

Д.Ю. Усупжанова, Т.А. Астрелина, И.В. Кобзева, В.А. Брунчуков, А.С. Самойлов

МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ ЧЕЛОВЕКА: ХАРАКТЕРИСТИКА, РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И ЭФФЕКТЫ НИЗКИХ ДОЗ РАДИАЦИИ

Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Усупжанова Дарья Юрьевна: usupzhanova94@mail.ru

Аннотация

На протяжении всей жизни человек неизбежно подвергается воздействию низких доз ионизирующего излучения (ИИ) как фонового, так и в рамках медицинского лечения и диагностики, в ходе профессиональной деятельности, авиаперелетов и др. Эффекты, оказываемые низкими дозами ИИ, и риски отдаленных последствий этого воздействия, сегодня все больше привлекают внимание исследователей. С одной стороны, ученые указывают на развитие неблагоприятных последствий, в частности, накопление двухцепочечных разрывов ДНК, с другой, существуют исследования, демонстрирующие развитие таких явлений, как гормезис и адаптивный ответ. На основании этого существует предположение, что в диапазоне низких доз радиации может иметь место нелинейная зависимость эффектов от дозы облучения т.е. эффект не пропорционален полученной дозе, что согласуется с пороговой концепцией. Данному направлению исследований сегодня посвящено множество научных трудов. Особое внимание привлекают эффекты, оказываемые низкими дозами ИИ на мезенхимальные стромальные клетки (МСК) человека, поскольку они являются регенеративным резервом организма. Благодаря способности к самоподдержанию МСК могут длительное время находиться в организме и подвергаться не скольким раундам облучения, накапливая в себе происходящие изменения и передавая их следующим поколениям клеток, поскольку обладают потенциями к дифференцировке. Таким образом, изменения, произошедшее в МСК, отражаются на организме человека в целом. На основании всего вышеизложенного можно сделать вывод, что изучение эффектов, оказываемых низкими дозами радиации на мезенхимальные стромальные клетки человека, на сегодняшний день является актуальным направлением исследований.

Ключевые слова: *адаптивный ответ, геномная нестабильность, мезенхимальные стромальные клетки, радиочувствительность, эффекты низких доз радиации, радиационный гормезис, радиорезистентность, эффект свидетеля*

Для цитирования: Усупжанова Д.Ю., Астрелина Т.А., Кобзева И.В., Брунчуков В.А., Самойлов А.С. Мезенхимальные стромальные клетки человека: характеристика, радиочувствительность и эффекты низких доз радиации // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 1. С. 103–108. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-103-110

Human Mesenchymal Stromal Cells: Characteristics, Radiosensitivity and Effects of Low-Dose Radiation

D.Yu. Usupzhanova, T.A. Astrelina, I.V. Kobzeva, V.A. Brunchukov, A.S. Samoilov

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Usupzhanova Daria Yurievna: usupzhanova94@mail.ru

Annotation

Throughout life a person is inevitably exposed to low doses of ionizing radiation (LDIR) both background radiation and as part of medical treatment and diagnostics, during professional activities, air travel etc. Today the effects of LDIR and the risks of long-term consequences of this impact are increasingly attracting the researchers attention. On the one hand, scientists point to the development of negative consequences, in particular, the accumulation of double-stranded breaks DNA, on the other hand, some studies demonstrating the development of such events as hormesis and adaptive response. Based on this, there is an assumption that in the range of LDIR may exist a non-linear dependence of the effects on the radiation dose, i.e. the effect isn't proportional to the received dose and that is consistent with the threshold-concept. Today many scientific papers are devoted to this area of research. Special attention is drawn to the effects LDIR on human mesenchymal stromal cells (MSCs) because they are the regenerative reserve of the body. Due to the them ability to self-sustain MSCs can stay in the body for a long time and undergo several rounds of irradiation, accumulating the changes in themselves and passing ones to the next generations of cells since they have the potential to the differentiation. Thus, changes that have occurred in the MSCs affect the human body as a whole. Based on all of the above, it can be concluded that the study of the effects of LDIR on mesenchymal stromal cells of human is actual area of research currently.

Keywords: *adaptive response, bystander effect, genomic instability, mesenchymal stromal cells, radiosensitivity, effects of low radiation doses, radiation hormesis*

For citation: Usupzhanova DYu, Astrelina TA, Kobzeva IV, Brunchukov VA, Samoilov AS. Human Mesenchymal Stromal Cells: Characteristics, Radiosensitivity and Effects of Low-Dose Radiation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(1):103-110. DOI: 10.12737/1024-6177-2022-67-1-103-110

Введение

На протяжении жизни человек неизбежно подвергается воздействию низких доз ионизирующего излучения (ИИ), как фонового, так и в рамках медицинской диагностики и лечения, от свалок радиоактивных отходов, в ходе профессиональной деятельности, а также авиационных полетов [1].

Исследования в США показали, что в среднем за год около 4 млн. населения американцев получают дозу облучения равную 50мГр. [2] Это значение является значимым, поскольку Международная комиссия по радиологической защите (МКРЗ) обозначила критические значения низких доз ИИ в диапазоне от 20 до 50мГр. [3] Учитывая неизбежно растущее количество источников низкодозового излучения в современном мире, можно сказать, что точная оценка рисков, связанных с низкими дозами облучения, является важной задачей общественного здравоохранения.

Особенно внимание привлекают эффекты, оказываемые низкими дозами ИИ на мезенхимальные стромальные клетки (МСК) человека. Это связано с тем, что МСК, благодаря способности к самоподдержанию, находятся в организме человека длительный период времени. Следовательно, они могут подвергаться нескольким раундам облучения, накапливая в себе изменения и передавая их следующим поколениям клеток, поскольку обладают потенциальными к дифференцировке. В свою очередь следующие поколения образованных ими соматических клеток формируют ткани и органы всего организма. И в конечном итоге, изменения в стволовых клетках – регенеративном резерве, отражаются на организме в целом. Таким образом, качественные и количественные изменения характеристик МСК, произошедшие под действием низких доз ИИ, могут быть рассмотрены, как индикатор риска возникновения прогнозируемых опасностей для здоровья [1].

На сегодняшний день в исследованиях эффектов, оказываемых низкими дозами ИИ на клетки, существуют противоречия. С одной стороны, исследования свидетельствуют о негативном влиянии низких доз ИИ на компоненты клеток, в частности, происходит накопление двуцепочечных разрывов ДНК. С другой стороны, результаты некоторых исследований свидетельствуют о развитии таких благоприятных явлений, как гормезис и адаптивный ответ клеток. Таким образом, можно предположить, что в диапазоне доз от 0 до 100 мГр может иметь место нелинейная зависимость радиационных эффектов от дозы облучения т.е. эффект не пропорционален дозе.

Мезенхимальные стромальные клетки: характеристика и роль в организме человека

Стволовые клетки – это недифференцированные клетки организма, обладающие способностью к самообновлению, самоподдержанию и потенциальными к дифференцировке в специализированные клетки различных тканей и органов.

