

УДК 57.02:57.04:57.05:577:615.2

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ ОРГАНИЗМА К ПОРАЖАЮЩЕМУ ДЕЙСТВИЮ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ РАДИОМИТИГАТОРОВ

© 2019 г. М. В. Васин¹, *, И. Б. Ушаков^{2,3}

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,
Москва, Россия

²Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна,
Москва, Россия

³Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова,
Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: mikhail-v-vasin@yandex.ru

Поступила в редакцию 14.01.2019 г.

После доработки 14.01.2019 г.

Принята к публикации 14.01.2019 г.

Рассмотрены потенциальные механизмы радиомитигирующего эффекта противолучевых средств при взаимодействии с патофизиологическими процессами, сопровождающими радиационное поражение тканей на самых ранних этапах его развития. Противолучевые соединения, обладающие радиомитигирующими свойствами, осуществляют свое действие на системном уровне на фоне развития первичного радиационного стресса и воспалительного процесса при реализации лучевого поражения в период первичной реакции на облучение. Воспаление как защитная реакция организма на патогены представляет собой самоорганизующуюся систему, позволяющую определять, поддерживать и ограничивать степень интенсивности проявления реакции. По этой причине проявление противолучевых свойств радиомитигаторов, включая иммуногены, провоспалительные цитокины, стероидные гормоны, биогенные амины и пуриновые нуклеозиды и их синтетические и природные аналоги, стимулирующих врожденный иммунитет, зависит от исходного состояния организма и степени тяжести лучевого поражения. Обратная отрицательная связь при воздействии провоспалительных цитокинов в виде индукции синтеза противовоспалительных цитокинов и ростовых гемопозитических факторов, прежде всего гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, способствует активации миелопоэза и антиапоптотического их действия. Взаимодействие данных процессов, развивающихся под действием иммуногенов и радиационного стресса, подвержено влиянию особенностей фармакодинамики и реализации противолучевых свойств лекарственных препаратов. Реализация действия радиомитигаторов зависит от состояния антиоксидантной системы организма, поскольку при воспалении возможно ее истощение. В этом случае формируется пострadiационная токсемия с развитием поражения жизненно важных паренхиматозных органов. Это имеет место при применении провоспалительных цитокинов при комбинированных радиационных поражениях. Все перечисленные выше группы радиомитигаторов обладают близкой противолучевой активностью, равной в опытах на мелких лабораторных животных по фактору уменьшения дозы 1.2–1.3. Отсутствие выраженных побочных эффектов и хорошая переносимость человеком радиомитигаторов, а также продолжительность времени возможного их эффективного применения после облучения является основными показателями для оценки их перспективности при радиационных катастрофах.

Ключевые слова: радиомитигаторы, провоспалительные и противовоспалительные цитокины, иммуногены, интерлейкин-1бета, стероидные гормоны, биогенные амины, пуриновые нуклеозиды

DOI: 10.1134/S0042132419030098

ВВЕДЕНИЕ

Исходя из механизма действия, тактики и показаний для применения противолучевых средств, их можно разделить на три основные группы: радиопротекторы, радиомитигаторы и радиомодуляторы (Васин, 2013).

По общепринятой международной классификации противолучевых средств радиомитигаторы

ослабляют проявление лучевого поражения при их применении после облучения до клинических проявлений лучевой патологии в отличие от радиопротекторов, применяемых до облучения, и лекарственных средств, назначаемых в течение проявления заболевания (Stone et al., 2004).

По механизму действия радиомитигаторы – противолучевые препараты, которые реализуют

свой эффект на системном уровне путем ускорения пострадиационного восстановления радиочувствительных тканей через активацию ряда провоспалительных сигнальных путей и через усиление секреции гемопоэтических ростовых факторов и которые применяют, в том числе, в ранние сроки после облучения до развития клинических проявлений острого лучевого поражения как лекарственные средства неотложной и ранней терапии радиационных поражений.

Их эффективность ограничена при воздействии сверхсмертельных доз облучения, но они обладают более продолжительным действием до 1–2 сут, действуют также в течение первых суток после облучения и представляют собой средства ранней терапии острых лучевых поражений. Эти преимущества весьма существенны для оказания помощи при массовых поражениях населения при радиационных катастрофах, связанных с радиоактивным загрязнением больших территорий и представляющих опасность для здоровья и жизни людей по крайней мере в течение первых суток радиоактивного распада.

В отличие от радиомитигаторов радиопротекторы представляют собой лекарственные препараты, осуществляющие противолучевое действие на физико-химическом и биохимическом уровнях, препятствуя реализации “кислородного эффекта” как радиобиологического феномена в процессе поглощения энергии ионизирующего излучения, прежде всего, при радиолизе ДНК. Они обладают потенциально максимально возможной эффективностью: ФУД (фактор уменьшения дозы) равен 2–3, но относительно непродолжительным действием не более 1–2 ч.

К радиомодуляторам относятся лекарственные средства и пищевые добавки, повышающие резистентность организма к действию неблагоприятных факторов среды, включая ионизирующее излучение со снижением риска его канцерогенного эффекта и сокращения продолжительности жизни, посредством модуляции генной экспрессии, в том числе через субстратное обеспечение адаптационных сдвигов, влекущих за собой повышение антиоксидантной защиты организма. Они малоэффективны при смертельных дозах облучения, но могут снизить стохастические эффекты радиации, прежде всего, риск заболеваемости раком и уменьшить проявление окислительного стресса, связанного с воздействием низкоинтенсивного облучения при превышении годовой дозы более 100 мЗв на загрязненных радионуклидами территориях. Тем самым они могут препятствовать сокращению продолжительности жизни человека под действием радиации в этих условиях при сохранении его качества жизни.

Радиомитигаторы реализуют свое действие на системном уровне, моделируя одно из ключевых

звеньев патофизиологического воспалительного процесса, которое имеет место при лучевом поражении клеток и целостного организма. По этой причине проявление противолучевых свойств радиомитигаторов обусловлено исходным функциональным состоянием организма. Реализация их действия может также зависеть от состояния антиоксидантной системы, от состояния нейроиммуноэндокринной регуляции организма, от наличия и выраженности проявления воспалительных реакций в организме различной природы, от реализации первичного радиационного стресса, от дозы и мощности дозы ионизирующего излучения, от степени тяжести лучевого поражения. Взаимодействие данных процессов подвержено влиянию также особенностей фармакодинамики и реализации противолучевых свойств лекарственных препаратов. В настоящем обзоре рассмотрены потенциальные механизмы радиомитигирующего эффекта противолучевых средств при взаимодействии с патофизиологическими процессами, сопровождающими радиационное поражение тканей на самых ранних этапах его развития.

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ РАДИОМИТИГАТОРОВ

Наиболее изученными фармакологическими средствами, вызывающими ускорение пострадиационной репопуляции костного мозга и восстановление всей системы крови, являются вакцины, а также высокомолекулярные адьюванты иммунологических реакций: полисахариды и липополисахариды, полинуклеотиды и белки бактериальной, животной или растительной природы. Среди данных средств, рекомендованных в качестве противолучевых, имеет место брюшнотифозная вакцина с секстаанатоксином, протейная вакцина, пролигиозан, дезоксинат, транслам и беталейкин (Васин, 2010).

Роль провокации провоспалительных путей регуляции в повышении радиорезистентности организма была обнаружена в начале 1950-х гг. Появилось сообщение (Mefferd et al., 1953) о противолучевых свойствах пиромена — эндотоксина, выделенного из *Pseudomonas*. В этот же период обнаружены противолучевые и лечебные свойства у полисахаридов (Святухин и др., 1959; Blondal, 1957) и бактериальных эндотоксинов полисахаридной природы (Smith et al., 1958; Ainsworth, Chase, 1959), у отдельных нуклеиновых кислот и их производных, поли-, олиго- и мононуклеотидов (Грех, 1958; Лучник, 1958; Cole, Ellis, 1954; Kanazir et al., 1959; Maisin et al., 1960). Лечебная эффективность бактериальных препаратов (тифо-паратифозной вакцины) была установлена позднее в опытах на крупных лабораторных животных (собаки, овцы) (Андрущенко и др., 1996; Ainsworth, Mitchell, 1968; Ainsworth,

1988). В 1961 г. в Институте биофизики Б.П. Белоусов и П.Д. Горизонтов с соавторами открыли противолучевые свойства хитозана, при этом ярко выраженные. При профилактическом введении (10 мин перед облучением в минимальной абсолютно летальной дозе) выживаемость собак составляла 100%. При лечебном варианте внутривенного использования (в первые часы после облучения в той же дозе) это вещество, выпущенное позднее в виде препаратов РС-10 и РС-11, способствовало выживанию примерно 50% животных и существенно ускоряло восстановление количества клеток в костном мозге и в периферической крови. С учетом времени эффективного лечебного использования препараты РС-10 и РС-11 были квалифицированы как средства ранней патогенетической терапии (Чертков, 2004; Рождественский и др., 2017).

В дальнейшем были обнаружены аналогичные противолучевые свойства у природных интермедиаторов провоспалительных путей реализации иммунологических реакций. К провоспалительным иммуномодуляторам относятся цитокины ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18, фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α), а также интерфероны и агонисты толл-подобных рецепторов TLR (toll-like receptor). Радиозащитные свойства центрального провоспалительного цитокина ИЛ-1 были выявлены (Neta et al., 1986, 1988, 1995; Neta, Oppenheim, 1988) и в дальнейшем подтверждены, в том числе, в опытах на крупных животных (Легеза и др., 1995, 2000; Рождественский, 1997; Рождественский и др., 2002, 2008; Гребенюк, Легеза, 2012). Обнаружено, что ИЛ-1 активирует ростовые факторы, стимулирующие миелопоэз, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и ИЛ-3, действующие на уровне поликоммитированных стволовых кроветворных клеток (СКК), гранулоцитарный (Г-КСФ) и макрофагальный (М-КСФ) колониестимулирующие факторы, реализующие эффект на коммитированных СКК (Рогачева и др., 1990; Рогачева, 1998; Tanikawa et al., 1989; Mayer et al., 1990; Nothdurft et al., 1992).

Радиомитигирующие свойства были обнаружены помимо высокомолекулярных соединений также у низкомолекулярных соединений. Обнаружение радиомитигирующего эффекта у других групп фармакологических средств со временем расширяется. Данные свойства обнаружены у нуклеозидов (рибоксин, гуанозин) (Гудков, Брусков, 2011), аналогов витамина Е (Satyamitra et al., 2003), производных ксантина (пентоксифиллин) (Verbée et al., 2011), стероидов (5-андростендиол) (Stickney et al., 2007), у радиопротекторов серотонина, мексамина, цистеамина, цистамина, аминотилизотиурония и индралина (Шашков и др., 1971; Ильин и др., 1994; Васин и др., 2008а,б; Maisin et al., 1953а,б; Rixon, Baird, 1968).

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОТИВОЛУЧЕВОГО ДЕЙСТВИЯ ИММУНОГЕНОВ И ВАКЦИН

Патогенетическая основа действия иммуногенов и вакцин — предварительный, до реализации острого лучевого повреждения в виде панцитопении радиочувствительной ткани, запуск системы гуморальной регуляции репаративных процессов на клеточном популяционном уровне. Конечным системным эффектором в реализации каскада репаративных процессов в организме в ответ на повреждение тканей является иммунная система. В настоящее время имеются вакцины и иммуногены, которые ускоряют репопуляцию костного мозга при острой лучевой болезни (ОЛБ). Данные вещества имеют различное природное происхождение и химическое строение, однако общим для них является то, что они представляют собой высокомолекулярные соединения и могут играть роль иммуногенов в иммунологических реакциях (Чертков, 2004). Лечебным противолучевым свойством обладают вещества, имеющие полимерную структуру (молекулярная масса более 8000 Да) и лигандные группы. Анализ роли химической структуры в реализации их биологического эффекта свидетельствует о значении многократного повторения в молекуле однотипных детерминант (полимерность) и трехмерной конфигурации в пространстве (четвертичная структура молекул). Высокий уровень полимерности данных соединений обеспечивает способность молекул СКК образовывать комплексы с рецепторами иммунокомпетентных клеток: через 15–30 мин после применения 50% их молекул оказываются связанными с лейкоцитами и макрофагами печени, легких и селезенки. Лечебная эффективность полимеров варьирует несущественно. Более значимо различались испытанные полимеры по переносимости и побочному действию. В связи с этим при отборе соединений для практического применения в первую очередь учитывалась переносимость препарата. Как показали исследования, лечебное действие веществ полимерной структуры реализуется благодаря ускорению темпа репопуляции СКК при сокращении срока начала этого процесса. Обращает на себя внимание тот факт, что в условиях профилактического введения эти вещества существенно более эффективны по сравнению с вариантом лечебного назначения. Под их действием также происходит интенсификация дифференцировки и созревания клеток миелоидного ростка, активация ретикулоэндотелиальной системы, повышается фагоцитарная функция мононуклеаров в крови и тканях, стимулируется антителообразование и, в конечном итоге, повышается устойчивость к инфекциям.

