

М.В. Васин¹, В.Ю. Соловьев², В.Н. Мальцев², И.Е. Андрианова², С.Н. Лукьянова²**ПЕРВИЧНЫЙ РАДИАЦИОННЫЙ СТРЕСС, ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ И МЕХАНИЗМ РАННИХ ПОСТРАДИАЦИОННЫХ РЕПАРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В ОБЛУЧЕННЫХ ТКАНЯХ**

1. Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, Москва. E-mail: mikhail-v-vasin@yandex.ru; 2. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

М.В. Васин – проф. кафедры, д.м.н., проф.; В.Ю. Соловьев – д.б.н., к.т.н., зав. лаб.; В.Н. Мальцев – г.н.с., д.б.н., проф.; И.Е. Андрианова – в.н.с., д.м.н.; С.Н. Лукьянова – г.н.с., д.б.н., проф.

Реферат

Высвобождаемые из клеточных компартментов в результате процессов радиоллиза под действием ионизирующего излучения высокомолекулярные группы белков, поврежденные ядерные и митохондриальные ДНК, внеклеточный АТФ и окисленные низкой плотности липопротеиды вызывают через паттерн распознающих рецепторов стресс-сигнальную активацию в облученных тканях с запуском каскада p53 и NF-κB провоспалительных путей, ведущих к экспрессии провоспалительных генов, стимулирующих синтез цитокинов семейства ИЛ-1.

Чрезмерная активация провоспалительных путей под действием радиационного стресса ограничивается синтезом противовоспалительных цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13, а также антагонистами рецептора ИЛ-1 и фактором TGF-β. Г-КСФ и МГ-КСФ. Индуцированные действием провоспалительных цитокинов, они обладают противовоспалительными и антиапоптотическими свойствами, способными понижать содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО-α.

Глюкокортикоиды участвуют в регуляции первичного радиационного стресса, подавляя чрезмерную экспрессию генов провоспалительных цитокинов. По обратной связи при повышении уровня ИЛ-1 стимулируется секреция кортикостерона. В свою очередь, адренергическая стимуляция способна повышать экспрессию гена ИЛ-1β.

Механизм радиационного апоптоза стволовых клеток реализуется через путь p53-Rp70, 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: через каспазу 9 каспазы 3, 6 и 7, и окончательное разрушение клетки.

Путь Wnt является критически важным для регенерации тканей после лучевого поражения. Потенциал регенеративного ответа кроветворной ткани на лучевое поражение зависит от содержания катенина и способности Wnt-пути стимулировать восстановление костного мозга после облучения. Мезенхиальные стволовые клетки (МСК) костного мозга играют большую роль в пострадиационной регенерации кроветворной ткани. Основное их действие на регенерацию костного мозга осуществляется через рецепторы TLR2 and TLR4.

Мобилизация кроветворных стволовых клеток связана с высвобождением из костного мозга протеаз, включая нейтрофильную эластазу и катепсин G, а также матрикс металлопротеиназы-9.

Противолучевые свойства экзогенного ИЛ-1 не исчерпываются только повышенной продукцией Г-КСФ и МГ-КСФ. Большую роль в противолучевой защите играет реакция на воздействие ИЛ-1 в виде обратной связи с продукцией антиапоптотических и противовоспалительных факторов. Первичный радиационный стресс ограничивает продолжительность радиомитигирующего эффекта ИЛ-1 1–2 ч при его применении после облучения.

Ключевые слова: *первичный радиационный стресс, провоспалительные цитокины, интерлейкин-1β, противовоспалительные цитокины, гранулоцит-колонию стимулирующий фактор, пострадиационное восстановление кроветворения*

Поступила: 20.10.2017. Принята к публикации: 12.02.2018

Введение

Перспективным направлением в разработке противолучевых лекарственных средств являются радиомитигаторы, которые проявляют свою эффективность при применении после облучения, как правило, в ранние сроки до начала клинического проявления лучевого поражения. В настоящее время как радиомитигатор применяется бета-лейкин, отечественный препарат, представляющий человеческий рекомбинантный интерлейкин-1β [1].

В инструкции по применению бета-лейкин рассматривается как гемостимулятор миелоидного ряда за счет индукции ростовых факторов гранулоцит-колонию стимулирующего фактора (Г-КСФ) и макрофагального гранулоцит-колонию стимулирующего фактора (МГ-КСФ). Тем не менее, данный механизм действия ИЛ-1 полностью не исчерпывает его потенциальные возможности как средства ранней терапии. ИЛ-1 способен также снижать лучевое поражение кишечника [2].

Известно также, что радиопротектор индралин обладает радиомитигирующими свойствами, в том числе на крупных животных (собаках) [3, 4], причем эти свойства сохраняются при сверхсмертельных дозах

облучения в условиях неравномерного облучения (при экранировании области живота) [5]. Кроме того, в экспериментах на обезьянах установлены радиомитигирующие свойства у интерлейкина 12, [6], на собаках – у тромбопоэтина [7]. Эффект радиомитигаторов может суммироваться с противолучевым действием радиопротекторов [8, 9].

Бета-лейкин проявляет 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 реализация противолучевых свойств радиомитигаторов обусловлена влиянием исходного функционального состояния организма. На более радиочувствительных животных их эффект более выражен, чем на радиорезистентных линиях [10]. Реализация его действия может также зависеть от состояния антиоксидантной системы 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, от состояния нейроиммунноэндокринной регуляции организма.

Знание интимных механизмов первичного радиационного стресса и воспалительной реакции позволяет исследовать многообразие разносторонних проявлений цитогенетических эффектов провоспалительных цитокинов. Эти процессы необходимо изучать, поскольку действие применяемых экзогенных цитокинов накладываются на реакцию эндогенных цитокинов при радиационных поражениях тканей.

В настоящем обзоре рассмотрены механизмы первичных процессов, лежащих в основе развития первичной воспалительной реакции на радиационное повреждение тканей и реализации первичного радиационного стресса на уровне клетки, тканей и целостного организма, а также их влияние на развитие пострадиационного восстановительных процессов, включая репаративные процессы при регенерации поврежденных тканей.

Первичный радиационный стресс и его место в патогенезе лучевого поражения организма

Первичные перекисные пострадиационные процессы в клеточных мембранах вызывают вследствие их повреждения высвобождение из тканей биогенных аминов и антигенов различной природы. В их состав входит высокомолекулярная группа белков, поврежденные ядерные и митохондриальные ДНК, внеклеточный АТФ и окисленные липопротеиды низкой плотности [11]. Высокомолекулярные структуры элиминируются из кровотока иммунными комплексами, которые подвергаются в последующем фагоцитозу, что приводит к их полному исчезновению в ближайшие минуты после облучения [12]. Данные вещества вызывают стресс-сигнальную активацию и через паттерн распознающих рецепторов индуцируют воспалительные реакции в поврежденных тканях [13, 14].

Радиационное поражение тканей организма вызывает генерацию митохондриальных активных форм кислорода, которые запускают каскад p53 и NF-κB провоспалительных путей, вызывающих экспрессию провоспалительных генов и стимулирующих синтез цитокинов семейства ИЛ-1 (ФНО, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18 и ИЛ-33), в том числе, через активацию макрофагов, способных усиливать тканевое повреждение за счет индукции апоптоза клеток [15, 16]. Рассматривается вероятность того, что помимо пассивного высвобождения ИЛ-1 из поврежденных тканей, ИЛ-1 может выступать как сенсор повреждения ДНК клетки радиацией. ИЛ-1, выделяясь из поврежденной ДНК, действует как сигнал генотоксического стресса и может являться триггером каскада воспалительной реакции при сохранении целостности клетки [17].

Ключевым компонентом воспалительной реакции являются инфламмасы, которые содержат каспазу-1. Выход каспазы-1 из инфламмасы под действием радиации приводит к активации и созреванию про-ИЛ-1 и ИЛ-18. ИЛ-1 продуцируется моноцитами, макрофагами, В-лимфоцитами и естественными киллерами. Активированные ИЛ-1 и ИЛ-18 через рецепторы Toll-like сигнальную систему вызывает патологические

воспалительные реакции. Через экспрессию циклооксигеназы COX-2 ИЛ-1 усиливает эти процессы. ИЛ-18 активирует транскрипционные факторы NFκB, JNK/AP-1, MAPK киназы, тем самым усиливая воспалительные сигнальные пути, стимулирует миграцию нейтрофилов, активирует дифференциацию лимфоцитов и секрецию ИЛ-2, ИЛ-12, ГМ-КСФ [18]. Воспалительные реакции в облученных тканях через выброс провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-18, ИЛ-6 и ИЛ-12 способны усиливать лучевое повреждение, вызывая самостоятельно апоптоз и некроз клеток. Активированные радиацией инфламмасы и высвобождение каспазы-1 играют в этих процессах ключевую роль [19]. Каспаза-1 протеолитически переводит предшественники ИЛ-1 и ИЛ-18 в активную форму и индуцирует специфическую воспалительную форму литической гибели клетки, называемой пироптозисом [20]. Инфламмасы также вовлечены в индукцию клеточной гибели в виде апоптоза и пиронекроза [21, 22]. Дозозависимое повышение ИЛ-18 в крови обнаружено через 1–2 сут и продолжалось до 2 нед после облучения в смертельных дозах в опытах на мышах, мини-свинках и обезьянах [23]. Существует тесная корреляция между уровнем в крови ИЛ-18 и степенью снижения в крови нейтрофилов и лимфоцитов.

