

МАТЕРИАЛЫ МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ “ПРОБЛЕМЫ
ХИМИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ И РЕПАРАЦИИ ПРИ РАДИАЦИОННЫХ
ВОЗДЕЙСТВИЯХ” (Дубна, 30–31 мая 2018 г.)

УДК [57+61]:615:612.017.1:616-03:539.1.047

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦИТОКИНОВ И ИНДУКТОРОВ
СИНТЕЗА ЦИТОКИНОВ В КАЧЕСТВЕ РАДИОЗАЩИТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

© 2019 г. А. С. Симбирцев*, С. А. Кетлинский

Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов ФМБА России,
Санкт-Петербург, Россия

* E-mail: simbirtsev@hpb-spb.com

Поступила в редакцию 20.07.2018 г.

Цитокины представляют собой семейство регуляторных молекул, которым в последние годы уделяется особое внимание как наиболее эффективным радиозащитным средствам. Препараты рекомбинантных цитокинов, стимулирующих кроветворение (колоние-стимулирующие факторы и интерлейкин-1 бета), показали себя мощными средствами защиты от радиации. В клинических исследованиях у онкологических больных, перенесших высокодозную радиационную и химиотерапию, применение этой группы препаратов сокращало сроки и глубину лейкопении, приводило к более быстрому восстановлению кроветворения. Некоторые бактериальные производные, в частности, препарат на основе флагеллина, также обладают радиопротекторными свойствами. Механизм их действия связан с индукцией синтеза эндогенных цитокинов и активацией системы врожденного иммунитета. Перспективным представляется использование для радиозащиты комбинированных препаратов на основе цитокинов или их индукторов и препаратов, блокирующих кислородные радикалы.

Ключевые слова: облучение, радиозащита, цитокины, интерлейкин-1, флагеллин, супероксиддисмутазы

DOI: 10.1134/S0869803119020164

В наши дни использование ядерной энергии достигло беспрецедентных размахов, однако во всем мире не прекращаются случаи возникновения аварийных ситуаций, приводящих к угрозе облучения людей. Происходит активное освоение космоса, возникают новые задачи по эффективной защите космонавтов от длительного низкодозового облучения при дальних космических полетах. Кроме того, сохраняется опасность применения ядерного оружия с непредсказуемыми последствиями по масштабам возможного воздействия на человека ионизирующего излучения. Все это делает чрезвычайно актуальной проблему поиска и разработки новых эффективных радиозащитных средств.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦИТОКИНОВ
В КАЧЕСТВЕ РАДИОЗАЩИТНЫХ СРЕДСТВ

Цитокины представляют собой отдельный класс эндогенных полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, синтезируемых клетками организма для регуляции ряда нормальных физиологических функций и для обеспечения восстановления гомеостаза, нарушенного в результате воздействия физических, химических

и биологических факторов, включая ионизирующее облучение. Цитокины за счет плеiotропного типа биологического действия выполняют роль организации взаимодействия между клетками различного происхождения и с разными функциональными свойствами на местном и системном уровне [1]. Достижения современной биотехнологии позволяют получать различные генно-инженерные препараты цитокинов, обладающие радиозащитными и антиоксидантными свойствами. Среди них в последние годы особое внимание уделяется препаратам рекомбинантных цитокинов, стимулирующих кроветворение, например, колоние-стимулирующих факторов (КСФ) и интерлейкина-1.

В их ряду одними из главных активаторов костномозгового кроветворения служат КСФ для гранулоцитарного ростка кроветворения (Г-КСФ), а также КСФ для гранулоцитов и макрофагов (ГМ-КСФ). Сравнение препаратов Г-КСФ и ГМ-КСФ свидетельствует о большей клинической эффективности Г-КСФ. В первую очередь это связано с более быстрым увеличением числа гранулоцитов при стимуляции кроветворения, более эффективной мобилизацией стволовых клеток и использованием для лечения более широ-

кого круга заболеваний, включая наследственные нейтропении. Во-вторых, Г-КСФ имеет гораздо меньше побочных эффектов. Г-КСФ является главным ростовым фактором для нейтрофильных гранулоцитов, обеспечивая нормальное функционирование системы кроветворения и поддерживая необходимый уровень этого типа клеток.