В литературе данные соединения включены в патоген-связанный молекулярный паттерн PAMPs

(pathogen associated molecular patterns), реализующий свой иммуномоделирующий эффект через паттерн распознающих рецепторов, прежде всего TLR, путем активации защитной системы организма в виде воспалительной реакции. Активация TLR вызывает индукцию как врожденного, так и приобретенного иммунитета. TLR представляет собой трансмембранный рецептор белковой природы, но есть также внутриклеточный его компартмент. Внеклеточный домен TLR существует в виде лейцин-обогащенных повторов, составляющих код для каждого подвида данных рецепторов. Внутриклеточный домен TLR аналогичен домену рецептора ИЛ-1. Существует дифференциация между TLR как по взаимодействию с конкретными группами высокомолекулярных соединений, так и по локализации на конкретных клетках и тканях организма (Dowling, Mansell, 2016). У человека 10 таких рецепторов (от TLR1 до TLR10). На поверхности клетки находятся TLR2, -4, -5 и -6.

Наибольший противолучевой эффект наблюдается при применении вакцинных препаратов из бактерий кишечного-тифозной группы и полисахаридных, липополисахаридных и белково-липополисахаридных компонентов данных микробов, реализующих свое действие в основном через TLR2 и TLR4 (Wang et al., 2012; Dowling, Mansell, 2016; Dowling, Dellacasagrande, 2016). Высокий противолучевой эффект отмечен у флагеллина – белка, выделенного из жгутиков бактерий вида *Salmonella*, который действует через TLR5 (Burdelya et al., 2008; Vijay-Kumar et al., 2008; Krivokrysenko et al., 2015). Полисахариды из дрожжей и синтетические липопептиды противолучевое действие оказывают через TLR2 (Shakhov et al., 2012; Du et al., 2017), а природные липопептиды из *Mycoplasma arginini* – через TLR2 и -6 (Singh et al., 2012a).

После активации TLR происходит их олигомеризация. Олигомерный рецептор запускает сигнальный каскад с вовлечением ряда адаптерных белков, что ведет к активации ядерных факторов, прежде всего, ядерного фактора NFκB, регулирующего экспрессию большинства провоспалительных генов, с последующим синтезом цитокинов семейства ИЛ-1 и ФНО (через TLR2, -4, -5 и -6), а также интерферонов 1 класса (через TLR7 и -9) и молекул, ассоциированных с воспалением.

Транскрипционный фактор NFκB представляет собой димер, который формируется за счет различных комбинаций пяти белков. В покоящихся клетках NFκB удерживается в цитоплазме за счет связывания с белками-ингибиторами. Классический путь его активации отвечает за выживание и деление клеток и активируется в ответ на цитокины, микробные продукты и другие активаторы врожденного иммунного ответа. Альтернативный NFκB-путь важен для регенерации и дифференцировки клеток и тканей (Lawrence, 2009).

ИЛ-1 и ФНО активируют тканевые макрофаги и моноциты, мигрирующие в очаг воспаления, повышая их способность к фагоцитозу и презентации антигенов и вызывая выработку антимикробных факторов, что ведет к удалению патогенов, поврежденных и разрушенных клеток и ограничению воспалительного очага.

ИЛ-1 также усиливает воспалительный процесс через экспрессию циклооксигеназы.

ИЛ-18 активирует транскрипционные факторы NFκB, активаторный белок-1 (AP-1), c-Jun N-концевые киназы (JNKs) и сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы MAPK (mitogen-activated protein kinase), тем самым усиливает воспалительные сигнальные пути, стимулирует миграцию нейтрофилов, активирует дифференциацию лимфоцитов и секрецию ИЛ-2, ИЛ-12, GM-CSF (Carta et al., 2013).

Воздействие ФНО на клетки приводит к развиту и поддержанию воспалительного ответа за счет продукции цитокинов, молекул адгезии и хемоаттрактантов, которые активируют эндотелиальные клетки и усиливают приток клеток врожденного и приобретенного иммунитета в поврежденные ткани. ФНО вырабатывается в ответ на различные стимулы иммунными клетками, включая моноциты, макрофаги, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты, тучные клетки, а также клетками стромы, нервной системы, кожи и эндотелия.

В общей схеме генерации воспалительной реакции экзогенными патогенами и вследствие повреждающего действия радиации много схожего. В случае лучевого поражения происходит взаимодействие паттерна распознающих рецепторов с молекулярным паттерном, состоящим из высвобождаемых из поврежденных клеток продуктов распада DAMPs (damage-associated molecular patterns) в результате процессов радиолитического распада: высокомолекулярных групп белков HMGB1 (high-mobility group protein B1), поврежденных ядерных и митохондриальных ДНК, РНК, внеклеточного АТФ и белков теплового шока HSP90 (heat shock protein 90). Фрагменты ДНК действуют в основном через TLR9, HMGB1 как цитокиновый медиатор – через TLR2 и -4 (Stoecklein et al., 2015; Venereau et al., 2015).

Ключевым компонентом воспалительной реакции являются инфламмосомы – специфический белковый комплекс, содержащийся в макрофагах и нейтрофилах. Они являются медиаторами в активации врожденной иммунной системы в ответ на широкий спектр повреждающих сигналов, включая PAMPs и DAMPs. Инфламмосомы локализованы в цитоплазме клеток, которые после активации каспазы-1 переводят прешественников про-ИЛ-1 и про-ИЛ-18 путем их протеолиза в активную форму ИЛ-1 и ИЛ-18 (Sharma et al., 2016; Xiao, 2016).

Наиболее известные в настоящее время инфламмосомы, участвующие в активации каспаз, — инфламмосомы, содержащие Nod-подобный рецептор NLRP3. При активации NLRP3 инфламмосом в Т-клетках и макрофагах усиливается продукция активных форм кислорода (АФК), выступающих в роли триггеров и эффекторов воспалительного процесса (Abais et al., 2015; Kim et al., 2017). Под их воздействием имеет место увеличение внутриклеточного кальция, микроРНК и особенно АФК, выход из клетки ионов калия, активация лизосом и эндоплазматического ретикулума. Инфламмосомы вовлечены при чрезмерной активации данных процессов в развитие апоптоза, некроза и специфической воспалительной формы литической гибели клеток, называемой пироптозом, которое сопровождается выделением из клеток при участии каспазы 1 цитокинов ИЛ-1 и -18 (De Vasconcelos et al., 2016; Xiao, 2016).

Метаболические нарушения в организме при комбинированных и сочетанных радиационных поражениях вследствие суммации последствий воспалительных процессов различной природы приводят к синдрому взаимного отягощения течения заболевания и к увеличению вероятности летального исхода (Будагов, Ульянова, 2005; Заргарова и др., 2013; Легеза и др., 2015). Значение токсемии в период первичной реакции на облучение для исхода лучевой болезни продемонстрировано на примере высокой противолучевой эффективности предварительной вакцинации радиотоксинами, выделенными по специальной методике (Maliev et al., 2007). Применение в этих условиях экзогенного ИЛ-1 после облучения ведет к возрастанию смертности животных (Ульянова и др., 1997). Снижение гиперпродукции провоспалительных цитокинов при комбинированных радиационных поражениях путем введения антител к ИЛ-6 увеличивает выживаемость животных в этих условиях (Будагов, Ульянова, 2000, 2004а,б).

Воспаление является самолимитирующим процессом по механизму обратной связи. В организме существует строгая многоуровневая система контроля за выработкой провоспалительных цитокинов. Система негативной обратной связи включает удаление провоспалительных рецепторов с поверхности клетки с последующим связыванием растворимых рецепторов с цитокинами и их инактивацией. Чрезмерная активация провоспалительных путей под действием радиационного стресса ограничивается синтезом противовоспалительных цитокинов: ИЛ-4, -10, -11, -13, а также антагонистами рецептора ИЛ-1 и трансформирующим ростовым фактором бета TGF- β (transforming growth factor beta) (Di Maggio et al., 2015; Redondo-Castro et al., 2017). Противовоспалительные цитокины ИЛ-4/13, ИЛ-10, глюкокортикоиды и TGF- β активируют M2-фенотип макрофагов.

M2-макрофаги, необходимые для разрешения воспаления, заживления и поддержания гомеостаза, характеризуются экспрессией ростовых факторов и ингибиторов воспаления, таких как ИЛ-10.

Г-КСФ и МГ-КСФ, индуцированные действием провоспалительных цитокинов, обладают противовоспалительными и антиапоптотическими свойствами, способными подавлять синтез провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО. Глюкокортикоиды участвуют в регуляции первичного радиационного стресса, подавляя чрезмерную экспрессию генов провоспалительных цитокинов. По обратной связи повышенный уровень ИЛ-1 стимулирует секрецию кортикостерона. В свою очередь адренергическая стимуляция способна повышать экспрессию гена ИЛ-1бета.

Воспалительные реакции через выброс провоспалительных цитокинов ИЛ-1бета, ИЛ-18, -6 и -12 способны усиливать лучевое повреждение, вызывая самостоятельно апоптоз и некроз клеток. Механизм радиационного апоптоза стволовых клеток реализуется через p53-Runa путь, который блокирует взаимодействие антиапоптотических белков Bcl-2 с проапоптотическими белками Bax и Bak. После высвобождения из митохондрий цитохрома c и апоптоз-индуцирующего фактора происходит активация эффекторных каспаз -3, -6 и -7 через каспазу-9 и окончательное разрушение клетки. Апоптотические клетки в ответ на генотоксическое повреждение способны выделять антагонисты рецептора ИЛ-1 и осуществлять иммуносупрессивное действие, препятствуя индукции ИЛ-1 и -6. Развитие апоптоза может быть заблокировано антагонистами рецептора ИЛ-1 (Chwee et al., 2016). Таким образом, при развитии первичного радиационного стресса имеет место активация как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов, соотношение которых, выраженность реакции и временные параметры ее развития предопределяют конечный результат их влияния на развитие ранних процессов радиационного поражения.

В отличие от радиопротекторов противолучевое действие иммуногенов развивается не сразу после применения — не ранее чем через 1 ч — с максимальным эффектом, близким к 1 сут. Особенностью противолучевого действия средств ранней терапии ОЛБ является то, что оно наблюдается при применении как до облучения, так и после его воздействия. Лечебный эффект вакцин отмечается при применении в течение суток после облучения, наибольший — в первые 2–6 ч. Существует большая вариабельность в возможных сроках реализации противолучевого действия данных соединений в зависимости от источника его происхождения. По противолучевому воздействию на систему кроветворения наиболее актив-

ные препараты из группы вакцин и их отдельных компонентов не уступают (в том числе на крупных животных) действию радиопротекторов из ряда аминотиолов и биогенных аминов. Однако при кишечной форме ОЛБ их противолучевая эффективность резко снижается. Оптимальной схемой использования средств ранней терапии является однократное парентеральное применение.

Эффективное время элиминации T_{50} экзогенного ИЛ-1 не превышает 1 ч, через несколько часов он практически полностью исчезает из организма (Reimers et al., 1991). Таким образом, основное проявление противолучевого действия ИЛ-1 происходит при его отсутствии в организме, то есть за счет индуцированной им цепи событий развития воспалительного процесса и защитной реакции организма по ограничению интенсивности его проявления.

Предшествующая стимуляция врожденного иммунитета вакцинами и иммуногенами до развития первичного радиационного стресса и развития воспалительной реакции на лучевое поражение позволяет частично нейтрализовать запускаемые проапоптотические процессы и интенсивность воспалительной реакции на лучевое поражение за счет активации продукции противовоспалительных цитокинов и ростовых гемопоэтических факторов.

По этой причине наибольший противолучевой эффект достигается при применении вакцин и иммуногенов иногда за несколько десятков часов до облучения на сроке максимальной стимуляции врожденного иммунитета и значительно ослаблен при их применении после облучения, поскольку лимит времени в этих условиях ограничен несколькими часами. Случаи радиосенсибилизации под действием иммуногенов, например, при комбинированных поражениях свидетельствуют, что при чрезмерной воспалительной реакции наложение дополнительной стимуляции данного процесса под действием экзогенных иммуностимуляторов может индуцировать гибель клеток по типу пирозиса и некроза тканей (Ульянова и др., 1997).