Существуют механизмы, препятствующие развитию воспалительной реакции на апоптоз. Апоптотические клетки в ответ на генотоксическое повреждение способны выделять антагонисты рецептора ИЛ-1 и осуществлять иммуносупрессивное действие, препятствуя индукции ИЛ-1 и ИЛ-6 [24]. Развитие апоптоза может быть заблокировано антагонистами рецептора ИЛ-1 [25]. Чрезмерная активация провоспалительных путей под действием радиационного стресса в природе ограничивается синтезом противовоспалительных цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13, антагонистами рецептора ИЛ-1 и фактором TGF-β [26]. Активность ИЛ-18 ограничивается природным антагонистом ИЛ-18, препятствующим его взаимодействию с его рецептором. Дисбаланс между ИЛ-18 и его антагонистом приводит к усилению воспаления и тяжести заболевания.

Большую роль играют мезенхимальные стволовые клетки (МСК), которые мигрируют в очаги воспаления и секретируют локально противовоспалительные цитокины и трофические факторы. Под воздействием провоспалительного цитокина ИЛ-1 МСК увеличивают секрецию Г-КСФ и ИЛ-10 [27]. В свою очередь, Г-КСФ обладает противовоспалительными и антиапоптотическими свойствами, понижая содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и фактора некроза опухолей (ФНО) [28]. Максимальный уровень Г-КСФ в крови мышей достигается через 8 ч после облучения [29]. 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 определяют конечный результат их влияния на развитие ранних процессов радиационного поражения.

Радиационный стресс и нейроиммunoэндокринная регуляция

Воздействие ионизирующего излучения приводит к развитию феномена эндокринной дезинтеграции. Уже с первых минут после облучения в сублетальных дозах имеет место гиперсекреция нейрогипофизарных гормонов. Возрастает антидиуретическая, вазопрессорная и окситотическая активность экстрактов гипоталамуса при отсутствии подобных сдвигов в крови. Содержание кортиколиберина в гипоталамусе и уровень АКТГ в гипофизе увеличиваются соответственно через 3–4 мин и через 2 ч после облучения. Отмечаются явления нарушения выведения гормонов в кровь. Надпочечники реагируют на облучение развитием неспецифической адаптивной реакции, которая синхронизирована по своей направленности с гиперсекрецией гормонов гипоталамуса и гипофиза после облучения. Первая фаза активации функции коры надпочечников отмечается через несколько минут после облучения и продолжается в течение нескольких часов. Она характерна для первичной лучевой реакции, и ее проявление выделяется как первичный гиперкортицизм. Умеренное повышение концентрации кортикостероидов в крови в этот период весьма важно для формирования радиорезистентного состояния организма. Глюкокортикоиды могут в определенной степени регулировать первичный радиационный стресс, связанный с развитием воспалительной реакцией поврежденных тканей, в том числе подавлять чрезмерную экспрессию генов провоспалительных цитокинов. По обратной связи при повышенном уровне ИЛ-1 стимулируется секреция кортикостерона [30]. В свою очередь, адренергическая стимуляция способна повышать экспрессию гена ИЛ-1 β [31].

Щитовидная железа в реакции на облучение занимает важное место при формировании пострadiационной эндокринной дезинтеграции. При сублетальных дозах радиации в латентный период заболевания отмечается стимуляция функции щитовидной железы, которая поддерживается гиперсекрецией тиреотропного гормона.

Действие ионизирующего излучения на иммунитет выявляется как в ближайшие, так и отдаленные сроки после лучевого воздействия. Известно, что наибольшей радиочувствительностью в организме отличается лимфоидная ткань. Гибель отдельных субпопуляций лимфоцитов возможна уже при дозе 0,5 Гр. Страдает прежде всего супрессорное и хелперное звено Т-иммунной регуляции. Гуморальный иммунитет более устойчив. Эффекторное и киллерное звено иммунного ответа может быть функционально активизировано. В ранние сроки после облучения выявлено уменьшение титра тимического сывороточного фактора в 1,5 раза, снижение содержания и пролиферативной активности Т-лимфоцитов, их миграционных свойств, способности инактивировать несингенные КОЕ с резким сокращением фракции Т-супрессоров [32, 33].

Это представляет потенциальную опасность в виде усиления лучевого повреждения тканей при ослаблении регуляторных механизмов со стороны Т-иммунитета. Гормональная активность тимуса необходима для репа-

рации радиационных повреждений стволовых клеток радиочувствительных тканей [34]. Снижение функции тимуса после облучения появляется вследствие как прямого, так и опосредованного эффекта радиации. До камбиальных и зрелых эпителиальных клеток тимуса составляет 2,3 и 9–10 Гр соответственно. Тимус как эндокринный орган функционирует в организме в условиях тесной взаимосвязи с железами внутренней секреции [35, 36]. Существуют конкурентные отношения между гипоталамус-гипофиз-адреналовой осью и гипоталамус-гипофиз-тимической осью регуляции жизнедеятельности организма. Поэтому состояние первичного и вторичного пострadiационного гиперкортицизма неизбежно затрагивает функционирование тимуса как эндокринного органа. Экспериментальные данные свидетельствуют о преобладающем влиянии пострadiационного гиперкортицизма в отмечаемом нарушении функции тимуса после облучения [37].

Механизм радиационного поражения радиочувствительных тканей

Радиационное поражение кроветворных стволовых клеток (КСК) является патогенетической основой развития типичной формы острой лучевой болезни, влекущей при тяжелой степени заболевания гибель животных и человека. Механизм радиационного поражения КСК включает индукцию апоптоза КСК через путь p53-Runa (1), промоцию дифференциации (2), индукцию старения КСК через путь p38 (3) и повреждение ниши КСК (4) [38]. Первичный процесс радиационного поражения КСК, ведущий к снижению количества КСК за счет гибели клеток и развитию типичной формы острой лучевой болезни, связан в основном с процессом апоптоза КСК, а не их некроза [39].

Процесс апоптоза связан с активацией p53, вызванной двунитиевыми разрывами ДНК КСК под действием радиации. Реакция со стороны митохондрий на данные процессы проявляется усилением прохождения Ca^{+2} в митохондрии, повышенной продукцией активных форм кислорода, влекущей к открытию пор внутренней мембраны митохондрий с дальнейшей деполяризацией потенциала митохондриальных мембран, сопровождающейся набуханием митохондрий, расщеплением окислительного фосфорилирования и снижением синтеза АТФ, что все предшествует неизбежной гибели клетки [40, 41].

Семейство антиапоптотических белков Bcl-2 занимает ключевую роль в контроле за развитием процесса апоптоза как первичных регуляторов проницаемости мембран митохондрий [42, 43]. Белок Mcl-1 из семейства Bcl-2 блокирует транслокацию BAX в митохондриях, где он соединяется с BAK или DLD. Образование данного комплекса усиливает проницаемость митохондриальной мембраны с последующим выходом из митохондрий цитохрома C через образовавшиеся поры. Большую роль в данных процессах занимает композиция митохондрий с эндоплазматическим ретикулулом [44]. Освобожденный из ретикулула Ca^{+2} при стрессорных стимулах (радиации) через данный комплекс поступает и накапливается в митохондриях, что через ре-

цепторы P13 приводит к активации клеточного дыхания с повышенной продукцией активных форм кислорода. Это приводит к активации BAX с последующим развитием апоптоза.

Путь p53-Рума играет исключительную роль в реализации апоптоза КСК [45, 46]. Рума способна блокировать взаимодействие антиапоптотических белков Bcl-2 с проапоптотическими белками BAX и BAK. Это приводит к нарушению структуры митохондрий с высвобождением из них цитохрома С и апоптоз-индуцирующего фактора. Эти белки запускают формирование каспаза-активированного комплекса – апоптосомы, которые вызывают активацию эффекторных каспаз – через каспазу 9 и каспазы 3, 6 и 7, что приводит к окончательному разрушению клетки. Активация MEK/ERK-пути способна селективно тормозить потерю митохондриального мембранного потенциала под действием радиации и гибель клетки от апоптоза [47].

Стимуляция радиацией дифференциации КСК ведет дополнительно к истощению пула КСК. Радиационное повреждение стромальных клеток костного мозга и ниш КСК еще в большей степени усложняют репаративные процессы кроветворной ткани.

Регеративные процессы в поврежденных радиацией тканях

Стволовые клетки радиочувствительных тканей характеризуются двумя свойствами: способностью к самовоспроизведению и к дифференцировке в различные типы клеток. Эти свойства регулируются различными факторами роста, в том числе белками Wnt. Сигнальный путь Wnt/ β -катенина занимает ключевую роль в этих процессах. Канонический путь Wnt обуславливает аккумуляцию β -катенина в ядре клетки, который может взаимодействовать с семейством связанных с ДНК белков Tcf/Lef, тем самым активизируя транскрипцию генов, ответственных за синтез белков Wnt [48]. Рецептор Wnt поддерживает стволовые клетки в недифференцированном и плюрипотентном состоянии [49].