В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что введение препарата Г-КСФ Лейкостим в ранние сроки после острого облучения мышей в смертельных дозах приводит к снижению тяжести цитопенического синдрома и вызывает ускорение восстановления костномозгового кроветворения [2]. Клиническое применение Г-КСФ у онкологических больных эффективно восстанавливает содержание гранулоцитов в периферической крови, сниженное в результате высокодозной химио- и радиотерапии рака, и препятствует развитию инфекционных осложнений. В настоящее время в клинической практике используются два основных варианта рекомбинантного Г-КСФ человека: негликозилированный Г-КСФ, получаемый в *E. coli* (наиболее известные торговые названия медицинских препаратов — Нейпоген, Филграстим), и гликозилированный Г-КСФ, получаемый из трансформированных клеток СНО (Chinese hamster ovary cells), под торговой маркой Граноцит. В клинической практике также применяется Г-КСФ с пролонгированным действием на основе полиэтиленгликоля, что позволяет уменьшить число введений препарата и улучшить фармакокинетику с достижением более плавной кривой изменения концентрации Г-КСФ в циркуляции [3]. Г-КСФ и ГМ-КСФ использовались для коррекции лейкопении у пациентов, пострадавших при радиационных авариях, при этом было продемонстрировано их лейкоцимулирующее действие [4]. В США препараты Г-КСФ и ГМ-КСФ включены в список средств лечения пострадавших при радиационных авариях [5, 6]. Среди цитокинов в качестве радиопротекторов исследовались также ИЛ-3, ИЛ-7, ИЛ-11, тромбopoэтин, интерфероны и некоторые другие, однако по разным причинам на их основе не создано радиозащитных препаратов.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что наиболее эффективным радиозащитным средством среди цитокинов является интерлейкин-1 β (ИЛ-1). В опытах, проведенных в Институте биофизики МЗ РФ, Военно-медицинской академии и Гос. НИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА России на краткосрочных культурах костного мозга, линейных мышах и беспородных собаках, показано, что однократное применение ИЛ-1 в пределах от нескольких минут до 2 ч после радиационного воздействия оказывает положительное влияние на течение и исход острого лучевого поражения. В основе радиозащитного действия ИЛ-1 лежит

активация миелопоэза и других ростков кроветворения, начиная с уровня стволовых кроветворных клеток, и тканевых процессов репарации. В опытах на собаках, облученных в дозе, превышающей минимальную абсолютно смертельную (ЛД_{95/45}), экстренное применение ИЛ-1 с последующей поддерживающей терапией антибиотиками в разгар острой лучевой болезни позволяло спасти часть животных от гибели при отсутствии положительного эффекта от применения одних антибиотиков [7–10].

Генно-инженерный препарат рекомбинантного ИЛ-1 человека под названием Беталейкин зарегистрирован в РФ в качестве гемостимулирующего, иммуностимулирующего и радиозащитного средства. Беталейкин стимулирует костномозговое кроветворение, усиливает функции клеток врожденного и приобретенного иммунитета и регенерацию поврежденных тканей за счет активации пролиферации и функциональной активности эпителиальных клеток и фибробластов. В клинических исследованиях у онкологических больных, перенесших высокодозную радио- и химиотерапию, применение препарата Беталейкин сокращало сроки и глубину лейкопении, приводило к более быстрому восстановлению кроветворения [11]. Смысл применения ИЛ-1 β у больных раком заключается в его способности быстро восстановить кроветворение, подавленное вследствие применения цитостатиков или лучевой терапии. Это может позволить проводить курсы химиотерапии в нужном режиме и дозировках, обеспечивающих достижение желаемого противоопухолевого эффекта.

