

УДК 575.224:616-006

НОВЫЙ ПОДХОД К СТИМУЛЯЦИИ ЗАЩИТНЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА МАЛЫМИ ДОЗАМИ РАДИАЦИИ

© 2020 г. В. Ф. Михайлов¹, *, Г. Д. Засухина^{1, 2}, **

¹Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Москва, Россия

²Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия

*e-mail: vfmi@mail.ru

**e-mail: zasukhina@vigg.ru

Поступила в редакцию 02.03.2020 г.

После доработки 02.03.2020 г.

Принята к публикации 03.03.2020 г.

Рассмотрены эффекты, возникающие после воздействия малых доз радиации *in vitro* и *in vivo*, а также механизмы их формирования. Анализ литературы показывает, что результат действия малых доз радиации зависит от типа клеток, источников радиации, методов оценки и др. Он отличается от ответа на воздействие высоких доз и связан с активацией защитных систем. В нормальных клетках после воздействия малых доз выявлена стимуляция эндогенной антиоксидантной системы и репарации, а на уровне организма ответ на действие малых доз радиации сопровождается и активацией иммунных систем. Это приводит к повышению резистентности нормальных клеток к действию генотоксических факторов (радиоадаптивный ответ), что может быть использовано для защиты нормальных тканей, окружающих опухоль, от действия высоких доз радиации при лучевой терапии. Резистентность же большинства злокачественных клеток после воздействия малых доз радиации не менялась. Однако фракционное воздействие малых доз радиации на опухоль могло индуцировать увеличение радиочувствительности злокачественных клеток. В обзоре представлены данные, показывающие изменение экспрессии ряда генов и регуляторных РНК после действия малых доз радиации. Эти эпигенетические показатели позволяют объяснить индивидуальные различия в величине радиоадаптивного ответа. Описана перспективность использования малых доз радиации для терапии некоторых патологий человека.

Ключевые слова: малые дозы радиации, радиоадаптивный ответ, радиорезистентность, лучевая терапия, длинные некодирующие РНК, микроРНК

DOI: 10.31857/S0042132420030060

ВВЕДЕНИЕ

Интенсивное изучение применения малых доз радиации (МДР) при различных патологиях человека с целью активации защитных систем организма на настоящий момент является одним из существенных направлений исследования общепризнанных закономерностей, которые проявляются, в частности, в том, что малые дозы, например, инфекционных агентов создают устойчивость к их высоким концентрациям и, следовательно, к развитию более легкого заболевания либо к формированию устойчивости к этой патологии. Следует подчеркнуть, что при становлении иммунитета к инфекции одним из первых механизмов защиты является образование интерферонов, важнейшее свойство которых — специфичность, то есть индуктором может быть один вирус, а защита выстраивается и против других вирусов. Эффект МДР, создающий резистентность к высоким повреждающим дозам радиации (радиоадаптивный ответ), также неспе-

цифичен. МДР формируют устойчивость к высоким концентрациям некоторых химических веществ: тяжелым металлам, алкилирующим соединениям, тогда как малые концентрации этих химических веществ создают резистентность к высоким дозам радиации (Засухина, 2008, 2011). Интересно, что как при контакте организма с инфекционным агентом, когда индуцируется интерферон (один из представителей цитокинов), так и при воздействии МДР (0.05 Гр) образуются противовоспалительные цитокины, в частности IL-10 (Jangiam et al., 2018). Положительный эффект МДР на организм получил название гормезиса (Vaiserman et al., 2019). Радиоадаптивный ответ (РАО) относится к модели радиационного гормезиса, который выражается в положительном влиянии МДР на здоровье. Интересно, что много лет назад была описана радиостимуляция у растений (Тимофеев-Ресовский, 1956). Модель радиационного гормезиса противоречит гипотезе беспо-

рогового действия радиации, подтверждая, что МДР могут быть триггером РАО. Считают, что при облучении меняется баланс между уровнем ДНК-повреждений, возрастающим линейно с увеличением дозы, и защитными механизмами, которые активируются после действия малых доз и становятся более эффективными при последующем воздействии генотоксических факторов. Таким образом, использование МДР может быть применимо для профилактики патологий, их терапии, а также усиления радиорезистентности нормальных клеток, окружающих опухоль, при радиотерапии (Yang et al., 2016a,b). Моделирование комбинации высоких и малых доз радиационного воздействия сопровождается изменением радиорезистентности или радиочувствительности тканей, что также может служить для оптимизации радиотерапии и минимизации последствий этого воздействия.

