), изменении экспрессии ряда генов (таких как *P53* и *NF-κB* (*p65*)), содержания длинных некодирующих РНК (днРНК; long non-coding RNA, ncRNA) и микроРНК (мкРНК; microRNA, miRNA) (представлены собственные данные авторов). На основании анализа представленного материала можно предполагать, что дальнейшие клинические испытания действия МДР (50–100 мГр) в группах пациентов с COVID-19 на разных стадиях заболевания позволят выявить оптимальные условия для выработки и использования эффективной схемы лечения.

Ключевые слова: малые дозы радиации; COVID-19; ген; *P53*; *NF-κB*; длинные некодирующие РНК; микроРНК

Для цитирования: Салеева Д.В., Засухина Г.Д. Перспективы применения малых доз радиации в комплексной терапии COVID-19. *Вопросы вирусологии*. 2021; 66(4): 252-258. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-62>

Для корреспонденции: Салеева Дарья Владиславовна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и генетики радиационных эффектов, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России, 123098, Москва, Россия. E-mail: dasha_saleeva@inbox.ru

Участие авторов: Салеева Д.В. – сбор и обработка материала, написание текста; Засухина Г.Д. – сбор материала, резюме, общая редакция, научное редактирование статьи.

Финансирование. Работа выполнена на базе ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России при финансовой поддержке программы развития ядерной медицины АО «Наука и инновация» ГК «Росатом» и по тематике ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской Академии наук (госзадание № 0112-2019-0002).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.05.2021

Принята к печати 14.07.2021

Опубликована 31.08.2021

REVIEW ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-62>

Prospects for using low-dose radiation in the complex therapy for COVID-19

Daria V. Saleeva¹, Galina D. Zasukhina^{1,2}

¹FSBI «State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center» of Federal Medical Biological Agency of Russia, 123098, Moscow, Russia

²FSBIS Vavilov Institute of General Genetics of Russian Academy of Sciences, 119991, Moscow, Russia

This review presents the literature data of new approaches for the treatment of COVID-19 with low doses of radiation (LDR). In addition, data on the use of LDR for the treatment of various disorders, in particular pneumonia, a number of inflammatory processes of various etiology, as well as Alzheimer's disease are discussed. The

mechanisms of LDR action are briefly described, associated with the activation of the immune system and anti-inflammatory response due to the effect on the processes of oxidative stress, which is reflected in an increase in the activity of cytokines (interleukin- (IL-) 6), changes in the expression of a number of genes (such as *P53* and *NF-κB* (*p65*)) and long non-coding RNAs (ncRNAs) (the authors' own data are presented). Based on the analysis of the material presented, it can be assumed that further clinical trials of the effect of MDR (5–10 cGy) on patients with COVID-19, who are at different stages of the disease, will reveal the optimal conditions for the development and use of an effective treatment regimen.

Keywords: *low-dose radiation; COVID-19; gene, P53; NF-κB, non-coding RNAs, microRNAs*

For citation: Saleeva D.V., Zasukhina G.D. Prospects for using low-dose radiation in the complex therapy for COVID-19. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2021; 66(4): 252-258 (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-62>

For correspondence: Daria V. Saleeva, Junior Researcher of the Laboratory of Molecular Biology and Genetics of Radiation Effects, FSBI «State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center» of Federal Medical Biological Agency of Russia, 123098, Moscow, Russia. E-mail: dasha_saleeva@inbox.ru

Information about the authors:

Saleeva D.V., <https://orcid.org/0000-0002-5870-5594>

Zasukhina G.D., <https://orcid.org/0000-0002-9871-0902>

Contribution: Saleeva D.V. – collection and processing of the material, writing of the text; Zasukhina G.D. – collection of the material, summary, general edition, scientific editing of the article.

Funding. This study was carried out on the basis of the FSBI «State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center» of Federal Medical Biological Agency of Russia with the financial support by the Program of Nuclear Medicine Development of JSC «Science and Innovations», State Atomic Energy Corporation «Rosatom» and on the theme of the FSBI Vavilov Institute of General Genetics of Russian Academy of Sciences (State task No. 0112-2019-0002).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 25 May 2021
Accepted 14 July 2021
Published 31 August 2021

Введение

В последнее время малые дозы радиации (МДР), применяемые для терапии ряда патологических состояний у человека (включая онкозаболевания), стали использоваться и для лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 [1–4]. Беспороговая концепция действия ионизирующего излучения (ИИ), которая господствовала до последнего времени, предполагала линейную зависимость развития повреждений с увеличением дозы [5]. Высокие дозы радиации (ВДР) на протяжении многих десятилетий эффективно применяются для радиотерапии опухолей, вызывая разрушение и гибель злокачественных клеточных элементов [6]. Однако в ряде работ показано, что МДР вызывают при предварительном облучении устойчивость клеток, их популяций, микро- и макроорганизмов к действию не только ВДР, но и ряда высокотоксичных химических мутагенов [7]. В этом заключается так называемый эффект гормезиса, который привлёк внимание исследователей в данном случае к изучению спектра и механизмов действия МДР [2, 8].