Наибольшей эффективности иммуногены достигают при типичной форме ОЛБ. Имеются прямые экспериментальные данные о высокой противолучевой эффективности ИЛ-1 и ФНО (Лебеза и др., 1995; Рождественский, 1997; Neta et al., 1986, 1988, 1995). Кроме того, в ранние сроки после облучения ИЛ-1 обладает радиомитигирующим действием (Лебеза и др., 2000; Рождественский и др., 2002, 2008; Гребенюк, Лебеза, 2012; Neta, Orpenheim, 1988). Терапевтический эффект ИЛ-1 реализуется только в течение 1–2 ч его применения после облучения и существенно уступает по своей выраженности его противолучевым свойствам при его применении до воздействия радиации (Рождественский и др., 2002). В отведенные 2 ч

цитокин не может проявить полностью свой противолучевой потенциал. В данном случае основное действие экзогенного ИЛ-1 накладывается на время проявления первичного радиационного стресса и воспалительного процесса с повышенной продукцией эндогенного ИЛ-1. Известно, что максимальная концентрация индуцированного радиацией (8 Гр) эндогенного ИЛ-1 достигается через 3 ч и сохраняется до 12 ч после общего облучения (Linard et al., 2005). Экзогенный ИЛ-1 вызывает повышенную экспрессию собственных генов (Bigildeev et al., 2017). Возможно, что подобная активация генов под действием экзогенного ИЛ-1 крайне ограничена или невозможна при предварительной радиационной активации тех же генов. Кроме того, может иметь место десенситизация рецепторов ИЛ-1 к экзогенному цитокину при предшествующей их активации эндогенным ИЛ-1β при развитии радиационного стресса (Friedlander et al., 1996).

Необходимо отметить, что реализация радиомитигирующего действия иммуногенов возможна в интервале от 1 до 3 сут после облучения, что по сравнению 1–2 ч при применении ИЛ-1 свидетельствует о более комплексном и сложном, еще недостаточно изученном механизме их действия в отличие от провоспалительных цитокинов. Не изучено полностью влияние формирования приобретенного иммунитета под действием иммуногена на устойчивость облученного организма к условно патогенной флоре и дисбактериозу в течении ОЛБ.

Реализация противолучевого и радиомитигирующего действия иммуномодуляторов подвержена сильному влиянию исходной радиочувствительности организма, стресс-индуцированной провоспалительной реакции на лучевое поражение тканей, состоянию реактивности нейроиммуногормонального ответа на лучевое поражение (Лукашин, Софронов, 1996).

ИЛ-1 может вызывать в зависимости от фармакодинамики как апоптотический, так и антиапоптотический эффект, следовательно, в определенных временных параметрах его применения после облучения возможна существенная модуляция его эффекта со сменой радиомитигирующего действия на сенсибилизацию патологического процесса. Так, при больших дозах облучения, вызывающих кишечный синдром ОЛБ, экзогенный ИЛ-1 может усиливать радиационное поражение кишечника (Hancock et al., 1991).

Возможно, что сочетанное применение ИЛ-1 с природными антиоксидантами, обладающими противовоспалительными свойствами, в период первичной реакции на облучение может смягчить или устранить отмеченные негативные эффекты применения цитокина (Singh et al., 2009; Ha et al., 2013; Fu et al., 2013).

Благоприятный эффект иммуномодуляторов провоспалительного типа действия на пострadiационную регенерацию кроветворной ткани связан со способностью ИЛ-1 вызывать повышенную секрецию Г-КСФ и ГМ-КСФ стромальными клетками костного мозга (Fibbe et al., 1988). Противолучевые свойства экзогенного ИЛ-1, по-видимому, не исчерпываются только индукцией повышенной продукции Г-КСФ и ГМ-КСФ. По всей вероятности, большую роль играет (хотя и мало изучено в плане противолучевой защиты) реакция на воздействие ИЛ-1 в виде обратной связи, о чем шла речь выше, с продукцией антиапоптотических и противовоспалительных факторов.

Исследование влияния данных факторов необходимо для мониторинга новых эффективных средств ранней терапии ОЛБ и оценки их комбинаций в условиях реализации первичных радиационных эффектов на уровне клетки и всего организма.

Мезенхимальные стволовые клетки костного мозга оказывают значительное влияние на пострadiационную регенерацию кроветворной ткани. Основным механизмом их действия на регенерацию костного мозга осуществляется через TLR2 и -4. В настоящее время механизм противолучевого действия иммуногенов рассматривается как результат стимуляции секреции макрофагами и в целом клетками ретикулоэндотелиальной системы провоспалительных цитокинов. Провоспалительные медиаторы ИЛ-1, ФНО, TLR-агонисты индуцируют образование эндогенных гемопоэтических ростовых факторов, прежде всего, Г-КСФ, напрямую ведущих к активации миелопоэза в основном клетками природного иммунитета, мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга, фибробластами, макрофагами и эндотелиальными клетками (Андрущенко и др., 1996; Лебедев и др., 2002, 2004; Fibbe et al., 1988; Neta, Orpenheim, 1988). Большую роль играют мезенхимальные стволовые клетки, которые мигрируют в очаги воспаления и секретируют локально противовоспалительные цитокины и трофические факторы: ИЛ-10, фактор роста эндотелия сосудов VEGF (vascular endothelial growth factor), нейротрофический фактор мозга BDNF (brain-derived neurotrophic factor), Г-КСФ, фактор роста нервов NGF (nerve growth factor) и антагонист рецептора ИЛ-1. Под воздействием провоспалительного цитокина ИЛ-1 мезенхимальные стволовые клетки увеличивают секрецию Г-КСФ и ИЛ-10 (Redondo-Castro et al., 2017).

Активизирующее влияние на кроветворение оказывают также ИЛ-1, ФНО и ИЛ-6. Провоспалительный цитокин ИЛ-1бета – наиболее сильный воспалительный медиатор в иммунном ответе.

Свойства стимулировать процесс кроветворения, причем избирательно на определенной стадии

развития клетки, установлены у ИЛ-3, Г-КСФ, ГМ-КСФ, эритропоэтина, тромбопоэтина и у фактора стволовых клеток SCF (stem cell factor). Наряду с факторами, обладающими стимулирующим влиянием на кроветворные клетки, выделены медиаторы, тормозящие процесс пролиферации. К их числу относятся макрофагальный воспалительный белок 1 α (MIP 1 α) и все семейство интерферонов.

Немалую роль в реализации радиомитигирующего эффекта иммуногенов может играть стимуляция врожденного иммунитета за счет активации цитотоксической функции естественных киллеров и Т-лимфоцитов, а также интерферона гамма. Об этом свидетельствует высокая эффективность ИЛ-12 в качестве радиомитигатора в опытах на обезьянах (Gluzman-Poltorak et al., 2014).

МЕХАНИЗМ РЕАЛИЗАЦИИ РАДИОМИТИГИРУЮЩЕГО И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ

Важное и возможно основное в механизме противолучевого действия иммуногенов и провоспалительных цитокинов – индукция ими ростовых факторов, прежде всего, Г-КСФ и ГМ-КСФ (Krivokrysenko et al., 2012). При нормальных физиологических условиях регулятором гранулоцитопоэза является Г-КСФ. Он стимулирует пролиферацию миелоидного ряда кроветворной ткани, повышая скорость продукции нейтрофилов. При воспалении время созревания нейтрофила укорачивается до 1–2 сут вместо 4–6 сут в обычных условиях.

Г-КСФ повышает продукцию коммитированных на миелопоэз клеток, тем самым способствуя ускорению пострadiационного восстановления кроветворения. Он также способен ослаблять проявления лучевого поражения кишечника (Kim et al., 2013). Ростовые факторы обладают противолучевым действием при введении за 20 ч до облучения. Однако их максимальная эффективность отмечена при варианте повторного ежедневного применения после облучения до начала подъема числа лейкоцитов в крови (Talmadge et al., 1989).

Радиомитигирующий эффект человеческого рекомбинантного Г-КСФ в опытах на мышах при ежедневном применении после облучения в течение двух недель составил ФУД = 1.2 (Li et al., 2015). Г-КСФ обладает также терапевтическим действием при ОЛБ, в том числе у крупных животных и у человека (Селидовкин, Барбанова, 2001; Рождественский и др., 2012, 2013; Hosoi et al., 1992; Farese et al., 2013; Hofer et al., 2014). Оптимальный срок начала применения Г-КСФ – 12 или 24 ч после облучения. В опытах на обезьянах при задержке начала терапии до 48 ч лечебный

эффект Г-КСФ резко снижается (Farese et al., 2013, 2014). Данный факт подчеркивает роль антиапоптотического эффекта Г-КСФ в реализации его действия на ранних стадиях развития радиационного поражения (Hérodin, Drouet, 2008; Hofer et al., 2014). Необходимо принимать во внимание, что само облучение вызывает через 8 ч увеличение Г-КСФ в крови. Устранение индуцированного радиацией повышения в крови Г-КСФ антителами к Г-КСФ увеличивает смертность животных от ОЛБ (Singh et al., 2012b).

Г-КСФ увеличивает число нейтрофилов, их функцию в виде фагоцитоза, бактерицидной активности, антителозависимой цитотоксичности и продукции цитокинов. Г-КСФ подавляет продукцию провоспалительных цитокинов и интерферона мононуклеарными клетками крови; увеличивает продукцию противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10; подавляет продукцию ФНО в макрофагах через активацию пути сигнального белка и активатора транскрипции 3 (STAT3); обладает противовоспалительными и антиапоптотическими свойствами, понижая содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО (Martins et al., 2010; Kim et al., 2013).

В отличие от Г-КСФ ГМ-КСФ усиливает секрецию провоспалительных цитокинов, вызывает, как ИЛ-1, воспалительную реакцию и повышение температуры у человека.

М-КСФ также может активировать провоспалительные цитокины, но одновременно препятствует реализации эффекта ГМ-КСФ. М-КСФ способствует дифференцировке М2-макрофагов, в то время как ГМ-КСФ стимулирует провоспалительные М1-макрофаги.

Г-КСФ играет исключительную роль как фактор мобилизации СКК из костного мозга. В целом, реализация процесса миграции стволовых клеток осуществляется за счет изменения градиента по хемотаксическому фактору SDF-1 в оси SDF-1/CXCR4 из места мобилизации СКК, где под действием факторов мобилизации осуществляется его подавление, и происходит активация продукции хемокина SDF-1 в местах интенсивного хоминга СКК. Г-КСФ косвенно подавляет экспрессию CXCR4 в миелоидных клетках, снижая их ответ на SDF-1, а также экспрессию SDF-1 mRNA на остеобластах, таким образом усиливая СКК-мобилизацию (Vajrami et al., 2016). Реализация мобилизационного потенциала Г-КСФ происходит во взаимодействии с комплексом факторов. Г-КСФ стимулирует миграцию СКК через расположенные на них рецепторы для Г-КСФ.

Из внешних регуляторов функционирования ниш костного мозга критическую роль играет мембранно-ассоциируемая типа 1 матриксная металлопротеиназа MT1-MMP, которая необходи-

ма для индуцируемой Г-КСФ мобилизации и миграции СКК (Itoh, 2006; Ponte et al., 2012).

Большую роль в процессах регенерации костного мозга также играют клетки эндотелия ниш, которые повышают пролиферацию и дифференциацию грануло-моноцитарной линии CD34⁺, образование колоний при индуцированной радиацией повышенной продукции ИЛ-6, -8, Г-КСФ и ГМ-КСФ.

ПРОТИВОЛУЧЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ И СОЕДИНЕНИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ СПОСОБНОСТЬЮ ИНИЦИИРОВАТЬ ПОВЫШЕННУЮ ПРОДУКЦИЮ Г-КСФ И РЕПРОДУКТИВНУЮ СПОСОБНОСТЬ КРОВЕТВОРНОЙ СИСТЕМЫ

Стероидные гормоны и их синтетические и природные аналоги

Радиозащитное действие эстрогенов было обнаружено в 1940-х гг., раньше, чем были открыты радиопротекторы (Treadwell et al., 1943; Patt et al., 1949). Известно, что самки животных более радиорезистентны, чем самцы (Alsbeih et al., 2016). Умеренные противолучевые свойства наиболее активного из природных эстрогенов – эстрадиола были подтверждены в ряде исследований (Гребенюк и др., 2012; Thompson et al., 1969; Jenkins et al., 1969). Противолучевые свойства синтетического аналога эстрогенов – диэтилстильбэстрола не уступали эффекту эстрадиола (Сусликов, 1963; Воротникова, 1995). К этому же ряду противолучевых соединений относится индометарен из ряда индольных аналогов нестероидных эстрогенов и антиэстрогенов из группы тамоксифена (Гребенюк и др., 2011).