Стволовые клетки можно классифицировать по степени дифференцировочного потенциала на: тотипотентные, плюрипотентные, мультипотентные и олигопотентные стволовые клетки [4]. Тотипотентные стволовые клетки способны дифференцироваться в любой тип клеток. Они способны образовать новый жизнеспособный организм или регенерирующую его часть. К ним относятся оплодотворенная яйцеклетка, или зигота. Плюрипотентные стволовые клетки – потомки тотипотентных стволовых клеток, к которым относятся клетки, полученные из внутриклеточной массы бластоцисты на ранних стадиях развития эмбриона, а также ИПСК, полученные в процессе перепрограммирования зрелых клеток орга-

низма. Они способны давать начало практически всем тканям и органам, за исключением экстрэмбриональных тканей (например, ткани плаценты), сохраняя при этом генетическую стабильность. Из плюрипотентных стволовых клеток развиваются три зародышевых листка: эктодерма, мезодерма и энтодерма. Мультипотентные стволовые клетки способны дифференцироваться в различные типы клеток в пределах одного зародышевого листка. Они могут быть выделены из различных тканей взрослого организма – костного мозга, кожи, волос и т.д. Олигопотентные стволовые клетки – постнатальные клетки, способные дифференцироваться только в один тип клеток [4].

Также стволовые клетки можно классифицировать в зависимости от срока их развития и источника получения на эмбриональные, фетальные, перинатальные (плацента, пуповинная кровь), постнатальные (клетки взрослого организма) и индуцированные [5].

Обратимся к постнатальным стволовым клеткам, к ним относятся гемопоэтические (кроветворные) стволовые клетки (ГСК), мультипотентные стромальные (мезенхимальные) стволовые клетки и тканеспецифичные клетки-предшественники

Гемопоэтические стволовые клетки – это мультипотентные стволовые клетки, которые способны давать начало всем типам клеток кроветворного ряда, включая миелоидные (моноциты, макрофаги, нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, эритроциты, мегакариоциты/тромбоциты и дендритные клетки) и лимфоидные клетки (Т-клетки, В-клетки и НК-клетки). ГСК могут быть выделены из костного мозга (КМ), пуповинной крови и периферической крови после стимуляции их выхода из КМ. Благодаря способности восстанавливать кроветворную систему они широко используются в медицинской практике для лечения различных гематологических заболеваний: иммунодефицитов, врожденной нейтропении, злокачественных новообразований [6].

Мезенхимальные стромальные клетки – это стволовые клетки взрослого организма, которые также обладают способностью к самоподдержанию и могут быть изолированы практически из всех тканей человека и животных. Свойство мультипотентности позволяет МСК дифференцироваться в мезодермальном направлении, в частности: остециты, адипоциты, хондроциты, клетки скелетной мускулатуры, кардиоциты, теноциты, эндотелиальные клетки, а также эктодермальном (нейроциты) и энтодермальном (гепатоциты): гепатоциты, нейральные клетки с нейрон-подобными функциями, инсулин-продуцирующие клетки, фоторецепторные клетки, эпителиальные клетки почечных канальцев, эпидермальные и саллярные протоковые клетки [5]. Благодаря потенциальности к дифференцировке в различных направлениях МСК считаются регенеративным резервом взрослого организма.

В организме человека МСК реализуют иммуномодулирующее действие, секретируя цитокины и иммунорецепторы, регулирующие микроокружение в тканях хозяина. Они способны оказывать системный противовоспалительный иммуносупрессивный эффект путем угнетения Т-клеточного иммунитета через ингибирование активации и пролиферации самих Т-клеток или путем супрессии прогениторных CD34+ клеток, а также ингибирования антигенпрезентирующей функции и дифференцировки дендритных клеток [7]. В ряде исследований была продемонстрирована способность МСК ингибировать пролиферацию, дифференцировку и продукцию антител В-клетками *in vitro*, а также снижать пролиферацию, продукцию цитокинов и цитотоксичность НК-клеток [8]. Помимо этого, МСК способны мигрировать и задер-

живаться в местах воспаления и повреждения в ответ на продукцию цитокинов, хемокинов и ростовых факторов [9]. Там они оказывают местное репаративное действие за счет дифференцировки в тканеспецифичные типы клеток или выделения растворимых факторов с противовоспалительной и тканезаживляющей активностью [10].

Для общемирового понимания термина МСК Международным обществом клеточной терапии были предложены минимальные критерии, характеризующие мезенхимальные стволовые клетки: адгезия к культуральному пластику, способность дифференцироваться в трех направлениях – в остециты, хондроциты и адипоциты, экспрессия определенного профиля поверхностных антигенов, в частности, CD73, CD90, CD105, а также отсутствие маркеров – CD14, CD34, CD45, CD11b, CD19 и HLA-DR [11]. Важно, что благодаря низким уровням экспрессии молекул HLA I и II класса, а также костимулирующих молекул CD80, CD86, CD40, МСК рассматриваются, как неиммуногенные клетки, пригодные для аллогенной трансплантации пациентам.

Данные критерии справедливы для МСК из различных источников, хотя между ними и могут существовать некоторые различия. Так, например, в профиле поверхностных антигенов МСК из некоторых источников, могут быть позитивными такие маркеры, как CD29, CD44, CD146, CD140b CD54 (ICAM 1), CD106 (VCAM-1), CD166. В частности, маркер Stro-1 присутствует на поверхности МСК костного мозга и слизистой ткани десны, но отсутствует у МСК жировой ткани [12].

Впервые МСК были выделены из костного мозга Фреденштейном, как быстро делящиеся клетки веретеновидной формы, обладающие способностью адгезироваться к поверхности культурального пластика и образовывать колонии [13]. Сегодня МСК могут быть изолированы из различных видов тканей: жировой ткани, слизистой ткани десны, пупочного канатика, вартонового студня, амниотических жидкости и мембраны, эндометрия, периферической и менструальной крови, плаценты и плодной оболочки, слюнных желез, кожи и крайней плоти, синовиальной жидкости, волос и мочи [5].

Первичная культура клеток МСК, выделенная из ткани, благодаря своей способности к самоподдержанию, может культивироваться на поверхности культурального пластика в питательной культуральной среде без возникновения серьезных генетических и функциональных нарушений вплоть до 4 пассажа. При длительном культивировании *in vitro* в МСК происходит снижение теломеразной активности, что приводит к укорачиванию теломерных участков хромосом и является одной из причин старения МСК от пассажа к пассажи. На ряду с этим клетки претерпевают морфологические изменения и снижение потенциала к дифференцировке [14]. Также важно, что длительное культивирование МСК сопряжено с возможностью злокачественной трансформации клеток [15].

Следует отметить, что важную роль в процессах жизнедеятельности МСК играют условия культивирования, включая состав питательной культуральной среды. В частности, сыворотка и ростовые факторы на отдаленных пассажах могут быть ассоциированы со злокачественной трансформацией клеток, а культивирование в бессывороточной среде приводит к снижению дифференцировочного потенциала и теломеразной активности клеток, и все же на поздних этапах культивирования хромосомные aberrации в них не наблюдаются [16].

Таким образом, генетическая стабильность, способность к самоподдержанию и дифференцировке, а также иммуносупрессивное и иммуномодулирующее действие в организме и отсутствие этических проблем для изуче-

ния и дальнейшего применения, делают МСК одними из перспективных направлений медицины для лечения хронических и аутоиммунных заболеваний. Изучение закономерностей, лежащих в основе радиационного повреждения МСК, как низкими, так и высокими дозами ИИ в связи с вышеизложенным также является одним из актуальных направлений для изучения.