Основным свойством Беталейкина, не присутствующим гемопоэтическим колониестимулирующим факторам — препаратам Г-КСФ и ГМ-КСФ, является его способность оказывать стимулирующий эффект в отношении лейкопоэза, что позволяет расширить возможности проведения химиотерапии и соответственно повысить ее эффективность при умеренном лейкопеническом фоне. Принципиальные различия между ИЛ-1 и препаратами КСФ заключаются в механизмах их действия и связаны, прежде всего, с некоторыми различиями в клетках-мишенях для их действия. Препараты КСФ стимулируют пролиферацию поздних предшественников кроветворных клеток гранулоцитарного ростка кроветворения или более ранних предшественников гранулоцитов и макрофагов, вызывая за счет этого увеличение числа лейкоцитов периферической крови. Гемостимулирующий эффект ИЛ-1 обусловлен индукцией выработки нескольких эндогенных КСФ и синергичным с ними усилением пролиферации и дифференцировки клеток различных ростков кроветворения. ИЛ-1 действует на кроветворные клетки на разных этапах их созревания, включая стадию полипотентных стволовых клеток. Поэто-

му применение приводит к возрастанию не только количества гранулоцитов, но также тромбоцитов и лимфоцитов, что позволяет ему более эффективно восстанавливать нормальное кроветворение. Кроме того, действие ИЛ-1 заключается не только в увеличении количества лейкоцитов, но и приводит к усилению их функциональной активности по показателям активации хемотаксиса, продукции кислородных радикалов и фагоцитоза нейтрофильных гранулоцитов, что является составной частью иммуностимулирующего действия. Клинические испытания у больных раком показали, что важной особенностью применения Беталейкина является возможность его использования одновременно с курсом химиотерапии. Препараты КСФ не могут быть использованы до окончания химиотерапии и их применение ограничено только восстановлением подавленного лейкопоза. Таким образом, препарат Беталейкин может быть использован и как средство лечения, и как средство профилактики токсической лейкопении, вызванной применением различных схем комбинированной химио- и радиотерапии. Принципиальные отличия препаратов на основе ИЛ-1 и препаратов КСФ были показаны еще в ранних радиобиологических экспериментах на смертельно облученных мышах и собаках. Оказалось, что ИЛ-1 обладает выраженной способностью экстренного противолучевого действия при однократном введении, тогда как эффективность Г-КСФ и ГМ-КСФ существенно ниже [12].

Согласно утвержденной МЗ РФ инструкции по применению препарата, Беталейкин разрешен к применению в условиях аварийного острого облучения в качестве средства экстренной патогенетической терапии и рекомендуется для подкожного введения пострадавшим от острых тотальных и субтотальных аварийных облучений в дозах выше 0.5–1 Гр в течение 2 ч после лучевого воздействия. В перспективе возможно его использование в качестве препарата индивидуального применения в форме шприца-тюбика как средства экстренной терапии при острых аварийных облучениях человека. Получены первые данные о способности ИЛ-1 снижать проявления отдаленных последствий пролонгированного воздействия низкоинтенсивного γ -излучения [13]. При проведении клинических испытаний выяснилось, что Беталейкин защищал кроветворную систему и от гемосупрессивного воздействия химиопрепаратов. Поэтому он может быть использован не только как радиозащитное средство, но и в качестве средства борьбы с последствиями поражения токсическими веществами. В экспериментальных исследованиях также показано местное ранозаживляющее действие ИЛ-1 при лучевых ожогах кожи [14], что весьма важно при радиационных авариях и при проведении лучевой терапии опухолей.

По мнению Л.М. Рождественского, очень важно не смешивать применение Беталейкина в качестве средства экстренной терапии после аварийного облучения с его возможным использованием в качестве гемостимулятора и иммуномодулятора при химио- и радиотерапии злокачественных опухолей. В онкологии Беталейкин используют путем курсового (5 инъекций) внутривенного введения, и в этих условиях применения врачам приходится порой купировать чрезмерную пирогенную реакцию с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов. Однако при однократном подкожном введении, которое рекомендовано в случае применения Беталейкина при радиационной аварии, реакции организма намного умереннее, что относится и к пирогенной реакции. Последняя вообще должна рассматриваться как важный компонент неспецифической реакции по мобилизации защитных сил организма (так называемого острого фазового ответа), инициируемой Беталейкином. Поэтому полностью предотвращать эту реакцию при введении Беталейкина после аварийного облучения не рекомендуется. Но во избежание чрезмерной пирогенной реакции не следует и распространять условия применения Беталейкина в клинике (в частности, внутривенное введение) на его применение в качестве средства экстренной терапии [15, 16].

