

УДК 504.75.05:616-002

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma83092>

ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ И ПУТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ОТВЕТА ОРГАНИЗМА НА ВОЗДЕЙСТВИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Д.Б. Пономарев¹, А.В. Степанов¹, Е.В. Ивченко^{1,3}, А.Б. Селезнёв^{1,2}, В.Я. Апчел^{3,4}¹ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург, Россия² Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия⁴ Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Систематизированы знания о механизмах формирования воспалительной реакции при воздействии факторов биологической, физической и химической природы, отражены их сходства и различия, представлены сведения о возможных путях фармакологической коррекции патологических состояний, связанных с ее чрезмерной активацией. Известно, что воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды биологической, физической и химической природы вызывает системный ответ организма, который направлен на поддержание гомеостаза и обусловлен в том числе скоординированной реакцией иммунной системы. Важным аспектом действия флоготических агентов является активация и регуляция воспалительной реакции, которая формируется клеточными и гуморальными компонентами врожденного иммунитета. Реакции механизмов врожденного иммунитета способствуют элиминации «инородных» агентов или погибших собственных клеток и обеспечению восстановления поврежденных тканей. В зависимости от природы действующего фактора (биопатогены, аллергены, токсины, ионизирующие излучения и т. д.) механизмы активации иммунного ответа имеют свои особенности, обусловленные, главным образом, различиями в распознавании специфических молекулярных паттернов и «сигналов опасности» разными типами рецепторов. Однако медиаторы воспаления и закономерности формирования воспалительной реакции на системном уровне в значительной степени однотипны при действии самых различных триггеров. Воспаление, возникнув эволюционно как адаптивная реакция, направленная на формирование иммунного ответа, вследствие рассогласования механизмов его контроля может привести к развитию хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Проявлением «сбоя» в регуляции воспалительного процесса является его чрезмерная активация, проводящая к формированию синдрома высвобождения цитокинов (гиперцитокинемии, или «цитокинового шторма»), в результате которого могут возникать повреждения (разрушения) собственных тканей, полиорганная недостаточность, сепсис и даже гибель организма. Современные достижения в изучении патогенетических основ воспалительной реакции позволили предложить новые пути ее фармакологической коррекции, основанные на применении антагонистов рецепторов распознавания образов, ингибиторов провоспалительных цитокинов, блокировании ключевых контрольных генов, сигнальных путей и т. д.

Ключевые слова: биопатогены; воспаление; воспалительная реакция; ионизирующие излучения; новая коронавирусная инфекция; неблагоприятные факторы окружающей среды; токсины; цитокиновый шторм; цитокины.

Как цитировать:

Пономарев Д.Б., Степанов А.В., Ивченко Е.В., Селезнёв А.Б., Апчел В.Я. Воспалительная реакция и пути ее коррекции при формировании ответа организма на воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 165–177. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma83092>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma83092>

INFLAMMATORY RESPONSE AND ITS CORRECTION IN FORMING A HOST RESPONSE TO EXPOSURE TO ADVERSE ENVIRONMENTAL FACTORS

D.B. Ponomarev¹, A.V. Stepanov¹, E.V. Ivchenko^{1,3}, A.B. Seleznyov^{1,2}, V.Ya. Apchel^{3,4}

¹ State scientific-research test Institute of military medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

³ Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

⁴ A.I. Herzen Russian State Pedagogical University of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: This study systematically review knowledge about the mechanisms of formation of an inflammatory reaction under the influence of biological, physical, and chemical factors, their similarities and differences, and possible methods of pharmacological correction of pathological conditions associated with excessive activation. The effect of adverse environmental factors, such as biological, physical, and chemical factors, causes a systemic response, which is aimed at maintaining homeostasis and is caused, among other things, by a coordinated reaction of the immune system. Phlogogenic agents result in the activation and regulation of the inflammatory response, which is formed by cellular and humoral components of innate immunity. The activation of innate immunity is characterized by a rapid host response, which diminishes following the elimination of “foreign” invaders, endogenous killer cells, and neogenesis. Depending on the nature of the active factors (biopathogens, allergens, toxins, ionizing radiation, etc.), the mechanisms of immune response arousal have unique features mainly originating from the differences in the recognition of specific molecular patterns and “danger signals” by different receptors. However, inflammatory mediators and inflammatory response patterns at the systemic level are largely similar even under widely different triggers. Inflammation, having evolved as an adaptive reaction directed at the immune response, can lead to the development of chronic inflammation and autoimmune diseases due to a mismatch in mechanisms of its control. A “failure” in the regulation of the inflammatory process is the excessive activation of the immune system, which leads to the cytokine release syndrome (hypercytokinemia, or “cytokine storm”) and can cause self-damage (destruction) of tissues, multiple-organ failure, sepsis, and even death. Modern advances in the study of the pathogenetic bases of the inflammatory response are suggested, such as pharmacological correction using pattern recognition receptor antagonists, pro-inflammatory cytokine inhibitors, or blocking of key control genes or signaling pathways.

Keywords: biopathogens; inflammation; inflammatory reaction; ionizing radiation; new coronavirus infection; adverse environmental factors; toxins; cytokine storm; cytokines

To cite this article:

Ponomarev DB, Stepanov AV, Ivchenko EV, Seleznyov AB, Apchel VYa. Inflammatory response and its correction in forming a host response to exposure to adverse environmental factors. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):165–177. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma83092>

Received: 14.10.2021

Accepted: 01.02.2022

Published: 20.03.2022

В процессе жизнедеятельности человек находится во взаимодействии с окружающей средой и контактирует с флогогенными агентами различной природы: биологической, химической и физической. В результате ответной реакции организма на их действие активируются как адаптивные реакции, сопровождающиеся формированием необходимого уровня защиты к тому или иному воздействию, так и патологические процессы, приводящие к нарушению структуры и функции органов, гибели клеток и развитию заболеваний соматической, инфекционной, аллергической или иной природы.

Согласно имеющимся сведениям, предиктором или пусковым механизмом развития патологического процесса при воздействии на организм какого-либо фактора (группы факторов) окружающей среды, вне зависимости от его природы, является воспалительная реакция в виде местного и генерализованного патофизиологического процесса, возникающего в ответ на действие патогенного раздражителя или повреждение. Данный комплекс реакций направлен на поддержание гомеостаза, устранение продуктов, а если возможно, то и агентов повреждения, и восстановление тканей в зоне повреждения [1–3].

Несмотря на то, что воспалительный ответ (его интенсивность, уровень формирования, локализация) зависит от природы поражающего фактора, механизмы его формирования и развития во многом схожи, и могут быть представлены следующим алгоритмом: 1) рецепторы клеточной поверхности распознают воздействующие стимулы; 2) активируются воспалительные пути; 3) высвобождаются воспалительные маркеры; 4) рекрутируются воспалительные клетки [4].

Ключевыми факторами, обеспечивающими координацию процессов формирования воспалительной реакции, являются: индукторы, сенсоры, медиаторы и эффекторы воспаления, каждый из которых отвечает за свой компонент реакции. Индукторы инициируют воспалительную реакцию и активируют специализированные сенсоры (датчики), которые, в свою очередь, способствуют выработке соответствующих медиаторов. Медиаторы инициируют изменения функционального состояния тканей и органов эффекторов воспаления, тем самым способствуя их адаптации к условиям, предопределившим появление самих индукторов воспаления [5]. Вместе с тем в основе развития воспалительной реакции лежат альтерация, сосудистые реакции, экссудация, фагоцитоз и пролиферация [6].