Радиочувствительность стволовых клеток

Процесс облучения клеток – это, в первую очередь, биофизическое взаимодействие между излучением (частицами или волнами) и клетками, которое приводит к ионизации атомов и, как следствие, повреждениям молекул, входящих в состав клеточных органелл и вовлеченных в важнейшие процессы жизнедеятельности. Вторичным является образование свободных радикалов – активных форм кислорода и азота, также приводящим к повреждению молекул ДНК, белков и липидных мембран клетки. Описанные процессы свободны вызвать клеточную смерть путем апоптоза, митотической катастрофы, некроза или аутофагии, а также способствовать возникновению в клетках хромосомных aberrаций и повышению частоты клеточных мутаций и, как следствие для организма в целом – воспалению, старению и канцерогенезу [17].

Однако в клетках существуют защитные механизмы, способные компенсировать или устранить образовавшиеся повреждения, главным образом ДНК, препятствуя развитию нежелательных явлений. В зависимости от фазы клеточного цикла, посттрансляционных модификаций сигнальных каскадов и конфигурации хроматина процесс облучения может привести либо к гибели клетки, либо к репарации образовавшихся в ней повреждений [18]. В случае, если повреждения молекул существенны и необратимы, клетка отвечает на облучение арестом клеточного цикла, апоптозом или старением. В случае, если разрыв связей в ДНК не был столь серьезным и непоправимым, клетка вступает на путь репарации возникших повреждений.

Репарация двуцепочечных разрывов ДНК способна осуществляться в клетке двумя главными путями: путем гомологичной рекомбинации, который осуществляется только в S и G2/M фазах клеточного цикла при наличии сестринских гомологичных хроматид, и путем негомологичного соединения концов, который осуществляется в большинстве случаев в пререпликативной G1 фазе клеточного цикла. Это наиболее важный путь репликации в дифференцированных клетках в терминальной фазе роста [18]. Существуют также менее распространенные механизмы репарации – восстановление несоответствия ДНК (MMR), репарация одноцепочечных разрывов ДНК (SSBR), эксцизионная репарация оснований (BER) и эксцизионная репарация нуклеотидов (NER).

Следует учитывать, что в зависимости от типа, возраста, степени дифференцированности и выполняемых функций клетки могут обладать различной восприимчивостью к воздействию ионизирующего излучения, т.е. радиочувствительностью. Согласно закономерности: чем менее дифференцирована клетка, тем более она радиочувствительна, стволовые клетки характеризуются большей радиочувствительностью в сравнении с другими типами клеток организма. Существуют исследования, доказывающие, что при наличии повреждений ДНК стволовые клетки в большей степени подтверждены вступать в апоптоз, нежели запускать механизмы репарации [19].

Однако и среди стволовых клеток существуют различия в их радиочувствительности. Показано, что реакция стволовых клеток взрослого организма на радиационные повреждения отлична от реакции эмбриональных стволовых

клеток. Воздействие ИИ на эмбриональные стволовые клетки стимулирует их вступать в апоптоз, тогда как стволовые клетки взрослого организма проявляют широкий спектр различных вариантов защиты от радиационного поражения [20]. Данное явление может быть связано с тем, в какой фазе клеточного цикла находятся облучаемые клетки – в состоянии покоя или пролиферации, также влияние могут оказывать эпигенетические изменения и разница в микроокружении стволовых клеток, находящихся в различных нишах, каждая из которых характеризуется определённым составом тканеспецифичных факторов, необходимых для поддержания их жизнедеятельности. Например, известно, что часть стволовых клеток взрослого организма человека находится в состоянии покоя – в G0 фазе клеточного цикла. Данное состояние важно для длительного сохранения пролиферативного потенциала и генетической стабильности стволовых клеток, в процесс его поддержания вовлечено множество факторов. При воздействии ИИ на клетки в состоянии покоя, возникающие повреждения ДНК не запускают пути репарации, поскольку клетки не проходят соответствующие сверточные точки клеточного цикла (чек-поинты). Таким образом, стабильность клеточного генома не поддерживается в полной мере и, в случае отсутствия дополнительных защитных механизмов, клетки вынуждены вступать в апоптоз [21].

Существуют так же исследования, доказывающие, что МСК относительно более устойчивы к повреждающему действию ИИ. Вероятно, это связано с тем, что МСК способны компенсировать негативные последствия воздействия ИИ за счет реализации реакций на возникшие повреждения, таких, как ферментативная активность АТМ-белка, активация сверточных точек клеточного цикла, репарация двуцепочечных разрывов ДНК [22].

В исследованиях радиочувствительности МСК было установлено, что при их облучении в дозе до 20 Гр индукция клеточного апоптоза минимальна, при этом клетки демонстрируют высокие уровни экспрессии антиапоптотических протеинов BCL-2 и BCL-XL, а также низкие уровни проапоптотических протеинов таких, как PUMA [23]. Также через короткий промежуток времени после облучения ИИ в МСК были показаны высокие уровни фосфорилированного белка-гистона H2AX, как маркера процессов репарации двуцепочечных разрывов ДНК [24]. В то же время другие исследования демонстрировали высокую экспрессию данного белка только через 3 дня после облучения, что может указывать на возможную преждевременную активацию программ старения в клетках. Выдвинуто предположение, что после длительного и острого облучения рентгеновским излучением, МСК поразному накапливают фокусы γ -H2AX и 53BP1 [25].

Интересные результаты были получены в исследовании Wu и соавт. Было показано, что облучение по-разному влияет на МСК ранних и поздних пассажей. В течение 72 часов после облучения происходит снижение тенденции задержки как ранних, так и поздних МСК в G0/G1 фазе клеточного цикла, а также существенное накопление ранних МСК в фазе G2/M. Из этого следует, что МСК раннего пассажа обладают более эффективными сверточными точкам в G2/M фазе клеточного цикла и, вероятно, что репарация ДНК в них происходит за счет механизма гомологичной рекомбинации – наиболее эффективного и безошибочного способа репарации. Напротив, учитывая то, что большинство МСК позднего пассажа после облучения все же находились в G0/G1 фазе клеточного цикла для них наиболее вероятен способ репарации, для которого в большей степени характерно возникновение ошибок – механизм негомологичного соединения концов, способный приводить к большому

числу геномных изменений [26]. Таким образом, возраст и стадии клеточного цикла играют важную роль в радиочувствительности стволовых клеток.

Существуют также эпигенетические процессы, вовлеченные в процессы, обуславливающие радиочувствительность стволовых клеток. Эпигенетические изменения включают в себя метилирование ДНК, ацетилирование гистонов и регуляцию экспрессии генов за счет микроРНК. Предполагается, что эпигенетическое регулирование вносит свой вклад в патогенез радиационно-индуцированного канцерогенеза за счет реактивации онкогенов и инактивации онкосупрессоров [27].

Так, в недавних исследованиях, посвященных модификациям гистонов, был сделан вывод, что ацетилирование и метилирование различных участков гистона H3 может играть существенную роль в радиочувствительности стволовых клеток. Деацетилирование и последующее три-метилирование H3K9 обеспечивают повышение радиорезистентности стволовых клеток: снижают частоту развития радиационно-индуцированного апоптоза, а также индуцируют ответ на повреждение ДНК, в частности, за счет регуляции активации АТМ-белка в ответ на возникновение двуцепочечных разрывов ДНК [28]. Также известно, что гипометилирование ДНК коррелирует с повышением радиочувствительности клеток. Исследования *de novo* показали, что метилтрансферазы DNMT3A и DNMT3B играют роль в модулировании чувствительности к рентгеновскому облучению, поскольку их удаление оказывало умеренный радиопротекторный эффект [29].