Для поддержания пула КСК в данном состоянии играет большую роль транскрипционный фактор Foxo3a [50]. β -катенин, прямо связываясь с фактором Foxo, повышает его транскрипционную активность [51]. Foxo3a вызывает экспрессию гена CITED2, тем самым подавляя активность HIF-1 α и мобилизацию КСК. Путь Wnt является критически важным для регенерации тканей после лучевого поражения. Радиация способна активизировать канонический Wnt/катенин-сигнальный путь в КСК и клетках-предшественниках. Потенциал регенеративного ответа кроветворной ткани на лучевое поражение зависит от содержания катенина и способности пути Wnt стимулировать восстановление костного мозга после облучения [52]. Известно, что тромбоспондин-1, который является отрицательным регулятором митохондриального биогенеза, через рецептор CD47 ограничивает способность клеточного восстановления при экстенсивном радиационном повреждении ДНК [53]. Активация CD47 подавляет

функцию регулятора клеточного метаболизма с-Мус, усиливающего гликолиз и продукцию лактата, поддерживающего уровень клеточного глутатиона и защиту от окислительного стресса [54].

Пострадиационная регенерация кроветворной ткани

Структурная микроединица костного мозга (так называемая ниша), где анатомически находятся и воспроизводятся КСК, представляет собой комплексную трехмерную структуру микросреды костного мозга, состоящую из стромальных клеток и капиллярного эндотелия синусоидального пространства и обеспечивающую длительную пролиферацию КСК. Ниша также действует как барьер, регулирующий траффик и хоуминг КСК. Критическую роль в удержании и сохранении КСК в нише играет связь хемокина SDF-1 (фактор-1 стромального происхождения) с его рецептором CXCR4, экспрессируемым эндотелиальными и различными стромальными клетками в костном мозге, селезенке и других органах, но не гемопоэтическими клетками. Уровень концентрации SDF-1 и экспрессия рецепторов CXCR4 определяют пролиферацию гемопоэтических и стромальных предшественников в нише костного мозга [55]. При нормальных физиологических условиях регулятором гранулоцитопоза 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.

МСК костного мозга играют большую роль в пострадиационной регенерации кроветворной ткани. МСК увеличивают пролиферацию КСК и промотируют их на дифференциацию и образование колоний за счет повышенной продукции ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-11, Г-КСФ, М-КСФ, ГМ-КСФ, Kit-лиганда-фактора стволовых клеток и лиганда Flk-2. Основное действие МСК на регенерацию костного мозга осуществляется через рецепторы TLR2 and TLR4 [56]. Большую роль в этих процессах играют также клетки эндотелия ниш костного мозга, которые повышают пролиферацию и дифференциацию грануло-моноцитарной линии CD34+, образование колоний при индуцированной радиацией повышенной продукции ИЛ-6, ИЛ-8, Г-КСФ и ГМ-КСФ [57]. Лучевое повреждение эндотелиальных клеток также проявляется повышенным высвобождением внутриклеточных молекул адгезии (sICAM)-1 и (PECAM)-1.

Из внешних регуляторов функционирования ниш костного мозга критическую роль занимает протеаза MT1-MMP, которая через активацию фактора HIF-1 α вызывает экспрессию SDF-1 α /CXCL12, эритропоэтина, Kit-лиганда/фактора стволовых клеток и ИЛ-7, тем самым поддерживая пролиферацию пула КСК, их дифференциацию и миграцию [58]. MT1-MMP необходим для индуцируемой Г-КСФ мобилизации и миграции КСК.

Механизм реализации противолучевого действия ростовых факторов

Способность к миграции по кровеносному руслу является одним из важнейших отличительных свойств у КСК, позволившая разработать количественный метод обнаружения стволовых кроветворных клеток по росту экзогенных колоний в селезенке облученных мышей после трансплантации донорского костного мозга [59]. Физиологическое значение миграционного процесса КСК связано с возмещением пораженных участков кроветворной системы под действием радиации или химиотерапевтических средств путем репопуляции в опустошенных нишах кроветворной ткани, что способствует более быстрому восстановлению функционирования всей системы.

Г-КСФ, помимо того, что повышает продукцию коммитированных на миелопоэз клеток, занимает исключительную роль основного фактора мобилизации КСК из костного мозга. Г-КСФ косвенно подавляет экспрессию рецептора CXCR4 в миелоидных клетках, снижая их ответ на SDF-1, а также экспрессию SDF-1 mRNA на остеобластах, таким образом усиливая мобилизацию КСК. Реализация мобилизационного потенциала Г-КСФ происходит во взаимодействии с комплексом факторов. В данный процесс предварительно вовлекается цитоадгезивные молекулы VCAM, β 1-интегрин, ростовой фактор стволовых клеток и его рецептор c-Kit, хемокин SDF-1/CXCL12 и его рецептор CXCR4. Под действием адренергической стимуляции усиливается мобилизация КСК через G-протеин-сцепленные рецепторы. Мобилизация КСК связана с высвобождением из костного мозга протеаз, включая нейтрофильную эластазу и катепсин G, а также матрикса металлопротеиназы-9 (MMP-9). Локальное повышение протеолитической активности вызывает разрушение взаимодействия между микроокружением костного мозга и КСК. Во время мобилизации КСК под действием Г-КСФ эластазы разрушают SDF-1. Норадреналин через NF-карраВ повышает функциональную активность остеокластов, которые расщепляют SDF-1 на остеобластах, тем самым устраняя ограничения на выход КСК из костного мозга. Г-КСФ стимулирует миграцию КСК через расположенные на них рецепторы для Г-КСФ через синтез и активацию протеиназы MMP-2 [60] при участии пути PI3K/mTOR [61]. HIF-1 α при развитии гипоксии также облегчает миграцию КСК [62].

Прямой клеточный контакт между КСК и эндотелием играет критическую роль в миграции и пролиферации КСК [63]. На первом этапе, чтобы проникнуть в костный мозг, циркулирующие в крови КСК вступают во взаимодействие с селектинами Е и Р и прилипают к поверхности эндотелия костномозговых капилляров через связь с молекулами адгезии, расположенными на их поверхности. Проникновение через базальную мембрану сосудов КСК осуществляют при взаимодействии интегрин VLA-4 и VLA-5 с рецептором фибронектина. После проникновения в костный мозг КСК связываются с SDF-1 и, приобретая хемотаксическую активность, поступают в нишу костного мозга, синтезирующую лиганды фибронектин и VCAM-1 (адгезивная молеку-

ла сосудистых клеток). Регуляция процесса миграции КСК в костный мозг может быть связана с экспрессией и супрессией генов КСК, осуществляющих смену различных изоформ интегринов и их концентрацию на поверхности клеток, а также за счет смены синтеза адгезивных молекул до тех пор, пока КСК не достигнут своей ниши [64]. В целом, реализация процесса миграции КСК осуществляется за счет градиента по хемотаксическому фактору SDF-1 из места мобилизации КСК, где под действием факторов мобилизации осуществляется подавление оси SDF-1/CXCR4 в местах пораженных тканей, где происходит активация продукции SDF-1 и осуществляется интенсивно хоминг КСК. На завершающем этапе для прохождения КСК через клеточную мембрану сосудов необходимы литические ферменты, такие как металлопротеиназы MMP-2 и MMP-9, растворяющие коллаген и желатин базальной мембраны клеточной стенки [65]. Металлопротеиназы секретируются как проэнзимы и активизируются под контролем тканевого ингибитора металлопротеиназы-1.

Большую роль в данных процессах имеет активация под действием радиации ретикулоэндотелиальной ткани. М.Н. Gaugler et al [57] обнаружили, что облучение эндотелиальных клеток костного мозга в дозе 10 Гр приводит к усилению миграции гематopoэтических клеток при участии молекулы PECAM-1, экспрессия генов которых повышалась на эндотелиальных клетках после облучения. Летальное облучение реципиентов является фактором, усиливающим процессы миграции КСК после их трансплантации. Физиологическое значение миграционного процесса КСК может быть связано с возмещением поражения кроветворной системы, например, вследствие действия радиации, путем ее репопуляции в опустошенных нишах кроветворной ткани, что способствует более быстрому восстановлению функционирования всей системы.

Фармакодинамика радиомодифицирующего действия экзогенных провоспалительных цитокинов при развитии первичного радиационного стресса

К провоспалительным иммуномодуляторам относятся цитокины ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18, ФНО- α , а также интерфероны и агонисты рецепторов Toll-like. Впервые радиозащитные свойства провоспалительных цитокинов были выявлены Heta et al [66–68] и в дальнейшем подтверждены, в т.ч. в опытах на крупных животных [69, 70]. В отличие от радиопротекторов, противолучевое действие иммуномодуляторов развивается не сразу после применения, а не ранее чем через 1 ч с максимальным эффектом, близким к 1 сут, до воздействия радиации. Эффективное время элиминации T_{50} экзогенного ИЛ-1 не превышает 1 ч и через несколько часов практически полностью исчезает из организма [71]. Таким образом, основное проявление противолучевого действия ИЛ-1 происходит при его отсутствии в организме, т.е. за счет индуцированной им цепи событий развития воспалительного процесса и защитной реакции организма по ограничению интенсивности ее проявления. Радиозащитный эффект цитокина успешно суммиру-

ется с противолучевым действием радиопротектора [8, 9, 72].

Наибольшая эффективность ИЛ-1 достигается при типичной форме острой лучевой болезни [73]. В ранние сроки после облучения ИЛ-1 обладает терапевтическим действием [1, 69, 70, 74]. Радиомитигирующий 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 [75]. 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 достигает через 3 ч и сохраняется до 12 ч после общего облучения [76].