ПОНЯТИЕ МАЛЫХ ДОЗ РАДИАЦИИ

Дозы радиации трактуются как малые дозы неодинаково разными авторами. Эти различия определяются рядом причин: источниками радиации, системами *in vivo* или *in vitro* (в системе *in vivo* все зависит от вида, пола, линии животного), методами оценки, условиями содержания животных (диета и т.п.), органами или тканями исследования, протоколом опыта (дозы, интервалы между облучениями, локальностью/тотальностью облучения), использованием нормальных или злокачественных клеток. Адаптивная доза может колебаться от 5 до 75–100 мГр (Yang et al., 2016b; Shimura, Kojima, 2018). Например, при облучении крыс-самок эффект влияния малых доз был получен при дозе быстрых нейтронов 9 мГр (тест микроядра в клетках крови). При гамма-облучении в дозе 0.4 Гр самцов-мышей РАО был такой же, как при облучении 0.1 Гр. В системе *in vitro* в диплоидных клетках человека использовали дозу 20–50 мГр рентгеновских лучей и регистрировали действие этой дозы по активации MAPK (mitogen-activated protein kinase)-пути в мышинных тимоцитах. При облучении нормальных стволовых клеток использовали 25–100 мГр рентгеновских лучей и наблюдали активацию MAPK/ERK (extracellular signal-regulated kinase)-сигнального пути. Отсутствие РАО наблюдали в лейкозных клетках человека и солидных опухолях при дозах 25–200 мГр рентгеновских лучей. В мышинных клетках папилломы РАО отсутствовал при дозе 10 мГр рентгеновских лучей. Оказалось, что определенное влияние на эпигенетические показатели при действии малых доз оказывает диета (Vares et al., 2014). МДР усиливали антиоксидантную активность и ДНК-репарацию, и, вероятно, повышение содержания антиоксидантов в диете оказывало стимулирующий эффект на формирование РАО.

Ряд авторов считает, что МДР – это дозы менее 0.2 Гр для низкой ЛПЭ (линейной передачи энергии) и дозы менее 0.05 Гр для высокой ЛПЭ-радиации (Danayaei et al., 2019). Что касается формирования РАО в опухолевых клетках, то имеется огромное число публикаций о нечувствительности опухолевых клеток к МДР. Этот феномен был также показан нами при сравнении нормальных лейкоцитов и клеток Т-лимфоидной линии, когда РАО не формировался в опухолевых клетках и резко отличался по уровням изменений выживаемости клеток, экспрессии генов и некодирующих РНК (микроРНК и днРНК) от нормальных клеток (Михайлов и др., 2019).

ГОРМЕЗИС И ИНДУЦИРОВАННЫЙ МДР ОТВЕТ: ПРОТИВОРЕЧИЯ

За последние два десятилетия на основании экспериментальных, эпидемиологических, экологических данных было сформулировано понятие гормезиса, которое заключается в том, что МДР могут быть полезны для здоровья (Vaiserman et al., 2019). Можно подчеркнуть, что с 1940-х до конца 1960-х гг. (в эпоху до антибиотиков) радиация широко использовалась для лечения некоторых заболеваний, особенно у детей: при хроническом отите, назофарингите и т.п. При этом не было отмечено ни одного случая канцерогенеза (50000–2000000 индивидов).

Число случаев гибели от солидных раков начиная с 1958 г. у жителей, выживших после атомных бомбардировок в Японии и получивших дозы <0.5 Гр, было ниже, чем средняя смертность аналогичных больных в стране (Grant et al., 2017). Некоторые авторы полагают, что это обусловлено эффектом гормезиса, вызванного МДР (Sutou, 2020).

Рассматривая механизмы защиты, обусловленные воздействием МДР, следует подчеркнуть, что важен баланс между уровнем повреждений ДНК и репарацией, которая включается очень быстро после воздействия и может длиться от нескольких часов до несколько дней. Механизмом защиты организма при действии МДР является индуцируемая иммунологическая активация. Кроме того, гормезис включает нейтрализацию свободных радикалов при активации антиоксидантного статуса, синтез белков теплового шока, активацию клеточных мембранных рецепторов, индукцию цитокинов. МДР повышают клеточную пролиферацию, в том числе стволовых клеток, происходит активация MAPK/ERK-системы. Интересно, что в радиационно-индуцированном канцерогенезе иммунные функции имеют большее значение, чем мутации *per se*.

Вместе с тем, имеются определенные противоречия в появлении радиационно-индуцирован-

ной патологии при малых дозах. Например, при обследовании 454 индивидов, облученных малыми дозами, было показано увеличение фактора риска развития сердечной патологии (Boaventura et al., 2018). Имеются также данные о неблагоприятных последствиях многократных повторов компьютерной томографии, особенно у детей. С нашей точки зрения такие противоречивые данные о влиянии малых доз могут быть связаны с различиями в их величинах: от 0.05 до 0.5 Гр. Кроме того, следует учитывать, что развитие радиоиндуцированного канцерогенеза в значительной степени связано с особенностями генотипа организма (Михайлов и др., 2017). Например, люди с высокой наследственной предрасположенностью (родители, родственники) могут обладать повышенной чувствительностью к радиации. Вместе с тем в последние годы эффекты МДР интенсивно изучаются в целях использования их для профилактики и терапии некоторых патологий.

ИЗМЕНЕНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДОЗЫ РАДИАЦИИ

Зависимость иммунного статуса от дозы радиации изучали на протяжении многих лет на разных животных (мыши, крысы). Однако после открытия гормезиса, в частности при РАО, когда МДР увеличивают устойчивость клеток и организма в целом к высоким дозам радиации, зависимость иммунного статуса, определяемого по ряду маркеров, интенсивно изучается последние годы как после первичного, так и после повреждающего облучения. Четкие результаты были получены по показателям иммунного статуса на мышах C57Ве6, которым вводили подкожно клетки рака легких Lewis. Мышей облучали дозой 75 мГр рентгеновских лучей на 10, 14, 18, 22 день после инокуляции. Другая группа мышей получала высокую дозу (1 Гр). Третья группа состояла из мышей, получивших МДР за 1 день до высокой дозы. Четвертую группу составили мыши, получившие сначала высокую дозу и через один день МДР. Контрольные инокулированные мыши не получали радиационного воздействия (Zhou et al., 2018). Антигуморальный иммунитет, индуцированный МДР, был связан с НК-клетками и Т-клеточной активацией, которая сопровождалась повышенной экспрессией CD69. Это согласовывалось с ранее полученными данными авторов о повышении продукции IFN- γ и TNF- α . При этом было показано, что единичное облучение МДР ингибировало метастазирование опухоли и служило триггером для НК-клеточной активации у BALB/c-мышей (Kojima et al., 2004). Повышенная продукция цитокинов (IFN- γ , IL-2, TNF- α , IL-1 β) и пониженная продукция IL-10 определялась в спленоцитах МДР-облученных мышей несмотря на то, что на 12–14 день МДР-индуцированный

иммунитет снижался. Общая выживаемость мышей увеличивалась, и рост опухолей уменьшался. Таким образом, было показано, что действие МДР у инокулированных мышей сопровождалось антиопухолевой активностью, которая была обусловлена повышением иммунного статуса мышшей. Механизм МДР в РАО, как считают авторы, связан со стимуляцией антиоксидантной активности, а также индукцией репарации, модификацией метаболизма глюкозы (Large et al., 2015).

Четкий анализ данных о различии в иммунном статусе был дан при изучении РАО на малые и большие дозы радиации через 6 месяцев после облучения самцов BALB/cJ (Jangiam et al., 2018). Авторы на шестой месяц после облучения в различных дозах у мышей костного мозга, легких и семенников исследовали метилирование ДНК (по содержанию 5-метилцитозина и 5-гидроксиметилцитозина), уровень поли(АДФ-рибоза)-полимеразы, число провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, содержание NF- κ B. При дозе 0.05 Гр наблюдали стимуляцию иммунитета, определяемую по повышению уровня противовоспалительного цитокина IL-10, без каких-либо эпигенетических изменений в метилировании ДНК и геномной нестабильности. Через 6 месяцев после воздействия в дозах 0.1 и 1.0 Гр активировались провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 β и IL-6) и NF- κ B, свидетельствующие о воспалительной реакции. Кроме этого, было обнаружено снижение уровня 5-гидроксиметилцитозина во всех тканях, собранных у мышей, подвергнутых воздействию 0.1 или 1.0 Гр γ -лучей 137 Cs, по сравнению с уровнями в соответствующих тканях из ложной контрольной группы. В группе мышей, облученных в дозе 6 Гр, наблюдали значительное увеличение расщепленной поли(АДФ-рибоза)-полимеразы, характеризующей процессы репарации ДНК и гибели клеток. Авторы полагают, что доза 0.05 Гр не представляет какого-либо риска для показателей здоровья. А в группе мышей на шестой месяц после воздействия радиации в дозе 1.0 Гр в тканях формируются негативные последствия: хронические воспалительные процессы, изменения эпигенетической регуляции функционирования генома посредством метилирования, увеличение репарируемых повреждений в ДНК.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАЛЫХ ДОЗ РАДИАЦИИ В ТЕРАПИИ

Использование МДР при радиотерапии опухолей

Рядом исследователей были установлены различия в чувствительности нормальных и злокачественных клеток на качественном и количественном уровне по показателям экспрессии структурных (P53, NF- κ B и др.) и некодирующих

белки генов (*HOTAIR*, *MALAT* и др.), вовлеченных в радиоответ (Михайлов и др., 2019; Yang et al., 2016a,b). Показано, что после воздействия МДР на нормальные лимфоциты человека в клетках наблюдается активация системы защиты генома, связанная с экспрессией транскрипционного фактора p53, а также с содержанием регуляторных РНК – микроРНК и днРНК, модулирующих транскрипцию и трансляцию мРНК генов этой системы (рисунок). В то же время экспрессия генов, активируемых транскрипционным фактором NF-κB и играющих важную роль в воспалительных, иммунных реакциях и в онкогенезе, в лимфоцитах ингибируется. Совершенно другая картина наблюдается в Т-лимфобластных клетках человека линии Jurkat. Активность генов, связанных с p53-системой, не меняется, в то время как наблюдается увеличение экспрессии одной из субъединиц комплекса NF-κB – гена *NFκB(p65)*, так же как гена-мишени IL-6 этого транскрипционного фактора (Михайлов и др., 2019). Воздействие радиации в дозе 5 Гр на лимфоциты через 4 часа после действия МДР показало статистически значимое увеличение радиорезистентности по критерию выживаемости. Различия между группами 5 Гр и 0.1 Гр + 5 Гр через 20 ч после облучения по изученным показателям проявлялись только в лимфоцитах: содержание зрелой miR181a в группе 0.1 Гр + 5 Гр при проявлении РАО было выше, чем в группе 5 Гр, а miR107 – ниже. Также отмечены отличия в лимфоцитах между этими группами в экспрессии *P53* и *NEAT1*. РАО в клетках линии Jurkat не выявлено (Михайлов и др., 2019).