Таким образом, можно сказать, что одним из главных предположений, почему находящиеся в одной нише стволовые и не стволовые клетки демонстрируют различную радиочувствительность, является различия в ответе на возникшие повреждения ДНК, обусловленные в свою очередь стадией клеточного цикла, эпигенетическими изменениями и активностью некоторых регуляторных белков и ферментов.

Эффекты низких доз радиации

Сегодня результаты многих исследований демонстрируют правомочность пороговой радиационной концепции, указывающей на нелинейную зависимость эффектов от полученной дозы радиации за счет наличия неспецифичных реакций в диапазоне низких доз от 0 до 100 мГр. Низкие дозы радиации могут приводить к развитию таких явлений, как гормезис, адаптивный ответ, радиорезистентность, генетическая нестабильность, эффект свидетеля в клетках, тканях, органах и организме в целом. Безусловно, что на реализацию всех описанных реакций влияет генетический фон организма. Также все они взаимосвязаны, и, зачастую, в их основе лежат общие пути передачи сигнала (см. табл.1), некоторые из которых (АТМ, MAPK, ERK) могут приводить к развитию, как позитивных реакций – высокоточной репарации ДНК, дезактивации активных форм кислорода, усилению врожденного иммунитета, пролиферация МСК, так и негативных – геномной нестабильности [30]. Таким образом, в

Таблица 1

Сигнальные пути, вовлеченные в процесс реализации эффектов низких доз радиации Signaling pathways involved in the process of implementing the effects of low radiation doses

Эффект	Путь передачи сигнала
Гормезис	АТМ, ERK, MAPK, JNK and P53
Генетическая нестабильность	АТМ, ERK, MAPK, P53, ROS, TNF α
Радиорезистентность	АТМ, COX-2, ERK, JNK, ROS, P53
Адаптивный ответ	MAPK, P53
Эффект свидетеля	COX-2, ERK, MAPK, ROS, TNF α
Гормезис	АТМ, ERK, MAPK, JNK and P53
Генетическая нестабильность	АТМ, ERK, MAPK, P53, ROS, TNF α

проводимых исследованиях, как *in vivo*, так и *in vitro*, в данной области зачастую возникают противоречия, поэтому остается еще очень много вопросов о лежащих в основе данных явлений закономерностях.

Радиационный гормезис

Гормезис – явление позитивного отклика системы на воздействие низких доз раздражителя, который в высоких дозах оказывает негативный эффект. Явление радиационного гормезиса находит подтверждение как в эпидемиологических исследованиях, так и в исследованиях на животных и культурах клеток.

В эпидемиологическом исследовании 1980 года в Китае было показано, что уровень смертности от онкологических заболеваний среди людей в возрасте 40 – 70 лет был ниже в группе лиц, проживающих в регионе с высоким средним уровнем фоновой радиации – 2,31 мЗв/год, в сравнении с более низким уровнем – 0,96 мЗв/год. Исследователи Mine et al. (1990) показал значительное снижение уровня смертности от нераковых заболеваний среди 290 мужчин (Nagasaki University School of Medicine), облученных в диапазоне доз 500–1490 мГр, в сравнении с необлученной группой мужчин того же возраста. В тоже время для лиц, облученных в дозе меньше 500 мГр, исследователи Kato et al. (1987) не смогли продемонстрировать существование радиационного гормезиса (Atomic Bomb Casualty Commission – The Radiation Effects Research Foundation cohort). В Тайване Hwang et al. (2006) в исследовании местного населения, подвергнувшееся влиянию низких доз радиации в течение 19 лет, показал, что пролонгированное воздействие низких доз радиации способно повышать риск развития некоторых видов рака в определенных подгруппах исследованной популяции. Однако в Китае Tao et al. (2012) указал, что кумулятивная низкая доза радиации в районе высокого радиационного фона не была связана с уровнем смертности от онкологии или других не онкологических заболеваний среди местного населения [30]. Возможно, противоречивость результатов представленных исследований обоснована различными типами облучения и мощностями получаемых доз радиации.

В исследованиях на животных неоднократно было показано, что влияние низких доз радиации приводит к усилению иммунитета. Например, облучение мышей в дозе 75 мГр приводило к активации лимфоцитов за счет усиления сигналинга от антигенпрезентирующих клеток: повышения экспрессии поверхностных молекул CD48, CD80, CD86, а также уровня ИЛ-12 и ИЛ-1 β , рецептора TNF α , в тоже время снижения соотношения cAMP/cGMP и подавления активации сигнального пути PLA2-PGE2 (фосфолипаза A2-простогландин E2) [31].

В клетках низкие дозы радиации могут приводить к детоксикации активных форм кислорода, высокоточной репарации повреждений ДНК, защите от спонтанных мутаций, происходящих *in vivo*, а также спонтанных неоплатических трансформаций *in vitro* [30].

Помимо этого, в исследованиях на клеточных культурах *in vitro* было показано, что низкие дозы радиации приводят к усилению пролиферативной активности и повышению уровня синтеза белка. В частности, доза 75 мГр приводила к усилению пролиферативной активности МСК и увеличению количества клеток в S фазе клеточного цикла, причем в данный процесс был вовлечен сигнальный каскад MAPK/ERK [32]

В тоже время облучение фибробластов линии 3T3 низкими дозами радиации приводило к усилению пролиферации через 3 дня после облучения, однако, количество клеток в S/G2 фазах клеточного цикла статистически достоверно оставалось ниже, чем в контрольной

необлученной группе клеток. Данное явление настораживает и может свидетельствовать о не выявленных поломках в процессах деления клеток, которые приводят к нарушению прохождения ими фаз клеточного цикла, а также неочевидных механизмах регуляции клеточного деления [33].

Интересно также, что на начальном этапе после облучения низкими дозами ИИ может наблюдаться снижение интенсивности пролиферации, а также задержка клеток в G0/G1 фазе клеточного цикла. Данное явление обусловлено классическим механизмом активация чек-поинтов клеточного цикла для минимизации процессов повреждения ДНК, наиболее вероятных в S/G2 фазах, когда ядерная мембрана разрушена [33].

Уровень концентрации белках в клетках согласуется с интенсивностью пролиферативной активности и фазой клеточного цикла: на ранних этапах после облучения содержание общего белка снижается, однако уже к 4 дню после облучения превосходит уровень белка контрольной необлученной группы клеток, при этом количество облученных клеток, находящихся в G0/G1 фазах клеточного цикла, также было выше в сравнении с контрольной группой [33].

Эпигенетические изменения также играют важную роль в реализации процессов радиационного гормезиса. Так, в клеточной культуре было обнаружено повышение уровня метилирования ДНК после облучения низкими дозами радиации 7–76 мГр, при чем наиболее ярко этот процесс был выражен у представителей мужского пола [34].

Таким образом, радиационный гормезис – сложный, многокомпонентный процесс, реализация которого во много зависит от возраста, пола, генетического фона, общего состояния здоровья, типа оказываемого воздействия. Сегодня, установка пределов радиационного воздействия – сложнейшая задача общественного здравоохранения, поскольку эффекты низких доз радиации до сих пор остаются непредсказуемыми.