В качестве средства экстренной терапии при острых аварийных облучениях человека препарат на основе рекомбинантного интерлейкина-1 β — Беталейкин является препаратом выбора. В настоящее время это единственный радиозащитный препарат, действие которого реально изучено у человека, как при химио- и радиотерапии у онкологических больных, так и в качестве иммуностимулятора. Беталейкин может быть использован в армии в качестве табельного индивидуального средства экстренной защиты от лучевого поражения, а также на объектах, связанных с использованием ядерной энергии. Использование Беталейкина при чрезвычайных ситуациях может привести к существенному увеличению числа людей, спасенных от гибели после воздействия ионизирующего излучения.

РАДИОЗАЩИТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ — ИНДУКТОРЫ СИНТЕЗА ЭНДОГЕННЫХ ЦИТОКИНОВ

В течение длительного времени в России и в мире разрабатывались различные радиозащитные препараты на основе компонентов бактерий, других микроорганизмов, водорослей, ДНК и т.п. [17]. Лишь в последние годы выяснилось, что механизм действия большинства подобных препаратов связан, главным образом, со стимуляцией клеток, относящихся к системе врожденного им-

мунитета через паттерн-распознающие рецепторы (ППР), в основном мембранные Толл-подобные рецепторы (TLR). Такая активация врожденного иммунитета бактериальными производными приводит к интенсивному синтезу эндогенных цитокинов. Именно индукция продукции цитокинов служит важнейшим механизмом радиозащитного действия данной группы препаратов, так как позволяет им индуцировать синтез сразу нескольких эндогенных ростовых факторов, нужных для постлучевой регенерации тканей и восстановления нормальной жизнедеятельности организма в целом.

ППР представляют собой группу различных по строению и происхождению молекул, обладающих способностью взаимодействовать с патогенами и их производными с целью их прямой нейтрализации либо для запуска каскада провоспалительных реакций. TLR являются молекулами, распознающими структуры патогенов и способными обеспечить активацию клеток после взаимодействия практически с любыми типами микроорганизмов, а также стать связующим звеном между распознаванием патогена и развитием воспаления. TLR конститутивно экспрессируются, главным образом, на клетках миеломоноцитарного ряда и различных популяциях лимфоцитов.

Общим свойством всех TLR является проведение активационного сигнала, указывающего на присутствие патогена и ведущего к активации защитных реакций. Уникальность структурно-функциональной организации TLR заключается в том, что, несмотря на гомологию внеклеточных доменов, особенности их строения позволяют распознать все типы патогенов. Второе не менее важное обстоятельство связано с наличием гомологичных внутриклеточных доменов у всех TLR и одинаковых адапторных молекул, обеспечивающих запуск сходных путей передачи активационного сигнала. Это означает, что разные патогены могут вызвать развитие универсального пути активации реакций врожденного иммунитета. При развитии воспалительного ответа TLR2 распознают пептидогликаны грам-положительных и липопотеины грам-отрицательных бактерий, TLR4 – ЛПС грам-отрицательных бактерий, TLR5 – флагеллин, TLR9 – бактериальную ДНК.