Если в нормальных клетках после предварительного облучения МДР развивалась устойчивость к высоким дозам радиации, что выражалось в повышенной выживаемости, снижении числа индуцированных разрывов ДНК, генных и хромосомных мутаций, то в большинстве злокачественных клеток РАО не формировался. Считают, что в РАО вовлекается система АТМ-сигналинга, а также ряд других механизмов. Вместе с тем ключевую роль при МДР играет повышение иммунного статуса, который также способствует ингибированию роста опухолей (Zhou et al., 2018). Поэтому можно полагать, что перед радиотерапией целесообразно проводить облучение МДР, которые в дальнейшем при использовании высоких доз предохранят нормальные ткани, окружающие опухоль, а также, как далее будет изложено, снизят эффект повреждающего действия радиации на некоторые органы и ткани, которые при радиотерапии могут вызывать осложнения в виде ректита, цистита и т.п. Нами было установлено, что показателем возможного появления ранних осложнений (циститы) еще до применения радиотерапии предстательной железы служит содержание некоторых микроРНК, которое может

быть использовано для прогноза этих неблагоприятных последствий (Шуленина и др., 2017). Иммуномодулирующий эффект при облучении МДР селезенки был показан на модели диэтилнитрозамин-индуцированной опухоли CD4⁺CD25⁺Treg печени крысы. Регуляторные Т-клетки (Treg-клетки), экспрессирующие транскрипционный фактор Foxp3, принадлежат к группе Т-лимфоцитов, которые обладают негативной иммунной регуляторной функцией. Установлено, что при росте опухоли печени увеличивается количество этих клеток в селезенке. Оказалось, что клетки CD4⁺CD25⁺Treg чувствительнее при более низких дозах (<0.2 Гр), чем клетки CD4⁺ и CD8⁺, и относительно устойчивее, чем клетки CD4⁺ и CD8⁺, при более высоких дозах. Поэтому при воздействии МДР на селезенку отношение клеток CD4⁺CD25⁺Treg/CD4⁺CD25⁺ снижается, следовательно, усиливается иммунный ответ Т-лимфоцитов против опухоли, в то время как воздействие более высоких доз радиации на селезенку приводит к противоположному эффекту. В результате при воздействии на селезенку низкая доза радиации усиливает иммунный ответ и ингибирует рост опухоли и метастазирование (Wang et al., 2014).

МДР используют не только для профилактики таких локальных осложнений, но и для оптимизации здоровья при радиотерапии (Kojima et al., 2017). Были описаны случаи у пациентов с раком предстательной железы. У одного пациента после повторных доз МДР снижался уровень простат-специфического антигена. У второго пациента с метастазами после нескольких сеансов МДР рентгеновских лучей через 3 месяца наблюдалось снижение этого антигена до нормального уровня, а метастазы исчезали. Третий пациент с явлениями язвенного колита получал несколько раз МДР, включая употребление радон-содержащей воды, в течение 8 мес. В результате этого лечения воспалительные процессы и кровоточивость полностью исчезали. При лечении рака наряду с радиотерапией часто используют химиотерапию. Одним из частых осложнений при этом является развитие кардиотоксических эффектов, которые приводят к определенным ограничениям для дальнейшего лечения. Кардиотоксический эффект проявляется целым спектром манифестаций, начиная от аритмии, ишемии, кардиомиопатии вплоть до летального исхода. МДР, индуцируя горметический эффект в клетках и тканях, формируют толерантность к высоким дозам радиации или химически-индуцированным повреждениям. МДР обладают также кардиопротекторным эффектом, повышая антиопухолевый иммунитет, стимулируя антиоксидантные функции, активируя ДНК-репарацию и усиливая метаболические функции в нормальных, но не в опухолевых клет-

ках. Механизм этого действия МДР связан с активацией RAF-киназ Акт-сигналингом, которые ремодулируют хроматин, регулируя клеточный цикл. МДР активируют также MAPK/ERK-путь. Антиопухолевый иммунитет осуществляется через экспансию и цитотоксичность NK-клеток, активируя P38 MAPK-путь (Premkumar, 2016). При этом повышаются цитотоксические функции макрофагов против опухолевых клеток, и программируется дифференциация макрофагов. МДР стимулируют антиоксидантные функции в нормальных, но не в опухолевых клетках (Large et al., 2015).

Использование МДР при различных патологиях человека

Было показано, что действие МДР оказывает положительное влияние на течение заболеваний разной природы. Так, повторное гамма-облучение (0.5 Гр) значительно снижало экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, регулируя Т-клетки и снижая продукцию IL-17 (Tsukimoto et al., 2008).

Повторяющееся гамма-облучение МДР снижало патологию коллаген-индуцированного артрита путем повышения регуляции Т-клеток (Nakatsukasa et al., 2010). Описаны положительные эффекты МДР на воспаление, диабет и т.п. Антивоспалительный эффект МДР был связан с активацией антиоксидантной системы в эндотелиальных клетках (Large et al., 2015). Повторное применение МДР рентгеновскими лучами снижало тестикулярный апоптоз у мышей с диабетом 2-го типа, возможно, через Акт-путь (Zhao et al., 2016).