Адаптивный ответ

Адаптивный ответ заключается в приобретенной устойчивости к облучению высокими дозами радиации после предварительного облучения низкими дозами (ниже 300 мГр). Предполагается, что в основе адаптивного ответа лежат радиационно-индуцированные механизмы репарации, поскольку во многом данный процесс зависит от синтеза белков, вовлеченных в ответ на повреждение ДНК.

Марганецзависимая супероксиддисмутаза (SOD2) – один из ключевых противоапоптотических компонентов адаптивного ответа, уменьшающий количество токсичного супероксида, образующегося в результате действия радиации: две молекулы супероксидного аниона превращаются в воду и перекись водорода, далее перекись может быть дополнительно окислена до воды. Таким образом SOD2 защищает митохондрии клетки от повреждений свободными радикалами, приводящих к апоптозу. Значительное повышение ферментативной активности SOD2 было зафиксировано в клеточной линии кератиноцитов человека (HK18) после дозы облучения 100 мГр. Наблюдалось также увеличение количества белков, с которыми SOD2 взаимодействует внутри клеток после воздействия низких доз радиации. Эти белки связаны с регуляцией клеточного цикла, репарацией ДНК, регуляцией апоптоза и функцией митохондрий. Также, в адаптивном ответе важную роль играет TNF α -опосредованная сигнализация, поскольку она влияет на ядерный транскрипционный фактор NF- κ B, который в свою очередь опосредует тиолиндуцированный адаптивный ответ, приводящий к повышенной экспрессии гена SOD2 [35].

Помимо этого, в реализацию адаптивного ответа вовлечен белок p53. На модели животных было показано, что адаптивный ответ связан с подавлением p53-опосредованного апоптоза [36]. Также существуют исследования, указывающие на роль в реализации адаптивного ответа белков теплового шока, оксида азота и окисленной внеклеточной ДНК [30].

Геномная нестабильность

Помимо позитивных реакций, таких, как гормезис и адаптивный ответ, низкие дозы радиации могут приводить к геномной нестабильности – явлению, характеризующемуся высокой частотой появления изменений в геноме млекопитающих: кариотипические аномалии, мутации и амплификация генов, клеточная трансформация, клональная гетерогенность и замедленная гибель репродуктивных клеток в потомстве облученных клеток [37]. Впервые это явление было описано в 1989 году в культуре облученных фетальных клеток мышей. Генетическая нестабильность появлялась в виде отсроченного начала появления хромосомных aberrаций *de novo* и микроядер [38]. Сегодня геномная нестабильность общепризнана, как один из важнейших аспектов канцерогенеза. Уровень геномной нестабильности зависит от самого генотипа облучаемого организма, типа применяемого излучения, типа облучаемых клеток и тканей, однако до сих пор не удалось установить четкие основополагающие закономерности развития данного явления [39].

Безусловно, что ядро клетки считается главной мишенью для индукции геномной нестабильности. Вклад в реализацию процесса вносят белки, участвующие в репарации ДНК, например, ДНК-зависимая протеинкиназа, а также белок p53 [40]. Кроме этого, критическую роль в потере стабильности генома могут играть эпигенетические факторы – изменения в паттернах метилирования, ацетилирования и фосфорилирования [41], а также нарушения метаболизма митохондрий и статуса АФК [42]. Предположительно повышенная экспрессия протеинкиназ MAPK Raf-1, MEK-1 и ERK-1/2 и изменения теломерных участков хромосом также могут влиять на стабильность генома клетки [30].

Существуют исследования, доказывающие, что секреторируемая форма кластерина (sCLU) – белка шаперона, вовлеченного в регуляцию процессов апоптоза, также привлечена в процессы поддержания и развития геномной нестабильности. Секреторируемый после воздействия низких доз радиации белок способен изменять процессы внутриклеточной коммуникации благодаря своей способности связывать поверхностные клеточные рецепторы, в частности, (TGF)- β -рецепторы (типы I и II) [43].

В исследовании Moore et al. было показано, что геномная нестабильность снижалась на 60% в клеточных культурах, облученных после добавления к ним антител к TNF α [44]. Можно предположить, что данный фактор также играет важную роль в инициации процесса геномной нестабильности.

Очевидно, что процесс реализации нестабильности генома, как же, как и радиационный гормезис и адаптивный ответ – сложный, многокомпонентный и многостадийный процесс, требующий дальнейшего изучения.

Радиочувствительность и радиорезистентность

Интересно, что в диапазоне доз радиации 0–1000 мГр при однократном облучении также могут иметь место дозозависимые эффекты: радиочувствительность и радиорезистентность. Клетки, изначально чувствительные к облучению, с повышением дозы стано-

вятся устойчивыми к повреждающему действию радиации [30]. В исследованиях на клеточных культурах было показано, что реакция радиочувствительности развивается после облучения низкими дозами радиации в диапазоне до 100 мГр. При увеличении дозы радиации до 300 мГр происходит постепенное увеличение радиорезистентности клеток, вплоть до 1000 мГр, когда радиорезистентность становится максимальной. Механизмы восстановления потенциально летальных повреждений считаются наиболее важными в реализации реакции радиорезистентности, в частности, опухолевые клетки человека могут обладать повышенной способностью к восстановлению подобных повреждений [45]. Также было показано, что именно однопочечные, а не двухпочечные разрывы ДНК, образовавшиеся в ходе облучения, являются более важными индукторами радиорезистентности в клетке. Особенно сильными индукторами данного ответа явились повреждения ДНК, вызванные гидроксильными радикалами, образовавшимися в ходе радиолитического распада молекул воды [46].

Эффект свидетеля

Радиационно-индуцированный эффект свидетеля – немощенный эффект радиации, феномен, в результате которого в необлученных клетках развиваются эффекты облучения за счет передачи им сигналов от соседних клеток, подвергнутых действию радиации.

Сегодня множество исследований посвящено поиску путей сигнализации, вовлеченных в реализацию эффекта свидетеля. Известно, что гибель клеток, вызванная радиационным воздействием, стимулирует ответную реакцию иммунной системы за счет секреции ими DAMPs, которые в свою очередь распознаются рецепторами PRRs на поверхности иммунных клеток. TLR2, TLR4 и TLR9 – одних из самых известных рецепторов PRRs, вовлеченных в этот процесс. DAMPs, связавшиеся с TLR, повышают в клетке иммунной системы экспрессию транскрипционных факторов NF- κ B, STAT-1, STAT-3 и SMAD2, что в свою очередь приводит к секреции ими различных цитокинов: ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-33, TGF- β , TNF- α , IFN- γ [47]. Передача сигналов от облученных к необлученным (не иммунным) клеткам (клеткам-свидетелям) ткани также осуществляется за счет выделения ими различных факторов, образованных после непосредственного воздействия на клетки ИИ, приводящего к повреждениям молекул, мембран и целых органелл. Секреторные факторы могут высвобождаться клетками самостоятельно или в составе экзосом.

Под влиянием факторов, выделяемых облученными клетками, клетки-свидетели претерпевают изменения, способные приводить к развитию радиационного канцерогенеза, в частности, эпигенетические изменения – гипометилирование, а также снижение/повышение уровня некоторых типов микроРНК [48]. Помимо этого, в клетках-свидетелях повышается уровень двуцепочечных разрывов ДНК и активных форм кислорода (АФК), а также некоторых воспалительных цитокинов, продукция которых также связана с образованием в клетках АФК и оксида азота, способных, в свою очередь, приводить к хромосомным aberrациям и геномной нестабильности [49], влекущим за собой канцерогенез. Известно, что в процесс продукции АФК клетками-свидетелями вовлечен сигнальный каскад NF- κ B и рецептор TLR9, способный связываться с экзосомами и окисленными формами ДНК в окружающей клетку среде [50].