В цитоплазме клеток с TLR ассоциированы два типа адаптерных молекул: MyD88 (myeloid differentiation primary response protein 88) и TRIF (TIR-domain-containing adaptor protein inducing IFN β) [18]. Фосфорилирование MyD88 приводит к последовательной активации нескольких цитоплазматических киназ, транслокации в ядро транскрипционного фактора NF- κ B и индукции экспрессии генов провоспалительных цитокинов и других факторов, обеспечивающих развитие воспалительной реакции. Описанный механизм инициации воспаления развивается не только

при ответе на патогены, но и в ответ на воздействие целого ряда эндогенных молекул, называемых молекулами опасности, которые продуцируются клетками в ответ на повреждение, а также при формировании стерильного воспаления под воздействием физических и химических факторов без участия инфекционных агентов. При этом синтез цитокинов и формирование воспалительной реакции – универсальная основа тканевого ответа на внедрение патогенов и воздействие повреждающих факторов, включая ионизирующее излучение.

В ряду первых генов, экспрессирующихся под влиянием NF κ B, стоят гены цитокинов семейства IL-1. Именно их экспрессия, активный синтез и секреция определяют ход дальнейших событий в развитии воспалительной реакции, активации каскада синтеза других цитокинов и медиаторов иммунитета, стимуляции функций антигенпредставляющих клеток и лимфоцитов, нужных для взаимодействия механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, а также для вовлечения других органов и систем в организацию комплекса защитных реакций, включая активацию костномозгового кроветворения. Важнейшей функцией цитокинов является восстановление целостности поврежденных тканей. При воспалении синтезируются цитокины, стимулирующие защитные реакции против патогенов и одновременно индуцирующие процессы регенерации тканей, т.е. в патогенезе самой воспалительной реакции изначально заложены пути активации репаративных процессов [19].

В связи с этим радиозащитные свойства препаратов на основе бактериальных производных, видимо, во многом зависят от способности вызывать синтез эндогенных цитокинов, которые, в свою очередь, обеспечивают активацию костномозгового кроветворения и регенерацию тканей. Подобный механизм действия известен и для одного из последних активно разрабатываемых радиозащитных препаратов – флагеллина.

Флагеллин представляет собой структурный компонент жгутиков сальмонелл. Он взаимодействует с клеточным рецептором врожденного иммунитета TLR5 [20, 21], запуская каскад воспалительных реакций и синтез цитокинов, о чем было сказано выше. Лекарственные препараты на основе агонистов TLR привлекают внимание исследователей, поскольку активация TLR в эксперименте сопровождается мощным иммуностимулирующим действием, что может быть использовано не только для лечения инфекций, но и в борьбе с онкологическими, аллергическими и другими заболеваниями. Важно также, что агонисты TLR5 являются мощными адьювантами при системной и мукозальной вакцинации [22]. В США разработан препарат CBLB502 под торговой маркой “эн-

толимоид”, представляющий собой генно-инженерный несколько видоизмененный вариант флагеллина (FliC) из *Salmonella Dublin*. В опытах на мышах и приматах при воздействии летальных доз ионизирующего излучения энтолимоид оказался эффективным радиозащитным препаратом при использовании как до, так и после облучения при достаточно низком уровне токсичности [23, 24].

В Военно-медицинской академии были проведены исследования противолучевой эффективности отечественного варианта рекомбинантного флагеллина FliC *Salmonella Typhimurium*, полученного в Гос. НИИ особо чистых биопрепаратов. Для исследований биологической активности были получены два генно-инженерных препарата на основе флагеллина: полноразмерный флагеллин и делетированный флагеллин, предложенный L. Burdelya et al. [23], где вариабельный и наиболее иммуногенный домен заменен на короткий гибкий мостик. Укороченная форма флагеллина, по данным авторов, обладает пониженной иммуногенностью, но при этом лучше растворима, менее склонна к агрегации и имеет более высокую активность.

Профилактическое применение препарата делетированного флагеллина в дозах 200 мкг/кг и 1 мг/кг за 30 мин до воздействия летальных доз рентгеновского излучения существенно повышало выживаемость облученных мышей и снижало степень и выраженность радиационно-индуцированного падения массы тела животных в период развития острой лучевой болезни. В модели эндогенного колониеобразования показано, что механизм радиозащитного действия флагеллина связан со стимуляцией гемопоэза [25–27].