Имеется ряд сообщений о положительном влиянии МДР на течение заболевания у пациентов с синдромом Альцгеймера. Так, пациенты получали 5 компьютерных томографий мозга (доза около 50 мГр каждая) в течение 3 месяцев (Cutler et al., 2017; Bevelacqua, Mortazavi, 2018). Улучшение течения заболевания проявлялось в частичном восстановлении когнитивности, памяти, речи, движения. Механизмом этого явления считают репарацию клеточных структур, удаление поврежденных клеток путем апоптоза, некроза, фагоцитоза, активации иммунной системы. В основе этих положительных явлений лежит восстановление поврежденной периферической нервной системы путем регенерации и миелинизации. Поскольку гиперпродукция активных форм кислорода, вызванная оксидативным стрессом, является важным механизмом при формировании патологий при нейродегенеративных заболеваниях (синдромы Альцгеймера и Паркинсона), авторы предполагают, что применение МДР уменьшает повреждения тканей путем активации антиоксидантной системы защиты клеток. МДР при этом воздействуют на пролиферацию стволовых

клеток, благодаря чему генерируются новые нейроны.

ВЛИЯНИЕ МДР НА РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Для повышения эффективности радиотерапии был разработан подход с использованием МДР (Yang et al., 2016b). Авторы исходили из фактов, что МДР активируют защитные функции нормальных клеток, в то время как биологические эффекты не наблюдались в большинстве опухолевых клеток, то есть МДР могут повышать эффект радиотерапии, снижая токсические эффекты. Много лет назад было показано, что некоторые опухолевые клеточные линии могут демонстрировать радиочувствительность к МДР (Wouters, Skarsgard, 1994). Авторы полагают, что МДР могут не только использоваться как стратегия противоопухолевой терапии, но и играть важную роль в профилактике рака.

Следует отметить, что действие МДР на клетки зависит от многих факторов, включая тип и способ радиационного воздействия. Попытка оценки фракционного действия МДР на опухолевые клетки показывает возможность снижения их радиорезистентности. Эффект повышения радиочувствительности клеток линии MDA-MB231 аденокарциномы молочной железы человека был получен при фракционированном применении МДР (Danyaei et al., 2019). Клетки с интервалом 24 часа облучали по 30 мГр 10 раз, после чего была применена доза 2 Гр. Многократное действие МДР сопровождалось развитием повышенной радиочувствительности к высоким дозам, которые применяют при радиотерапии. МДР активировали ATM/p53/p21-путь в этих клетках (Yang et al., 2016a). Экспрессия каспазы-3 повышалась при фракционированном облучении, что приводило к повышенному апоптозу и повышению эффективности высокой дозы радиации (2 Гр). Таким образом, фракционированное облучение МДР, инициируя повышение радиочувствительности, может повышать эффект радиотерапии. Данный подход перспективен и должен быть проверен в экспериментах на модели лабораторных животных.

Интересный подход для повышения радиочувствительности был использован на модели карциномы яичников у голых мышей (Zhang et al., 2014). Опухолевые клетки характеризуются повышенной радиорезистентностью и способностью активно пролиферировать в условиях гипоксии. При этом обнаружено, что в ответ на гипоксию в клетках синтезируется индуцированный гипоксией фактор HIF-1, который стимулирует ангиогенез, способствующий развитию опухолей. Облучение мышей дозой 50 сГр с шестичасовым

Таблица. Некоторые биологические эффекты и механизмы МДР (по: Yang et al., 2016b)

Животные клетки	Доза радиации, рентгеновские лучи, мГр	Механизмы
Фибробласты, легкие человека	50	Активация ERK1/2 и p38
Диплоидные клетки человека	20–50	Активация MAPK-пути
Мезенхимальные стволовые клетки крыс	25–100	Активация MAPK/ERK-пути
T-клетки	50–75	Повышение цитотоксического эффекта и антиопухолевой активности
Мышиные клетки с диабетом 1-го типа	75	Стимуляция COD1-экспрессии
Фибробласты человека	200	Повышение гомологичной (HR) репарации
Клетки лейкемии человека и солидные опухоли	25–200	Отсутствие гормезиса

интервалом до облучения дозой 300 сГр приводило к снижению уровня экспрессии HIF-1 α и, соответственно, к изменению HPSE, VEGF и CD31, меняя таким образом уровень гипоксии и повышая радиочувствительность.

Возможно, подбор соответствующих условий действия МДР по отношению к конкретным опухолям позволит значительно увеличивать радиочувствительность резистентных к облучению клеток.

НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ МДР

Некоторые механизмы действия МДР рассматривались в разделах, посвященных эффекту МДР для оптимизации радиотерапии, лечебных действий при некоторых патологиях и т.п. В таблице приведены сведения о системах, выявленных в различных исследованиях, как включающихся в действие МДР (Yang et al., 2016b). Однако каждая система характеризуется своими особенностями, и авторы объясняют неодинаковые полные эффекты различиями в уровнях экспрессии некоторых путей или генных ассоциаций. В основе механизмов действия радиации лежит баланс между уровнем ДНК-повреждений, увеличивающихся с ростом дозы, и механизмами защиты, которые более эффективны при МДР. С увеличением дозы радиации повреждающий фактор становится более очевидным (Vaiserman et al., 2019). Авторы анализируют разные механизмы гормезиса. Так, они полагают, что МДР активируют различные пути репарации, при которых восстанавливаются не только индуцированные, но и спонтанные ДНК-повреждения, когда формируются ДНК-центры репарации, включающие активность таких белков, как p53-связывающий протеин. Другим механизмом действия МДР является активация эндогенной антиоксидантной системы, которая снижает свободнорадикальный пул, характерный для действия радиации.