Противолучевые свойства эстрогенов начинают проявляться через 2 сут, достигают своего максимума через 5–7 дней и удерживаются на этом уровне в течение еще одной недели. В дальнейшем происходит медленное снижение выраженности защитного эффекта препарата, которое практически полностью исчерпывается через месяц после его применения. Наиболее важной характеристикой их радиозащитного действия является его сохранение как при кратковременном остром, так и при протяженном облучении (в течение 2–3 нед.) с малой мощностью дозы, а также при фракционированном облучении с относительно умеренно выраженной противолучевой эффективностью (ФУД = 1.2) (Мазурик др., 1997; Быков и др., 2019). Из известных природных и синтетических фитоэстрогенов, обладающих противолучевыми свойствами, наиболее изученным является генистеин – изофлавоноид, выделенный из сои (Гребенюк и др., 2013; Landauer et al., 2003; Zhou, Mi, 2005). Генистеин не уступал по противолучевому эффекту диэтилстильбэстролу, снижал лучевое

поражение кроветворной системы и ткани кишечника (Zhou, Mi, 2005; Davis et al., 2008; Son et al., 2013). Другой известный антиоксидант – витамин Е. Он и его аналоги, обладающие способностью усиливать транслокацию эстрогеновых рецепторов в ядро, тем самым активируя эстроген-позитивные гены (Comitato et al., 2009; Khallouki et al., 2016), оказывают выраженный радиомитигирующий эффект, обусловленный стимуляцией продукции Г-КСФ (Satyamitra et al., 2003; Singh et al., 2013, 2014, 2016). Таким же противолучевым действием с ФУД = 1.23–1.26 в опытах на мышах обладает андроген 5-андростендиол (Whitnall et al., 2002). Противолучевой эффект 5-андростендиола подтвержден в опытах на обезьянах (Stickney et al., 2006, 2007). При сравнении фармакокинетики и фармакодинамики отмечается характерная особенность радиомитигаторов – на срок оптимального проявления противолучевого эффекта (24 ч) препарата в организме уже нет (Singh et al., 2008).

При анализе возможного механизма реализации противолучевых свойств эстрогенов и андрогенов были проанализированы гормональные и фармакологические эффекты данных соединений. Если рассматривать отношение эстрогенной активности данных соединений к проявлению противолучевых свойств, то в настоящее время получены синтетические препараты – аналоги эстрогенов (например, индометафен), которые полностью лишены эстрогенного действия, но проявляют столь же выраженные противолучевые свойства (Воротникова, 1995).

Эти свойства стероидов, связанные со способностью повышать устойчивость организма к неблагоприятным стрессорным факторам внешней среды, филогенетически сформировались как приспособление для сохранения популяции вида в экологической нише, и одной из их функций является активация врожденного иммунитета, в том числе, в борьбе с инфекцией. Наибольший интерес представляют данные по влиянию эстрогенов и андрогенов на систему кроветворения. На фоне цитостатического эффекта эстрогенов на стволовые и коммитированные на миелоидный ряд кроветворные клетки – общего снижения числа миелокариоцитов у необлученных животных, отмечается двукратное увеличение в костном мозге мезенхимальных клеток (Воротникова, 1995). Усиление пролиферации стволовых мезенхимальных и гемопоэтических клеток костного мозга под воздействием эстрогенов подтверждено последующими исследованиями (Hong et al., 2011; Plling et al., 2012; Nakada et al., 2014).

Влияние эстрогенов на СКК и клетки-предшественники осуществляется опосредовано через вызванную ими стимуляцию секреции ГМ-КСФ и ИЛ-6 мезенхимальными клетками костного мозга через эстрогенные рецепторы-альфа (Singh et al.,

2009; Kim et al., 2016). Под воздействием эстрадиола и диэтилстильбэстрола при инкубации с макрофагами и стволовыми мезенхимальными клетками костного мозга увеличивалось число клеток, образующих гранулоцитарно-макрофагальные колонии при повышенной секреции клетками ниш ИЛ-6 и ГМ-КСФ (Boorman et al., 1980; Qiu et al., 2014). Диэтилстильбэстрола, индометафен и гинестеин повышают уровень ГМ-КСФ в крови, который поддерживается периодически его выбросами в течение 2 нед. после применения препарата (Воротникова, 1995; Лебедев и др., 1994, 1999; Singh et al., 2009).

5-адреностенедиол в опытах *in vitro* способен повышать генную экспрессию Г-КСФ через активацию NFκB-пути, повышает в крови уровень Г-КСФ и ИЛ-6, стимулирует фагоцитоз циркулирующих гранулоцитов и окислительный взрыв в моноцитах (Xiao et al., 2007; Grace et al., 2012). Помимо повышения уровня в крови Г-КСФ отмечено увеличение содержания ИЛ-2, -3, -6 и -10 в селезенке и костном мозге (Singh et al., 2008). Антитела к Г-КСФ устраняют эти эффекты андрогена (Grace et al., 2012).

Повышенный уровень секреции ГМ-КСФ под действием данных препаратов способен стимулировать после облучения процессы миелопоэза, что обеспечивает более высокий уровень выживаемости при костномозговом синдроме ОЛБ. Выраженный радиомиметический эффект обнаружен у андрогена при его повторном применении после облучения (Kim et al., 2015). Определенный вклад в повышение устойчивости к радиации может вносить антиапоптотический эффект стероидов, способность уменьшать повреждения ДНК в виде поломок (Ayaloglu-Butun et al., 2012; Grace et al., 2012). Реализация действия эстрогенов связана с их способностью стимулировать репаративный синтез РНК, ДНК с активацией редокс-систем организма (Чернов и др., 1996; Мазурик и др., 1997). Максимальные проявления активации рибонуклеозидредуктазы, лимитирующей скорость синтеза ДНК, под действием индометафена коррелируют по времени с достижением оптимального противолучевого эффекта препарата (Пулатова и др., 2003).

Биогенные амины и их синтетические производные

Известна роль эндогенных биогенных аминов в формировании фона повышенной радиорезистентности (Кудряшов, Гончаренко, 1974). Первым важным сообщением было открытие радиомитигирующих свойств у серотонина, наиболее активного по противолучевым свойствам среди биогенных аминов, при его повторном применении в течение 1 ч после смертельных доз облучения (Rixon, Baird, 1968). Эффективность приме-

нения серотонина после облучения на СКК была показана в опытах *in vitro* (Смирнова и др., 1984). Радиомитигирующие свойства были также выявлены у серосодержащих радиопротекторов — цистеамина, цистамина и АЭТ (S,β-аминоэтилизотиуроний) (Шашков и др., 1971; Maisin et al., 1953a,b). В дальнейшем подобные свойства были обнаружены у альфа1-адреномиметика индралина (Васин и др., 2008а, 2011), в том числе при дозах облучения, превышающих ЛД_{100/30}, в условиях частичного экранирования области живота (Васин и др., 2008б). Важно подчеркнуть, что радиомитигирующий эффект радиопротекторов был впервые установлен в опытах на крупных животных на примере индралина (Ильин и др., 1994; Колесниченко и др., 2005). Время оптимальной реализации терапевтического эффекта радиопротекторов ограничивается периодом до развития первичной реакции на облучение, основные проявления которой в виде тошноты и рвоты связаны с высвобождением серотонина из хромаффинных клеток кишечника и желудка.

Радиомитигирующий эффект биогенных аминов тесно связан с их влиянием на иммунитет и кроветворную систему (Yang et al., 2007; Cosentino et al., 2015; Chang et al., 2015; Herr et al., 2017). Серотонин и норадреналин действуют непосредственно на клетки природного иммунитета и гемопоэтические стволовые клетки через серотониновые (5-HT_{2R}) и адренергические (α1- и β-AR) рецепторы (Maestroni, Conti, 1994; Mo et al., 2014; Scanzano, Cosentino, 2015). Помимо эндокринной системы регуляции иммунитета в организме существует холинергическая, адренергическая, дофаминергическая, серотонинергическая, пуринергическая и другие системы, влияющие на функционирование защитной реакции организма при развитии в нем инфекционных и патогенных процессов. Между данными системами устанавливаются реципрокные отношения с положительной или отрицательной обратной связью. Таким примером может служить взаимодействие адренергической и серотонинергической стимуляции системы кроветворения. Серотонин стимулирует экспансию и пролиферацию СКК, в то время как норадреналин ограничивает их размножение, способствуя их дифференцировке и миграции.

Серотонин прямо через 5-HT₂-рецепторы или опосредовано через КМ-мезенхимальные клетки способен стимулировать пролиферацию гемопоэтических стволовых клеток (Нефедова и др., 2002; Скурихин и др., 2010; Yang et al., 2007). Норадреналин и α1-адреноагонисты ускоряют дифференциацию СКК при блокировании их размножения (Скурихин и др., 2010). Под действием адренергической стимуляции усиливается мобилизация СКК через G-протеин-сцепленные рецепторы. Норадреналин через NFκB повышает функциональную активность остеокластов, кото-

рые расщепляют SDF-1 на остеобластах, тем самым устраняя ограничения на выход СКК из костного мозга (Cosentino et al., 2015).

Через механизм блокады АКТ-киназой транскрипционного фактора FoxO серотонин осуществляет антиапоптотическое действие, способствует выживаемости и пролиферации стволовых клеток (Yang et al., 1996, 2007; Ye et al., 2014; Lv et al., 2017). Важным компонентом радиомитигирующего действия серотонина является его стимулирующий эффект на клетки врожденного иммунитета (Hellstrand et al., 1993; Dürk et al., 2005; Katoh et al., 2006; Soga et al., 2007; León-Ponte et al., 2007).

Установлено с помощью адрено- и серотониноблокаторов, что ведущим фактором терапевтического действия радиопротекторов из ряда аминовиолов и адреномиметиков является способность высвобождать, в том числе из костного мозга, эндогенный серотонин (Васин и др., 2016).

Пурины и пуриновые нуклеозиды

Среди многочисленной группы лекарственных препаратов, стимулирующих метаболические процессы, обнаружены средства, обладающие свойством повышать радиорезистентность организма. Из представленной группы противолучевых соединений наиболее подробно изучен, в том числе на крупных животных (собаках), нуклеозид инозин (рибоксин) (Варгарян и др., 1989; Легеза и др., 1993а,б; Чертков, Петров, 1993; Hou et al., 2007; Gudkov et al., 2009). У человека при приеме 2.4 г рибоксина отмечается снижение на 6–9% частоты радиационно-индуцированных аберраций хромосом в культуре лимфоцитов при их облучении *in vitro* в дозах 1–4 Гр (Чертков, Петров, 1993). Данный противолучевой эффект соответствует ФУД = 1.15–1.2 (Васин, 2010). Важно подчеркнуть, что инозин при применении после облучения более эффективен, чем при его профилактическом введении животным (Gudkov et al., 2009). Это свидетельствует о том, что реализация его действия происходит непосредственно при поступлении в клетки организма. Рибоксин может оказывать противолучевой эффект на бактериальной культуре (Торосян и др., 1990). В то же время были установлены противолучевые свойства у других пуриновых нуклеозидов (аденозин, гуанозин) (Тихомирова и др., 1984; Кулинский и др., 1988; Попова и др., 2014; Weissberg, Fischer, 1981; Pospisil et al., 1993; Gudkov et al., 2009). Наибольший интерес представляют данные по эффективности рибоксина при пролонгированном облучении при мощности дозы менее 1 Р/мин (Легеза и др., 1993а; Чертков и др., 1993). В этих условиях рибоксин вызывает более быстрое восстановление гемопоэза гранулоцитарного и эритроцитарного ростка костного мозга и в конечном итоге всей системы крови.

В отличие от других нуклеотидов, в том числе АТФ, инозин обладает способностью проникать через клеточную мембрану. В крови и печени он расщепляется на рибозу и гипоксантин, который соединяется с рибозой-пирофосфат с образованием инозинмонофосфата (ИМФ). ИМФ активно включается в энергетический пул митохондрий клетки как его субстрат и играет особую роль в биосинтезе пуриновых нуклеотидов, обладает как радиомитигатор равным эффектом с инозином (ФУД = 1.21) (Asadullina et al., 2012). Нуклеозиды являются естественными метаболитами, необходимыми для биосинтеза АТФ и нуклеиновых кислот. Общим их свойством является способность усиливать анаболические процессы по механизму субстратного регулирования, что приводит к повышению синтеза белка и нуклеиновых кислот и ускорению процессов репарации радиационных повреждений ДНК.

Аденозин и его метаболит инозин через аденозиновый рецептор A_{2a} вызывают выраженный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект, подавляя секрецию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО, ИЛ-6 и интерферона- α и повышая активность противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и -10 (Welihinda et al., 2018; Cheng et al., 2018).