Некоторые исторические аспекты использования ионизирующего излучения для лечения патологии человека

Ещё с 1905 г. радиотерапия являлась убедительно действующим методом лечения неразрешающихся бактериальных пневмоний, основанным на ускорении метаболических и аутолитических процессов в ходе элиминации воспалительного очага [9]. Так, в 1913 г. применение этого терапевтического вмешательства снизило смертность от пневмонии на 50%.

В 1924 г. у 243 больных, которым назначалась радиотерапия, также были получены положительные результаты. Однако с открытием пенициллина в 40-х гг. XX в. стал происходить постепенный отказ от методов облучения. В 2013 г. опубликовано сообщение о лечении различных типов пневмоний МДР, при этом в 83% случаев (из 863 пациентов) продемонстрирован положительный эффект терапии [10]. Авторы подчёркивали необходимость соблюдения определённых протоколов лечения, в частности использования доз облучения в диапазоне 20–200 сГр [4, 11]. Кроме того, радиотерапия на протяжении определённого периода времени рассматривалась как один из основных методов лечения ряда заболеваний, включая болезнь Альцгеймера [12].

Известно, что в различных регионах Земли имеются районы с повышенным природным фоном радиации. Неоднократно было показано, что представители их населения реже болеют не только острыми респираторными, но и другими заболеваниями, включая злокачественные новообразования. Так, в округе Янси (провинция Гуандун, Китайская Народная Республика (КНР)) измеренная эффективная доза радиации оказалась равной 6,24 мЗв/год, тогда как её уровень в контрольном регионе составлял 1,95 мЗв/год. При этом в сыворотке крови 54 мужчин, проживавших в исследуемом регионе, при сравнении с 54 лицами мужского пола, представлявших население другой административной области (контроль), были достоверно повышены уровни интерлейкинов (IL) и степень экспрессии ряда генов, ответственных за регуляцию иммунного статуса и клеточного гомеостаза [13].

Лечение COVID-19

Приведённые сведения явились предпосылками использования МДР для пилотных исследований по лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 [3, 14–16]. Рядом авторов приводятся данные о положительном влиянии МДР на течение заболевания, хотя в ряде случаев совместно с облучением назначали лекарственную терапию. Одним из важнейших факторов является доза ИИ. Авторы считают, что МДР осуществляют мультицентрическое клиническое воздействие, при этом позитивный эффект оказывает их сочетание с противовоспалительными препаратами – ингибиторами цитокинов. Диапазон МДР при лечении некоторых пациентов с пневмониями находился в интервале от 0,7–0,8 до 1,0 Гр. При этом применялось либо фракционированное облучение (2–3 раза с интервалами 2–3 сут), либо облучение только лёгких, либо всего тела. Вместе с тем оценивался риск возможных негативных последствий ИИ в двух основных направлениях: во-первых, возможность отдалённого возникновения различного рода новообразований; во-вторых, вероятность спонтанной вирусной активации. Относительно влияния на процесс канцерогенеза первые исследования применения МДР показали положительные результаты без развития острой лучевой токсичности и ухудшения в т.ч. в виде цитокинового шторма [17]. В случаях же вирусной активации, например в ходе лечения инфекции, вызываемой вирусом простого герпеса (*Herpesviridae*; *Alphaherpesvirinae*; *Simplexvirus*: *Herpes simplex virus 1* (HHV-1)), использовались ВДР – 5–10 Гр [18]. По этой причине для активации латентных вирусных агентов необходимой считается доза >4 Гр, что, естественно, не может быть каким-либо образом связано с МДР.

Механизм действия МДР

Основным механизмом воздействия МДР на организм человека является активация иммунной системы, проявления функционирования которой обнаружены на различных экспериментальных моделях [15, 19–20]. Активированные CD8+ дендритические и Т-клетки атакуют и элиминируют вирус-инфицированные клеточные элементы. Продуцирующие IL-10 иммунные клетки, индуцированные лёгочными макрофагами, ослабляют контроль цитокинового шторма, вызываемого вирусной инфекцией. МДР активируют эндотелиальные клетки и уменьшают адгезию лейкоцитов, что способствует выработке противовоспалительных цитокинов. Кроме того, данный вид лучевой терапии влияет на оксидативный стресс – основной компонент действия ИИ. Элиминация свободных радикалов выступает одним из механизмов противовоспалительного ответа при применении МДР. Кроме того, наряду с процессом активации иммунных клеток многие транскрипционные факторы (P53, контролирующий клеточный гомеостаз; ядерный фактор NF-κB (p65); активированный протеин AP1) организуют противовоспалительную защиту. Для эффекта МДР характерна повышенная экспрес-

сия генов теплового шока, способствующих устойчивости клеток. Показано активирующее воздействие МДР на Т-клетки с повышением продукции интерферона (IFN-) γ и экспрессии IL-2, -4, -6 [21].