Первичным звеном развития воспалительной реакции является распознавание действующего фактора, отдельных его компонентов или генерируемых ими сигналов, ассоциированных с вызываемым повреждением, способствующим активации врожденного иммунитета, и формированию адаптивного иммунитета [7–10]. Перечень таких сигнальных молекул постепенно уточняется и включает, в настоящее время, в себя антиген-ассоциированные молекулы (pathogen-associated molecular pattern — PAMPs)

и молекулы антигенов, ассоциированных с повреждением (damage-associated molecular pattern — DAMPs).

К первой группе относятся высококонсервативные структуры, присущие биопатогенам, включая липиды, белки, нуклеиновые кислоты, в частности, липополисахариды (ЛПС), липотейхоевую кислоту (lipoteichoic acid — LTA), пептидогликаны, бактериальную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), двухцепочечную рибонуклеиновую кислоту (РНК) вирусов, и т. д. [8]. Применительно к биологическому фактору распознавание антиген-связанных структур осуществляется преимущественно Toll-подобными рецепторами (TLRs). Так в распознавании ЛПС участвуют TLR 1, 2 и 4 типа, флагеллина — TLR 5 типа, одноцепочечных образований — TLR 7 и 8 типа, двуцепочечных РНК — TLR 3 типа и бактериальных ДНК (не метилированных CpG-динуклеотидов) — TLR 9 типа [8, 11, 12]. Упомянутые процессы осуществляются либо на поверхности клеток, либо внутри везикул, что составляет основу дифференцированного распознавания и реагирования на специфические лиганды и несет информацию о природе биопатогена и его «опасности» для организма [8, 11, 12].

Вторую группу составляют экзогенные молекулы, которые выделяются клетками при действии стресс-факторов или при повреждении, и являются продуктами жизнедеятельности клеток хозяина, а именно, белки теплового шока, кристаллы мочевой кислоты, амфотерин (high-mobility group protein B1 — HMGB1), белки S100, сывороточный амилоид А и продукты пуринового метаболизма. Они определяются такими рецепторами DAMPs как TLR, рецепторами конечных продуктов гликирования (receptor advanced glycation end products — RAGE) и пуринэргическими рецепторами [9, 10, 12, 13]. Распознавание PAMPs и DAMPs приводит к активации сигнальных путей и экспрессии факторов транскрипции — ядерного фактора-каппа В (NF-κB), AP-1, а также интерферонрегулирующих факторов (ИРФ), результатом чего является увеличение продукции цитокинов [12, 14].

Ключевыми провоспалительными цитокинами, выделяемыми при формировании воспалительной реакции, являются фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и интерлейкин-6 (ИЛ-6). Они способствуют инициации миграционной активности иммунокомпетентных провоспалительных клеток (резидентных микро- и макрофагов), что играет существенную роль в прогрессировании воспалительной реакции, например, изменении клиренса биоагентов и развитии лихорадочной реакции [15]. Вместе с тем дисрегуляция продукции провоспалительных цитокинов достаточно часто ассоциируется с аутоиммунными заболеваниями.

Антигенпрезентирующие клетки (АПК) — макрофаги, дендритные клетки, моноциты являются основными провоспалительными иммунными клетками. Многочисленные подтипы этих клеток рассеяны по всем тканям организма, образуя своеобразную сеть, которая способствует

определению как самих патогенов, так и ассоциированных с ними повреждений [16]. В процессе развития воспалительной реакции в антигенпрезентирующих клетках индуцируются ко-стимулирующие лиганды и происходит экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости I и II классов, необходимых для оптимальной активации Т-лимфоцитов и увеличения их миграционной способности в очаг воспаления. В последнее время стало понятным, что некоторые клетки врожденного иммунитета в процессе существования «перепрограммируются», следствием чего является изменение врожденной воспалительной реакции в сторону ее усугубления. При этом «перепрограммированию» подвергаются как клетки фагоцитарной системы, так и антиген-специфические Т- и В-клетки, обладающие иммунологической памятью [17, 18].

Механизмы врожденного иммунитета особенно важны на этапе инициации воспалительной реакции, а адаптивного иммунитета — на этапе ее прогрессирования. Разрешение воспаления осуществляется посредством объединения компонентов обеих вышеупомянутых систем. При этом эффективность разрешения воспаления во многом определяется функциональным состоянием фагоцитов и лимфоцитов, а также свойствами самого воздействующего фактора. Как было отмечено, несмотря на важную роль процессов воспаления в поддержании гомеостаза, в случае чрезмерной выраженности и/или длительности воспалительная реакция может приобретать характер патологического процесса. Так, при невозможности достигнуть полного разрешения, воспаление может перейти в хроническую стадию. Подобное явление может иметь место при хронических инфекциях, онкологических и аутоиммунных заболеваниях, а также иных хронических воспалительных патологиях. К настоящему времени установлено, что нарушение механизмов активации, поддержания и разрешения воспалительной реакции лежит в основе как синдрома системной воспалительной реакции, так и хронического системного воспаления, сопровождающего развитие сердечно-сосудистых заболеваний, диабета 2-го типа, нейродегенеративных заболеваний, атеросклероза, рака и др.

Персистенцией воздействующих факторов на организм обусловлено и постоянное стимулирование иммунных компонентов, прежде всего Т-лимфоцитов, поддерживающее их в состоянии синтеза и секреции провоспалительных цитокинов. Данная ситуация при определенных условиях может привести к истощению функционального статуса Т-клеток и их неэффективному ответу на повреждающий стимул, способствуя прогрессированию патологического процесса либо сопровождающей его воспалительной реакции. Подобные изменения характерны для периодически обостряющихся хронических заболеваний или патологических состояний, формирующихся у людей пожилого возраста [19].

Выраженность и уровень формирования воспалительной реакции в ответ на воздействие флоггенного

фактора зависит от его биологической активности, сродства к тканям живого организма и реактивности самого организма. Существенная роль также отводится функциональному состоянию компонентов врожденного иммунитета, поскольку именно от него зависит быстрое перемещение иммунных клеток к местам антигенного повреждения и воспаления посредством продукции цитокинов и хемокинов (малых белковых молекул, вовлекаемых в межклеточное взаимодействие и перемещение) [7]. Именно фазность образования и экспрессии цитокинов, факторов хемотаксиса и молекул адгезии обуславливает хронобиологические закономерности развития воспалительного процесса [1].