Сегодня все большее количество исследований посвящено изучению вовлеченности экзосом в передачу межклеточного сигнала. Данное направление интересно,

поскольку экзосомы – это микро- или нановезикулы, содержащие белки, мРНК, микроРНК и фрагменты ДНК, заключенные в липидную оболочку, по своему антигенному составу близкую к плазматической мембране клетки, высвободившей секрет. Экзосомы способны передавать межклеточные сигналы на большие расстояния, мигрируя по всему организму и не подвергаясь деструкции, сохраняя комплекс заключенных в них сигнальных молекул [51].

Считается, что экзосомы вовлечены в реализацию эффекта свидетеля за счет стимуляции клеток иммунной системы (В-клетки и дендритные клетки), а также прямого слияния с плазматической мембраной клеток-свидетелей. Одни из наиболее важных эффектов экзосом – выработка АФК (нарушение кальциевой сигнализации [52]) и повреждение ДНК. Также за счет содержащихся в экзосомах молекул микроРНК в клетках-свидетелях могут происходить эпигенетические изменения, вовлеченные в реализацию эффекта свидетеля [53].

Безусловно, эффект, оказываемый экзосомами на клетки-свидетели, зависит от их состава, который в свою очередь зависит от типа клеток, высвободивших экзосомы. Ионизирующее излучение влияет на состав секретируемых экзосом, а также стимулирует клетки к их высвобождению [51]. Помимо этого, количество экзосом может зависеть от полученной дозы облучения [52].

Наряду с экзосомами в процесс передачи межклеточного сигнала и реализацию эффекта свидетеля вовлечены цитокины, окисленные формы ДНК, самостоятельные молекулы микроРНК, протеинкиназы, например, митоген-активированные протеинкиназы (МАРКs), протеинкиназа В и протеинкиназа С [51].

Окисленные формы ДНК – это фрагменты молекулы ДНК, образовавшиеся в результате воздействия свободных радикалов или редокс-опосредованных окислительных путей на генетический материал клетки, как в ядре, так и в митохондриях, после облучения ИИ. Окисление ДНК наряду с некрозом и апоптозом клеток может приводить к развитию воспалительных реакций и окислительного стресса, которые, в свою очередь, также приводят к повреждению и окислению молекул ДНК. Одной из наиболее важных форм окисленной ДНК является 8-охоG (7,8 - дигидро-8-оксогуанин). Повышение уровня свободной окисленной формы ДНК показано у пациентов, больных онкологическими заболеваниями, а также прошедших курс радиотерапии [54]. Существуют исследования, показавшие вклад окисленной формы ДНК в развитие эффекта свидетеля за счет повышения образования в клетках-свидетелях АФК, реактивных гидроксильных радикалов, а также реактивных форм азота [51].

МикроРНК – это некодирующие белковую последовательность молекулы РНК размером 21–23 нуклеотида. Основная функция микроРНК – регуляция экспрессии генов за счет влияния на кодирующие молекулы мРНК. Известно, что уровень микроРНК зависит от типа ткани и возраста организма, а также он способен изменяться в стрессовых условиях и, в свою очередь, влиять на процессы клеточной пролиферации, гибели, метаболизма. Нарушения функционирования молекул микроРНК тесно связано с процессом развития различных онкологических заболеваний [51]. Воздействие ИИ также влияет на уровень экспрессии микроРНК, причем существует зависимость уровня экспрессии от полученной дозы облучения, продукции АФК, типа ткани и половой принадлежности, однако точные механизмы, вовлеченные в процесс изменения уровня экспрессии остаются неизвестными [55].

Протеинкиназы – семейство ферментов, участвующих в трансдукции межклеточных сигналов. Основной катализируемый процесс – перенос фосфатной группы с молекулы АТФ на сериновые, тирозиновые и треониновые остатки аминокислот в составе белков. Протеинкиназы вовлечены в процессы регуляции клеточного роста, метаболизма, деления, апоптоза и движения, а, значит, нарушение процессов передачи сигнала за счет протеинкиназ может привести к серьезным нарушениям жизнедеятельности клетки и организма в целом. Аномальная регуляция протеинкиназ наблюдается в случае большого количества онкологических заболеваний, а также радиационных поражений [56].

Безусловно, на процесс развития эффекта свидетеля также влияет пол и возраст облучаемого организма, тип ткани и вид повреждающего облучения, его доза и мощность [51]. В исследованиях *in vitro* было показано, что α - и γ -облучение оказывают различный эффект на сигнальные пути, вовлеченные в реализацию эффекта свидетеля: γ -облучение существенно повышает регуляцию МАРКs пути в клетках-свидетелях [57].

Явление эффекта свидетеля находит подтверждение в исследованиях на пациентах, больных раком. Например, было показано, что развитие второго первичного рака у людей, прошедших курс радиотерапии, может быть опосредовано реализацией эффекта свидетеля на фоне полученной ранее дозы облучения [58].

В исследованиях *in vitro* было показано, что сыворотка, полученная от людей, ранее подвергнутых облучению, способна индуцировать развитие мутаций за счет нарушения окислительно-восстановительных процессов в обрабатываемых клетках [59]. Также в сыворотке крови облученных пациентов выявлен повышенный уровень некоторых микроРНК, способных влиять на окружающие ткани за счет нарушения процессов экспрессии генов в клетках-свидетелях *in vivo* [60].

На сегодняшний день точный механизм, лежащий в основе эффекта свидетеля, остается неясным. Однако совершенно определено, что большинство исследований указывают на развитие негативных последствий, приводящих к нестабильности генома клеток-свидетелей, и, как следствие, канцерогенезу и раку в отдаленных от первичного места облучения областях.

Заключение

Растущее количество источников низкодозового облучения человека делает оценку эффектов низких доз ИИ важнейшей задачей общественного здравоохранения. Существующие сегодня исследования подтверждают наличие эффектов, не укладывающихся в пороговую концепцию, в диапазоне доз от 0 до 100 мГр, поэтому невозможно транслировать результаты исследований влияния высокодозного облучения на случаи облучения низкими дозами ИИ. Особенно важно продолжить исследования влияния низких доз радиации на МСК, поскольку они являются регенеративных резервом организма и могут передавать произошедшие в них изменения следующим поколениям клеток.