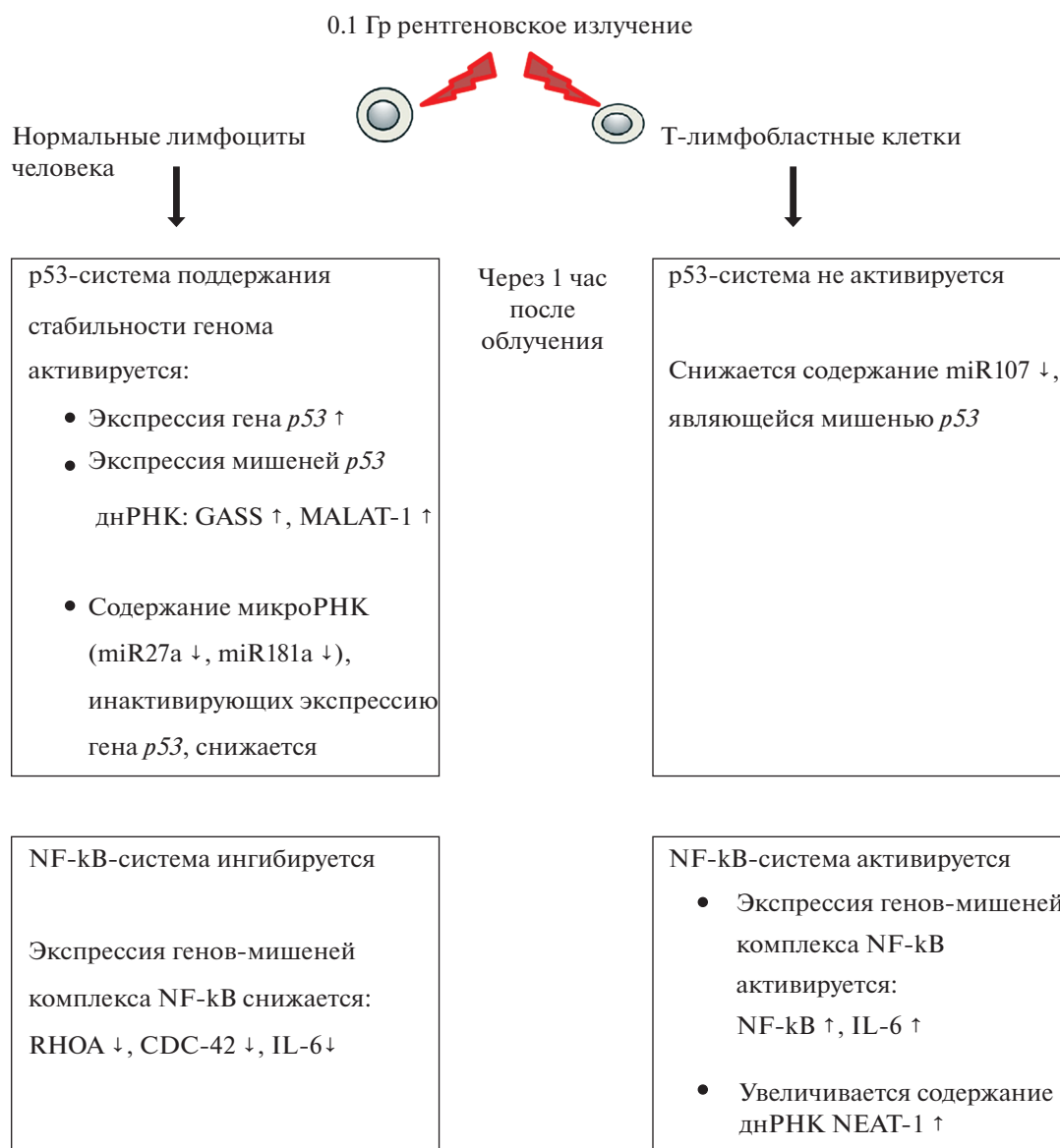
Показано, что МДР повышают уровни каталазы, глутатионредуктазы, СОД, глутатионпероксидазы и восстановленного глутатиона в различных тканях и органах (Kataoka, 2013). В развитии горметического эффекта играет роль индукция белков теплового шока HSP, которые повышают противоопухолевый иммунитет. Предварительное облучение МДР сопровождалось повышенной экспрессией HSP70 и HSP25. МДР и фракционированные МДР индуцируют апоптоз, который осуществляется компенсаторной клеточной пролиферацией через активацию MAPK/ERK.

Важнейшую роль в эффекте МДР играет стимуляция иммунного ответа. Приводится ряд фактов, которые показывают, что иммунные функции в развитии рака, связанного с возрастом, играют большую роль, чем появление мутаций *per se*. По этой причине МДР, которые стимулируют иммунные функции, могут использоваться для блокирования ракового процесса на ранних стадиях развития (Doss, 2013).