Общеизвестно, что флоггенные факторы (микрорганизмы, токсины, радионуклиды и др.) при взаимодействии с макроорганизмом дают толчок развитию ответной реакции, которая носит двухуровневый характер: местный и генерализованный. На местном уровне резидентные клетки активизируются к продукции биологически активных веществ, в том числе провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые с кровотоком распределяются по всему организму и способствуют формированию генерализованной реакции, следствием которой может быть либо прогрессирование воспалительной реакции в гипервоспаление, либо постепенное разрешение, связанное с прекращением воздействия неблагоприятного фактора. В этом аспекте ключевую роль играют компоненты гуморальной составляющей врожденного иммунитета. К их числу относят систему комплемента, лизоцим, дефензины, муцины, лектины, кателицидины и липокалин [20–22]. В частности, система комплемента, представляющая собой биохимический каскад, направлена на идентификацию и опсонизацию, в основном, факторов биологической природы (бактерий, вирусов, грибов, простейших и др.). В результате чего чувствительность вышеуказанных факторов к фагоцитозу повышается, они эффективно поглощаются АПК и в иммуногенной форме доставляются к иммунокомпетентным клеткам. Помимо этого, АПК выполняют роль «мусорщиков», удаляя апоптотические клетки организма, сами повреждающие агенты, а также напрямую пораженные ими клетки макроорганизма. Более того, некоторые из гуморальных факторов врожденного иммунитета (компоненты комплемента и липокалин-2) характеризуются полифункциональностью и способны усиливать воспалительный ответ, вызванный резидентными иммунными клетками под влиянием поражающих факторов [23, 24]. В течение определенного времени (от нескольких минут до нескольких часов) под воздействием патологического агента запускается воспалительная транскрипционная программа в клетках врожденного иммунитета (макрофагах и дендритных клетках), в результате чего они продуцируют большое количество провоспалительных цитокинов, хемокинов, биогенных аминов и эйкозаноидов, которые индуцируют аналогичное состояние в клетках окружающих

тканей. Провоспалительные цитокины и активированный комплемент продуцируются в ответ на антиген и способствуют задействию дополнительных иммунных клеток врожденного иммунитета, а именно, нейтрофилов, НК-клеток (natural killer cells, натуральные киллеры) и моноцитов. Привлекаемые в зону повреждения клетки воспаления окружают поврежденный участок или пораженные клетки и выделяют провоспалительные цитокины, включая ФНО, ИЛ-6, интерлейкин-12 (ИЛ-12) и интерфероны (ИФН) I и II типов. Нейтрофилы также выделяют ДНК-сети для ловушки свободных внеклеточных патогенов, а НК-клетки осуществляют лизис пораженных антигеном клеток хозяина. Активированные цитокинами АПК трансформируют патологический агент до иммуногенной формы и представляют его клеткам адаптивного иммунитета для формирования иммунного ответа, способствуя тем самым его удалению. Если перечисленные компоненты врожденного и адаптивного иммунитета эффективно осуществляют контроль развития биологического отклика на действие поражающего фактора (факторов), то вызванное повреждение будет устранено.

Таким образом, активация воспаления в процессе воздействия на организм биологического фактора в основном реализуется через непосредственное взаимодействие биоагента с клетками врожденного иммунитета и активацию синтеза и секреции ими гуморальных компонентов — основы воспалительной реакции. При взаимодействии с рецепторным аппаратом клеток, участвующих в формировании воспалительной реакции (в основном клетками фагоцитарной системы), биоагент инициирует ответную воспалительную реакцию, которая является защитной, но может приобрести патологический характер. Это во многом определяется активностью как самого биоагента, так и состоянием компонентов иммунной системы. Однако, вследствие дисрегуляции перечисленных процессов, носящих сложный патофизиологический характер, возможно развитие синдрома высвобождения цитокинов (гиперцитокинемии, или «цитокинового шторма»), синдрома системной воспалительной реакции и септического шока [25–28]. Среди цитокинов, вовлеченных в формирование указанных состояний, следует отметить: ИЛ-1, -6, -8, -10, ФНО и ИФН- γ . Первоначально явления гиперцитокинемии «цитокинового шторма» изучались как проявление неблагоприятного побочного эффекта иммунотерапии с использованием моноклональных антител [27–29]. Однако в настоящее время данный феномен занимает все больше внимания как фактор усугубления патологического процесса при вирусных инфекциях, в первую очередь гриппа, геморрагической лихорадки Эбола, ближневосточном респираторном синдроме и новой коронавирусной инфекции — COVID-19 [30–33]. Отмечено, что у пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, уровень провоспалительных цитокинов положительно коррелирует с тяжестью заболевания, а «цитокиновый шторм» является одной из основных причин развития

острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности и гибели пациентов [31–33].

Возникновение синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ) отмечено и при воздействии ионизирующих излучений (ИИ) [34, 35]. При лучевой терапии проявления СВЦ характеризовались увеличением почти в 10 раз уровней ИЛ-6 и ФНО с возникновением таких клинически значимых симптомов, как лихорадка, тахикардия, гипотензия, одышка, сыпь и др. [34, 35]. Формированию постлучевой воспалительной реакции придается особое внимание в контексте неблагоприятных побочных эффектов радиотерапии, ее роли в радиационном канцерогенезе и радиационно-индуцированной нестабильности генома [36–38]. Широкое использование лучевой терапии и необходимость минимизации рисков возникновения неблагоприятных последствий облучения для здоровья человека обуславливают важность исследований по выявлению роли воспалительной реакции в повреждении здоровых тканей и радиорезистентности опухолей [1]. Вместе с тем в настоящее время интерес специалистов к механизмам развития воспалительной реакции при воздействии ИИ, а также путям ее коррекции обусловлен кроме всего прочего необходимостью разработки новых стратегий лечения COVID-19 и вызываемой ею полиорганной недостаточности. Сравнительный анализ клинической картины лучевого поражения и симптомов COVID-19, проведенный С. I. Rios et al. [39], позволил выявить их сходство, проявляющееся в развитии системной воспалительной реакции, нарушении кроветворения (в первую очередь снижении количества лимфоцитов), развитии диспепсических расстройств (тошноты, рвоты, диареи), повреждении сосудов, легких, почек и т. д. При этом авторами отмечено, что общие черты, присущие поражениям, вызванным COVID-19 и воздействием ИИ, проявляются не только на системном, но и на молекулярно-клеточном уровне.

Как известно, воздействие ИИ приводит к повреждению генетического аппарата клетки с формированием одно- и/или двуцепочечных разрывов ДНК, образованию активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА), развитию оксидативного стресса и широкому спектру других структурных и функциональных изменений в клетке и организме в целом. Хотя в клетке существует высокоэффективная система репарации повреждений ДНК, а продолжительность радиационно-химических процессов составляет микросекунды, каскад реакций, запущенных данными событиями, носит долговременный характер [40]. Вместе с тем не все повреждения ДНК могут быть устранены, и в результате облучения часть клеток гибнет при невозможности завершить митоз («митотическая катастрофа») или в результате апоптоза, некроза, старения, аутофагии [41, 42]. Нарушение системы межклеточных взаимодействий, сопровождающее гибель клеток, выделение «сигнальных молекул», а также индуцированное облучением нарушение баланса активности про- и антиоксидантных систем (образование избыточного количества

свободных радикалов, в том числе активных форм кислорода) является значимым для иммунной системы событием, инициирующим увеличение числа макрофагов и Т-лимфоцитов [36–38, 42]. Дальнейшее развитие радиационно-индуцированной воспалительной реакции реализуется макрофагами через цитокиновые и хемокиновые сети с вовлечением в реализацию ответа других иммунных клеток [37]. Важное значение в данном процессе (впрочем, как и при воздействии биопатогенов) отводится цитокинам (ИЛ-1, -2, -6, -8, -33, ФНО- α , трансформирующему фактору роста- β (ТФР- β) и ИФН- γ) [38]. Кроме того, функционально активные макрофаги способствуют поддержанию высокого уровня АФК и АФА, про- и антиоксидантов, что, на фоне уже имеющегося дисбаланса окислительно-восстановительных процессов, способствует пролонгации воспалительной реакции и потенцированию цитогенетических нарушений [36, 37].