Точные механизмы, вовлеченные в реализацию эффектов низких доз радиации в клетках, до сих пор остаются неясными, поскольку получаемые в проводимых исследованиях результаты многогранны и сложны за счет вовлеченности в эффекты низких доз ИИ множества факторов. Помимо этого важно учитывать различия в степени радиочувствительности клеток в зависимости от их тканевой принадлежности, возраста и степени дифференцированности, что так же вызывает определенные сложности в интерпретации полученных результатов и сопоставлении данных различных исследований.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Squillaro T, Galano G, De Rosa R, Peluso G, Galderisi U. Concise Review: The Effect of Low-Dose Ionizing Radiation on Stem Cell Biology: A Contribution to Radiation Risk. *Stem Cells*. 2018;36(8):1146-1153. doi:10.1002/stem.2836
- Fazel R, Krumholz H, Wang Y. Exposure to Low-Dose Ionizing Radiation from Medical Imaging Procedures. *J Vasc Surg*. 2009;50(6):1526-1527. doi:10.1016/j.jvs.2009.10.095
- The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann ICRP*. 2007;37(2-4):1-332. doi:10.1016/j.icrp.2007.10.003
- Thurairajah K, Broadhead M, Balogh Z. Trauma and Stem Cells: Biology and Potential Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):577. doi:10.3390/ijms18030577
- Ullah I, Subbarao R, Rho G. Human mesenchymal stem cells - current trends and future prospective. *Biosci Rep*. 2015;35(2). doi:10.1042/bsr20150025
- Aggarwal R, Lu J, J. Pompili V, Das H. Hematopoietic Stem Cells: Transcriptional Regulation, Ex Vivo Expansion and Clinical Application. *Curr Mol Med*. 2012;12(1):34-49. doi:10.2174/156652412798376125
- Wang Q, Sun B, Wang D et al. Murine Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Cause Mature Dendritic Cells to Promote T-Cell Tolerance. *Scand J Immunol*. 2008;68(6):607-615. doi:10.1111/j.1365-3083.2008.02180.x
- Spaggiari G, Capobianco A, Abdelrazik H, Becchetti F, Mingari M, Moretta L. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2. *Blood*. 2008;111(3):1327-1333. doi:10.1182/blood-2007-02-074997
- Stagg J. Immune regulation by mesenchymal stem cells: two sides to the coin. *Tissue Antigens*. 2007;69(1):1-9. doi:10.1111/j.1399-0039.2006.00739.x
- Chen L, Tredget E, Wu P, Wu Y. Paracrine Factors of Mesenchymal Stem Cells Recruit Macrophages and Endothelial Lineage Cells and Enhance Wound Healing. *PLoS One*. 2008;3(4):e1886. doi:10.1371/journal.pone.0001886
- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315-317. doi:10.1080/14653240600855905
- Gronthos S, Franklin D, Leddy H, Robey P, Storms R, Gimble J. Surface protein characterization of human adipose tissue-derived stromal cells. *J Cell Physiol*. 2001;189(1):54-63. doi:10.1002/jcp.1138
- Friedenstein A, Chailakhjan R, Lalykina K. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Prolif*. 1970;3(4):393-403. doi:10.1111/j.1365-2184.1970.tb00347.x
- Bonab M, Alimoghaddam K, Talebian F, Ghaffari S, Ghavamzadeh A, Nikbin B. Aging of mesenchymal stem cell in vitro. *BMC Cell Biol*. 2006;7(1):14. doi:10.1186/1471-2121-7-14
- Rosland GV, Svendsen A, Torsvik A, Sobala E, McCormack E, Immervoll H, Mysliwicz J, Tonn JC, Goldbrunner R, Lonning PE et al. Long-term cultures of bone marrow-derived human mesenchymal stem cells frequently undergo spontaneous malignant transformation. *Cancer Res*. 2009; 69(1):5331-5339 doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-4630.
- Chen G, Yue A, Ruan Z, Yin Y, Wang R, Ren Y, Zhu L. Monitoring the biology stability of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells during long-term culture in serum-free medium. *Cell Tissue Bank*. 2014; 15(1):513-521. doi:10.1007/s10561-014-9420-6.
- Lomax ME, Folkes LK, O'Neill P. Biological consequences of radiation-induced DNA damage: relevance to radiotherapy. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 2013;25(1):578-585. doi:10.1016/j.clon.2013.06.007.
- Mao Z, Bozzella M, Seluanov A, Gorbunova V. Comparison of non-homologous end joining and homologous recombination in human cells. *DNA Repair (Amst.)*. 2008;7(1):1765-1771. doi:10.1016/j.dnarep.2008.06.018.
- Solokov M., Neumann R. Human embryonic stem cell responses to ionizing radiation exposures: current state of knowledge and future challenges. *Stem Cells Int*. 2012;2012:579104. doi:10.1155/2012/579104.
- Prise KM, Saran A. Concise review: stem cell effects in radiation risk. *Stem Cells*. 2011;29(1):1315-1321. doi:10.1002/stem.690.
- Delacote F, Lopez BS. Importance of the cell cycle phase for the choice of the appropriate DSB repair pathway, for genome stability maintenance: the trans-S double-strand break repair model. *Cell Cycle*. 2008;7(1):33-38. doi:10.4161/cc.7.1.5149.
- Islam MS, Stermig ME., Takahashi Y, Hui SK. Radiation response of mesenchymal stem cells derived from bone marrow and human pluripotent stem cells. *J. Radiat. Res*. 2015;56(1):269-277. doi:10.1093/jrr/rru098.
- Nicolay N et al. Mesenchymal stem cells are resistant to carbon ion radiotherapy. *Oncotarget*. 2015;6(1):2076-2087. doi:10.18632/oncotarget.2857.
- Oliver L et al. Differentiation-related response to DNA breaks in human mesenchymal stem cells. *Stem Cells*. 2013;31(1):800-807. doi:10.1002/stem.1336.
- Tsvetkova A et al. γ H2AX, 53BP1 and Rad51 protein foci changes in mesenchymal stem cells during prolonged X-ray irradiation. *Oncotarget*. 2017;8(1):64317-64329. doi:10.18632/oncotarget.19203.
- Wu P et al. Early passage mesenchymal stem cells display decreased radiosensitivity and increased DNA repair activity. *Stem Cells Transl. Med*. 2017;6(1):1504-1514. doi:10.1002/ctm.15-0394. PMID: 28544661.
- Aypar U, Morgan W, Baulch J. Radiation-induced genomic instability: are epigenetic mechanisms the missing link? *Int. J. Radiat. Biol*. 2011;87(1):179-191. doi:10.3109/09553002.2010.522686.
- Meyer B et al. Histone H3 lysine 9 acetylation obstructs ATM activation and promotes ionizing radiation sensitivity in normal stem cells. *Stem Cell Rep*. 2016;7(1):1013-1022. doi:10.1016/j.stemcr.2016.11.004.
- Armstrong C et al. DNMTs are required for delayed genome instability caused by radiation. *Epigenetics*. 2012;7(1):892-902. doi:10.4161/epi.21094.
- Tang F, Loke W. Molecular mechanisms of low dose ionizing radiation-induced hormesis, adaptive responses, radioresistance, bystander effects, and genomic instability. *Int J Radiat Biol*. 2015;91(1):13-27. doi:10.3109/09553002.2014.937510.
- Liu S. On radiation hormesis expressed in the immune system. *Critical Reviews in Toxicology*. 2003;33(1):431-441. doi:10.1080/713611045.