Важным фармакологическим свойством данных соединений является их способность повышать эффективность антиоксидантной системы клеток. В первые часы после облучения рибоксин повышает резистентность клеточных мембран и ДНК к действию свободнорадикальных процессов окисления, индуцированных радиацией (Легеза и др., 1993а,б; Gudkov et al., 2006). Одним из механизмов антиоксидантного действия пуриновых нуклеозидов является их способность подавлять активацию ядерного фермента поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP). Они являются его эндогенными ингибиторами. Связавшись с поломанной радиацией ДНК, PARP расщепляет NAD⁺ на никотинамид и АДФ-рибозу, используя последнюю для синтеза АДФ-рибозы полимеров для репарации поврежденной ДНК. При чрезмерной активации PARP в случае необратимых повреждений ДНК в клетке истощается NAD⁺ и АТФ, что приводит ее к некрозу или запуску процесса апоптоза. Пуриновые нуклеозиды препятствуют действию пероксинитрита по деполяризации митохондрий и активации вторичной продукции супероксида (Virág, Szabó, 2001; Virág, 2005). PARP вовлекается в транскрипционную регуляцию NF κ B и AP-1, вызывающих экспрессию генов воспалительных медиаторов. Пуриновые нуклеозиды, подавляя чрезмерную активацию PARP, обладают противовоспалительным, иммуномодулирующим, антиапоптотическим и антиоксидантным действием (Bai, Virág, 2012; Virág et al., 2013), что благо-

приятствует ранним пострадиационным восстановительным процессам кроветворения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем обзоре рассмотрены потенциальные механизмы радиомитигирующего эффекта противолучевых средств при взаимодействии с патофизиологическими процессами, сопровождающими радиационное поражение тканей на самых ранних этапах его развития. Противолучевые соединения, обладающие радиомитигирующими свойствами, осуществляют свое действие на системном уровне на фоне развития воспалительного процесса при реализации лучевого поражения в период первичной реакции на облучение. Воспаление как защитная реакция организма на патогены – самоорганизующаяся система, позволяющая определять и поддерживать степень интенсивности проявления реакции и ее ограничения. По этой причине проявление противолучевых свойств радиомитигаторов подвержено влиянию исходного состояния природного иммунитета и степени тяжести лучевого поражения организма. Поскольку иммуногены, воздействуя на иммунитет, инициируют провоспалительные реакции, то на фоне развития воспаления вследствие первичных радиационно-химических процессов имеет место сочетанное их действие. Обратная отрицательная связь при воздействии провоспалительных цитокинов в виде активации противовоспалительных цитокинов, синтеза ростовых гемопоэтических факторов, прежде всего Г-КСФ, и антиапоптотического их действия может рассматриваться как противодействие развитию первичного радиационного процесса и как стимуляция пострадиационной репарации поврежденных тканей в период первичной лучевой реакции. Взаимодействие данных процессов подвержено влиянию особенностей фармакодинамики и проявления противолучевых свойств лекарственных препаратов. Реализация действия радиомитигаторов зависит от состояния антиоксидантной системы организма, поскольку при воспалении возможно ее истощение. В этом случае формируется пострадиационная токсемия, осложненная действием иммуногенов, с развитием поражения жизненно важных паренхиматозных органов. Это имеет место при применении провоспалительных цитокинов при комбинированных радиационных поражениях.

Радиомитигирующие свойства стероидных гормонов и их синтетических аналогов предопределяются их защитной ролью в организме как стимуляторов врожденного иммунитета и в системной регуляции воспалительного процесса с генной индукцией синтеза противовоспалительных цитокинов, Г-КСФ с проявлением их антиапоптотического действия. Реализация радиомитигирующего действия биогенных аминов и их синтети-

ческих аналогов связана с процессами регуляции ими природного иммунитета и кроветворения. Взаимодействие между ними, например между серотонинергической и адренергической стимуляцией, может носить реципрокный характер, позволяющий оптимизировать процессы размножения и усиления дифференциации СКК в сторону миелопоэза в процессе развития пострадиационной лейкопении.

Пуриновые нуклеозиды препятствуют реализации действия пероксинитрита по деполяризации митохондрий и по активации вторичной продукции супероксида. Пуриновые нуклеозиды подавляют чрезмерную активацию PARP, вызывающей экспрессию генов воспалительных медиаторов. Эти качества пуринов обеспечивают их противовоспалительные, иммуномоделирующие, антиапоптотические и антиоксидантные свойства, что благоприятствует ранним пострадиационным восстановительным процессам кроветворения.

Все перечисленные выше группы радиомитигаторов обладают близкой противолучевой активностью в опытах на мелких лабораторных животных — ФУД = 1.2–1.3. Радиомитигаторы сохраняют свои противолучевые свойства в опытах на крупных животных (собаки и обезьяны). Важной особенностью, предопределяющей преимущество одних препаратов перед другими, является их переносимость человеком и наличие либо отсутствие нежелательных побочных эффектов. Кроме того, имеет значение продолжительность времени возможного эффективного их использования после облучения в условиях массового поражения населения при радиационных катастрофах.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Андрущенко В.Н., Иванов А.А., Мальцев В.Н. Противолучевое действие веществ микробного происхождения // Радиационная биология. 1996. Т. 36. № 2. С. 195–208.
- Будагов Р.С., Ульянова Л.П. Сравнительный анализ провоспалительных цитокинов в плазме облученных мышей при комбинированных радиационных поражениях // Радиационная биология. 2000. Т. 40. № 2. С. 188–191.
- Будагов Р.С., Ульянова Л.П. Эффекты модуляторов уровня цитокинов на выживаемость мышей и крыс при комбинированных радиационно-термических поражениях // Радиационная биология. 2004а. Т. 44. № 4. С. 392–397.
- Будагов Р.С., Ульянова Л.П. Изучение роли интерлейкина-6 (ИЛ-6) в патогенезе комбинированных радиационно-термических поражений // Радиационная биология. 2004б. Т. 44. № 4. С. 398–402.
- Будагов Р.С., Ульянова Л.П. Некоторые последствия системной воспалительной реакции в патогенезе отягощения исходов комбинированных радиационно-термических поражений // Радиационная биология. 2005. Т. 45. № 2. С. 191–195.
- Быков В.Н., Драчёв И.С., Панченко А.В. и др. Экспериментальная оценка противолучевой эффективности бэта-экстрадиола, индометазина и препарата ВР-С2 // Радиационная биология. 2019. Т. 59. № 1. С. 29–43.
- Вартарян Л.П., Крутовских Г.И., Пустовалов Ю.И., Горнаева Г.Ф. Радиозащитное действие рибоксина (инозина) // Радиобиология. 1989. Т. 29. № 5. С. 707–709.
- Васин М.В. Противолучевые лекарственные средства. М.: РМАПО, 2010. 180 с.
- Васин М.В. Классификация противолучевых средств как отражение современного состояния и перспективы развития радиационной фармакологии // Радиационная биология. 2013. Т. 53. № 5. С. 459–467.
- Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и др. Противолучевые свойства радиопротектора экстренного действия индралина при его применении после облучения в условиях частичного экранирования живота крыс // Радиационная биология. 2008а. Т. 48. № 2. С. 199–201.
- Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и др. Характеристика противолучевых свойств радиопротектора Б-190 при его применении после облучения // Радиационная биология. 2008б. Т. 48. № 6. С. 730–733.
- Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и др. Влияние сочетанного применения кверцетина и индралина на процессы пострадиационного восстановления системы кроветворения при острой лучевой болезни // Радиационная биология. 2011. Т. 51. № 2. С. 247–251.
- Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и др. Фармакологический анализ терапевтического действия радиопротекторов цистамина и индралина в качестве радиомитигаторов // Бюл. Экспер. биол. мед. 2016. Т. 162. № 10. С. 460–464.
- Воротникова Т.В. Исследование механизма радиозащитного действия индометазина и диэтилстильбэстрола на систему крови: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: Институт биофизики Минздрава РФ, 1995. 28 с.
- Гребенюк А.Н., Легеза В.И. Противолучевые свойства интерлейкина-1. СПб.: Фолиант, 2012. 216 с.
- Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Тарумов Р.А. и др. Экспериментальная оценка радиозащитной эффективности генистеина по показателям выживаемости и костномозгового кроветворения мышей, подвергнутых рентгеновскому облучению // Радиационная биология. 2013. Т. 53. № 5. С. 468–474.

- Гребенюк А.Н., Быков В.Н., Мясников В.А. и др.* Влияние индометафена на выживаемость и костномозговое кроветворение мышей, подвергнутых острому внешнему воздействию γ - или рентгеновского излучения // Радиационная биология. радиоэкология. 2011. Т. 51. № 4. С. 464–470.
- Гребенюк А.Н., Быков В.Н., Мясников В.А. и др.* Экспериментальная оценка противолучевой эффективности β -эстрадиола по показателям выживаемости и костномозгового кроветворения мышей, подвергнутых воздействию рентгеновского излучения // Радиационная биология. радиоэкология. 2012. Т. 52. № 2. С. 175–180.
- Грех И.Ф.* Защитное действие некоторых пиримидиновых производных от рентгеновских лучей у белых мышей // Мед. радиол. 1958. Т. 3. № 6. С. 67.
- Гудков В.С., Брусков В.И.* Гуанозин и инозин (рибоксин). Антиоксидантные и радиозащитные свойства. Saarbrücken: Lambert Acad. Publishing, 2011. 188 с.
- Заргарова Н.И., Гребенюк А.Н., Легеза В.И., Владимировича О.О.* Об особенностях феномена взаимного отягощения при сочетанных радиационных поражениях // Вест. Рос. воен.-мед. акад. 2013. Т. 42. № 2. С. 91–95.
- Ильин Л.А., Рудный Н.М., Суворов Н.Н. и др.* Индралин – радиопротектор экстренного действия. Противолучевые свойства, фармакология, механизм действия, клиника. М.: МЗ РФ, 1994. 436 с.
- Колесниченко И.С., Михайлов Л.С., Бояринов А.С., Гришин А.В.* Противолучевые схемы профилактики и лечения служебных собак // Ветеринария. 2005. № 12. С. 52–54.
- Кудряшов Ю.Б., Гончаренко Е.Н.* Роль эндогенных веществ в создании фона повышенной радиорезистентности // Радиобиология. 1974. Т. 14. № 2. С. 210–212.
- Кулинский В.И., Климова А.Д., Филиппович И.В.* Противолучевой эффект нуклеозидов и механизм действия аденозина // Радиобиология. 1988. Т. 28. № 2. С. 230–235.
- Лебедев В.Г., Мороз Б.Б., Воротникова Т.В., Дешевой Ю.Б.* Исследование механизма формирования радиорезистентного состояния системы кроветворения под действием диэтилстильбэстрола // Радиационная биология. радиоэкология. 1994. Т. 34. № 4–5. С. 565–571.
- Лебедев В.Г., Мороз Б.Б., Воротникова Т.В., Дешевой Ю.Б.* Исследование механизма противолучевого действия индометафена на кроветворных стволовых клетках на длительной культуре костного мозга // Радиационная биология. радиоэкология. 1999. Т. 39. № 5. С. 528–533.
- Лебедев В.Г., Мороз Б.Б., Дешевой Ю.Б., Рождественский Л.М.* Исследование механизма противолучевого действия интерлейкина-1 β на длительной культуре костного мозга // Радиационная биология. радиоэкология. 2002. Т. 42. № 1. С. 60–64.
- Лебедев В.Г., Мороз Б.Б., Дешевой Ю.Б., Лырщикова А.В.* Изучение роли гемопозиндуцирующего микроокружения в механизме радиозащитного действия интерлейкина-1 β на модели длительных культур костного мозга // Радиационная биология. радиоэкология. 2004. Т. 44. № 2. С. 170–175.
- Легеза В.И., Абдуль Ю.А., Антушевич А.Е. и др.* Влияние рибоксина на резистентность мышей к пролонгированному гамма-облучению в нелетальной дозе // Радиобиология. 1993а. Т. 33. № 5. С. 658–664.
- Легеза В.И., Абдуль Ю.А., Антушевич А.Е. и др.* Клинико-экспериментальное исследование радиозащитной эффективности рибоксина при фракционированном облучении в малых дозах // Радиобиология. 1993б. Т. 33. № 6. С. 800–807.
- Легеза В.И., Гребенюк А.Н., Бояринцев В.В.* Комбинированные радиационные поражения и их компоненты. СПб.: Фолиант, 2015. 216 с.
- Легеза В.И., Чigareва Н.Г., Петкевич Н.В. и др.* Экспериментальное изучение эффективности интерлейкина-1 β при радиационных поражениях // Гематол. трансфузиол. 1995. Т. 40. № 3. 10–13.
- Легеза В.И., Чigareва Н.Г., Абдуль Ю.А., Галеев И.Ш.* Цитокины как средства ранней патогенетической терапии радиационных поражений. Их эффективность и механизм действия // Радиационная биология. радиоэкология. 2000. Т. 40. № 4. С. 420–424.
- Лукашин Б.П., Софронов Г.А.* Радиозащитное действие цистамина и гепарина в опытах на мышах с различной резистентностью // Бюл. эксп. биол. мед. 1996. Т. 121. № 5. С. 544–546.
- Лучник Н.В.* Противолучевые средства и пики смертности // Биофизика. 1958. Т. 3. № 3. С. 332–342.
- Мазурик В.К., Михайлов В.Ф., Ушенкова Л.Н. и др.* Индометафен вызывает в клетках крови биохимические изменения, характерные для радиорезистентного состояния организма // Радиационная биология. радиоэкология. 1997. Т. 37. № 2. С. 165–174.
- Нефедова В.В., Инжеваткин Е.В., Нефедов В.П.* Роль С2-рецепторов в реализации стимулирующего влияния серотонина на стволовые кроветворные клетки костного мозга // Бюл. эксп. биол. мед. 2002. Т. 133. № 5. С. 484–486.
- Попова Н.Р., Гудков В.С., Брусков В.И.* Природные пуриновые соединения как радиозащитные средства // Радиационная биология. радиоэкология. 2014. Т. 54. № 1. С. 38–49.
- Пулатова М.К., Шарыгин В.Л., Шлякова Т.Г.* Реакция синтеза дезоксирибонуклеотидов на облучение и их модификация радиопротекторами // Радиационная биология. радиоэкология. 2003. Т. 43. № 1. С. 29–43.
- Рогачева С.А.* Экспериментальное обоснование применения цитокинов при острой лучевой болезни // Радиационная биология. радиоэкология. 1998. Т. 38. № 6. С. 854–873.
- Рогачева С.А., Лузанов В.М., Кириллова Е.Н. и др.* Влияние рекомбинантного гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора на восстановление кроветворения и выживаемость облученных мышей // Радиобиология. 1990. Т. 30. № 6. С. 769–773.
- Рождественский Л.М.* Цитокины в аспекте патогенеза и терапии острого лучевого поражения // Радиационная биология. радиоэкология. 1997. Т. 37. № 4. С. 590–596.
- Рождественский Л.М., Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г., Нестерова Т.А.* Зависимость лечебной эффективности