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ РАДИОЗАЩИТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Теоретические предпосылки совместного использования разных радиозащитных средств для усиления суммарного эффекта активно обсуждаются. В последние годы считается перспективным подход, направленный на комплексное применение противолучевых средств, особенно обладающих разными механизмами действия, в расчете на получение синергетического эффекта. Предполагается, что комбинации препаратов могут способствовать более эффективному воздействию на разные звенья патогенеза лучевых повреждений и их репарации, в том числе и при использовании меньших доз исходных препаратов, что позволит снизить риск возникновения неблагоприятных эффектов [16, 28].

Рекомбинантные флагеллин и ИЛ-1, введенные одновременно в профилактических целях или последовательно (флагеллин до облучения,

ИЛ-1 после облучения) оказывают выраженное протекторное действие на выживаемость мышей, подвергнутых воздействию летальных доз рентгеновского излучения, что может быть использовано при разработке новых эффективных хорошо переносимых человеком комбинированных средств защиты организма от лучевого воздействия [27].

Особый интерес в плане радиозащитных свойств представляют препараты, способные блокировать свободные формы кислорода, активно образующиеся при облучении организма и ответственные за постлучевое повреждение органов и тканей. Среди них в качестве радиопротекторов могут быть использованы различные антиоксиданты [29], в том числе ингибиторы NO-синтазы [30], фермент супероксиддисмутазы (СОД) [31–33].

СОД представляет собой металлофермент, относящийся к классу окислительно-восстановительных ферментов и присутствующий у всех высших эукариот. Этот фермент защищает клетки от интермедиатов одноэлектронного восстановления кислорода, являясь “перехватчиком” супероксидных радикалов ($O_2^{\bullet-}$). Супероксидные радикалы вызывают повреждение биологических структур (иницирование перекисного окисления липидов мембран, повреждение молекул ДНК, окисление сульфгидрильных групп белков, инактивация ферментов и т.д.). СОД является эндогенным акцептором свободных кислородных радикалов, избыточное накопление которых в клетке имеет значение в развитии целого ряда кислородзависимых патологических процессов. Препараты СОД оказывают противовоспалительное действие, обладают протекторным эффектом при ионизирующем излучении, являются антиоксидантами и антицитолитиками за счет торможения развития свободнорадикальных процессов в клетках. Кроме того, СОД предотвращает накопление нейтрофилов, которые секретируют значительные количества лизосомальных ферментов, разрушающих близлежащие ткани [34].

Теоретической предпосылкой сочетания в комбинированном препарате гемостимулирующего препарата ИЛ-1 и антиоксидантного фермента СОД послужил анализ механизмов их действия. В составе композиции ИЛ-1 должен обеспечивать активацию костномозгового кроветворения за счет усиления пролиферации и дифференцировки предшественников гемопоэза и стимуляцию метаболизма соединительной ткани и эпителия для ускорения заживления пораженных тканей. В свою очередь СОД нейтрализует избыточные свободные радикалы кислорода, являющиеся основным фактором, вызывающим повреждение тканей при воздействии облучения. Таким обра-

зом, предлагаемый комплексный радиозащитный препарат может сочетать в себе два основных свойства, нужных при постлучевом восстановлении: активацию кроветворения и блокирование свободных форм кислорода.