Таким образом, при всей схожести механизмов воспалительной реакции, развивающейся после воздействия биопатогенов (в том числе вируса SARS-CoV-2) и ИИ, имеются различия, которые в основном затрагивают процессы ее активации. Безусловно, природа воздействующего фактора имеет определяющее значение, однако ИИ влияют непосредственно на клетки организма, повреждая их и способствуя выделению «сигнальных» биологически активных веществ, инициирующих гибель других клеток. Далее развиваются аутоиммунные процессы, которые и дают толчок к инициации воспалительной реакции. В то же время, инфекционные агенты влияют на клетки через взаимодействие с их рецепторным аппаратом, давая толчок к формированию и активации реакции воспаления. Другими словами, биоагенты при попадании в организм практически сразу вызывают формирование воспалительной реакции, выраженность которой зависит от антигенных свойств биоагента.

При изучении провоспалительных эффектов токсинов отмечены их особенности по сравнению с действием ИИ или биопатогенов, в первую очередь в пусковых механизмах воспалительной реакции. При этом токсины первоначально, как и биопатогены, действуют на барьерные системы организма и его клеточные структуры, следствием чего является цитотоксический эффект, разрушение клеток, выход в окружающую среду биологически активных субстанций и последующий запуск воспалительной реакции. Среди патологических изменений, которые развиваются вслед за попаданием токсина в организм, отмечают в месте входных ворот массивную нейтрофильную инфильтрацию, периваскулярный отек и отек ткани, разрушение фибриновых волокон, геморрагии и диффузный массивный клеточный некроз, что в конечном итоге является пусковым механизмом специфического патологического процесса и выраженной воспалительной реакции [43].

Один из основных путей поступления токсикантов в организм — ингаляционный. Возникновение воспалительных процессов в легких инициируют вещества,

относящиеся к самым разным классам токсичных химических веществ, будь то сигаретный дым (содержащий в своем составе ацетальдегид, цианистый водород, ацетон и т. д.), микотоксины и/или высокотоксичные вещества типа рицина [44]. Так, экспериментально установлено, что при ингаляции рицина его цитотоксическое действие обусловлено провоспалительным «цитокиновым штормом» (вследствие массивной нейтрофильной инфильтрации), увеличением сосудистой проницаемости, ингибированием синтеза белка, повреждением рибосом, апоптозом и некрозом эпителиальных клеток дыхательных путей и макрофагов [44, 45]. При изучении механизмов рицин-опосредованной экспрессии провоспалительных цитокинов на культуре макрофагов мыши было выявлено, что данный процесс реализуется через связывание токсина с рецепторами TLR 4 и последующей активацией NF- κ B [46, 47].

Установлено, что эпителиальные клетки дыхательных путей выполняют как барьерную (за счет секреции слизи, задерживающей вредные вещества), так и иммуногенную функции (за счет выделения медиаторов воспаления и факторов роста). В острую фазу воспаления нейтрофилы мигрируют в легкие и продуцируют АФК, протеазы и ряд других ферментов, которые, с одной стороны, способствуют нейтрализации токсических веществ, а с другой — вызывают повреждение альвеол [44]. Воспалительная реакция, вызванная однократным воздействием токсикантов в низких дозах, будет разрешена с благоприятным исходом, тогда как в случае многократных повторов вероятно возникновение устойчивого воспалительного процесса, сопровождающегося развитием хронической обструктивной болезни легких [44].

При воздействии токсинов в формировании ответной реакции на антиген, равно как и воспалительной реакции другой этиологии, участвуют различные биомаркеры и клеточные механизмы стресс-реакции. В результате изменения функционального состояния формируются сигналы, которые участвуют в реализации нескольких клеточно-сигнальных путей, способствующих возникновению полиорганных ответов. Эти сигналы запускают процессы воспаления и повреждения клеток хозяина как следствие аутоиммунного ответа. Такими сигнальными путями являются:

- риботоксин-стрессорный путь (при воздействии токсинов происходит активация провоспалительного сигнального стрессового пути, именуемого *ribotoxic stress response*). Основа функционирования — активация протеинкиназ JNK (с-Jun N-terminal kinases, с-Jun N-концевая киназа) и p38, которые увеличивают продукцию провоспалительных цитокинов и апоптоз-опосредованную клеточную гибель;
- путь, связанный с NF- κ B — дополнительный сигнальный путь в стрессорном ответе к токсинам, результатом которого также является активация провоспалительных генов;

– путь, ассоциированный с провоспалительными цитокинами и медиаторами повреждения, — при воздействии токсикантов, особенно при их ингаляции в легкие, происходит активация массивного воспалительного ответа в легочной ткани.

Посредством инфламмасом NALP3 увеличивается интенсивность процесса превращения про-ИЛ-1 β в активную форму ИЛ-1 β с задействованием каспазы-1, а также усиливается нейтрофильная инфильтрация и выраженность опосредованного воспалением процесса разрушения легочной ткани. В результате действия токсикантов, наряду с ИЛ-1 β , происходит выделение других провоспалительных медиаторов и цитокинов. В частности, имеет место выделение ФНО- α — основного медиатора нейтрофил-зависимой сосудистой гиперпроницаемости и ИЛ-6, индуцирующего острофазный ответ. При этом, особенно в первые 6 ч после воздействия, ИЛ-6 идентифицируется как ранний биомаркер повреждения тканей в месте воздействия токсиканта и как предиктор морбидности и смертности. Помимо провоспалительных цитокинов, в этих реакциях принимают участие секреторная фосфолипаза А2, сосудистый эндотелиальный фактор, матриксная металлопротеиназа-9 и ксантинооксидаза. Следствием их действия является отек поврежденной ткани, изменение клеточной структуры и апоптоз.

Таким образом, основанием для развития воспалительной реакции в условиях воздействия токсикантов (в отличие от биопатогенов) является их цитотоксическое действие, особенно в месте первичного контакта, предопределяющее дальнейшее развитие генерализованного процесса. Разрушение клеток является толчком к активации факторов воспаления, развитию воспалительной реакции и формированию патологического состояния. В определенной степени это может быть сходно с действием ИИ, поскольку облучению одновременно подвергаются различные ткани и органы макроорганизма, тем самым обеспечивая генерализацию процесса. В меньшей степени можно найти сходство в развитии воспаления с воздействием биопатогенов, однако и в этом случае развитие воспалительного процесса развивается с входных ворот инфекции, местных изменений, приводящих впоследствии к генерализации процесса, однако интенсивность изменений нарастает медленнее в сравнении с воздействием токсикантов.

В целом воспалительная реакция на любое антигенное воздействие имеет определенную программу реализации и характеризуется активацией воспалительных механизмов, синтезом и секрецией провоспалительных цитокинов и медиаторов клеточного повреждения, которые воздействуют на клетки макроорганизма, приводя к изменению их структуры и, в конечном итоге, к апоптозу. Отличия в воспалительной реакции характеризуются преимущественно специфичностью начальных проявлений воздействия, что зависит от природы антигена, а именно от того, каким образом сигнал от места воздействия попадет к воспалительным клеткам. Что наиболее наглядно

демонстрируют механизмы взаимодействия с биопатогенами, которые могут непосредственно при попадании в организм взаимодействовать с клетками воспаления и инициировать воспалительную реакцию.