- сти интерлейкина-1 β от срока введения препарата после облучения мышей // Радиационная биология. 2002. Т. 42. № 1. С. 65–69.
- Рожественский Л.М., Коровкина Э.П., Дешевой Ю.Б.* Применение рекомбинантного человеческого интерлейкина-1 β (беталейкин) для лечения острой лучевой болезни тяжелой степени у собак // Радиационная биология. 2008. Т. 48. № 2. С. 185–194.
- Рожественский Л.М., Федотова М.И., Романов А.И., Белоусова О.И.* О путях реализации и механизмах противолучевого действия РС-10, меркамина и мексамина // Радиационная биология. 2017. Т. 57. № 5. С. 540–544.
- Рожественский Л.М., Шлякова Т.Г., Шёголева Р.А. и др.* Оценка лечебной эффективности отечественных препаратов Г-КСФ в опытах на облученных собаках // Радиационная биология. 2013. Т. 53. № 1. С. 47–54.
- Рожественский Л.М., Шёголева Р.А., Дешевой Ю.Б. и др.* Сравнительная оценка лечебной эффективности разных препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в опытах на облученных мышах // Радиационная биология. 2012. Т. 52. № 5. С. 503–509.
- Святухин М.В., Шилов В.М., Бондарев А.А.* Влияние нативного декстрана и пирогенного полисахарида обыкновенного протея на выживаемость белых мышей после общего облучения // Бюл. экспер. мед. 1959. Т. 47. № 5. С. 72–74.
- Селидовкин Г.Д., Барабанова А.В.* Лечение острой лучевой болезни от равномерного и неравномерного облучения // Радиационная медицина / Ред. Л.А. Ильин. Т. 2. М.: ИздАТ, 2001. С. 108–129.
- Скурихин Е.Г., Хмелевская Е.С., Першина О.В. и др.* Влияние адrenomиметиков и серотонина на стромальные и кроветворные полипотентные предшественники при цитостатической миелосупрессии // Бюл. экспер. биол. 2010. Т. 150. № 3. С. 128–131.
- Смирнова И.Б., Донцова Г.В., Рахманина О.Н., Константинова М.М.* Терапевтическое воздействие адреналина и серотонина на кроветворную систему облученных мышей // Мед. радиол. 1984. Т. 29. № 12. С. 43–46.
- Сусликов В.Н.* О защитном действии диэтилстильбэстрола // Радиобиология. 1963. Т. 3. № 6. С. 880–890.
- Тихомирова М.В., Яшкин П.Н., Федоренко Б.С., Чертков К.С.* Радиозащитная эффективность АТФ и аденозина от протонов высоких энергий // Косм. биол. авиакосм. мед. 1984. Т. 18. № 5. С. 75–77.
- Торосян М.В., Шишкова О.В., Айзенберг О.А.* Эффект рибоксина на профаговую индукцию и выживаемость бактериальной культуры при гамма-облучении // Радиобиология. 1990. Т. 30. № 3. С. 390–394.
- Ульянова Л.П., Кетлинский С.А., Будагов Р.С.* Исследование эффективности интерлейкина-1 β при лечении комбинированных радиационно-термических поражений // Радиационная биология. 1997. Т. 37. № 2. С. 175–181.
- Чернов Г.А., Шарыгин В.Л., Пулатова М.К. и др.* Молекулярные механизмы действия радиопротектора индометазина. Биосинтетические и биоэнергетические аспекты // Изв. Акад. Наук. Сер. Биол. 1996. № 3. С. 282–291.
- Чертков К.С.* Средства ранней терапии острой лучевой болезни // Радиационная медицина / Ред. Л.А. Ильин. Т. 1. М.: ИздАТ, 2004. С. 728–739.
- Чертков К.С., Петров В.М.* Фармако-химическая защита и заместительное лечение как составные части системы радиационной безопасности космонавтов при экспедиции к Марсу // Авиакосм. экол. мед. 1993. Т. 27. № 5–6. С. 27–32.
- Шапков В.С., Анашкин О.Д., Суворов Н.Н., Манаева И.А.* Эффективность серотонина, мексамина, АЭТ и цистамина при повторном введении после γ -облучения // Радиобиология. 1971. Т. 11. № 4. С. 621–623.
- Abais J.M., Xia M., Zhang Y. et al.* Redox regulation of NLRP3 inflammasomes: ROS as trigger or effector? // Antioxid. Redox Signal. 2015. V. 22. № 13. P. 1111–1129.
- Ainsworth E.J.* From endotoxins to newer immunomodulators: survival-promoting effects of microbial polysaccharide complexes in irradiated animals // Pharmacol. Ther. 1988. V. 39. № 1–3. P. 223–241.
- Ainsworth E.J., Chase H.B.* Effect of microbial antigens on irradiation mortality in mice // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1959. V. 102. P. 483–485.
- Ainsworth E.J., Mitchell F.A.* Increased survival of irradiated dogs given typhoid vaccine before or after irradiation // Radiat. Res. 1968. V. 34. № 4. P. 669–679.
- Alsbeih G., Al-Meer R.S., Al-Harbi N. et al.* Gender bias in individual radiosensitivity and the association with genetic polymorphic variations // Radiother. Oncol. 2016. V. 119. № 2. P. 236–243.
- Asadullina N.R., Usacheva A.M., Gudkov S.V.* Protection of mice against X-ray injuries by the post-irradiation administration of inosine-5'-monophosphate // J. Radiat. Res. 2012. V. 53. № 2. P. 211–216.
- Ayaloglu-Butun F., Terzioğlu-Kara E., Tokcaer-Keskin Z., Akcali K.C.* The effect of estrogen on bone marrow-derived rat mesenchymal stem cell maintenance: inhibiting apoptosis through the expression of Bcl-xL and Bcl-2 // Stem Cell Rev. 2012. V. 8. № 2. P. 393–401.
- Bai P., Virág L.* Role of poly(ADP-ribose) polymerases in the regulation of inflammatory processes // FEBS Lett. 2012. V. 586. № 21. P. 3771–3777. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.09.026>
- Bajrami B., Zhu H., Kwak H.-J. et al.* G-CSF maintains controlled neutrophil mobilization during acute inflammation by negatively regulating CXCR2 signaling // J. Exp. Med. 2016. V. 213. № 10. P. 1999. <https://doi.org/10.1084/jem.20160393>
- Berbée M., Fu Q., Garg S. et al.* Pentoxifylline enhances the radioprotective properties of γ -tocotrienol: differential effects on the hematopoietic, gastrointestinal and vascular systems // Radiat. Res. 2011. V. 175. № 3. P. 297–306. <https://doi.org/10.1667/RR2399.1>
- Bigildeev A.E., Zezina E.A., Drize N.J.* The effects of interleukin-1 β and gamma-quantum braking radiation on mesenchymal progenitor cells // Mol. Biol. 2017. V. 51. № 3. P. 393–403.

- Blondal H.* Modification of acute irradiation injury in rats by dextran // *Brit. J. Radiol.* 1957. V. 30. P. 219–222.
- Boorman G.A., Luster M.I., Dean J.H., Wilson R.E.* The effect of adult exposure to diethylstilbestrol in the mouse on macrophage function and numbers // *J. Reticuloendothel. Soc.* 1980. V. 28. № 6. P. 547–560.
- Burdelya L.G., Krivokrysenko V.I., Tallant T.C. et al.* An agonist of toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models / *Science.* 2008. V. 320. № 5873. P. 226–230.
<https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1154986>
- Carta S., Lavieri R., Rubartelli A.* Different members of the IL-1 family come out in different ways: DAMPs vs. cytokines? // *Front. Immunol.* 2013. V. 4. P. 123.
- Chang C.C., Tsai W.L., Jiang J.R., Cheng W.* The acute modulation of norepinephrine on immune responses and genes expressions *via* adrenergic receptors in the giant freshwater prawn, *Macrobrachium rosenbergii* // *Fish Shellfish Immunol.* 2015. V. 46. № 2. P. 459–467.
<https://doi.org/10.1016/j.fsi.2015.07.015>
- Cheng C., Yi J., Wang R. et al.* Protection of spleen tissue of γ -ray irradiated mice against immunosuppressive and oxidative effects of radiation by adenosine 5'-monophosphate // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. № 5. P. e1273.
<https://doi.org/10.3390/ijms19051273>
- Chwee J.Y., Khatoo M., Tan N.Y.J., Gasser S.* Apoptotic cells release IL1 receptor antagonist in response to genotoxic stress // *Canc. Immunol. Res.* 2016. V. 4. № 4. P. 294–302.
- Cole L.J., Ellis M.E.* Study on the chemical nature of the radiation protection factor in mouse spleen. I. Enzymatic inactivation by deoxyribonuclease and trypsin // *Radiat. Res.* 1954. V. 1. № 4. P. 347–358.
- Comitato R., Nesaretnam K., Leoni G. et al.* A novel mechanism of natural vitamin E tocotrienol activity: involvement of ERbeta signal transduction // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009. V. 297. № 2. P. e427–e437.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00187.2009>
- Cosentino M., Marino F., Maestroni G.J.* Sympathoadrenergic modulation of hematopoiesis: a review of available evidence and of therapeutic perspectives // *Front. Cell. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 302.
- Davis T.A., Mungunsukh O., Zins S. et al.* Genistein induces radioprotection by hematopoietic stem cell quiescence // *Int. J. Radiat. Biol.* 2008. V. 84. № 9. P. 713–726.
<https://doi.org/10.1080/09553000802317778>
- De Vasconcelos N.M., van Opendenbosch N., Lamkanfi M.* Inflammasomes as polyvalent cell death platforms // *Cell Mol. Life Sci.* 2016. V. 73. № 11–12. P. 2335–2347.
- Dowling J.K., Mansell A.* Toll-like receptors: the swiss army knife of immunity and vaccine development? // *Clin. Transl. Immunol.* 2016a. V. 5. № 5. P. e85.
<https://doi.org/10.1038/cti.2016.22>
- Dowling J.K., Dellacasagrande J.* Toll-like receptors: ligands, cell-based models and readouts for receptor action // *Meth. Mol. Biol.* 2016. V. 1390. P. 3–27.
- Du J., Cheng Y., Dong S. et al.* Zymosan-a protects the hematopoietic system from radiation-induced damage by targeting TLR2 signaling pathway // *Cell Physiol. Biochem.* 2017. V. 43. № 2. P. 457–464.
<https://doi.org/10.1159/000480472>
- Dürk T., Panther E., Müller T. et al.* 5-hydroxytryptamine modulates cytokine and chemokine production in LPS-primed human monocytes via stimulation of different 5-HTR subtypes // *Int. Immunol.* 2005. V. 17. P. 599–606.
<https://doi.org/10.1093/intimm/dxh242>
- Farese A.M., Cohen M.V., Katz B.P. et al.* Filgrastim improves survival in lethally irradiated nonhuman primates // *Radiat. Res.* 2013. V. 179. № 1. P. 89–100.
<https://doi.org/10.1667/RR3049.1>
- Farese A.M., Brown C.R., Smith C.P. et al.* The ability of filgrastim to mitigate mortality following LD50/60 total-body irradiation is administration time-dependent // *Health Phys.* 2014. V. 106. № 1. P. 39–47.
<https://doi.org/10.1097/HP.0b013e3182a4dd2c>
- Fibbe W.E., van Damme J., Billiau A. et al.* Interleukin 1 induces human marrow stromal cells in long-term culture to produce granulocyte colony-stimulating factor and macrophage colony-stimulating factor // *Blood.* 1988. V. 71. № 2. P. 430–435.
- Friedlander R.M., Gagliardini V., Rotello R.J., Yuan J.* Functional role of interleukin 1 beta [IL-1 beta] in IL-1 beta-converting enzyme-mediated apoptosis // *J. Exp. Med.* 1996. V. 184. № 2. P. 717–724.
- Fu Y., Wang Y., Du L. et al.* Resveratrol inhibits ionizing irradiation-induced inflammation in MSCs by activating SIRT1 and limiting NLRP-3 inflammasome activation // *Int. J. Mol. Sci.* 2013. V. 14. № 7. P. 14105–14118.
<https://doi.org/10.3390/ijms140714105>
- Gluzman-Poltorak Z., Vainstein V., Basile L.A.* Recombinant interleukin-12, but not granulocyte-colony stimulating factor, improves survival in lethally irradiated nonhuman primates in the absence of supportive care: evidence for the development of a frontline radiation medical countermeasure // *Am. J. Hematol.* 2014. V. 89. № 9. P. 868–873.
- Grace M.B., Singh V.K., Rhee J.G. et al.* 5-AED enhances survival of irradiated mice in a G-CSF-dependent manner, stimulates innate immune cell function, reduces radiation-induced DNA damage and induces genes that modulate cell cycle progression and apoptosis // *J. Radiat. Res.* 2012. V. 53. № 6. P. 840–853.
<https://doi.org/10.1093/jrr/rrs060>
- Gudkov S.V., Shtarkman I.N., Smirnova V.S. et al.* Guanosine and inosine display antioxidant activity, protect DNA *in vitro* from oxidative damage induced by reactive oxygen species, and serve as radioprotectors in mice // *Radiat. Res.* 2006. V. 165. № 5. P. 538–545.
- Gudkov S.V., Gudkova O.Y., Chernikov V.A., Bruskov V.I.* Protection of mice against x-ray injuries by the post-radiation administration of guanosine and inosine // *Int. J. Radiat. Biol.* 2009. V. 85. № 2. P. 116–125.
- Ha C.T., Li X.H., Fu D. et al.* Genistein nanoparticles protect mouse hematopoietic system and prevent proinflammatory factors after gamma irradiation // *Radiat. Res.* 2013. V. 180. № 3. P. 316–325.
<https://doi.org/10.1667/RR3326.1>