Экзогенный ИЛ-1 вызывает повышенную экспрессию собственных генов [77]. 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-1 β при развитии радиационного стресса [47].

Реализация противолучевого и радиомитигирующего действия иммуномодуляторов подвержена сильному влиянию исходной радиочувствительности организма, стресс-индуцированной провоспалительной реакции на лучевое поражение тканей, состоянию реактивности нейроиммуноргормонального ответа на лучевое поражение [10]. Принимая во внимание, что ИЛ-1 может вызывать с учетом его фармакодинамики как апоптотический, так и антиапоптотический эффект, в определенных условиях применения экзогенного цитокина возможна существенная модуляция его эффекта. Так, при больших дозах облучения, вызывающих кишечный синдром острой лучевой болезни, противолучевые свойства иммуномодулятора снижаются или они отсутствуют [78]. При комбинированных поражениях экзогенный ИЛ-1 может оказывать радиосенсибилизирующий эффект [79]. По-видимому, это связано с чрезмерной продукцией эндогенного ИЛ-1 в этих условиях [77].

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 [80–82]. Примером может служить благоприятное воздействие кверцетина на проявление радиомитигирующего действия индрина при его применении после облучения [83].

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 [30, 84–86]. Радиомитигирующий эффект человеческого рекомбинантного Г-КСФ в опытах на мышах при ежедневном применении после облучения в течение 2 нед составил по показателю ФУД 1,2 [87]. Г-КСФ обладает также терапевтическим действием при острой лучевой болезни, в том числе у крупных животных и у человека [88–91]. Противолучевые свойства экзогенного ИЛ-1, по-видимому, не исчерпываются только индукцией повышенной продукции Г-КСФ и ГМ-КСФ. Большую роль, по всей вероятности, что мало изучено в плане противолучевой защиты, играет 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 острой лучевой болезни, прежде всего, их комбинаций, в условиях реализации первичных радиационных эффектов на уровне клетки и всего организма.

Выводы

1. Высвобождаемые из клеточных компартментов в результате процессов радиолитиза под действием ионизирующего излучения высокомолекулярные группы белков, поврежденные ядерные и митохондриальные ДНК, внеклеточный АТФ и окисленные липопротеиды низкой плотности вызывают через паттерн распознающих рецепторов стресс-сигнальную активацию в облученных тканях с запуском каскада p53 и NF- κ B провоспалительных путей, ведущих к экспрессии провоспалительных генов, стимулирующих синтез цитокинов семейства ИЛ-1, в том числе, через активацию макрофагов, что в целом усиливает радиационный апоптоз клеток.

2. Чрезмерная активация провоспалительных путей под действием радиационного стресса ограничивается как синтезом в МСК противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13, так и антагонистами рецептора ИЛ-1 и фактором TGF- β . Г-КСФ и МГ-КСФ, индуцированные действием провоспалительных цитокинов, обладают противовоспалительными и антиапоптотическими свойствами, способными понижать содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО.

3. 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-1.

4. Механизм радиационного апоптоза КСК реализуется через путь p53-Rp70, 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 и окончательное разрушение клетки.

5. Путь Wnt является критически важным для регенерации тканей после лучевого поражения. Потенциал регенеративного ответа кроветворной ткани на лучевое

поражение зависит от содержания катенина и способности пути Wnt стимулировать восстановление костного мозга после облучения.

6. МСК костного мозга играют большую роль в пострадиационной регенерации кроветворной ткани. МСК увеличивают пролиферацию КСК и промотируют их на дифференциацию и образование колоний за счет повышенной продукции ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-11, Г-КСФ, М-КСФ, ГМ-КСФ, Kit-лиганда/фактора стволовых клеток и лиганда Flk-2. Основное действие МСК на регенерацию костного мозга осуществляется через рецепторы TLR2 and TLR4.

7. Мобилизация КСК связана с высвобождением из костного мозга протеаз, включая нейтрофильную эластазу, катепсин G, и матрикс металлопротеиназы-9. Локальное повышение протеолитической активности вызывает разрушение взаимодействия между микроокружением костного мозга и КСК.

8. Основное время проявления противолучевого действия ИЛ-1 происходит при его пропадании в организме, т.е. за счет индуцированной им цепи событий развития воспалительного процесса и защитной реакции организма по ограничению интенсивности ее проявления. Противолучевые свойства экзогенного ИЛ-1 не исчерпываются только индукцией повышенной продукции Г-КСФ и ГМ-КСФ. Большую роль в противолучевой защите играет реакция на воздействие ИЛ-1 в виде обратной связи с продукцией антиапоптотических и противовоспалительных факторов. Первичный радиационный стресс ограничивает продолжительность радиомитигирующего эффекта ИЛ-1 через 1–2 ч после облучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Гребенюк А.Н., Легеза В.И. Противолучевые свойства интерлейкина-1. – СПб.: Фолиант. 2012. 216 с.
- Wu S.G., Miyamoto T. Radioprotection of the intestinal crypts of mice by recombinant human interleukin-1 alpha // *Radiat. Res.* 1990. Vol. 123. № 1. P. 112–115.
- Ильин Л.А., Рудный Н.М., Суворов Н.Н. и соавт. Индралин – радиопротектор экстренного действия. Противолучевые свойства, фармакология, механизм действия, клиника. – М. 1994. 436 с.
- Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и соавт. Характеристика противолучевых свойств радиопротектора Б-190 при его применении после облучения // *Радиац. биол. Радиоэкол.* 2008. Т. 48. № 6. С. 730–733.
- Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и соавт. Противолучевые свойства радиопротектора экстренного действия индралина при его применении после облучения в условиях частичного экранирования живота крыс // *Радиац. биол. Радиоэкол.* 2008. Т. 48. № 2. С. 199–201.
- 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 // *Amer. J. Hematol.* 2014. Vol. 89. № 9. P. 868–873.
- Рожественский Л.М., Шлякова Т.Г., Щеголева Р.А. и соавт. Оценка противолучевой лечебной эффективности рекомбинантного тромбопоэтина на собаках по критериям показателей кроветворения и выживаемости // *Радиац. биол. Радиоэкол.* 2013. Т. 53. № 3. С. 280–289.
- Гребенюк А.Н., Зацепин В.В., Аксенова Н.В. и соавт. Влияние последовательного применения препарата Б-190 и интерлейкина-1β на выживаемость и костномозговое кроветворение облученных мышей // *Радиац. биол. Радиоэкол.* 2010. Т. 50. № 4. С. 175–180.
- Jang S.S., Park W.Y. The combined effects of amifostine and Interleukin 1 beta (IL-1beta) on radiation-induced gastrointestinal and hematopoietic injury // *Cancer Res. Treat.* 2003. Vol. 35. № 6. P. 528–532.
- Лукашин Б.П., Софронов Г.А. Радиозащитное действие цистамина и гепарина в опытах на мышах с различной резистентностью // *Бюлл. эксп. биол. и мед.* 1996. Т. 121. № 5. С. 544–546.
- Venereau E., Ceriotti C., Bianchi M.E. DAMPs from cell death to new life // *Front. Immunol.* 2015. Vol. 6. P. 422.
- Васин М.В., Чернов Ю.Н. Влияние облучения на циркулирующие иммунные комплексы в крови крыс // *Радиобиология.* 1991. Т. 31. № 3. С. 365–367.
- Schaue D., Kachikwu E.L., McBride W.H. Cytokines in radiobiological responses: a review // *Radiat. Res.* 2012. Vol. 178. № 6. P. 505–523.
- Xiao M. The role of proinflammatory cytokine interleukin-18 in radiation injury // *Health Phys.* 2016. Vol. 111. № 2. P. 212–217.
- 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. Vol. 187. № 1. P. 32–41.
- Linard C., Marquette C., Mathieu J. et al. Acute induction of inflammatory cytokine expression after gamma-irradiation in the rat: effect of an NF-kappaB inhibitor // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004. Vol. 58. № 2. P. 427–434.
- Cohen I., Rider P., Vornov E. et al. IL-1α is a DNA damage sensor linking genotoxic stress signaling to sterile inflammation and innate immunity // *Sci. Rep.* 2015. Vol. 5. P. 147–156.
- Carta S., Laviere R., Rubartelli A. Different members of the IL-1 family come out in different ways: DAMPs vs. cytokines? // *Front. Immunol.* 2013. Vol. 4. P. 123–130.
- Stoecklein V.M., Osuka A., Ishikawa S. et al. Radiation exposure induces inflammasome pathway activation in immune cells // *J. Immunol.* 2015. Vol. 194. № 3. P. 1178–1189.
- Vince J.E., Silke J. The intersection of cell death and inflammasome activation // *Cell Mol. Life Sci.* 2016. Vol. 73. № 11–12. P. 2349–2367.
- de Vasconcelos N.M., Van Opdenbosch N., Lamkanfi M. Inflammasomes as polyvalent cell death platforms // *Cell Mol. Life Sci.* 2016. Vol. 73. № 11–12. P. 2335–2347.
- Sharma D., Kanneganti T.D. The cell biology of inflammasomes: Mechanisms of inflammasome activation and regulation // *J. Cell Biol.* 2016. Vol. 213. № 6. P. 617–629.
- Moroni M., Lombardini E., Salber R. et al. Hematological changes as prognostic indicators of survival: similarities between Göttingen minipigs, humans, and other large animal models // *PLoS ONE.* 2011. Vol. 6. e25210.
- Chwee J.Y., Khatoo M., Tan N.Y.J., Gasser S. Apoptotic cells release IL1 receptor antagonist in response to genotoxic stress // *Cancer Immunol. Res.* 2016. Vol. 4. № 4. P. 294–302.
- Shonai T., Adachi M., Sakata K. et al. MEK/ERK pathway protects ionizing radiation-induced loss of mitochondrial membrane potential and cell death in lymphocytic leukemia cells // *Cell Death Differ.* 2002. Vol. 9. № 9. P. 963–971.
- Di Maggio F.M., Minafra L., Forte G.I. et al. Portrait of inflammatory response to ionizing radiation treatment // *J. Inflamm. (Lond).* 2015. Vol. 12. P. 14–19.
- 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. Vol. 8. № 1. P. 79. DOI: 10.1186/s13287-017-0531-4.
- 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. Vol. 36. № 10. P. 1252–1261. DOI: 10.1007/s12272-013-0164-9.
- Singh V.K., Fatanmi O.O., Singh P.K., Whittall M.H. Role of radiation-induced granulocyte colony-stimulating factor in recovery from whole body gamma-irradiation // *Cytokine.* 2012. Vol. 58. № 3. P. 406–4014. DOI: 10.1016/j.cyt.2012.03.011.
- Beetz A., Messer G., Oppel T. et al. Induction of interleukin 6 by ionizing radiation in a human epithelial cell line: control by corticosteroids // *Int. J. Radiat. Biol.* 1997. Vol. 72. № 1. P. 33–43.
- Morrissey P.J., Charrier K., Alpert A., L. Bressler L. *In vivo* administration of IL-1 induces thymic hypoplasia and increased levels of serum corticosterone. [in 3 h] // *J. Immunol.* 1988. Vol. 141. № 5. P. 1456–1463.
- Петров Р.В. Роль гормонов и медиаторов в функционировании иммунной системы // *Вест. АМН СССР.* 1980. № 8. С. 3–9.