Общность механизмов развития воспалительной реакции при воздействии факторов различной природы дает основание полагать, что пути фармакологической профилактики и коррекции нарушений структуры и функций органов и (или) систем, вызванных воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды биологической, радиационной и химической природы, так же могут быть в определенной степени универсальны. Правомерность такого заключения подтверждается данными C.I. Rios et al. [39] о перспективности применения лекарственных средств, обладающих радиозащитными (радиомитигирующими) свойствами, при лечении пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2.

Номенклатура фармакологических препаратов, способных снизить чрезмерную выраженность воспалительной реакции, вызванной воздействием на человека различных антигенов и/или неблагоприятных факторов окружающей среды, достаточно обширен. Фактически, контроль воспалительной реакции возможен посредством воздействия на все ответственные за ее развитие компоненты: индукторы, сенсоры, медиаторы и эффекторы воспаления [5]. Так, наряду с традиционными противовоспалительными средствами (стероидные гормоны, нестероидные противовоспалительные средства и др.) все большее внимания уделяется изучению возможности применения фармакологически активных веществ, способных взаимодействовать непосредственно с рецепторами распознавания образов или блокировать патогенетические звенья развития чрезмерной воспалительной реакции. Действие этих средств направлено на ингибирование провоспалительных цитокинов, митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), медиаторов повреждения, риботоксичного стрессового ответа, редуктивной активации и проч. [1, 18, 39, 44, 48, 49].

В настоящее время применение кортикостероидов является широко используемым в клинической практике вариантом иммуномодулирующей терапии, доказавшей свою эффективность при коррекции воспалительных процессов различного генеза, в том числе синдрома высвобождения цитокинов, индуцированного вирусами гриппа, SARS-CoV-2 и Т-клеточной терапии рака [28, 31–33, 50]. Результаты исследований свидетельствуют, что применение кортикостероидов при лечении пациентов, страдающих COVID-19, способствовало снижению температуры, улучшению оксигенации крови, сокращению сроков выздоровления и смертности [28, 31–33]. Тем не менее врачи отмечают ряд сложностей с выбором тактики применения кортикостероидов (времени начала введения препаратов, продолжительность применения и используемые дозы), определявших угрозу возникновения вторичных бактериальных инфекций [31–33, 51].

Как указывалось, иммунопатогенез воспалительных реакций обусловлен высоким уровнем ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, поэтому объяснима клинически доказанная целесообразность использования при лечении воспалительных заболеваний препарата «Анакинра», ингибирующего процесс связывания ИЛ-1 α и ИЛ-1 β со своими рецепторами [52]. Установлено, что данный препарат эффективен при терапии целого ряда заболеваний: подагре, ревматоидном артрите (РА), диабете 2-го типа, атеросклерозе и, что крайне важно, способствует снижению смертности пациентов, страдающих цереброваскулярной болезнью, при сепсисе и тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [31–33, 52, 53]. Кроме того, результаты исследований, проведенных на мышах (на модели локального облучения верхней части груди и шеи в дозе 14 Гр), показали, что препарат при введении непосредственно после облучения и далее в течение 2 нед уменьшает выраженность радиационно-индуцированной воспалительной реакции в кровеносных сосудах через снижение уровня экспрессии таких медиаторов воспаления, как хемокины Ccl2 и Ccl5 [54]. Анализ результатов исследования позволил авторам сделать вывод о необходимости оценки эффективности применения антагонистов рецепторов ИЛ-1 как метода лечения вызванных лучевой терапией сосудистых осложнений и трудно поддающихся терапии хронических воспалительных процессов [54].

Перспективность использования ингибиторов ИЛ-1, ИЛ-6 или ФНО- α (наиболее ранних провоспалительных цитокинов) в целях направленного воздействия на воспалительные процессы подтверждена не только при терапии поражений, вызванных воздействием ИИ или биопатогенов, но и при моделировании интоксикации рицином [43, 44]. Применение антагониста ИЛ-1 — препарата «Анакинра» значительно снижало уровень экспрессии мРНК провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 или ФНО- α в легких мышей, подвергнутых интоксикации рицином в аэрозольной форме, а также способствовало уменьшению выраженности застойных явлений в сосудах, деструкции альвеол и накопления нейтрофилов в дыхательных путях [45].

Фармакологическим средством, препятствующим связыванию ИЛ-6 с рецепторами, является тоцилизумаб [28]. Он предназначен для лечения артрита, тем не менее опыт клинического применения выявил целесообразность его применения при тяжелых случаях цереброваскулярной болезни, в том числе при COVID-19 [31–33, 51]. Отмечено, что введение тоцилизумаба позволяло в течение нескольких дней нормализовать у пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, температуру тела, уровень оксигенации крови и гематологические показатели [51].

Существенная роль в формировании и усугублении патологических процессов при развитии воспалительной реакции безусловно отводится ФНО — цитокину, обладающему плейотропным действием и экспрессируемому различными типами иммунных клеток. Данные различных

авторов свидетельствуют, что ингибиторы ФНО могут применяться при терапии воспалительных заболеваний кишечника, псориазе и РА, однако их влияние на течение септического процесса оказалось незначительным [27, 29].

Есть основания полагать, что ряд нежелательных эффектов, связанных с неспецифическим угнетением иммунитета при применении противовоспалительных средств, может быть устранен в случае направленного действия на механизмы формирования воспалительной реакции при применении антагонистов рецепторов распознавания образов, в частности, TLR. Данный эффект может достигаться 2 основными способами: ингибированием связывания лигандов с соответствующими TLR или блокирование внутриклеточных сигнальных путей. Хотя большинство антагонистов TLR находится только на стадии доклинического или клинического изучения, их дальнейшее применение для коррекции аутоиммунных и аутовоспалительных расстройств считается весьма перспективным [8, 55].

Среди многообещающих направлений в терапии воспалительных процессов и «цитокинового шторма» следует отметить результаты исследований, посвященных изучению путей снижения выработки цитокинов и хемокинов за счет активации рецепторов сфингозин-1-фосфата (sphingosine-1-phosphate — S1P) [27, 56–60]. В иммунной системе S1P обладают плейотропным действием, участвуя в реализации таких функций, как пролиферация и миграция клеток, перестройка цитоскелета, адгезия и регуляция воспалительных процессов [56]. Исследования, посвященные изучению иммунных реакций *in vivo*, опосредованных вирусом гриппа, позволили установить, что у животных применение аналога сфингозина (препарата «AAL-R») значительно ослабляло высвобождение цитокинов и хемокинов, в то время как выработка, кинетика и количество антител, а также активность Т-клеток не нарушались [57]. Кроме того, применение препарата значительно (более чем на 60%) увеличивало выживаемость мышей, инфицированных вирусом гриппа, по сравнению с группой животных, которым вводили плацебо [58].