По-видимому, подобные комбинированные радиозащитные препараты имеют большие перспективы для существенного улучшения борьбы с последствиями воздействия на организм ионизирующего излучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Симбирцев А.С.* Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. С.-Петербург: Фолиант, 2018. 511 с.
2. *Легеза В.И., Попов А.В., Салухов А.В., Турлаков Ю.С.* Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор лейкостим – средство патогенетической терапии постлучевого костномозгового синдрома // *Вестн. Рос. воен.-мед. академии.* 2010. № 2 (30). С. 135–139.
3. *Lyman G.* Pegfilgrastim: a granulocyte colony-stimulating factor with sustained duration of action // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2005. V. 5. P. 1635–1646.
4. *Baranov A.E., Selidovkin G.D., Butturini A., Gale R.P.* Hematopoietic recovery after 10-Gy acute total body radiation // *Blood.* 1994. V. 3. P. 596–599.
5. *Reeves G.* Overview of use of G-CSF and GM-CSF in the treatment of acute radiation injury // *Health Phys.* 2014. V. 106. № 6. P. 699–703.
6. *Singh V., Newman V., Seed T.* Colony-stimulating factors for the treatment of the hematopoietic component of the acute radiation syndrome (H-ARS): a review // *Cytokine.* 2015. V. 71. P. 22–37.
7. *Аксенова Н.В., Сидоров Д.А., Тимошевский А.А., Гребенюк А.Н.* Радиопротекторная эффективность препаратов интерлейкина-1 // *Морской мед. журн.* 2001. № 4. С. 6.
8. *Рождественский Л.М., Дешевой Ю.Б., Коровкина Э.П.* ИЛ-1 как средство экстренной терапии лучевых поражений человека: результаты экспериментальных исследований, проблемы, перспективы // *Цитокины и воспаление.* 2003. Т. 1. № 2. С. 90.
9. *Рождественский Л.М., Коровкина Э.П., Дешевой Ю.Б.* Применение рекомбинантного человеческого интерлейкина-1бета (беталейкина) для экстренной терапии острой лучевой болезни тяжелой степени у собак // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2008. Т. 48. № 2. С. 185–194.
10. *Гребенюк А.Н., Легеза В.И.* // Противолучевые свойства интерлейкина-1. СПб.: ООО “Изд-во Фолиант”, 2012. 216 с.
11. *Гершанович М.Л., Филатова Л.В., Кетлинский С.А., Симбирцев А.С.* Беталейкин (человеческий рекомбинантный интерлейкин-1 бета) – новый эффективный стимулятор и протектор лейкопоэза в условиях комбинированной химиотерапии злокачественных опухолей // *Вопр. онкологии.* 2000. Т. 46. № 3. С. 354–360.
12. *Neta R., Oppenheim J.* Cytokines in Therapy of Radiation Injury // *Blood.* 1988. V. 72. № 3. P.1093–1095.
13. *Воробьева Н.Ю., Грехова А.К., Трубицина К.Ю. и др.* Интерлейкин-1b способен снижать проявления отдаленных последствий пролонгированного воздействия низкоинтенсивного гамма-излучения // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2015. Т. 160. № 10. С. 474–477.
14. *Легеза В.И., Гребенюк А.Н., Кондаков А.Ю., Заргарова Н.И.* Сравнительная оценка эффективности ранозаживляющих средств при местных и сочетанных радиационных поражениях в эксперименте // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2015. Т. 55. № 6. С. 584–590.
15. *Рождественский Л.М.* Актуальные вопросы поиска и исследования противолучевых средств // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2013. Т. 53. № 5. С. 513–520.
16. *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.
17. *Васин М.В.* Противолучевые лекарственные средства. М., 2010. 180 с.
18. *Akira S., Takeda K.* Toll-like receptor signaling // *Nat. Rev. Immunol.* 2004. V. 4. P. 499–511.
19. *Karin M., Clevers H.* Reparative inflammation takes charge of tissue regeneration // *Nature.* 2016. V. 529. P. 307–315.
20. *Hayashi F., Smith K., Ozinsky A. et al.* The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5 // *Nature.* 2001. V. 410. № 6832. P. 1099–1103.
21. *Smith K., Andersen-Nissen E., Hayashi F. et al.* Toll-like receptor 5 recognizes a conserved site on flagellin required for protofilament formation and bacterial motility // *Nat. Immunol.* 2003. V. 4. P. 1247–1253.
22. *Mizel S., Bates J.* Flagellin as an adjuvant: cellular mechanisms and potential // *J. Immunol.* 2010. V. 185. P. 5677–5683.
23. *Burdelya L., Krivokrysenko V., Tallant T. et al.* An agonist of toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models // *Science.* 2008. V. 320. P. 226–230.
24. *Krivokrysenko V., Toshkov I., Gleiberman A. et al.* The toll-like receptor 5 agonist Enolimod mitigates lethal acute radiation syndrome in non-human primates // *Plos One.* 2015. V. 10. № 9. e0135388. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4569586/pdf/pone.0135388.pdf/>
25. *Гребенюк А.Н., Аксенова Н.В., Петров А.В. и др.* Получение различных вариантов рекомбинантного флагеллина и оценка их радиозащитной эффективности // *Вестн. Рос. воен.-мед. академии.* 2013. № 3 (43). С. 75–80.
26. *Софронов Г.А., Мурзина Е.В., Болахан В.Н. и др.* Перспективные направления использования препаратов на основе рекомбинантного флагеллина // *Мед. академ. журн.* 2017. Т. 17. № 2. С. 7–20.
27. *Мурзина Е.В., Софронов Г.А., Аксенова Н.В. и др.* Экспериментальная оценка противолучевой эф-