Разные исследователи неоднозначно определяют оптимальный терапевтический диапазон МДР. Это в определённой степени зависит от источника облучения, проведения исследования *in vitro* или процедуры *in vivo*, характеристик облучаемого органа, условий содержания животных (диета и др.), степени злокачественности клеток и ряда других факторов. Так, величина МДР может колебаться от 0,005 до 0,1 Гр [22–23]. Вместе с тем анализ данных о положительных эффектах МДР указывает на целесообразность применения дозы 0,05 Гр, которая по сравнению с другими (более высокими) стимулирует иммунологические реакции, не оказывая какого-либо токсического влияния. Напротив, воздействие ВДР (>1 Гр) ведёт к снижению иммунного статуса, вызывает геномную нестабильность, повреждение тканей, а также эпигенетические изменения [2, 22, 24].

Нами изучен ряд параметров, характеризующих влияние МДР (0,1 Гр) на уровни экспрессии некоторых генов и их регуляторов в нормальных лимфоцитах здоровых доноров через 1 и 4 ч после облучения (таблица) [25]. Определяли содержание матричной РНК (мРНК) белок-кодирующих генов, длинных некодирующих РНК (днРНК; long non-coding RNA, ncRNA) и микроРНК (мкРНК; microRNA, miRNA). Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета программ Statistica 7.0. При оценке экспрессии генов определяли значения медианы (Me) и квартилей Q1; Q3. С целью установления достоверности различий применяли t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна-Уитни (при уровне значимости $p \leq 0,05$).

Из генов, представленных в таблице, *PTEN* является мишенью гена *P53*. Гены *RhoA*, *cdc42*, *IRAK1*, *IAP1* и *IL6*, в свою очередь, представляют собой мишени ядерного транскрипционного фактора NF-κB. Через 1 ч после воздействия радиации (рентгеновское излучение в дозе 0,1 Гр) на лимфоциты в клетках отмечалось статистически значимое увеличение содержания мРНК гена *P53* наряду со снижением содержания мРНК генов *RhoA*, *cdc42* и *IL-6*. Таким образом, на протяжении этого временного отрезка зафиксировано увеличение транскрипции гена *P53* и снижение функциональной активности NF-κB в лимфоцитах. Спустя 4 ч все уровни мРНК белоксинтезирующих генов возвращались к показателям интактного контроля.

Как видно из таблицы, через 1 ч после облучения в дозе 0,1 Гр в лимфоцитах наблюдались увеличение содержания днРНК MALAT1 и GAS5, снижение экспрессии miR-27a и miR-181a, а спустя 4 ч – нормализация этих показателей. Таким образом, показано, что в течение первого часа после воздействия ИИ в лимфоцитах активируется p53-система и снижается активность NF-κB-ответа. Через 4 ч активность исследуемых показателей восстанавливается.

Содержание матричных РНК белок-кодирующих генов, длинных некодирующих РНК и микроРНК в контроле через 1 и 4 ч после воздействия рентгеновского излучения 0,1 Гр на лимфоциты человека

Content of matrix RNA of protein-coding genes, long non-coding RNA and microRNA in the control after 1 hour and 4 hours exposure of the human lymphocytes to X-ray at a dose of 0.1 Gy