- Liang X, So YH, Cui J, Ma K, Xu X, Zhao Y, Cai L, Li W. The low-dose ionizing radiation stimulates cell proliferation via activation of the MAPK/ERK pathway in rat cultured mesenchymal stem cells. *Journal of Radiation Research*. 2011;52(1):380-386. doi:10.1269/jrr.10121.
- Truong K, Bradley S, Baginski B, Wilson J, Medlin D, Zheng L, Wilson R, Rusin M, Takacs E, Dean D. The effect of well-characterized, very low-dose x-ray radiation on fibroblasts. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190330. doi:10.1371/journal.pone.0190330
- Bernal A, Dolinoy D, Huang D, Skaar D, Weinhouse C, Jirtle R. Adaptive radiation-induced epigenetic alterations mitigated by antioxidants. *Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2013;27(1):665-671. doi:10.1096/fj.12-220350.
- Grdina D, Murley J, Miller R, Mauceri H, Sutton H, Thirman M, Li J, Woloschak G, Weichselbaum R. A Manganese Superoxide Dismutase (SOD2)-Mediated Adaptive Response. *Radiation Research*. 2013;179(1):115-124. doi:10.1667/RR31262.
- Takahashi A, Ohnishi K, Asakawa I, Kondo N, Nakagawa H, Yonezawa M, Tachibana A, Matsumoto H, Ohnishi T. Radiation response of apoptosis in C57BL/6N mouse spleen after whole-body irradiation. *International Journal of Radiation Biology*. 2001;77(1):939-945. doi:10.1080/09553000110062873.
- Morgan W, Day J, Kaplan M, McGhee E, Limoli C. Genomic instability induced by ionizing radiation. *Radiation Research*. 1996;146(1):247-258.
- Pampfer S, Streffer C. Increased chromosome aberration levels in cells from mouse fetuses after zygote X-irradiation. *Radiation Biology*. 1989;55(1):85-92. doi:10.1080/09553008914550091.
- Smith L, Nagar S, Kim G, Morgan W. Radiation-induced genomic instability: radiation quality and dose response. *Health Physics*. 2003;85(1):23-29. doi:10.1097/00004032-200307000-00006.
- McIlrath J, Lorimore S, Coates P, Wright E. Radiation induced genomic instability in immortalized haemopoietic stem cells. *International Journal of Radiation Biology*. 2003;79(1):27-34.
- El-Osta A. The rise and fall of genomic methylation in cancer. *Leukemia*. 2004;18(1):233-237. doi:10.1038/sj.leu.2403218.
- Matsumoto H, Hamada N, Takahashi A, Kobayashi Y, Ohnishi T. Vanguards of paradigm shift in radiation biology: radiation-induced adaptive and bystander responses. *Journal of Radiation Research*. 2007;48(1):97-106. doi:10.1269/jrr.06090.
- Klokov D, Criswell T, Leskov K, Araki S, Mayo L, Boothman D. IR-inducible clusterin gene expression: a protein with potential roles in ionizing radiation-induced adaptive responses, genomic instability, and bystander effects. *Mutation Research*. 2004;568(1):97-110. doi:10.1016/j.mrfimm.2004.06.049.
- Moore S, Marsden M, Macdonald D, Mitchell S, Folkard M, Michael B, Goodhead D, Prise K, Kadhim M. Genomic instability in human lymphocytes irradiated with individual charged particles: involvement of tumor necrosis factor alpha in irradiated cells but not bystander cells. *Radiation Research*. 2005;163(1):183-190. doi:10.1667/rr3298.
- Marchese M, Hall E. Encapsulated iodine-125 in radiation oncology. II. Study of the dose rate effect on potentially lethal damage repair (PLDR) using mammalian cell cultures in plateau phase. *American Journal of Clinical Oncology*. 1984;7(1):613-616.
- Boreham D, Mitchel R. DNA lesions that signal the induction of radioresistance and DNA repair in yeast. *Radiation Research*. 1991;128(1):19-28.
- Piccinini A, Midwood K. DAMPENING inflammation by modulating TLR signalling. *Mediator Inflamm*. 2010;2010: 672395. doi:10.1155/2010/672395.
- Ilynskyy Y, Koturbash I, Kovalchuk O. Radiation-induced bystander effects in vivo are epigenetically regulated in a tissue-specific manner. *Environ. Mol. Mutagen*. 2009;50(2):105-113. doi:10.1002/em.20440.
- Yahyapour R, Amiri P, Rezapoor S, Rezaeayan A, Farhood B, Cheki M, Fallah H, Najafi M. Targeting of Inflammation for Radiation Protection and Mitigation. *Curr. Mol. Pharmacol*. 2018;11(3):203-210. doi:10.2174/1874467210666171108165641.
- Zhang J, Liu J, Ren J, Sun T, Mitochondrial DNA induces inflammation and increases TLR9/NF- κ B expression in lung tissue. *Int J Mol Med*. 2014;33(4):817-824. doi:10.3892/ijmm.2014.1650.
- Yahyapour R, Motevaseli E, Rezaeayan A, Abdollahi H, Farhood B, Cheki M, Najafi M, Villa V. Mechanisms of Radiation Bystander and Non-Targeted Effects: Implications to Radiation Carcinogenesis and Radiotherapy. *Curr Radiopharm*. 2018;11(1):34-45. doi:10.2174/1874471011666171229123130.
- Kumar Jella K, Rani S, O'Driscoll L, McClean B, Byrne H, Lyng F. Exosomes are involved in mediating radiation induced by-stander signaling in human keratinocyte cells. *Radiat. Res*. 2014;181(2):138-145. doi:10.1667/RR13337.1.
- Xu S, Wang J, Ding N, Hu W, Zhang X, Wang B, Hua J, Wei W, Zhu Q. Exosome-mediated microRNA transfer plays a role in radiation-induced bystander effect. *RNA Biol*. 2015;12(12):1355-1363. doi:10.1080/15476286.2015.1100795.
- Ma Y, Zhang L, Rong S, Qu H, Zhang Y, Chang D, Pan H, Wang W. Relation between gastric cancer and protein oxidation, DNA damage, and lipid peroxidation. *Oxid. Med. Cell Longev*. 2013;2013:543760. doi:10.1155/2013/543760.
- Chaudhry M. Real-time PCR analysis of micro-RNA expression in ionizing radiation-treated cells. *Cancer Biother. Radiopharm*. 2009;24(1):49-56. doi:10.1089/cbr.2008.0513.
- Findik D, Song Q, Hidaka H, Lavin M. Protein kinase A inhibitors enhance radiation induced apoptosis. *J. Cellular Bio-chem*. 1995;57(1):12-21. doi:10.1002/jcb.240570103.
- Dong C, He M, Ren R, Xie Y, Yuan D, Dang B, Li W, Shao C. Role of the MAPK pathway in the observed bystander effect in lymphocytes co-cultured with macrophages irradiated with gamma-rays or carbon ions. *Life Sci*. 2015;127(1):19-25. doi:10.1016/j.lfs.2015.02.017.
- Moon K, Stukenborg G, Keim J, Theodorescu D. Cancer incidence after localized therapy for prostate cancer. *Cancer*. 2006;107(5):991-998. doi:10.1002/cncr.22083.
- Marozik P, Mothersill C, Seymour C.B, Mosse I, Melnov S. Bystander effects induced by serum from survivors of the Chernobyl accident. *Exp. Hematol.*. 2007;35(4):55-63. doi:10.1016/j.exphem.2007.01.029.
- Halimi M, Parsian H, Asghari S, Sariri R, Moslemi D, Yeganeh F, Zabihi E. Clinical translation of human microRNA-21 as a potential biomarker for exposure to ionizing radiation. *Transl. Res*. 2014;163(6):578-584. doi:10.1016/j.trsl.2014.01.009.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов: Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 04.05.2021. Принята к публикации: 15.10.2021.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution: Article was prepared with equal participation of the authors
Article received: 04.05.2021. Accepted for publication: 15.10.2021