- Hancock S.L., Chung R.T., Cox R.S., Kallman R.F. Interleukin 1 beta initially sensitizes and subsequently protects murine intestinal stem cells exposed to photon radiation // *Cancer Res.* 1991. V. 51. № 9. P. 2280–2285.
- Hellstrand K., Czerkinsky C., Ricksten A. et al. Role of serotonin in the regulation of interferon- γ production by human natural killer cells // *J. Interferon Res.* 1993. V. 13. P. 33–38.
<https://doi.org/10.1089/jir.1993.13.33>
- Hérodin, F., Drouet M. Myeloprotection following cytotoxic damage: the sooner the better // *Exp. Hematol.* 2008. V. 36. P. 769–770.
- Herr N., Bode C., Duerschmied D. The effects of serotonin in immune cells // *Front. Cardiovasc. Med.* 2017. V. 4. P. 48.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00048>
- Hofer M., Pospíšil M., Komůrková D., Hoferová Z. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of acute radiation syndrome: a concise review // *Molecules.* 2014. V. 19. P. 4770–4778.
<https://doi.org/10.3390/molecules19044770>
- Hong L., Zhang G., Sultana H. et al. The effects of 17- β estradiol on enhancing proliferation of human bone marrow mesenchymal stromal cells *in vitro* // *Stem Cells Dev.* 2011. V. 20. № 5. P. 925–931.
- Hosoi Y., Kurishita A., Ono T., Sakamoto K. Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on survival in lethally irradiated mice // *Acta Oncol.* 1992. V. 31. № 1. P. 59–63.
- Hou B., Xu Z.W., Yang C.W. et al. Protective effects of inosine on mice subjected to lethal total-body ionizing irradiation // *J. Radiat. Res.* 2007. V. 48. № 1. P. 57–62.
- Illing A., Liu P., Ostermay S. et al. Estradiol increases hematopoietic stem and progenitor cells independent of its actions on bone // *Haematologica.* 2012. V. 97. № 8. P. 1131–1135.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2011.052456>
- Itoh Y. MT1-MMP: a key regulator of cell migration in tissue // *IUBMB Life.* 2006. V. 58. № 10. P. 589–596.
- Jenkins V.K., Upton A.C., Odell T.T.Jr. Effect of estradiol on splenic repopulation by endogenous and exogenous haemopoietic cells in irradiated mice // *J. Cell Physiol.* 1969. V. 73. P. 149–157.
- Kanazir D.T., Becarevic A., Panjevac B. et al. Effect of highly polymerised nucleic acids and their derivations on the recovery of irradiated rats // *Bull. Inst. Nucl. Sci. “Boris Kidrich”, Belgrad.* 1959. P. 145–153.
- Katoh N., Soga F., Nara T. et al. Effect of serotonin on the differentiation of human monocytes into dendritic cells // *Clin. Exp. Immunol.* 2006. V. 146. P. 354–361.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03197>
- Khallouki F., De Medina P., Caze-Subra S. et al. Molecular and biochemical analysis of the estrogenic and proliferative properties of vitamin E compounds // *Front Oncol.* 2016. V. 5. P. 287.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00287>
- Kim J.S., Jang W.S., Lee S. et al. A study of the effect of sequential injection of 5-androstenediol on irradiation-induced myelosuppression in mice // *Arch. Pharm. Res.* 2015. V. 38. № 6. P. 1213–1222.
<https://doi.org/10.1007/s12272-014-0483-5>
- Kim J.S., Yang M., Lee C.G. et al. *In vitro* and *in vivo* protective effects of granulocyte colony-stimulating factor against radiation-induced intestinal injury // *Arch. Pharm. Res.* 2013. V. 36. № 10. P. 1252–1261.
<https://doi.org/10.1007/s12272-013-0164-9>
- Kim H.-R., Lee J.-H., Heo H.-R. et al. Improved hematopoietic differentiation of human pluripotent stem cells *via* estrogen receptor signaling pathway // *Cell Biosci.* 2016. V. 6. P. 50.
<https://doi.org/10.1186/s13578-016-0111-9>
- Kim S.J., Choe H., Lee G.J. et al. Ionizing radiation induces innate immune responses in macrophages by generation of mitochondrial reactive oxygen species // *Radiat. Res.* 2017. V. 187. № 1. P. 32–41.
- Krivokrysenko V.I., Shakhov A.N., Singh V.K. et al. Identification of granulocyte colony-stimulating factor and interleukin-6 as candidate biomarkers of CBLB502 efficacy as a medical radiation countermeasure // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2012. V. 343. № 2. P. 497–508.
<https://doi.org/10.1124/jpet.112.196071>
- Krivokrysenko V.I., Toshkov I.A., Gleiberman A.S. et al. The toll-like receptor 5 agonist entolimod mitigates lethal acute radiation syndrome in non-human primates // *PLoS One.* 2015. V. 10. № 9. P. e0135388.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135388>
- Landauer M.R., Srinivasan V., Seed T.M. Genistein treatment protects mice from ionizing radiation injury // *J. Appl. Toxicol.* 2003. V. 23. № 6. P. 379–385.
- Lawrence T. The nuclear factor NF- κ B pathway in inflammation // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2009. V. 1. № 6. P. a001651.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001651>
- León-Ponte M., Ahern G.P., O’Connell P.J. Serotonin provides an accessory signal to enhance T-cell activation by signaling through the 5-HT7 receptor // *Blood.* 2007. V. 109. P. 3139–3146.
- Li M., Holmes V., Ni H. et al. Broad-spectrum antibiotic or G-CSF as potential countermeasures for impaired control of bacterial infection associated with an SPE exposure during spaceflight // *PLoS One.* 2015. V. 10. № 3. P. e0120126.
- Linard C., Marquette C., Clarençon D. et al. Acute ileal inflammatory cytokine response induced by irradiation is modulated by subdiaphragmatic vagotomy // *J. Neuroimmunol.* 2005. V. 168. № 1–2. P. 83–95.
- Lv J., Wang L., Gao Y. et al. 5-hydroxytryptamine synthesized in the aorta-gonad-mesonephros regulates hematopoietic stem and progenitor cell survival // *J. Exp. Med.* 2017. V. 214. P. 529–545.
<https://doi.org/10.1084/jem.20150906>
- Maestroni G.J., Conti A. Modulation of hematopoiesis *via* alpha 1-adrenergic receptors on bone marrow cells // *Exp. Hematol.* 1994. V. 22. № 3. P. 313–320.
- Maisin J.H., Lambert G., Mandart M., Maisin H. Therapeutic action of glutathione and beta-mercaptoethylamine against a lethal dose of X-rays // *Nature.* 1953a. V. 171. № 4361. P. 971.