Параметры Parameters	Содержание мРНК, Me (Q1; Q3) mRNA content, Me (Q1; Q3)			
	Через 1 ч In 1 h		Через 4 ч In 4 h	
	Контроль Control	0,1 Гр 0,1 Gy	Контроль Control	0,1 Гр 0,1 Gy
<i>RhoA</i>	1,00 (0,93–1,14)	0,57* (0,46–0,61)	1,02 (0,54–1,37)	1,07 (0,81–1,86)
<i>cdc42</i>	1,00 (0,81–1,23)	0,57* (0,46–0,66)	1,00 (0,59–1,39)	1,10 (0,78–2,37)
<i>PTEN</i>	1,00 (0,93–1,07)	1,07 (1,00–1,51)	1,05 (0,68–1,79)	0,90 (0,90–0,97)
<i>TP53</i>	1,00 (0,95–1,04)	1,62* (1,14–1,74)	1,01 (0,90–1,15)	1,04 (0,97–1,19)
<i>NF-κB (p65)</i>	1,00 (0,89–1,07)	1,07 (1,00–1,15)	1,00 (0,87–2,28)	1,07 (1,07–1,74)
<i>LAP1</i>	1,00 (0,84–1,15)	0,97 (0,90–1,37)	1,00 (0,93–1,20)	1,07 (1,0–1,15)
<i>IL-6</i>	1,00 (1,00–1,00)	0,71* (0,44–0,87)	1,00 (0,52–2,09)	0,87 (0,25–1,15)
<i>IRAK1</i>	1,00 (0,93–1,15)	1,00 (0,81–1,74)	1,01 (0,74–1,19)	0,76 (0,66–0,87)
ROR	1,00 (0,95–1,31)	1,52 (1,23–1,62)	1,02 (0,69–1,42)	0,81 (0,75–1,00)
MALAT1	1,00 (0,53–1,04)	1,41* (1,12–1,23)	1,00 (0,82–1,11)	0,84 (0,64–0,97)
GAS5	1,00 (0,71–1,07)	1,41* (1,23–1,62)	1,00 (0,52–1,37)	0,66 (0,47–0,81)
HOTAIR	1,00 (0,38–1,23)	2,29 (0,66–4,00)	1,10 (0,44–3,84)	1,00 (0,35–4,81)
NEAT1	1,00 (0,57–1,07)	0,81 (0,67–1,33)	1,06 (0,68–2,02)	1,70 (0,75–2,14)
miR-107	1,00 (0,95–1,04)	1,15 (0,76–1,32)	1,00 (0,3–2,64)	1,14 (0,25–8,57)
miR-181a	1,01 (0,71–1,33)	0,37* (0,35–0,57)	1,00 (0,56–1,95)	1,00 (0,81–1,23)
miR-27a	1,00 (0,71–1,07)	0,41 (0,27–1,04)	1,07 (0,68–1,46)	1,02 (0,56–1,43)

Примечание. Значения медианы в контрольной группе приняты за 1; аналогичные значения в экспериментальных группах показывают, во сколько раз уровень экспрессии гена выше или ниже относительно контроля; * – различия между интактным контролем и облучёнными клетками статистически значимы ($p < 0,05$).

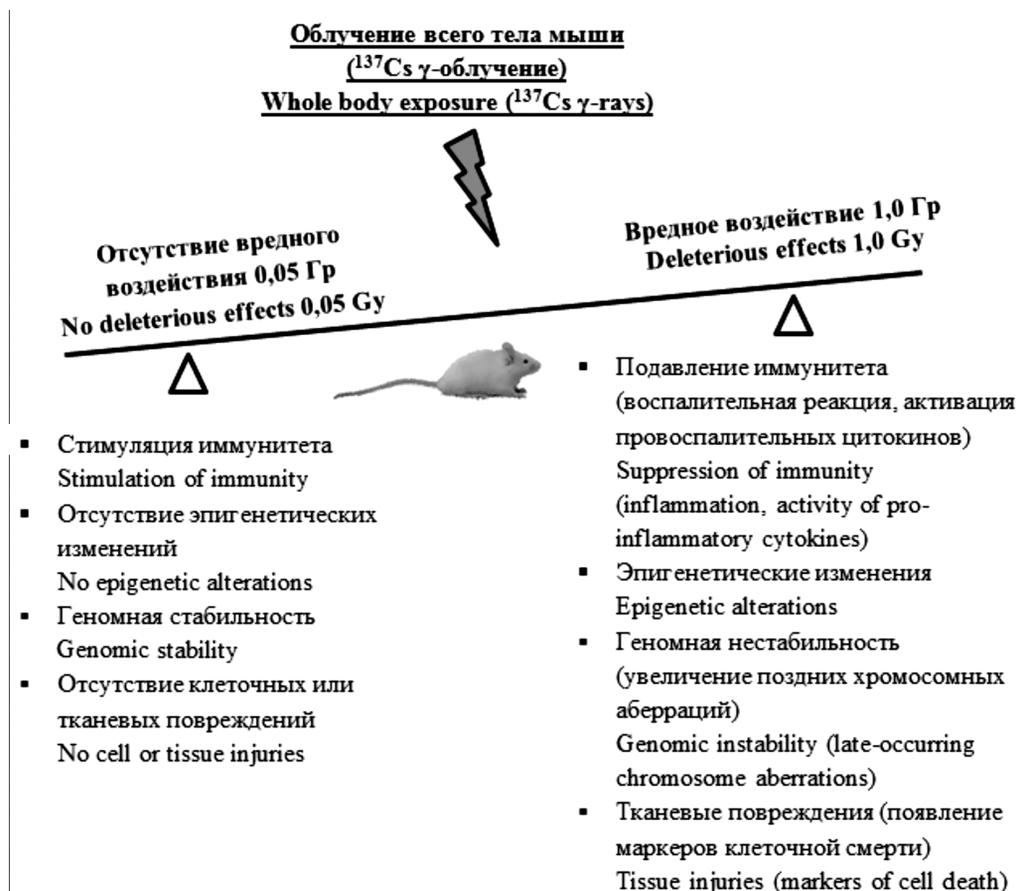
Note. The median values in the control group are taken as 1, and the similar values in the experimental groups show how many times the gene expression level is higher or lower relative to the control; *, the differences between intact control and irradiated cells are statistically significant ($p < 0.05$).