33. Bodey B. Neuroendocrine influence on thymic haematopoiesis via the reticulo-epithelial cellular network // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2002. Vol. 6. № 1. P. 57–72.
34. von Vietinghoff S., Ley K. Homeostatic regulation of blood neutrophil counts // *J. Immunol.* 2008. Vol. 181. № 8. P. 5183–5188.
35. Marković L. Interaction involving the thymus and the hypothalamus-pituitary axis, immunomodulation by hormones // *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2004. Vol. 132. № 5–6. P. 187–193.
36. Bodey B. Thymic reticulo-epithelial cells: key cells of neuroendocrine regulation // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2007. Vol. 7. № 7. P. 939–949.
37. Безин Г.И., Мороз Б.Б. Факторы, контролирующие рециркуляцию стволовых клеток. Модификация действия эндогенных глюкокортикоидов на миграцию КОЕ у Т-дефицитных мышей // *Радиобиология.* 1983. Т. 23. № 3. С. 328–331.
38. Shao L., Luo Y., Zhou D. Hematopoietic stem cell injury induced by ionizing radiation // *Antioxid. Redox Signal.* 2014. Vol. 20. № 9. P. 1447–1462. DOI: 10.1089/ars.2013.5635.
39. Meng A., Wang Y., Brown S.A. et al. Ionizing radiation and bisulfan inhibit murine bone marrow cell hematopoietic function via apoptosis-dependent and -independent mechanisms // *Exp. Hematol.* 2003. Vol. 31. № 12. P. 1348–1356.
40. Halestrap A.P. Calcium, mitochondria and reperfusion injury: a pore way to die // *Biochem. Soc. Trans.* 2006. Vol. 34. Pt. 2. P. 232–237.
41. Green D.R., Kroemer G. The pathophysiology of mitochondrial cell death // *Science.* 2004. Vol. 305. № 5684. P. 626–629.
42. Michels J., Johnson P.W., Packham G. Mcl-1 // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2005. Vol. 37. № 2. P. 267–271.
43. Germain M., Milburn J., Duronio V. MCL-1 inhibits BAX in the absence of MCL-1/BAX Interaction // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283. № 10. P. 384–392.
44. Giorgi C., Missiroli S., Patergnani S. et al. Mitochondria-associated membranes: composition, molecular mechanisms, and physiopathological implications // *Antioxid. Red. Signaling.* 2015. Vol. 22. № 12. P. 995–1019.
45. Shao L., Sun Y., Zhang Z. et al. Deletion of proapoptotic Puma selectively protects hematopoietic stem and progenitor cells against high-dose radiation // *Blood.* 2010. Vol. 115. № 23. P. 4707–4714.
46. Yu H., Shen H., Yuan Y. et al. Deletion of Puma protects hematopoietic stem cells and confers long-term survival in response to high-dose gamma-irradiation // *Blood.* 2010. Vol. 115. № 17. P. 3472–3480.
47. 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. Vol. 184. № 2. P. 717–724.
48. Mulroy T., McMahon J.A., Burakoff S.J. et al. Wnt-1 and Wnt-4 regulate thymic cellularity // *Eur. J. Immunol.* 2002. Vol. 32. № 4. P. 967–971.
49. Fernandez A., Huggins I.J., Perna L. et al. The WNT receptor FZD7 is required for maintenance of the pluripotent state in human embryonic stem cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014. Vol. 111. № 4. P. 1409–1414.
50. Miyamoto K., Araki K.Y., Naka K. et al. Foxo3a is essential for maintenance of the hematopoietic stem cell pool // *Cell Stem Cell.* 2007. Vol. 1. № 1. P. 101–112.
51. Essers M.A., de Vries-Smits L.M., Barker N. et al. Functional interaction between beta-catenin and FOXO in oxidative stress signaling // *Science.* 2005. Vol. 308. № 5725. P. 1181–1184.
52. Lento W., Ito T., Zhao C. et al. Loss of β -catenin triggers oxidative stress and impairs hematopoietic regeneration // *Genes Dev.* 2014. Vol. 28. № 9. P. 995–1004. DOI: 10.1101/gad.231944.113.
53. Miller T.W., Soto-Pantoja D.R., Schwartz A.L. et al. CD47 receptor globally regulates metabolic pathways that control resistance to ionizing radiation // *J. Biol. Chem.* 2015. Vol. 290. № 41. P. 24858–24874. DOI: 10.1074/jbc.M115.665752.
54. Kozlov V.A. Intracellular factors regulating activity of hemopoietic stem cells // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2005. Vol. 139. № 1. P. 106–113.
55. Steingen C., Brenig F., Baumgartner L. et al. Characterization of key mechanisms in transmigration and invasion of mesenchymal stem cells // *J. Mol. Cell Cardiol.* 2008. Vol. 44. № 6. P. 1072–1084. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2008.03.010.
56. Gao P., Tchernyshyov I., Chang T.C. et al. c-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism // *Nature.* 2009. Vol. 458. № 7239. P. 762–765.
57. Gaugler M.H., Squiban C., Mouthon M.A. et al. Irradiation enhances the support of haemopoietic cell transmigration, proliferation and differentiation by endothelial cells // *Brit. J. Haematol.* 2001. Vol. 113. № 4. P. 940–950.
58. Nishida C., Kusubata K., Tashiro Y. et al. MT1-MMP plays a critical role in hematopoiesis by regulating HIF-mediated chemokine/cytokine gene transcription within niche cells // *Blood.* 2012. Vol. 119. № 23. P. 5405–5416. DOI: 10.1182/blood-2011-11-390849.
59. Till J.E., McCullouch E.A. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells // *Radiat. Res.* Vol. 14. № 2. P. 213–222.
60. 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. Vol. 21. № 17. P. 3162–3172. DOI: 10.1089/scd.2012.0048.
61. Porter S.N., Cluster A.S., Signer R.A.J. et al. Cell autonomously modulates the hematopoietic stem cell response to inflammatory cytokine // *Stem Cell Reports.* 2016. Vol. 6. № 6. P. 806–914.
62. Nowlan B., Futrega K., Brunck M.E. et al. HIF-1 α stabilizing agent FG-4497 rescues human CD34+ cell mobilization in response to G-CSF in immuno-deficient mice // *Exp. Hematol.* 2017. Vol. 52. P. 50–55. DOI: 10.1016/j.exphem.2017.05.004.
63. Rafii S., Mohle R., Shapiro F. et al. Regulation of hematopoiesis by microvascular endothelium // *Leuk. Lymphoma.* 1997. Vol. 27. № 5–6. P. 375–386.
64. Heissig B., Ohki Y., Sato Y. et al. A role for niches in hematopoietic cell development // *Hematology.* 2005. Vol. 10. № 3. P. 247–253.
65. 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. Vol. 318. № 3. P. 196–206. DOI: 10.1016/j.yexcr.2011.11.001.
66. 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. Vol. 5. Suppl 1. P. 105–110.
67. 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. Vol. 140. № 1. P. 108–111.
68. Neta R., Oppenheim J.J. Cytokines in therapy of radiation injury // *Blood.* 1988. Vol. 72. № 3. P. 1093–1095.
69. Легеза В.И., Чигарева Н.Г., Абдуль Ю.А., Галеев И.Ш. Цитокины как средства ранней патогенетической терапии радиационных поражений. Их эффективность и механизм действия // *Радиац. Биол. Радиоэкол.* 2000. Т. 40. № 4. С. 420–424.
70. Рождественский Л.М., Коровкина Э.П., Дешевой Ю.Б. Применение рекомбинантного человеческого интерлейкина-1бета (беталейкина) для лечения острой лучевой болезни тяжелой степени у собак // *Радиац. биол. Радиоэкол.* 2008. Т. 48. № 2. С. 185–194.
71. 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. Vol. 34. № 5. P. 597–610.
72. Гребенюк А.Н., Аксенова Н.В., Зацепин В.В., Назаров В.Б., Власенко Т.Н. Влияние препарата Б-190 и интерлейкина-1бета на динамику количества клеток периферической крови и функциональный статус нейтрофилов облученных мышей // *Радиац. биол. Радиоэкол.* 2013. Т. 53. № 3. С. 290–295.
73. van Os R., Lamont C., Witsell A., Mauch P.M. Radioprotection of bone marrow stem cell subsets by interleukin-1 and kit-ligand: implications for CFU-S as the responsible target cell population // *Exp. Hematol.* 1997. Vol. 25. № 3. P. 205–210.
74. Легеза В.И., Чигарева Н.Г., Петкевич Н.В. и соавт. Экспериментальное изучение эффективности интерлейкина-1бета при радиационных поражениях // *Гематол. Трансфузиол.* 1995. Т. 40. № 3. 10–13.
75. Рождественский Л.М., Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г., Нестерова Т.А. Зависимость терапевтического эффективности интерлейкина-1 β от времени применения препарата мышам после воздействия ионизирующего излучения // *Радиац. биол. Радиоэкол.* 2002. Т. 42. № 1. С. 65–69.
76. Linard C., Marquette C., Clarençon D. et al. Acute ileal inflammatory cytokine response induced by irradiation is modulated by subdiaphragmatic vagotomy // *J. Neuroimmunol.* 2005. Vol. 168. № 1–2. P. 83–95.