- фективности рекомбинантного флагеллина // Вестн. Рос. воен.-мед. академии. 2017. № 3 (59). С. 122–128.
28. Состояние и перспективы развития средств профилактики и лечения радиационных поражений / Под ред. В.Д. Гладких. М.: Комментарий, 2017. 304 с.
 29. *Тарумов Р.А., Башарин В.А., Гребенюк А.Н.* Противолучевые свойства современных антиоксидантов // Medline.Ru. Рос. биомед. журн. 2012. Т. 13. № 3. С. 682–700. (<http://www.medline.ru>).
 30. *Макарчук В.М., Филимонова М.В., Измestьева О.С.* и др. Радиозащитные свойства ингибитора NO-синтазы T1023: I. Показатели противолучевой активности и взаимодействие с другими радиопротекторами // Радиационная биология. Радиоэкология. 2016. Т. 56. № 6. С. 290–297.
 31. *Гребенюк А.Н., Сидоров Д.А., Аксенова Н.В.* и др. Сравнительное изучение противолучевой эффективности рекомбинантных препаратов интерлейкина-1 β и супероксиддисмутазы // Военная и экстремальная медицина в чрезвычайных ситуациях: Мат. Юбилейной науч.-практ. конф. СПб.: СПбГПМА, 2000. С. 22–24.
 32. *Амбеси-Импиомбато Ф.С., Иванов А.А., Манчини А.* и др. Влияние рекомбинантной марганец-супероксиддисмутазы (rMnSOD) на гематологический статус мышей, облученных протонами // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2014. Т. 59. № 6. С. 5–11.
 33. *Чурилова И.В., Терехов О.В., Пасов В.В.* и др. Радиопротекторные свойства препарата Рексод // Проблемы химической защиты и репарации при радиационных воздействиях: Тез. докл. междунар. конф. (Дубна, 30–31 мая 2018 г.). Дубна: ОИЯИ, 2018. С. 170–172.
 34. *McCord J.* Free radicals and inflammation protection of synovial fluid by superoxide dismutase // Science. 1974. V. 185. P. 529–531.

Perspectives for Cytokines and Cytokine Synthesis Inducers as Radioprotectors

A. S. Simbirtsev[#] and S. A. Ketlinsky

State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Federal Medico-Biological Agency, St. Petersburg, Russia

[#] *E-mail: simbirtsev@hpb-spb.com*

Several radioprotective and antitoxic preparations have been developed using modern biotechnology methods. Among them are recombinant cytokines (colony-stimulating factors and interleukin-1) and bacterial-derived immunomodulators stimulating innate immunity and endogenous cytokine synthesis (flagellin). Clinical trials show that recombinant human interleukin-1 beta decreases leucopenia duration in the patients receiving high-dose anticancer radio- and chemotherapy, thus leading to hematopoietic reconstitution. Complex medicines based on the combination of hematopoietic cytokines (IL-1) and free oxygen blockers, for instance superoxide dismutase, could be used in order to increase reconstitution effectiveness after radiation exposure.

Keywords: irradiation, radioprotection, cytokines, interleukin-1, flagellin, superoxide dismutase