Приведённые данные демонстрируют, что уже через 1 ч после облучения в клетках создавалась определённая устойчивость, называемая адаптивным ответом (одно из проявлений радиационного гормезиса), который характеризовался резистентностью к действию ВДР. В работе В.Ф. Михайлова и соавт. опубликованы данные, где показано различие в экспрессии генов и некодирующих РНК [25].

Некоторые авторы делали акцент на микроРНК, используемые как биомаркёры прогноза заболевания или эффективности радиотерапии, влияющие на устойчивость либо чувствительность к облучению [26]. В других случаях основное внимание уделялось днРНК в качестве регуляторов генов при ответе на

воздействие ИИ [27]. Нами осуществлён комплексный структурированный анализ активности генов и их регуляторов – днРНК и микроРНК. Из полученных результатов следует, что имеет место разнонаправленный ответ со стороны этих генетических структур на действие радиации.

Таким образом, можно заключить, что совокупность литературных данных с учётом проведённых собственных исследований позволяет считать возможным использование действия МДР для лечения пациентов с COVID-19. Во-первых, облучение в дозе 0,05 Гр не даёт каких-либо отдалённых последствий, активируя иммунный ответ и другие защитные механизмы. Во-вторых, для потенциального терапев-



Различия в ответе на действие радиации в дозах 0,05 и 1 Гр на клетки мышей линии BALB/cJ (Jurkat) (адаптировано из [28]).
Differences in the response to the radiation effect at doses of 0.05 and 1 Gy on the cells of BALB/cJ (Jurkat) mice (adapted from [28]).

тического применения эффективным является облучение в дозе 0,05 Гр всего тела, а не отдельных органов, что связано с активацией различных биологических систем разных органов и тканей, неодинаковых по чувствительности к действию МДР и к ИИ в целом [21].

На рисунке из работы W. Jangiam и соавт. [28] показано значительное преимущество лучевого воздействия в дозе 0,05 Гр по сравнению 1 Гр на примере клеточной линии мышей BALB/cJ (Jurkat).

Авторы сообщают о стимуляции реакций иммунитета, в том числе активации противовоспалительных цитокинов, отсутствии эпигенетических изменений и нестабильности генома, а также повреждений клеток и тканей при облучении в дозе 0,05 Гр, тогда как в случае дозы 1 Гр наблюдаются перечисленные эффекты (ингибирование иммунологических реакций и действия провоспалительных цитокинов, геномная нестабильность, эпигенетические изменения и тканевые повреждения).

Необходимо отметить, что предобработка клеток МДР создают устойчивость не только к действию ВДР, но и к химическим мутагенам. Возможно, что состояние устойчивости формируется также по отношению к вирусным токсинам, которые разрушают клеточные или тканевые структуры.

Заключение

Одна из задач данной работы состоит в привлечении внимания специалистов к возможности использования МДР как одного из подходов для улучшения состояния больных с COVID-19. Значительный интерес к применению этого метода для лечения новой коронавирусной инфекции может стимулировать поиски эффективного использования терапевтического потенциала МДР либо в начале заболевания, либо в процессе манифестации его клинических проявлений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barsoumian H.B., Ramapriyan R., Younes A.I., Caetano M.S., Menon H., Comeaux N.I., et al. Low-dose radiation treatment enhances systemic antitumor immune responses by overcoming the inhibitory stroma. *J. Immunother. Cancer.* 2020; 8(2): e000537. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000537>
2. Михайлов В.Ф., Засухина Г.Д. Новый подход к стимуляции защитных систем организма малыми дозами радиации. *Ученые современной биологии.* 2020; 140(3): 244–52. <https://doi.org/10.31857/S0042132420030060>
3. Koosha F., Pourbagheri-Sigaroodi A., Bakhshandeh M., Bashash D. Low-dose radiotherapy (LD-RT) for COVID-19-induced pneumonia: a worth considering approach. *Int. J. Radiat. Biol.* 2021; 97(3): 302–12. <https://doi.org/10.1080/09553002.2021.1864049>
4. Koukourakis M.I. Low-dose radiotherapy for late-stage COVID-19 pneumonia? *Dose Response.* 2020; 18(3): 1559325820951357. <https://doi.org/10.1177/1559325820951357>