77. Bigildeev A.E., Zezina E.A., Drize N.J. The effects of interleukin-1 beta and gamma-quantum braking radiation on mesenchymal progenitor cells // *Mol. Biol.* 2017. Vol. 51. № 3. P. 393–403.
78. 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. Vol. 51. № 9. P. 2280–2285.
79. Ульянова Л.П., Кетлинский С.А., Будагов Р.С. Исследование эффективности интерлейкина-1бета при лечении комбинированных радиационно-термических поражениях // *Радиацион. биол. Радиоэкол.* 1997. Т. 37. № 2. С. 175–181.
80. Fu Y., Wang Y., Du L. et al. Resveratrol inhibits ionising irradiation-induced inflammation in MSCs by activating SIRT1 and limiting NLRP-3 inflammasome activation // *Int. J. Mol. Sci.* 2013. Vol. 14. № 7. P. 14105–14118. DOI: 10.3390/ijms140714105.
81. 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. Vol. 9. № 12. P. 1401–1410. DOI: 10.1016/j.intimp.2009.08.012.
82. 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. Vol. 180. № 3. P. 316–325. DOI: 10.1667/RR3326.1.
83. Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и соавт. Влияние сочетанного применения кверцетина и индразина на процессы пострадационного восстановления системы кроветворения при острой лучевой болезни // *Радиацион. биол. Радиоэкол.* 2011. Т. 51. № 2. С. 247–251.
84. 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. Vol. 71. № 2. P. 430–435.
85. Лебедев В.Г., Мороз Б.Б., Дешевой Ю.В., Рождественский Л.М. Исследование механизма противолучевого действия интерлейкина-1β на длительной культуре костного мозга // *Радиацион. биол. Радиоэкол.* 2002. Т. 42. № 1. С. 60–64.
86. Лебедев В.Г., Мороз Б.Б., Дешевой Ю.В., Лыришкова А.В. Изучение роли гемопоэзиндуцирующего микроокружения в механизме радиозащитного действия интерлейкина-1β на модели длительных культур костного мозга // *Радиацион. биол. Радиоэкол.* 2004. Т. 44. № 2. С. 170–175.
87. 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. Vol. 31. № 1. P. 59–63.
88. Рождественский Л.М., Щёголева Р.А., Дешевой Ю.В. и соавт. Сравнительная оценка лечебной эффективности разных препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в опытах на облученных мышах // *Радиацион. биол. Радиоэкол.* 2012. Т. 52. № 5. С. 503–509.
89. Рождественский Л.М., Шлякова Т.Г., Щёголева Р.А. и соавт. Оценка лечебной эффективности отечественных препаратов Г-КСФ в опытах на облученных собаках // *Радиацион. биол. Радиоэкол.* 2013. Т. 53. № 1. С. 47–54.
90. Farese A.M., Cohen M.V., Katz B.P. et al. Filgrastim improves survival in lethally irradiated nonhuman primates // *Radiat. Res.* 2013. Vol. 179. № 1. P. 89–100. DOI: 10.1667/RR3049.1.
91. Селидовкин Г.Д., Барабанова А.В. Лечение острой лучевой болезни от равномерного и неравномерного облучения // В кн.: *Радиационная медицина. Под ред. Л.А. Ильина.* – М.: Изд. АТ. 2001. Т. 2. С. 108–129.

Для цитирования: Васин М.В., Соловьев В.Ю., Мальцев В.Н., Андрианова И.Е., Лукьянова С.Н. Первичный радиационный стресс, воспалительная реакция и механизм ранних пострадационных репаративных процессов в облученных тканях // *Мед. радиология и радиационная безопасность.* 2018. Т. 63. № 6. С. 71–81.
DOI: 10.12737/article_5c0eb50d2316f4.12478307

Medical Radiology and Radiation Safety. 2018. Vol. 63. No. 6. P. 71–81

Review

DOI: 10.12737/article_5c0eb50d2316f4.12478307

Primary Radiation Stress, Inflammatory Reaction and the Mechanism of Early Postradiation Reparative Processes in Irradiated Tissues

M.V. Vasin¹, V.Yu. Solov'ev², V.N. Mal'tsev², I.E. Andrianova², S.N. Luk'yanova

1. Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia. E-mail: mikhail-v-vasin@yandex.ru;

2. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: govovilga@inbox.ru

M.V. Vasin – Prof. of the Department, Dr. Sci. Med., Prof.; V.Yu. Soloviev – Head of Lab., Dr. Sci. Biol., PhD Tech.;

V.N. Mal'tsev – Leading Researcher, Dr. Sci. Med., Prof.; I.E. Andrianova – Leading Researcher, Dr. Sci. Med.;

S.N. Luk'yanova – Chief Researcher, Dr. Sci. Biol., Prof.;

Abstract

The products of radiolysis released from cellular compartment under the influence of ionizing radiation: highly mobile groups of proteins, damaged nuclear and mitochondrial DNA, extracellular ATP and oxidized low density lipoproteins, cause stress activation in irradiated tissues through a pattern of the receptors with start of the cascade r53 and $\text{NF-}\kappa\text{B}$ of pro-inflammatory ways conducting to an expression of pro-inflammatory genes stimulating synthesis of cytokines of the IL-1 family. Excessive activation of pro-inflammatory way under the influence of a radioactive stress is limited to synthesis, anti-inflammatory cytokines: IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 and also antagonists of IL-1 receptor and $\text{TGF-}\beta$. G-CSF and MG-CSF induced by action of pro-inflammatory cytokines have anti-inflammatory and anti-apoptotic properties decreasing level of pro-inflammatory cytokines IL-6 and TNF. Glucocorticoids participate in regulation of primary radioactive stress, suppressing an excessive expression of genes of pro-inflammatory cytokines. Increased IL-1 level stimulates secretion of corticosteroids through mechanism of feedback. Adrenergic stimulation is capable to raise a gene IL-1 β expression.

The mechanism of radiation apoptosis of stem cells is implemented through p53-Puma way which blocks interaction anti-apoptotic proteins of Bcl-2 with pro-apoptotic proteins of Bax and Bak. After release from mitochondrion of cytochrome C and apoptosis-inducing factor there is an activation of effector caspases: caspases 3, 6 and 7 through caspase 9, and final cell destruction.

Wnt way is crucial for post-radiation repair. Potential of the regenerative response of hemopoietic tissue to radiation injury depends on catenin and ability of Wnt way to stimulate post-radiation bone marrow reparation. Mesenchymal stem cells of bone marrow play a large role in post-radiation regeneration of hemopoietic tissue. Their main action is carried out through TLR2 and TLR4 receptors. Mobilization of hemopoietic stem cells is bound to release proteases from bone marrow, including neutrophil elastase and cathepsin G, and a matrix metalproteinase-9.

Radioprotective properties of exogenous IL-1 aren't limited only by induction of raised G-CSF and GM-CSF production. The larger role in radiation protection is played by the reaction induced by IL-1 in the form of feedback with production anti-apoptotic and anti-inflammatory factors. Primary radioactive stress limits time of radiomitigable effect of IL-1 by 1–2 h after its application after radiation.