При изучении механизмов действия агонистов рецепторов сфингозин-1-фосфата-1 (S1P₁R) установлено, что угнетение процессов формирования «цитокинового шторма» при вирусной инфекции происходит за счет ингибирования каскада реакций, регулируемых молекулой-адаптером MyD88, и не зависит от TLR 3 или TLR 7 опосредованных сигнальных путей [59]. Характеризуя потенциальную роль агонистов S1P₁R как средств коррекции воспалительных процессов при формировании ответа организма на воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды, следует отметить результаты исследований, полученные на модели облучения грудной клетки [60]. При гистологическом исследовании установлено, что профилактическое введение препаратов «FTY720» и «SEW-2871» мышам, подвергнутым однократному облучению

грудной клетки в дозе 20 Гр, значимо снижало у них выраженность радиационно-индуцированного повреждения легких. Это позволило сделать вывод о перспективности дальнейшего изучения роли сфингозин-1-фосфата и его аналогов в развитии постлучевой патологии легких. Выявленные иммуномодулирующие свойства агонистов S1P₁R позволяют рассматривать их как потенциальные средства терапии осложнений и «цитокинового шторма» при воспалительных процессах [56], гриппе [50], COVID-19 [61]. Так, D.R. Tasat и J.S. Yakisich [62] предложили использовать при лечении пациентов, страдающих COVID-19, финголимод, являющийся аналогом сфингозина (S1P₁) и рекомендованный для лечения рассеянного склероза. При этом авторы отмечают, что финголимод, действуя как ингибитор «полицитоклинов — панцитоклинов», может оказывать более благоприятные эффекты на течение и исход заболевания по сравнению с селективными ингибиторами цитокинов.

Представленные стратегии коррекции процессов развития воспалительной реакции при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды являются лишь кратким изложением возможных путей иммуномодулирующей терапии, но позволяют в общих чертах охарактеризовать разнонаправленность исследований, проводимых в данной области. Вместе с тем следует признать, что воспалительная реакция организма на неблагоприятное воздействие

развивается еще до значимых патологических изменений, поэтому применение описанных средств, вероятно, следует начинать как можно в более ранние сроки от момента воздействия, с одномоментным использованием специфических для каждого из флоготических факторов средств профилактики и лечения (антибиотики, противовирусные средства, противопаразитарные средства и т. д.).

Таким образом, можно сформулировать следующие положения:

- механизмы формирования воспалительной реакции рассматриваются с позиции традиционных представлений о типовом патологическом процессе, однако существующие различия обусловлены особенностями ее инициации при распознавании сигналов экзогенного и эндогенного происхождения;
- дисрегуляция механизмов развития воспалительной реакции при воздействии факторов биологической, физической и химической природы может быть связана с процессами, не являющимися результатом непосредственного воздействия самих факторов;
- развитие структурно-функциональных нарушений, обусловленных различными по природе неблагоприятными факторами окружающей среды, может быть ослаблено путем воздействия на индукторы, сенсоры и медиаторы воспалительной реакции, а также эффекторы воспаления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kim J.H., Jenrow K.A., Brown S.L. Mechanisms of radiation-induced normal tissue toxicity and implications for future clinical trials // *Radiat Oncol J*. 2014. Vol. 32. No. 3. P. 103–115. DOI: 10.3857/roj.2014.32.3.103
2. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления // *Медицинская иммунология*. 2012. Т. 14, № 1–2. С. 9–20. DOI: 10.15789/1563-0625-2012-1-2-9-20
3. Chovatiya R., Medzhitov R. Stress, inflammation, and defense of homeostasis // *Mol Cell*. 2014. Vol. 54. No. 2. P. 281–288. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.03.030
4. Chen L., Deng H., Cui H., et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs // *Oncotarget*. 2018. Vol. 9. No 6. P. 7204–7218. DOI: 10.18632/oncotarget.23208
5. Medzhitov R. Inflammation 2010: New adventures of an old flame // *Cell*. 2010. Vol. 140. No. 6. P. 771–776. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.006
6. Литвицкий П.Ф. Воспаление // *Вопросы современной педиатрии*. 2006. Т. 5, № 3. С. 46–51.
7. Netea M.G., Balkwill F., Chonchol M., et al. A guiding map for inflammation // *Nat Immunol*. 2017. Vol. 18. No. 8. P. 826–831. DOI: 10.1038/ni.3790
8. Danyang L., Minghua W. Pattern recognition receptors in health and diseases // *Signal Transduct Target Ther*. 2021. Vol. 6. No. 1. ID 291. DOI: 10.1038/s41392-021-00687-0
9. Relja B., Mörs K., Marzi I. Danger signals in trauma // *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2018. Vol. 44. No. 3. P. 301–316. DOI: 10.1007/s00068-018-0962-3
10. Relja B., Land W.G. Damage-associated molecular patterns in trauma // *Review Eur J Trauma Emerg Surg*. 2020. Vol. 46. No. 4. P. 751–775. DOI: 10.1007/s00068-019-01235-w
11. Takeuchi O., Akira Sh. Pattern Recognition Receptors and Inflammation // *Cell*. 2010. Vol. 140. No. 6. P. 805–820. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.022
12. Barton G.M. A calculated response: control of inflammation by the innate immune system // *J Clin Invest*. 2008. Vol. 118. No. 2. P. 413–420. DOI: 10.1172/JCI34431
13. Garg A.D., Galluzzi L., Apetoh L., et al. Molecular and translational classifications of DAMPs in immunogenic cell death // *Front Immunol*. 2015. Vol. 6. ID 588. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00588
14. Tong A.-J., Liu X., Thomas B.J., et al. A stringent systems approach uncovers gene-specific mechanisms regulating inflammation // *Cell*. 2016. Vol. 165. No. 1. P. 165–179. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.020
15. Rivera A., Siracusa M.C., Yap G.S., Gause W.C. Innate cell communication kick-starts pathogen-specific immunity // *Nat Immunol*. 2016. Vol. 17. No 4. P. 356–363. DOI: 10.1038/ni.3375
16. Iwasaki A., Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system // *Nat Immunol*. 2015. Vol. 16. No. 4. P. 343–353. DOI: 10.1038/ni.3123