Все эти исследования приводят авторов к общему мнению, что использование МДР является потенциалом для увеличения эффекта антираковой терапии так же, как для понижения токсических побочных эффектов (Kojima et al., 2017).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно полагать, что в настоящее время началась новая эра в изучении и возможном использовании МДР для терапии и профилактики некоторых патологий человека, включая онкологию. Перспективным является использование МДР для оптимизации радиотерапии опухолей, когда предварительное использование МДР создает устойчивость нормальных окружающих опухоль тканей к высоким дозам радиации, не оказывая влияния на опухолевые клетки по критериям активности генов, некодирующих РНК, пролиферации. Кроме того, доказательства влияния МДР



Влияние МДР на функционирование центральных механизмов, контролирующих стабильность генома, пролиферацию и выживаемость клеток.

на стимуляцию иммунной системы организма позволяют считать, что применение МДР может быть распространено на другие патологии, для которых должны разрабатываться особенности режима облучения: кратность, интервал между облучениями, локализация облучения и другие параметры. Опыты с МДР на животных показали положительные результаты и в отношении ингибирования опухолей, индуцированных либо инокуляцией опухолевыми клетками, либо химическими канцерогенами. Естественно, что изучение механизмов действия МДР по критериям активности генов и регулирующих их некодирующих РНК (днРНК, микроРНК), вовлеченности различных путей защиты клеток и подходов к их

активации, является важнейшей проблемой для реализации этих подходов в медицине. При этом стандарты применения МДР должны учитывать не только патогенез и манифестацию конкретного патологического процесса, включая опухолеобразование, но и, безусловно, опираться на генетический и социальный статус индивида, имея в виду, в частности, особенности питания (антиоксиданты и т.п.), вредные привычки (курение, потребление алкоголя) и т.п.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена по теме Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН (госзадание № 0112-2019-

0002) и при финансовой поддержке Программы развития ядерной медицины “АО Наука и инновации” ГК Росатом.

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 изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Засухина Г.Д.* Адаптивный ответ – общебиологическая закономерность: факты, гипотезы, вопросы // Радиацион. биол. радиоэкол. 2008. Т. 48. № 4. С. 464–473.
- Засухина Г.Д.* Механизмы устойчивости клеток человека к мутагенам // Успехи соврем. биол. 2011. Т. 131. № 3. С. 244–259.
- Михайлов В.Ф., Шуленина Л.В., Васильева И.М. и др.* МикроРНК как регуляторы активности генов в клетках человека при воздействии ионизирующей радиации // Генетика. 2017. Т. 53. № 3. С. 265–278.
- Михайлов В.Ф., Шуленина Л.В., Раева Н.Ф. и др.* Влияние малых доз ионизирующей радиации на экспрессию генов и некодирующих РНК в нормальных и злокачественных клетках человека // Цитология. 2019. Т. 61. № 6. С. 427–438.
- Тимофеев-Ресовский Н.В.* Биофизическая интерпретация явления радиостимуляции растений // Биофизика. 1956. Т. 1. № 7. С. 616–627.
- Шуленина Л.В., Михайлов В.Ф., Раева Н.Ф. и др.* МикроРНК в крови пациентов с раком предстательной железы как возможный показатель ранних осложнений лучевой терапии // Радиацион. биол. радиоэкол. 2017. Т. 57. № 6. С. 598–607.
- Bevelacqua J.J., Mortazavi S.M.J.* Alzheimer’s disease: possible mechanisms behind neurohormesis induced by exposure to low doses of ionizing radiation // J. Biomed. Phys. Eng. 2018. V. 8. № 2. P. 153–156.
- Boaventura P., Duraes C., Mendes A., Costa N.* Is low dose radiation exposure a risk for atherosclerosis disease? // Rad. Res. 2018. V. 189. № 4. P. 418–424.
- Cuttler J.M., Moore E.R., Hosfeld V.D., Nadolski D.L.* Update on a patient with Alzheimer disease treated with CT scans // Dose Resp. 2017. V. 15. № 1. P. 1–2.
- Danyaei A., Khanbabaei H., Teimoori A. et al.* Effect of intermittent low-dose irradiation on the radiotherapy efficiency for MDA-MB-231 human breast adenocarcinoma cell line // J. Rad. Oncol. 2019. V. 8. P. 199–208.
- Doss M.* The importance of adaptive response in cancer prevention and therapy // Med. Phys. 2013. V. 40. № 3. P. e030401.
- Grant E., Brenner A., Sugiyama H. et al.* Solid cancer incidence among the life span study of atomic bomb survivors: 1958–2009 // Radiat. Res. 2017. V. 187. № 5. P. 513–537.
- Jangiam W., Udomtanakunchai C., Reungpatthanaphong P. et al.* Late effects of low-dose radiation on the bone marrow, lung, and testis collected from the same exposed BALB/cJ mice // Dose-Response. 2018. V. 16. № 4. P. 1–13.
- Kataoka T.* Study of antioxidative effects and anti-inflammatory effects in mice due to low-dose X-irradiation or radiation // J. Radiat. Res. 2013. V. 54. № 4. P. 587–596.
- Kojima S., Nakayama K., Ishida H.* Low dose gamma-rays activate immune function via induction of glutathione and delay tumor growth // J. Radiat. Res. 2004. V. 45. № 1. P. 33–39.
- Kojima S., Tsukimoto M., Shimura N. et al.* Treatment of cancer and inflammation with low-dose ionizing radiation: three case reports // Dose Resp. 2017. V. 15. № 1. P. 1–7.
- Large M., Hehlgans S., Reichert U. et al.* Study of the anti-inflammatory effects of low-dose radiation: the contribution of biphasic regulation of the antioxidative system in endothelial cells // Strahlenther. Oncol. 2015. V. 191. P. 742–749.
- Nakatsukasa H., Tsukimoto M., Tokunaga A. et al.* Repeated gamma-ray irradiation attenuates collagen-induced arthritis via up-regulation of regulatory T cells, but not by damaging lymphocytes directly // Radiat. Res. 2010. V. 174. № 3. P. 313–324.
- Premkumar K., Shankar B.S.* Involvement of MAPK signaling in radioadaptive response in BALB/c mice exposed to low dose ionizing radiation // Int. J. Radiat. Biol. 2016. V. 92. № 5. P. 249–262.
- Shimura N., Kojima S.* The lowest radiation dose having molecular changes in the living body // Dose Resp. 2018. V. 16. № 2. P. 1–7.
- Sutou S.* Black rain in Hiroshima: a critique to the life span study of A-bomb survivors, basis of the linear no-threshold model // Genes Env. 2020. V. 42. № 1. P. 1–11.
- Tsukimoto M., Nakatsukasa H., Sugawara K. et al.* Repeated 0.5-Gy γ -irradiation attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis with up-regulation of regulatory T cells and suppression of IL-17 production // Radiat. Res. 2008. V. 170. № 4. P. 429–436.
- Vaiserman A., Koliada A., Socol Y.* Hormesis through low-dose radiation // The science of hormesis in health and longevity / Eds S.I.S. Rattan, M. Kyriazis. L.: Academic Press, 2019. P. 129–138.
- Vares G., Wang B., Ishii-Ohba H. et al.* Diet-induced obesity modulates epigenetic responses to ionizing radiation in mice // PLoS One. 2014. V. 9. № 8. P. e106277.
- Wang B., Li B., Dai Z. et al.* Low-dose splenic radiation inhibits liver tumor development of rats through functional changes in CD4⁺CD25⁺Treg cells // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2014. V. 55. P. 98–108.
- Wouters B., Skarsgard L.* The response of a human tumor cell line to low radiation doses: evidence of enhanced sensitivity // Radiat. Res. 1994. V. 138. № 1. P. 76–80.
- Yang G., Yu D., Li W. et al.* Distinct biological effects of low-dose radiation on normal and cancerous human lung cells are mediated by ATM signaling // Oncotarget. 2016a. V. 7. № 44. P. 71856–71872.
- Yang G., Li W., Jiang H. et al.* Low-dose radiation may be a novel approach to enhance the effectiveness of cancer