Key words: primary radiation stress, proinflammatory cytokines, interleukin-1 β , anti-inflammatory cytokines, granulocyte-colony stimulating factor, postradiation blood reparation

REFERENCES

- Grebenyuk AN, Legeza VI. Radioprotective properties of interleukin-1. Saint-Petersburg: Foliant. 2012. 216 p. (Russian).
- Wu SG, Miyamoto T. Radioprotection of the intestinal crypts of mice by recombinant human interleukin-1 alpha. *Radiat Res.* 1990;123(1):12-115.
- Ilyin LA, Rudnii NM, Suvorov NN, et al. Indralin – radioprotector of emergency action. Radioprotective properties, pharmacology, mechanism of the action, clinic. Moscow. 1994. 436 p. (Russian).
- Vasin MV, Ushakov IB, Kovtun VYu, et al. The characteristic of radioprotective properties of radioprotector B-190 at its administration after irradiation. *Radiation Biology. Radioecology.* 2008;48(6):730-3. (Russian).
- Vasin MV, Ushakov IB, Kovtun VYu, et al. Radioprotective properties of radioprotector of indralin emergency action at its administration after irradiation in the condition of partial shielding of rat abdomen. *Radiation Biology. Radioecology.* 2008;48(2):199-201. (Russian).
- Gluzman-Poltorak Z, Vainstein V, Basile LA. 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. *Amer J Hematol.* 2014;89(9):868-73.
- Rozhdestvenskii LM, Shliakova TG, Schegoleva RA, et al. The estimation of radioprotective medical efficacy of recombinant thrombopoietin in dogs by criteria of hemopoiesis and survival. *Radiation Biology. Radioecology.* 2013;53(3):280-9. (Russian).
- Grebenyuk AN, Zatsepin VV, Aksenova NV, et al. The influence of serial application of B-190 and interleukin-1 β to survival and bone marrow hemopoiesis of irradiated mice. *Radiation Biology. Radioecology.* 2010;50(4):175-80. (Russian).
- Jang SS, Park WY. The combined effects of amifostine and Interleukin 1 beta (IL-1beta) on radiation-induced gastrointestinal and hematopoietic injury. *Cancer Res. Treat.* 2003;35(6):528-32.
- Lukashin BP, Sofronov GA. Radioprotective effect of cystamine and heparin in experiments on mice with different resistance. *Bull. exp. biol. med.* 1996;121(5):544-6. (Russian).
- Venereau E, Ceriotti C, Bianchi ME. DAMPs from cell death to new life. *Front. Immunol.* 2015;6:422.
- Vasin MV, Chernov YuN. Radiation influence to circulative immune complex in rats' blood. *Radiobiology.* 1991;31(3):365-7. (Russian).
- Schaue D, Kachikwu EL, McBride WH. Cytokines in radiobiological responses: a review. *Radiat Res.* 2012;178(6):505-23.
- Xiao M. The role of proinflammatory cytokine interleukin-18 in radiation injury. *Health Phys.* 2016;111(2):212-7.
- Kim SJ, Choe H, Lee GJ, et al. Ionizing radiation induces innate immune responses in macrophages by generation of mitochondrial reactive oxygen species. *Radiat Res.* 2017;187(1):32-41.
- Linard C, Marquette C, Mathieu J, et al. Acute induction of inflammatory cytokine expression after gamma-irradiation in the rat: effect of an NF-kappaB inhibitor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(2):427-34.
- Cohen I, Rider P, Vornov E, et al. IL-1 α is a DNA damage sensor linking genotoxic stress signaling to sterile inflammation and innate immunity. *Sci Rep.* 2015;5:14756.
- Carta S, Laveri R, Rubartelli A. Different members of the IL-1 family come out in different ways: DAMPs vs. cytokines? *Front. Immunol.* 2013;4:123-30.
- Stoecklein VM, Osuka A, Ishikawa S, et al. Radiation exposure induces inflammasome pathway activation in immune cells. *J. Immunol.* 2015;194(3):1178-89.
- Vince JE, Silke J. The intersection of cell death and inflammasome activation. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(11-12):2349-67.
- de Vasconcelos NM, Van Opdenbosch N, Lamkanfi M. Inflammasomes as polyvalent cell death platforms. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(11-12):2335-47.
- Sharma D, Kanneganti TD. The cell biology of inflammasomes: Mechanisms of inflammasome activation and regulation. *J Cell Biol.* 2016;213(6):617-29.
- Moroni M, Lombardini E, Salber R, et al. Hematological changes as prognostic indicators of survival: similarities between Göttingen minipigs, humans, and other large animal models. *PLoS ONE.* 2011;6, e25210.
- Chwee JY, Khatoo M, Tan NYJ, Gasser S. Apoptotic cells release IL1 receptor antagonist in response to genotoxic stress. *Cancer Immunol Res.* 2016;4(4):294-302.
- Shonai T, Adachi M, Sakata K, et al. MEK/ERK pathway protects ionizing radiation-induced loss of mitochondrial membrane potential and cell death in lymphocytic leukemia cells. *Cell Death Differ.* 2002;9(9):963-71.
- Di Maggio FM, Minafra L, Forte GI, et al. Portrait of inflammatory response to ionizing radiation treatment. *J Inflamm. (Lond).* 2015;12:14-9.
- 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;8(1):79. DOI: 10.1186/s13287-017-0531-4.
- Kim JS, Yang M, Lee CG, et al. *In vitro* and *in vivo* protective effects of granulocyte colony-stimulating factor against radiation-induced intestinal injury. *Arch Pharm Res.* 2013;36(10):1252-61. DOI: 10.1007/s12272-013-0164-9.
- Singh VK, Fatanmi OO, Singh PK, Whitnall MH. Role of radiation-induced granulocyte colony-stimulating factor in recovery from whole body gamma-irradiation. *Cytokine.* 2012;58(3):406-14. DOI: 10.1016/j.cyt.2012.03.011.
- Beetz A, Messer G, Oppel T, et al. Induction of interleukin 6 by ionizing radiation in a human epithelial cell line: control by corticosteroids. *Int J Radiat Biol.* 1997;72(1):33-43.
- Morrissey PJ, Charrier K, Alpert A, Bressler L. *In vivo* administration of IL-1 induces thymic hypoplasia and increased levels of serum corticosterone. [in 3 h]. *J Immunol.* 1988;141(5):1456-63.
- Petrov RV. The role of hormone and mediators in immune system function. *Vest. AMN USSR.* 1980(8):3-9. (Russian).
- Bodey B. Neuroendocrine influence on thymic haematopoiesis via the reticulo-epithelial cellular network. *Expert Opin Biol Ther.* 2002;6(1):57-72.
- von Vietinghoff S, Ley K. Homeostatic regulation of blood neutrophil counts. *J Immunol.* 2008;181(8):5183-8.
- Marković L. [Interaction involving the thymus and the hypothalamus-pituitary axis, immunomodulation by hormones]. *Srp Arh Celok Lek.* 2004. Vol. 132(5-6):187-93.
- Bodey B. Thymic reticulo-epithelial cells: key cells of neuroendocrine regulation. *Expert Opin Biol Ther.* 2007;7(7):939-49.
- Bezin GI, Moroz BB. The factors controlled stem cell recirculation. The modification of endogenous glucocorticoid effect on CFU migration with T-defect mice. *Radiobiology.* 1983;23(3):328-31. (Russian).
- Shao L, Luo Y, Zhou D. Hematopoietic stem cell injury induced by ionizing radiation. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20(9):1447-62. DOI: 10.1089/ars.2013.5635.
- Meng A, Wang Y, Brown S.A, et al. Ionizing radiation and bisulfan inhibit murine bone marrow cell hematopoietic function via apoptosis-dependent and -independent mechanisms. *Exp Hematol.* 2003;31(12):1348-56.
- Halestrap AP. Calcium, mitochondria and reperfusion injury: a pore way to die. *Biochem Soc Trans.* 2006;34. Pt 2:232-7.
- Green DR, Kroemer G. The pathophysiology of mitochondrial cell death. *Science.* 2004;305(5684):626-9.
- Michels J, Johnson PW, Packham G. Mcl-1. *Int J Biochem. Cell Biol.* 2005;37(2):267-71.
- Germain M, Milburn J, Duronio V. MCL-1 inhibits BAX in the absence of MCL-1/BAX Interaction. *J Biol Chem.* 2008;283(10):384-92.
- Giorgi C, Missiroli S, Patergnani S, et al. Mitochondria-Associated Membranes: Composition, Molecular Mechanisms, and Physiopathological Implications. *Antioxid Red Signaling.* 2015;22(12):995-1019.
- Shao L, Sun Y, Zhang Z, et al. Deletion of proapoptotic Puma selectively protects hematopoietic stem and progenitor cells against high-dose radiation. *Blood.* 2010;115(23):4707-14.
- Yu H, Shen H, Yuan Y, et al. Deletion of Puma protects hematopoietic stem cells and confers long-term survival in response to high-dose gamma-irradiation. *Blood.* 2010;115(17):3472-80.
- Friedlander RM, Gagliardini V, Rotello RJ, Yuan J. Functional role of interleukin 1 beta [IL-1 beta] in IL-1 beta-converting enzyme-mediated apoptosis. *J Exp Med.* 1996;184(2):717-24.
- Mulroy T, McMahon JA, Burakoff SJ, et al. Wnt-1 and Wnt-4 regulate thymic cellularity. *Eur J Immunol.* 2002;32(4):967-71.
- Fernandez A, Huggins IJ, Perna L, et al. The WNT receptor FZD7 is required for maintenance of the pluripotent state in human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad. Sci. USA.* 2014;111(4):1409-14.
- Miyamoto K, Araki KY, Naka K, et al. Foxo3a is essential for maintenance of the hematopoietic stem cell pool. *Cell Stem Cell.* 2007;1(1):101-12.