17. Almeida L., Lochner M., Berod L., Sparwasser T. Metabolic pathways in T cell activation and lineage differentiation // *Semin Immunol.* 2016. Vol. 28. No. 5. P. 514–524. DOI:10.1016/j.smim.2016.10.009
18. Buck M.D., O'Sullivan D., Geltink R.I.K., et al. Mitochondrial dynamics controls T cell fate through metabolic programming // *Cell.* 2016. Vol. 166. No. 1. P. 63–76. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.035
19. Goronzy J.J., Weyand C.M. Successful and maladaptive T cell aging // *Immunity.* 2017. Vol. 46. No. 3. P. 364–378. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.03.010
20. Ageitos J.M., Sánchez-Pérez A., Calo-Mata P., Villa T.G. Antimicrobial peptides (AMPs): Ancient compounds that represent novel weapons in the fight against bacteria // *Biochem Pharmacol.* 2017. Vol. 133. P. 117–138. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.09.018
21. Chairatana Ph., Nolan E.M. Defensins, lectins, mucins, and secretory immunoglobulin A: microbe-binding biomolecules that contribute to mucosal immunity in the human gut // *Critical Rev Biochem Mol Biol.* 2017. Vol. 52. No. 1. P. 45–56. DOI: 10.1080/10409238.2016.1243654
22. Moschen A.R., Adolph T.E., Gerner R.R., et al. Lipocalin-2: A master mediator of intestinal and metabolic inflammation // *Trends Endocrinol Metabol.* 2017. Vol. 28. No. 5. P. 388–397. DOI: 10.1016/j.tem.2017.01.003
23. Hajishengallis G., Reis E.S., Mastellos D.C., et al. Novel mechanisms and functions of complement // *Nat Immunol.* 2017. Vol. 18. No. 12. P. 1288–1298. DOI: 10.1038/ni.3858
24. Hau C.S., Kanda N., Tada Y., et al. Lipocalin-2 exacerbates psoriasis-like skin inflammation by augmenting T-helper 17 response // *J Dermatol.* 2016. Vol. 43. No. 7. P. 785–794. DOI: 10.1111/1346-8138.13227
25. Бакунина Л.С., Литвиненко И.В., Накатис Я.А., и др. Сепсис: пожар и бунт на тонущем в шторм корабле: монография. В 3 частях. Часть I. Триггеры воспаления. Рецепция триггеров воспаления и сигнальная трансдукция / под ред. Н.Н. Плужникова, С.В. Чепура, О.Г. Хурцилава. Санкт-Петербург: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2018. 232 с.
26. Longo D.L., Fajgenbaum D.C., June C.H. Cytokine Storm // *N Engl J Med.* 2020. Vol. 383. No. 23. P. 2255–2273. DOI: 10.1056/NEJMra2026131
27. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P., et al. Into the Eye of the Cytokine Storm // *Microbiol Mol Biol Rev.* 2012. Vol. 76. No. 1. P. 16–32. DOI: 10.1128/MMBR.05015-11
28. Lee D.W., Gardner R., Porter D.L., et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome // *Blood.* 2014. Vol. 124. No. 2. P. 188–195. DOI: 10.1182/blood-2014-05-552729
29. Shimabukuro-Vornhagen A., Gödel Ph., Subklewe M., et al. Cytokine release syndrome // *J Immunother Cancer.* 2018. Vol. 6. No. 1. P. 56. DOI: 10.1186/s40425-018-0343-9
30. Wong J.P., Viswanathan S., Wang M. Current and future developments in the treatment of virus-induced hypercytokinemia // *Future Med Chem.* 2017. Vol. 9. No. 2. P. 169–178. DOI: 10.4155/fmc-2016-0181
31. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19 // *J Infect.* 2020. Vol. 80. No. 6. P. 607–613. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
32. Soy M., Keser G., Atagündüz P. Pathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19 // *Turk J Biol.* 2021. Vol. 45. No. 4. P. 372–389. DOI: 10.3906/biy-2105-37
33. Kim J.S., Lee J.Y., Yang J.W., et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19 // *Theranostics.* 2021. Vol. 11. No. 1. P. 316–329. DOI: 10.7150/thno.49713
34. Barker Ch.A., Kim S.K., Budhu S., et al. Cytokine release syndrome after radiation therapy: case report and review of the literature // *J Immunother Cancer.* 2018. Vol. 6. No. 1. ID 1. DOI: 10.1186/s40425-017-0311-9
35. Zhang Ch., Liang Zh., Ma Sh., et al. Radiotherapy and Cytokine Storm: Risk and Mechanism // *Front Oncol.* 2021. Vol. 11. ID 670464. DOI: 10.3389/fonc.2021.670464
36. Mukherjee D., Coates Ph.J., Lorimore S.A., Wright E.G. Responses to ionizing radiation mediated by inflammatory mechanisms // *J Pathol.* 2014. Vol. 232. No. 3. P. 289–299. DOI: 10.1002/path.4299
37. Schaeue D., Micewicz E.D., Ratikan J.A., et al. Radiation and Inflammation // *Semin Radiat Oncol.* 2015. Vol. 25. No. 1. P. 4–10. DOI: 10.1016/j.semradonc.2014.07.007
38. Yahyapour R., Amini P., Rezapour S., et al. Radiation-induced inflammation and autoimmune diseases // *Mil Med Res.* 2018. Vol. 5. ID 9. DOI: 10.1186/s40779-018-0156-7
39. Rios C.I., Cassatt D.R., Hollingsworth B.A., et al. Commonalities between COVID-19 and radiation injury // *Radiat Res.* 2021. Vol. 195. No. 1. P. 1–24. DOI: 10.1667/RADE-20-00188.1
40. Gorbunov N.V., Sharma P. Protracted oxidative alterations in the mechanism of hematopoietic acute radiation syndrome // *Antioxidants (Basel).* 2015. Vol. 4. No. 1. P. 134–152. DOI: 10.3390/antiox4010134
41. Adjemian S., Oltean T., Martens S., et al. Ionizing radiation results in a mixture of cellular outcomes including mitotic catastrophe, senescence, methuosis, and iron-dependent cell death // *Cell Death Dis.* 2020. Vol. 11. No. 11. ID 1003. DOI: 10.1038/s41419-020-03209-y
42. Chen Y., Li Y., Huang L., et al. Antioxidative stress: inhibiting reactive oxygen species production as a cause of radioresistance and chemoresistance // *Oxid Med Cell Longev.* 2021. Vol. 8. ID 6620306. DOI: 10.1155/2021/6620306
43. Jandhyala D.M., Wong J., Mantis N.J., et al. A novel zak knockout mouse with a defective ribotoxic stress response // *Toxins (Basel).* 2016. Vol. 8. No. 9. ID 259. DOI: 10.3390/toxins8090259
44. Wong J., Magun B.E., Wood L.J. Lung inflammation caused by inhaled toxicants: a review // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016. Vol. 11. No. 1. P. 1391–1401. DOI: 10.2147/COPD.S106009
45. Lindauer M.L., Wong J., Iwakura Y., Magun B.E. Pulmonary inflammation triggered by ricin toxin requires macrophages and IL-1 signaling // *J Immunol.* 2009. Vol. 183. No. 2. P. 1419–1426. DOI: 10.4049/jimmunol.0901119
46. Dong M., Yu H., Wang Y., et al. Critical role of toll-like receptor 4 (TLR4) in ricin toxin-induced inflammatory responses in macrophages // *Toxicol Lett.* 2020. Vol. 321. P. 54–60. DOI: 10.1016/j.toxlet.2019.12.021
47. Xu N., Yu K., Yu H., et al. Recombinant ricin toxin binding subunit B (RTB) stimulates production of TNF- α by mouse macrophages through activation of TLR4 signaling pathway // *Front Pharmacol.* 2020. Vol. 11. ID 526129. DOI: 10.3389/fphar.2020.526129
48. Chikuma Sh. CTLA-4, an essential immune-checkpoint for Tcell activation // *Curr Top Microbiol Immunol.* 2017. Vol. 410. P. 99–126. DOI: 10.1007/82_2017_61
49. Dimeloe S., Mehling M., Frick C., et al. The immune-metabolic basis of effector memory CD4+ Tcell function under hypoxic conditions // *J Immunol.* 2016. Vol. 196. No. 1. P. 106–114. DOI: 10.4049/jimmunol.1501766
50. Liu Q., Zhou Y., Yang Zh. The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy // *Cell Mol Immunol.* 2016. Vol. 13. No. 1. P. 3–10. DOI: 10.1038/cmi.2015.74

51. Zhang W., Zhao Y., Zhang F., et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China // *Clin Immunol.* 2020. Vol. 214. ID 108393. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108393

52. Cavalli G., Dinarello Ch.A. Anakinra therapy for non-cancer inflammatory diseases // *Front Pharmacol.* 2018. Vol. 9. ID 1157. DOI: 10.3389/fphar.2018.01157

53. Dinarello Ch.A. Treatment of inflammatory diseases with IL-1 blockade // *Curr Otorhinolaryngol Rep.* 2018. Vol. 6. No. 1. P. 1–14. DOI: 10.1007/s40136-018-0181-9

54. Christersdottir T., Pirault J., Gisterå A., et al. Prevention of radiotherapy-induced arterial inflammation by interleukin-1 blockade // *Eur Heart J.* 2019. Vol. 40. No. 30. P. 2495–2503. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz206