- therapeutics // *Int. J. Cancer*. 2016b. V. 139. P. 2157–2168.
- Zhang Y.-C., Jiang G., Gao H. *et al.* Influence of ionizing radiation on ovarian carcinoma SKOV-3 xenografts in nude mice under hypoxic conditions // *Asian. Pac. J. Canc. Prev.* 2014. V. 15. № 5. P. 2353–2358.
- Zhao Y., Kong C., Chen X. *et al.* Repetitive exposure to low-dose X-irradiation attenuates testicular apoptosis in type 2 diabetic rats, likely *via* Akt-mediated Nrf2 activation // *Mol. Cell Endocrinol.* 2016. V. 422. P. 203–210.
- Zhou L., Zhang X., Li H. *et al.* Validating the pivotal role of the immune system in low-dose radiation-induced tumor inhibition in Lewis lung cancer-bearing mice // *Canc. Med.* 2018. V. 7. № 4. P. 1338–1348.

A New Approach to Stimulating Body's Defense Systems with Low Radiation Doses

V. F. Mikhailov^{a,*} and G. D. Zasukhina^{a,b,**}

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

^b*Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

**e-mail: vfmi@mail.ru*

***e-mail: zasukhina@vigg.ru*

The effects arising after exposure to low doses of radiation *in vitro* and *in vivo*, as well as the mechanisms of their formation are considered. An analysis of the literature shows that the result of the action of low doses of radiation depends on the type of cells, radiation sources, assessment methods, etc. This action is different in comparison with the effects of high doses, and it is associated with the activation of protective systems. In normal cells, after low doses exposure, stimulation of the endogenous antioxidant system and repair was detected, and at the body level, the response to the effect of low doses of radiation is also accompanied by activation of the immune systems. This leads to an increase in the resistance of normal cells to the action of genotoxic factors (radio-adaptive response), which can be used to protect normal tissues surrounding the tumor from the effects of high doses of radiation during radiation therapy. The resistance of most malignant cells after radiation with low doses exposure did not change. However, the fractional effect of low doses of radiation on the tumor could induce an increasing of radiosensitivity in malignant cells. The review presents data, which show changing in the expression of a number of genes and regulatory RNA after exposure to low doses of radiation. These epigenetic parameters allow us to explain individual differences in the magnitude of the radio-adaptive response. The prospects of using low doses of radiation for the treatment of certain human pathologies is described.

Keywords: low doses of radiation, radio-adaptive response, radioresistance, radiation therapy, long non-coding RNA, microRNA