51. Essers MA, de Vries-Smits LM, Barker N, et al. Functional interaction between beta-catenin and FOXO in oxidative stress signaling. *Science*. 2005;308(5725):1181-4.
52. Lento W, Ito T, Zhao C, et al. Loss of β -catenin triggers oxidative stress and impairs hematopoietic regeneration. *Genes Dev*. 2014;28(9):995-1004. DOI: 10.1101/gad.231944.113.
53. Miller TW, Soto-Pantoja DR, Schwartz AL, et al. CD47 receptor globally regulates metabolic pathways that control resistance to ionizing radiation. *J Biol Chem*. 2015;290(41):24858-74. DOI: 10.1074/jbc.M115.665752.
54. Kozlov VA. Intracellular factors regulating activity of hemopoietic stem cells. *Bull Exp Biol Med*. 2005;139(1):106-13.
55. Steingen C, Brenig F, Baumgartner L, et al. Characterization of key mechanisms in transmigration and invasion of mesenchymal stem cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;44(6):1072-84. DOI: 10.1016/j.jmcc.2008.03.010
56. Gao P, Tchernyshyov I, Chang T.C, et al. c-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism. *Nature*. 2009;458(7239):762-5.
57. Gaugler MH, Squiban C, Mouthon MA, et al. Irradiation enhances the support of haemopoietic cell transmigration, proliferation and differentiation by endothelial cells. *Br J Haematol*. 2001;113(4):940-50.
58. Nishida C, Kusubata K, Tashiro Y, et al. MT1-MMP plays a critical role in hematopoiesis by regulating HIF-mediated chemokine/cytokine gene transcription within niche cells. *Blood*. 2012;119(23):5405-16. DOI: 10.1182/blood-2011-11-390849.
59. Till JE, McCulloch EA. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radiat Res*. 1961;14(2):213-22.
60. Ponte AL, 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;21(17):3162-72. DOI: 10.1089/scd.2012.0048
61. Porter SN, Cluster AS, Signer RAJ, et al. Cell Autonomously Modulates the Hematopoietic Stem Cell Response to Inflammatory Cytokine. *Stem Cell Reports*. 2016;6(6):806-914.
62. Nowlan B, Futrega K, Brunck M.E, et al. HIF-1 α stabilizing agent FG-4497 rescues human CD34+ cell mobilization in response to G-CSF in immuno-deficient mice. *Exp. Hematol*. 2017;52:50-5. DOI: 10.1016/j.exphem.2017.05.004.
63. Rafii S, Mohle R, Shapiro F, et al. Regulation of hematopoiesis by microvascular endothelium. *Leuk. Lymphoma*. 1997;27(5-6):375-86.
64. Heissig B, Ohki Y, Sato Y, et al. A role for niches in hematopoietic cell development. *Hematology*. 2005;10(3):247-53.
65. 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;318(3):196-206. DOI: 10.1016/j.yexcr.2011.11.001.
66. Neta R, Vogel SN, Oppenheim JJ, Douches SD. Cytokines in radioprotection. Comparison of the radioprotective effects of IL-1 to IL-2, GM-CSF and IFN gamma. *Lymphokine Res*. 1986;5. Suppl 1:105-10.
67. Neta R, Oppenheim JJ, Douches SD. 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;140(1):108-11.
68. Neta R, Oppenheim JJ. Cytokines in therapy of radiation injury. *Blood*. 1988;72(3):1093-5.
69. Legeza VI, Chigareva NG, Abdul YuA, Galeev ISH. Cytokines as agents of early pathogenesis therapy of radiation injuries. Their efficacy and mechanism of action. *Radiation Biology. Radioecology*. 2000;40(4):420-4. (Russian).
70. Rozhdestvenskiy LM, Korovkina EP, Deshovoy YuB. The application of recombinant human interleukin-1beta (betaleukin) for a treatment of heavy degree of acute radiation syndrome with dogs. *Radiation Biology. Radioecology*. 2008;48(2):185-94. (Russian).
71. Reimers J, Wogensens LD, Welinder B, et al. The pharmacokinetics, distribution and degradation of human recombinant interleukin 1 beta in normal rats. *Scand. J. Immunol*. 1991;34(5):597-610.
72. Grebenyuk AN, Aksanova NV, Zastepin VV, et al. The influence of B-190 and interleukin to a dynamic of peripheral blood cell count and function status of neutrophil of irradiated mice. *Radiation Biology. Radioecology*. 2013;53(3):290-5. (Russian).
73. van Os R, Lamont C, Witsell A, Mauch P.M. Radioprotection of bone marrow stem cell subsets by interleukin-1 and kit-ligand: implications for CFU-S as the responsible target cell population. *Exp. Hematol*. 1997;25(3):205-10.
74. Legeza VI, Chigareva VI, Petkevich IV, et al. Experimental study of interleukin-1beta efficacy at radiation injuries. *Hematol. Transfusiol*. 1995;40(3):10-13. (Russian).
75. Rozhdestvenskiy LM, Deshovoy YuB, Lebedev VG, Nesterova T.A. The dependence of therapy efficacy of interleukin-1 β from time of its administration on mice after ionizing irradiation. *Radiation Biology. Radioecology*. 2002;42(1):65-9. (Russian).
76. Linard C, Marquette C, Clarençon D, et al. Acute ileal inflammatory cytokine response induced by irradiation is modulated by subdiaphragmatic vagotomy. *J Neuroimmunol*. 2005;168(1-2):83-95.
77. Bigildeev AE, Zvezina EA, Drize NJ. The effects of interleukin-1 beta and gamma-quantum braking radiation on mesenchymal progenitor cells. *Mol Biol*. 2017;51(3):393-403.
78. Hancock SL, Chung RT, Cox RS, Kallman RF. Interleukin 1 beta initially sensitizes and subsequently protects murine intestinal stem cells exposed to photon radiation. *Cancer Res*. 1991;51(9):2280-5.
79. Ulyanova LP, Ketlinskiy SA, Budagov RS. The study of interleukin-1beta efficacy with treatment of combined radiation-thermic injuries. *Radiation Biology. Radioecology*. 1997;37(2):175-81. (Russian).
80. Fu Y, Wang Y, Du L, et al. Resveratrol inhibits ionising irradiation-induced inflammation in MSCs by activating SIRT1 and limiting NLRP3 inflammasome activation. *Int J Mol Sci*. 2013;14(7):14105-18. DOI: 10.3390/ijms140714105.
81. Singh VK, Grace MB, Parekh VI, et al. Effects of genistein administration on cytokine induction in whole-body gamma irradiated mice. *Int. Immunopharmacol*. 2009;9(12):1401-10. DOI: 10.1016/j.intimp.2009.08.012.
82. Ha CT, Li XH, Fu D, et al. Genistein nanoparticles protect mouse hematopoietic system and prevent proinflammatory factors after gamma irradiation. *Radiat Res*. 2013;180(3):316-25. DOI: 10.1667/RR3326.1.
83. Vasin MV, Ushakov IB, Kovtun VYu, et al. The influence of combined application of quercetin and indralin to post-radiation repair of hemopoiesis with acute radiation syndrome. *Radiation Biology. Radioecology*. 2011;51(2):247-51. (Russian).
84. Fibbe WE, 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;71(2):430-5.
85. Lebedev VG, Moroz BB, Deshovoy YuB, Rozhdestvenskiy LM. The study of radioprotective effect of mechanism of radioprotective effect of interleukin-1 β with long-lived-culture of bone marrow. *Radiation Biology. Radioecology*. 2002;42(1):60-4. (Russian).
86. Lebedev VG, Moroz BB, Deshovoy YuB, Lyrschikova AV. The study of hemopoiesis-induced microenvironment in the mechanism of radioprotective action of interleukin-1 β on the model of long-lived culture of bone marrow. *Radiation Biology. Radioecology*. 2004;44(2):170-5. (Russian).
87. 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;31(1):59-63.
88. Rozhdestvenskiy LM, Schegoleva RA, Deshovoy YuB, et al. Comparative assessment of medical efficacy of different preparations of granulocyte colony-stimulated factor in experiments on irradiated mice. *Radiation Biology. Radioecology*. 2012;52(5):503-509. (Russian).
89. Rozhdestvenskiy LM, Shliakova TG, Schegoleva RA, et al. Assessment of medical efficacy of domestic agents of G-CSF in experiment on irradiated dogs. *Radiation Biology. Radioecology*. 2013;(1):47-54. (Russian).
90. Farese AM, Cohen MV, Katz BP, et al. Filgrastim improves survival in lethally irradiated nonhuman primates. *Radiat Res*. 2013;179(1):89-100. DOI: 10.1667/RR3049.1.
91. Seligovkin GD, Barabanova AV. Therapy of acute radiation syndrome from uniform and non-uniform irradiation. *Radiation medicine. Ed. L.A. Ilyin. – Moscow: Izd.AT*. 2001. Vol. 2. P. 108-29. (Russian).

For citation: Vasin MV, Solov'ev VYu, Mal'tsev VN, Andrianova IE, Luk'yanova SN. Primary Radiation Stress, Inflammatory Reaction and Mechanism of Early Postradiation Reparative Processes in Irradiated Tissues. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018;63(6):71-81. (Russian). DOI: 10.12737/article_5c0eb50d2316f4.12478307