- Maisin J., Mandart M., Lambert G., Maisin H.* Action curative de la β -mercapto-éthylamine chez le rat irradié avec foleprotéqué // *Comp. Rend. Séan. Mém. Soc.* 1953b. V. 147. № 3–4. P. 362–364.
- Maisin J.R., Dumont P., Dunjic A.* Yeast ribonucleic acid and its nucleotides as recovery factors in rats receiving on acute whole-body dose of X-rays // *Nature.* 1960. V. 186. P. 487–488.
- Maliev V., Popov D., Jones J.A., Casey R.C.* Mechanism of action for anti-radiation vaccine in reducing the biological impact of high-dose gamma irradiation // *Adv. Space Res.* 2007. V. 40. № 4. 2007. P. 586–590.
- Martins A., Han J., Kim S.O.* The multifaceted effects of granulocyte colony-stimulating factor in immunomodulation and potential roles in intestinal immune homeostasis // *IUBMB Life.* 2010. V. 62. № 8. P. 611–617.
- Mayer P., Werner F.J., Lam C., Besemer J.* *In vitro* and *in vivo* activity of human recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in dogs // *Exp. Hematol.* 1990. V. 18. № 9. P. 1026–1033.
- Mefferd R.B. Jr., Henkel D.T., Loefer J.B.* Effect of piromen on survival of irradiated mice // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1953. V. 83. № 1. P. 54–56.
- Mo Y., Li S.-Y., Liang E.-Y. et al.* The expression of functional dopamine and serotonin receptors on megakaryocytes // *Blood.* 2014. V. 124. P. 4205.
- Nakada D., Oguro H., Levi B.P. et al.* Oestrogen increases haematopoietic stem-cell self-renewal in females and during pregnancy // *Nature.* 2014. V. 505. № 7484. P. 555–558.
- Neta R., Oppenheim J.J.* Cytokines in therapy of radiation injury // *Blood.* 1988. V. 72. № 3. P. 1093–1095.
- Neta R., Oppenheim J.J., Douches S.D.* Interdependence of the radioprotective effects of human recombinant interleukin 1 alpha, tumor necrosis factor alpha, granulocyte colony-stimulating factor, and murine recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor // *J. Immunol.* 1988. V. 140. № 1. P. 108–111.
- Neta R., Stiefel S.M., Ali N.* In lethally irradiated mice interleukin-12 protects bone marrow but sensitizes intestinal tract to damage from ionizing radiation // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1995. V. 762. P. 274–280.
- Neta R., Vogel S.N., Oppenheim J.J., Douches S.D.* Cytokines in radioprotection. Comparison of the radioprotective effects of IL-1 to IL-2, GM-CSF and IFN gamma // *Lymphokine Res.* 1986. V. 5. Suppl. 1. P. 105–110.
- Nothdurft W., Selig C., Fliedner T.M.* Haematological effect of rhGM-CSF in dogs exposed to total-body irradiation with a dose of 2.4 Gy // *Int. J. Rad. Biol.* 1992. V. 61. № 4. P. 519–531.
- Patt T.M., Straube R.L., Tyree E.B. et al.* Influence of estrogens on the acute X-irradiation syndrome // *Am. J. Physiol.* 1949. V. 159. № 2. P. 269–280.
- Ponte A.L., Ribeiro-Fleury T., Chabot V. et al.* Granulocyte-colony-stimulating factor stimulation of marrow mesenchymal stromal cells promotes CD34+ cell migration *via* a matrix metalloproteinase-2-dependent mechanism // *Stem Cells Dev.* 2012. V. 21. № 17. P. 3162–3172. <https://doi.org/10.1089/scd.2012.0048>
- Pospišil M., Hofer M., Netíková J. et al.* Elevation of extracellular adenosine induces radioprotective effects in mice // *Radiat. Res.* 1993. V. 134. № 3. P. 323–330.
- Qiu X., Jin X., Shao Z., Zhao X.* 17 β -estradiol induces the proliferation of hematopoietic stem cells by promoting the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells // *Tohoku J. Exp. Med.* 2014. V. 233. № 2. P. 141–148.
- Redondo-Castro E., Cunningham C., Miller J. et al.* Interleukin-1 primes human mesenchymal stem cells towards an anti-inflammatory and pro-trophic phenotype *in vitro* // *Stem Cell Res. Ther.* 2017. V. 8. № 1. P. 79. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0531-4>
- Reimers J., Wogensen L.D., Welinder B. et al.* The pharmacokinetics, distribution and degradation of human recombinant interleukin 1 beta in normal rats // *Scand. J. Immunol.* 1991. V. 34. № 5. P. 597–610.
- Rixon R.H., Baird K.M.* The therapeutic effect of serotonin on the survival of X-irradiated rats // *Radiat. Res.* 1968. V. 33. № 2. P. 395–402.
- Satyamitra M., Uma Devi P., Murase H., Kagiya V.T.* *In vivo* postirradiation protection by a vitamin E analog, alpha-TMG // *Radiat. Res.* 2003. V. 160. P. 655–661.
- Scanzano A., Cosentino M.* Adrenergic regulation of innate immunity: a review // *Front. Pharmacol.* 2015. V. 6. P. 171. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00171>
- Shakhov A.N., Singh V.K., Bone F. et al.* Prevention and mitigation of acute radiation syndrome in mice by synthetic lipopeptide agonists of toll-like receptor 2 (TLR2) // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 3. P. e33044. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033044>
- Sharma D., Kanneganti T.D.* The cell biology of inflammasomes: mechanisms of inflammasome activation and regulation // *J. Cell Biol.* 2016. V. 213. № 6. P. 617–629.
- Singh V.K., Beattie L.A., Seed T.M.* Vitamin E: tocopherols and tocotrienols as potential radiation countermeasures // *J. Radiat. Res.* 2013. V. 54. № 6. P. 973–988. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrt048>
- Singh V.K., Ducey E.J., Fatanmi O.O. et al.* CBLB613: a TLR 2/6 agonist, natural lipopeptide of mycoplasma arginini, as a novel radiation countermeasure // *Radiat. Res.* 2012a. V. 177. № 5. P. 628–642.
- Singh V.K., Fatanmi O.O., Singh P.K., Whitnall M.H.* Role of radiation-induced granulocyte colony-stimulating factor in recovery from whole body gamma-irradiation // *Cytokine.* 2012b. V. 58. № 3. P. 406–414. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.03.011>
- Singh V.K., Grace M.B., Jacobsen K.O. et al.* Administration of 5-androstenediol to mice: pharmacokinetics and cytokine gene expression // *Exp. Mol. Pathol.* 2008. V. 84. № 2. P. 178–188. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2007.12.001>
- Singh V.K., Grace M.B., Parekh V.I. et al.* Effects of genistein administration on cytokine induction in whole-body gamma irradiated mice // *Int. Immunopharmacol.* 2009. V. 9. № 12. P. 1401–1410. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2009.08.012>
- Singh V.K., Kulkarni S., Fatanmi O.O.* Radioprotective efficacy of gamma-tocotrienol in nonhuman primates //

- Radiat. Res. 2016. V. 185. № 3. P. 285–298.
<https://doi.org/10.1667/RR14127.1>
- Singh V.K., Romaine P.L., Newman V.L., Seed T.M. Tocols induce G-CSF and mobilise progenitors that mitigate radiation injury // Radiat. Prot. Dosimetry. 2014. V. 162. № 1–2. P. 83–87.
<https://doi.org/10.1093/rpd/ncu223>
- Smith W.W., Alderman I.M., Gillespie R.E. Hematopoietic recovery induced by bacterial endotoxin in irradiated mice // Am. J. Physiol. 1958. V. 192. P. 549–556.
- Soga F., Katoh N., Inoue T., Kishimoto S. Serotonin activates human monocytes and prevents apoptosis // J. Invest. Dermatol. 2007. V. 127. P. 1947–1955.
<https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700824>
- Son T.G., Gong E.J., Bae M.J. et al. Protective effect of genistein on radiation-induced intestinal injury in tumor bearing mice // BMC Compl. Altern. Med. 2013. V. 13. P. 103.
<https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-103>
- Stickney D.R., Dowding C., Authier S. et al. 5-androstenediol improves survival in clinically unsupported rhesus monkeys with radiation-induced myelosuppression // Int. Immunopharmacol. 2007. V. 7. № 4. P. 500–505.
- Stickney D.R., Dowding C., Garsd A. et al. 5-androstenediol stimulates multilineage hematopoiesis in rhesus monkeys with radiation-induced myelosuppression // Int. Immunopharmacol. 2006. V. 6. № 11. P. 1706–1713.
- Stoecklein V.M., Osuka A., Ishikawa S. et al. Radiation exposure induces inflammasome pathway activation in immune cells // J. Immunol. 2015. V. 194. № 3. P. 1178–1189.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1303051>
- 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 // Radiat. Res. 2004. V. 162. P. 711–728.
- Talmadge J.E., Tribble H., Pennington R. et al. Protective, restorative, and therapeutic properties of recombinant colony-stimulating factors // Blood. 1989. V. 73. № 8. P. 2093–2103.
- Tanikawa S., Kakao J., Tsumoka K., Nara N. Effect of recombinant granulocyte colony-stimulating factor (rG-CSF) and recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rGM-CSF) on acute radiation hematopoietic injury in mice // Exp. Hematol. 1989. V. 17. P. 883–888.
- Thompson J.S., Simmons E.L., Crawford M.K., Severson C.D. Studies on the mechanisms of estradiol-induced radioprotection // Radiat Res. 1969. V. 40. P. 70–84.
- Treadwell A., Gardner W.U., Lawrence J.H. Effect of combining estrogen with lethal doses of roentgen-ray in Swiss mice // Endocrinology. 1943. V. 32. № 2. P. 161–164.
- Venereau E., Ceriotti C., Bianchi M.E. DAMPs from cell death to new life // Front. Immunol. 2015. V. 6. P. 422.
- Vijay-Kumar M., Aitken J.D., Sanders C.J. et al. Flagellin treatment protects against chemicals, bacteria, viruses, and radiation // J. Immunol. 2008. V. 180. № 12. P. 8280–8285.
- Virág L. Structure and function of poly(ADP-ribose) polymerase-1: role in oxidative stress-related pathologies // Curr. Vasc. Pharmacol. 2005. V. 3. № 3. P. 209–214.
- Virág L., Szabó C. Purines inhibit poly(ADP-ribose) polymerase activation and modulate oxidant induced cell death // FASEB J. 2001. V. 15. P. 99–107.
- Virág L., Robaszkiewicz A., Rodriguez-Vargas J.M., Oliver F.J. Poly(ADP-ribose) signaling in cell death // Mol. Aspects Med. 2013. V. 34. № 6. P. 1153–1167.
<https://doi.org/10.1016/j.mam.2013.01.007>
- Wang X., Cheng Q., Li L. et al. Toll-like receptors 2 and 4 mediate the capacity of mesenchymal stromal cells to support the proliferation and differentiation of CD34⁺ cells // Exp. Cell Res. 2012. V. 318. № 3. P. 196–206.
<https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2011.11.001>
- Weissberg J.B., Fischer J.J. Effect of purine nucleosides and nucleotides on the *in vivo* radiation response of normal tissue in the rat // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1981. V. 7. № 3. P. 365–369.
- Welihinda A.A., Kaur M., Raveendran K.S., Amento E.P. Enhancement of inosine-mediated A_{2A}R signaling through positive allosteric modulation // Cell Signal. 2018. V. 42. P. 227–235.
<https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2017.11.002>
- Whitnall M.H., Elliott T.B., Landauer M.R. et al. Protection against gamma-irradiation with 5-androstenediol // Mil. Med. 2002. V. 167. № 2. Suppl. P. 64–65.
- Xiao M. The role of proinflammatory cytokine interleukin-18 in radiation injury // Health Phys. 2016. V. 111. № 2. P. 212–217.
- Xiao M., Inal C.E., Parekh V.I. et al. 5-androstenediol promotes survival of gamma-irradiated human hematopoietic progenitors through induction of nuclear factor-kappaB activation and granulocyte colony-stimulating factor expression // Mol. Pharmacol. 2007. V. 7. № 2. P. 370–379.
- Yang M., Li K., Ng P. C. et al. Promoting effects of serotonin on hematopoiesis: *ex vivo* expansion of cord blood CD34⁺ stem/progenitor cells, proliferation of bone marrow stromal cells and antiapoptosis // Stem Cells. 2007. V. 25. № 7. P. 1800–1806.
<https://doi.org/10.1634/stemcells.2007-0048>
- Yang M., Srikiatkachorn A., Anthony M., Chong B.H. Serotonin stimulates megakaryocytopoiesis via the 5-HT₂ receptor // Blood Coagul. Fibrinolysis. 1996. V. 7. P. 127–133.
<https://doi.org/10.1097/00001721-199603000-00004>
- Ye J.Y., Liang E.Y., Cheng Y.S. et al. Serotonin enhances megakaryopoiesis and proplatelet formation via p-Erk1/2 and F-actin reorganization // Stem Cells. 2014. V. 32. P. 2973–2982.
<https://doi.org/10.1002/stem.1777>
- Zhou Y., Mi M.-T. Genistein stimulates hematopoiesis and increases survival in irradiated mice // J. Radiat. Res. 2005. V. 46. P. 425–433.

Potential Ways of Increase in Bogy Resistance to Damaging Action of Ionizing Radiation with the Aids of Radiomitigators

M. V. Vasin^{a, *}, I. B. Ushakov^{b, c}

^aRussian medical academy of continuous professional education of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

^bState scientific center - Burnazyan Federal medical biophysical center of Federal Medical Biological Agency of the Russian Federation, Moscow, Russia

^cNikiforov All-Russian center of emergency and radiation medicine of Ministry of Emergency Situation of Russia, St. Petersburg, Russia

*e-mail: mikhail-v-vasin@yandex.ru

Received January 14, 2019

Revised January 14, 2019

Accepted January 14, 2019

In present review potential mechanisms of radiomitigable effect of radioprotective drugs in interaction with pathophysiological processes accompanying radiation injury of tissues at the earliest stages of its development are considered. Radiomitigators effect *via* body systems throughout development of primary radiation stress and inflammatory process at realization of radiation injury during primary radiation reaction. Inflammation as protective body reaction to pathogens represents the self-organized system committing support and limit of intensity of its manifestation. For this reason realization of radiomitigable action of immunogenes, pro-inflammatory cytokines, steroid hormones, biogenous amines and purine nucleosides and their synthetic and natural analogs stimulating native immunity depends on its initial condition and severity of radiation injury of a body. The inverse negative relation in response to the action of pro-inflammatory cytokines as induction of synthesis of anti-inflammatory cytokines and growth hematopoietic factors, first of all, of granulocyte-colony stimulating factor promotes activation of a myelopoiesis and their anti-apoptosis action. Interaction of immunogene effect and radiation stress are subjected to influence of pharmacodynamics and features of realization of radioprotective properties of medicines. Implementation of action of radiomitigators depends on a condition of functioning of antioxidant system of a body as under the influence of inflammation its exhaustion is possible. In this case post-radiation oxidative toxemia induces the injuries of vital parenchymatous body organs. It is observed under the influence of pro-inflammatory cytokines at combined radiation injuries. All groups of radiomitigator have identical radioprotective activity equal *via* DRF to 1.2–1.3. The absence of the expressed side effects and good tolerance of radiomitigator by the person, also duration of time of their possible effective application after radiation is key indicators for assessment of their prospects at radiation accidents.

Keywords: radiomitigators, pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, interleukin-1beta, immunogenes, steroid hormones, biogenous amines, purine nucleosides