5. Schofield P.N., Kondratowicz M. Evolving paradigms for the biological response to low dose ionizing radiation; the role of epigenetics. *Int. J. Radiat. Biol.* 2018; 94(8): 769–81. <https://doi.org/10.1080/09553002.2017.1388548>
6. Guo T., Zou L., Ni J., Chu X., Zhu Z. Radiotherapy for unresectable locally advanced non-small cell lung cancer: a narrative review of the current landscape and future prospects in the era of immunotherapy. *Transl. Lung Cancer Res.* 2020; 9(5): 2097–112. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-511>
7. Vaiserman A., Cuttler J.M., Socol Y. Low-dose ionizing radiation as a hormetin: experimental observations and therapeutic perspective for age-related disorders. *Biogerontology.* 2021; 22(2): 145–64. <https://doi.org/10.1007/s10522-020-09908-5>
8. Ильин Л.А., Коренков И.П., Наркевич Б.Я. *Радиационная гигиена*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
9. Musser J.H., Edsall D.L. A study of metabolism in leukemia, under the influence of the x-ray. *Tr. A. Am. Physicians.* 1905; 20: 294–323.
10. Calabrese E.J., Dhawan G. How radiotherapy was historically used to treat pneumonia: could it be useful today? *Yale J. Biol. Med.* 2013; 86(4): 555–70.
11. Kirkby C., Mackenzie M. Low dose lung radiation therapy for pneumonia: an examination of historical dose distributions. *Phys. Med. Biol.* 2020; 65(15): 155019. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab9e55>
12. Bevelacqua J.J., Mortazavi S.M.J. Alzheimer's disease: possible mechanisms behind neurohormesis induced by exposure to low doses of ionizing radiation. *J. Biomed. Phys. Eng.* 2018; 8(2): 153–6.
13. Wen C., Su S., Tang Y., Li R., Xu H., Chen H., et al. IL-2 and IL-2R gene polymorphisms and immune function in people residing in areas with high background radiation, Yangjiang, China. *Int. J. Radiat. Biol.* 2020; 96(11): 1466–72. <https://doi.org/10.1080/09553002.2020.1820607>
14. Algara M., Arenas M., Marin J., Vallverdu I., Fernandez-Letón P., Villar J., et al. Low dose anti-inflammatory radiotherapy for the treatment of pneumonia by covid-19: A proposal for a multi-centric prospective trial. *Clin. Transl. Radiat. Oncol.* 2020; 24: 29–33. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2020.06.005>
15. Pandey B.N. Low-dose radiation therapy for coronavirus disease-2019 pneumonia: Is it time to look beyond apprehensions? *Ann. Thorac. Med.* 2020; 15(4): 199–207. https://doi.org/10.4103/atm.ATM_433_20
16. Trinitat G.H., Romero-Expósito M., Sánchez-Nieto B. Low dose radiation therapy for COVID-19: Effective dose and estimation of cancer risk. *Radiother. Oncol.* 2020; 153: 289–95. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.09.051>
17. Hess C.B., Buchwald Z.S., Stokes W., Nasti T.H., Switchenko J.M., Weinberg B.D., et al. Low-dose whole-lung radiation for COVID-19 pneumonia: Planned day 7 interim analysis of a registered clinical trial. *Cancer.* 2020; 126(23): 5109–13. <https://doi.org/10.1002/cncr.33130>
18. Mezhir J.J., Advani S.J., Smith K.D., Darga T.E., Poon A.P., Schmidt H., et al. Ionizing radiation activates late herpes simplex virus 1 promoters via the p38 pathway in tumors treated with oncolytic viruses. *Cancer Res.* 2005; 65(20): 9479–84. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-1927>
19. Dhawan G., Kapoor R., Dhawan R., Singh R., Monga B., Giordano J., et al. Low dose radiation therapy as a potential life saving treatment for COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Radiother. Oncol.* 2020; 147: 212–6. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.05.002>
20. Gao H., Zhuo D., Xinkou G., Juancong D., Yuyu Z., Wei W., et al. Effects of various radiation doses on induced T-helper cell differentiation and related cytokine secretion. *J. Radiat. Res.* 2018; 59(4): 395–403. <https://doi.org/10.1093/jrr/rry011>
21. Shin E., Lee S., Kang H., Kim J., Kim K., Youn H., et al. Organ-specific effects of low dose radiation exposure: a comprehensive review. *Front. Genet.* 2020; 11: 566244. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.566244>
22. Shimura N., Kojima S. The lowest radiation dose having molecular changes in the living body. *Dose Response.* 2018; 16(2): 1559325818777326. <https://doi.org/10.1177/1559325818777326>
23. Yang G., Yu D., Li W., Zhao Y., Wen X., Liang X., et al. Distinct biological effects of low-dose radiation on normal and cancerous human lung cells are mediated by ATM signaling. *Oncotarget.* 2016; 7(44): 71856–72. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12379>
24. Шульгина Л.В., Михайлов В.Ф., Засухина Г.Д. Длинные некодирующие РНК в радиоответе. *Радиационная биология. Радиэкология.* 2020; 60(3): 239–48. <https://doi.org/10.31857/S0869803120030133>
25. Михайлов В.Ф., Шульгина Л.В., Раева Н.Ф., Васильева И.М., Салеева Д.В., Незнанова М.В., и др. Влияние малых доз ионизирующей радиации на экспрессию генов и некодирующих РНК в нормальных и злокачественных клетках человека. *Цитология.* 2019; 61(6): 427–38. <https://doi.org/10.1134/S0041377119060051>
26. Chen Y., Cui J., Gong Y., Wei S., Wei Y., Yi L. MicroRNA: a novel implication for damage and protection against ionizing radiation. *Environ. Sci. Poll. Res. Int.* 2021; 28(13): 15584–96. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-12509-5>
27. Aryankalayil M.J., Chopra S., Levin J., Eke I., Makinde A., Das S., et al. Radiation-induced long noncoding RNAs in a mouse model after whole-body irradiation. *Radiat. Res.* 2018; 189(3): 251–63. <https://doi.org/10.1667/RR14891.1>
28. Jangiam W., Udomtanakunchai C., Reungpatthanaphong P., Tungjai M., Honikel L., Gordon C., et al. Late effects of low-dose radiation on the bone marrow, lung, and testis collected from the same exposed BALB/cJ mice. *Dose Response.* 2018; 16(4): 1559325818815031. <https://doi.org/10.1177/1559325818815031>

REFERENCES

1. Barsoumian H.B., Ramapriyan R., Younes A.I., Caetano M.S., Me-non H., Comeaux N.I. et al. Low-dose radiation treatment enhances systemic antitumor immune responses by overcoming the inhibitory stroma. *J Immunother Cancer.* 2020; 8(2): e000537. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000537>
2. Mikhailov V.F., Zasukhina G.D. A new approach the stimulation the body's defense systems with low radiation doses [Novyy podkhod k stimulyatsii zashchitnykh sistem organizma malymi dozami radiatsii]. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 2020; 140(3): 244–52. <https://doi.org/10.31857/S0042132420030060> (in Russian)
3. Koosha F., Pourbagheri-Sigaroodi A., Bakhshandeh M., Bashash D. Low-dose radiotherapy (LD-RT) for COVID-19-induced pneumopathy: a worth considering approach. *Int. J. Radiat. Biol.* 2021; 97(3): 302–12. <https://doi.org/10.1080/09553002.2021.1864049>
4. Koukourakis M.I. Low-dose radiotherapy for late-stage COVID-19 pneumonia? *Dose Response.* 2020; 18(3): 1559325820951357. <https://doi.org/10.1177/1559325820951357>
5. Schofield P.N., Kondratowicz M. Evolving paradigms for the biological response to low dose ionizing radiation; the role of epigenetics. *Int. J. Radiat. Biol.* 2018; 94(8): 769–81. <https://doi.org/10.1080/09553002.2017.1388548>
6. Guo T., Zou L., Ni J., Chu X., Zhu Z. Radiotherapy for unresectable locally advanced non-small cell lung cancer: a narrative review of the current landscape and future prospects in the era of immunotherapy. *Transl. Lung Cancer Res.* 2020; 9(5): 2097–112. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-511>
7. Vaiserman A., Cuttler J.M., Socol Y. Low-dose ionizing radiation as a hormetin: experimental observations and therapeutic perspective for age-related disorders. *Biogerontology.* 2021; 22(2): 145–64. <https://doi.org/10.1007/s10522-020-09908-5>
8. Il'in L.A., Korenkov I.P., Narkevich B.Ya. *Radiation Hygiene [Radiatsionnaya gigiena]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (in Russian)
9. Musser J.H., Edsall D.L. A study of metabolism in leukemia, under the influence of the x-ray. *Tr. A. Am. Physicians.* 1905; 20: 294–323.
10. Calabrese E.J., Dhawan G. How radiotherapy was historically used to treat pneumonia: could it be useful today? *Yale J. Biol. Med.* 2013; 86(4): 555–70.
11. Kirkby C., Mackenzie M. Low dose lung radiation therapy for pneumonia: an examination of historical dose distributions. *Phys. Med. Biol.* 2020; 65(15): 155019. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab9e55>
12. Bevelacqua J.J., Mortazavi S.M.J. Alzheimer's disease: possible mechanisms behind neurohormesis induced by exposure to low doses of ionizing radiation. *J. Biomed. Phys. Eng.* 2018; 8(2): 153–6.
13. Wen C., Su S., Tang Y., Li R., Xu H., Chen H., et al. IL-2 and IL-2R gene polymorphisms and immune function in people residing in areas with high background radiation, Yangjiang, China. *Int. J. Radiat. Biol.* 2020; 96(11): 1466–72. <https://doi.org/10.1080/09553002.2020.1820607>

14. Algara M., Arenas M., Marin J., Vallverdu I., Fernandez-Letón P., Villar J., et al. Low dose anti-inflammatory radiotherapy for the treatment of pneumonia by covid-19: A proposal for a multi-centric prospective trial. *Clin. Transl. Radiat. Oncol.* 2020; 24: 29–33. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2020.06.005>
15. Pandey B.N. Low-dose radiation therapy for coronavirus disease-2019 pneumonia: Is it time to look beyond apprehensions? *Ann. Thorac. Med.* 2020; 15(4): 199–207. https://doi.org/10.4103/atm.ATM_433_20
16. Trinitat G.H., Romero-Expósito M., Sánchez-Nieto B. Low dose radiation therapy for COVID-19: Effective dose and estimation of cancer risk. *Radiother. Oncol.* 2020; 153: 289–95. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.09.051>
17. Hess C.B., Buchwald Z.S., Stokes W., Nasti T.H., Switchenko J.M., Weinberg B.D., et al. Low-dose whole-lung radiation for COVID-19 pneumonia: Planned day 7 interim analysis of a registered clinical trial. *Cancer.* 2020; 126(23): 5109–13. <https://doi.org/10.1002/cncr.33130>
18. Mezhir J.J., Advani S.J., Smith K.D., Darga T.E., Poon A.P., Schmidt H., et al. Ionizing radiation activates late herpes simplex virus 1 promoters via the p38 pathway in tumors treated with oncolytic viruses. *Cancer Res.* 2005; 65(20): 9479–84. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-1927>
19. Dhawan G., Kapoor R., Dhawan R., Singh R., Monga B., Giordano J., et al. Low dose radiation therapy as a potential life saving treatment for COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Radiother. Oncol.* 2020; 147: 212–6. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.05.002>
20. Gao H., Zhuo D., Xinkou G., Juancong D., Yuyu Z., Wei W., et al. Effects of various radiation doses on induced T-helper cell differentiation and related cytokine secretion. *J. Radiat. Res.* 2018; 59(4): 395–403. <https://doi.org/10.1093/jrr/rry011>
21. Shin E., Lee S., Kang H., Kim J., Kim K., Youn H., et al. Organ-specific effects of low dose radiation exposure: a comprehensive review. *Front. Genet.* 2020; 11: 566244. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.566244>
22. Shimura N., Kojima S. The lowest radiation dose having molecular changes in the living body. *Dose Response.* 2018; 16(2): 1559325818777326. <https://doi.org/10.1177/1559325818777326>
23. Yang G., Yu D., Li W., Zhao Y., Wen X., Liang X., et al. Distinct biological effects of low-dose radiation on normal and cancerous human lung cells are mediated by ATM signaling. *Oncotarget.* 2016; 7(44): 71856–72. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12379>
24. Shulenina L.V., Mikhailov V.F., Zasukhina G.D. The long non-coding RNA in radiation response [Dlinnye nekodiruyushchie RNK v radiootvete]. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya.* 2020; 60(3): 239–48. <https://doi.org/10.31857/S0869803120030133> (in Russian)
25. Mikhailov V.F., Shulenina L.V., Raeva N.F., Vasil'eva I.M., Saleeva D.V., Neznanova M.V., et al. The effect of low doses of ionizing radiation on the expression of genes and non-coding RNA in normal and malignant human cells [Vliyaniye malykh doz ioniziruyushchey radiatsii na ekspressiyu genov i nekodiruyushchikh RNK v normal'nykh i zlokachestvennykh kletkakh cheloveka]. *Tsitologiya.* 2019; 61(6): 427–38. <https://doi.org/10.1134/S0041377119060051> (in Russian)
26. Chen Y., Cui J., Gong Y., Wei S., Wei Y., Yi L. MicroRNA: a novel implication for damage and protection against ionizing radiation. *Environ. Sci. Poll. Res. Int.* 2021; 28(13): 15584–96. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-12509-5>
27. Aryankalayil M.J., Chopra S., Levin J., Eke I., Makinde A., Das S., et al. Radiation-induced long non-coding RNAs in a mouse model after whole-body irradiation. *Radiat. Res.* 2018; 189(3): 251–63. <https://doi.org/10.1667/RR14891.1>
28. Jangiam W., Udomtanakunchai C., Reungpatthanaphong P., Tungjai M., Honikel L., Gordon C., et al. Late effects of low-dose radiation on the bone marrow, lung, and testis collected from the same exposed BALB/cJ mice. *Dose Response.* 2018; 16(4): 1559325818815031. <https://doi.org/10.1177/1559325818815031>