55. Gao W., Xiong Y., Li Q., Yang H. Inhibition of Toll-like receptor signaling as a promising therapy for inflammatory diseases: A journey from molecular to nano therapeutics // *Front Physiol.* 2017. Vol. 8. ID 508. DOI: 10.3389/fphys.2017.00508

56. Obinata H., Hla T. Sphingosine 1-phosphate and inflammation // *Int Immunol.* 2019. Vol. 31. No. 9. P. 617–625. DOI: 10.1093/intimm/dxz037

57. Marsolais D., Hahm B., Kevin B., et al. A critical role for the sphingosine analog AAL-R in dampening the cytokine response during influenza virus infection // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009. Vol. 106. No. 5. P. 1560–1565. DOI: 10.1073/pnas.0812689106

58. Walsh K.B., Teijaro J.R., Wilker P.R., et al. Suppression of cytokine storm with a sphingosine analog provides protection against pathogenic influenza virus // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011. Vol. 108. No. 29. P. 12018–12023. DOI: 10.1073/pnas.1107024108

59. Teijaro J.R., Walsh K.B., Rice S., et al. Mapping the innate signaling cascade essential for cytokine storm during influenza virus infection // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014. Vol. 111. No. 10. P. 3799–3804. DOI: 10.1073/pnas.1400593111

60. Jacobson J.R. Sphingolipids as a novel therapeutic target in radiation-induced lung injury // *Cell Biochem Biophys.* 2021. Vol. 79. No. 3. P. 509–516. DOI: 10.1007/s12013-021-01022-8

61. Nazl F., Arish M. Battling COVID-19 Pandemic: Sphingosine-1-Phosphate Analogs as an Adjunctive Therapy? // *Front Immunol.* 2020. Vol. 11. ID 1102. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01102

62. Tasat D.R., Yakisich J.S. Rationale for the use of sphingosine analogues in COVID-19 patients // *Clin Med (Lond).* 2021. Vol. 21. No. 1. P. e84–e87. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0309

REFERENCES

1. Kim JH, Jenrow KA, Brown SL. Mechanisms of radiation-induced normal tissue toxicity and implications for future clinical trials. *Radiat Oncol J.* 2014;32(3):103–115. DOI: 10.3857/roj.2014.32.3.103

2. Chereshev VA, Gusev EYu. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. *Medical Immunology (Russia).* 2012;14(1-2):9–20. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2012-1-2-9-20

3. Chovatiya R, Medzhitov R. Stress, inflammation, and defense of homeostasis. *Mol Cell.* 2014;54(2):281–288. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.03.030

4. Chen L, Deng H, Cui H, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget.* 2018;9(6):7204–7218. DOI: 10.18632/oncotarget.23208

5. Medzhitov R. Inflammation 2010: New adventures of an old flame. *Cell.* 2010;140(6):771–776. DOI:10.1016/j.cell.2010.03.006

6. Litvitsky PF. Inflammation. *Current Pediatrics.* 2006;5(3):46–51. (In Russ.).

7. Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, et al. A guiding map for inflammation. *Nat Immunol.* 2017;18(8):826–831. DOI: 10.1038/ni.3790

8. Danyang L, Minghua W. Pattern recognition receptors in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):291. DOI: 10.1038/s41392-021-00687-0

9. Relja B, Mörs K, Marzi I. Danger signals in trauma. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2018;44(3):301–316. DOI: 10.1007/s00068-018-0962-3

10. Relja B, Land WG. Damage-associated molecular patterns in trauma. *Review Eur J Trauma Emerg Surg.* 2020;46(4):751–775. DOI: 10.1007/s00068-019-01235-w

11. Takeuchi O, Akira Sh. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell.* 2010;140(6):805–820. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.022

12. Barton GM. A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. *J Clin Invest.* 2008;118(2):413–420. DOI: 10.1172/JCI34431

13. Garg AD, Galluzzi L, Apetoh L, et al. Molecular and translational classifications of DAMPs in immunogenic cell death. *Front Immunol.* 2015;6:588. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00588

14. Tong A-J, Liu X, Thomas BJ, et al. A stringent systems approach uncovers gene-specific mechanisms regulating inflammation. *Cell.* 2016;165(1):165–179. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.020

15. Rivera A, Siracusa MC, Yap GS, Gause WC. Innate cell communication kick-starts pathogen-specific immunity. *Nat Immunol.* 2016;17(4):356–363. DOI: 10.1038/ni.3375

16. Iwasaki A, Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat Immunol.* 2015;16(4):343–353. DOI: 10.1038/ni.3123

17. Almeida L, Lochner M, Berod L, Sparwasser T. Metabolic pathways in T cell activation and lineage differentiation. *Semin Immunol.* 2016;28(5):514–524. DOI: 10.1016/j.smim.2016.10.009

18. Buck MD, O'Sullivan D, Geltink RIK, et al. Mitochondrial dynamics controls T cell fate through metabolic programming. *Cell.* 2016;166(1):63–76. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.035

19. Goronzy JJ, Weyand CM. Successful and maladaptive T cell aging. *Immunity.* 2017;46(3):364–378. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.03.010

20. Ageitos JM, Sánchez-Pérez A, Calo-Mata P, Villa TG. Antimicrobial peptides (AMPs): Ancient compounds that represent novel weapons in the fight against bacteria. *Biochem Pharmacol.* 2017;133:117–138. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.09.018

21. Chairatana Ph, Nolan EM. Defensins, lectins, mucins, and secretory immunoglobulin A: microbe-binding biomolecules that contribute to mucosal immunity in the human gut. *Critical Rev Biochem Mol Biol.* 2017;52(1):45–56. DOI: 10.1080/10409238.2016.1243654

22. Moschen AR, Adolph TE, Gerner RR, et al. Lipocalin-2: A master mediator of intestinal and metabolic inflammation. *Trends Endocrinol Metabol.* 2017;28(5):388–397. DOI: 10.1016/j.tem.2017.01.003

23. Hajishengallis G, Reis ES, Mastellos DC, et al. Novel mechanisms and functions of complement. *Nat Immunol.* 2017;18(12):1288–1298. DOI: 10.1038/ni.3858
24. Hau CS, Kanda N, Tada Y, et al. Lipocalin-2 exacerbates psoriasisiform skin inflammation by augmenting T-helper 17 response. *J Dermatol.* 2016;43(7):785–794. DOI: 10.1111/1346-8138.13227
25. Bakunina LS, Litvinenko IV, Nakatis YaA, et al. *Sepsis: pozhar i bunt na tonushchem v shtorm korable: monografiya. In 3th parts. Part I. Triggery vospaleniya. Retseptsiya triggerov vospaleniya i signal'naya transduktsiya.* Pluzhnikov NN, Chepura SV, Khurtsilava OG, editors. Saint-Petersburg: Izd-vo SZGMU im. I.I. Mechnikova; 2018. 232 p. (In Russ.).
26. Longo DL, Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2255–2273. DOI: 10.1056/NEJMra2026131
27. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, et al. Into the Eye of the Cytokine Storm. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2012;76(1):16–32. DOI: 10.1128/MMBR.05015-11
28. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood.* 2014;124(2):188–195. DOI: 10.1182/blood-2014-05-552729
29. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel Ph, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):56. DOI: 10.1186/s40425-018-0343-9
30. Wong JP, Viswanathan S, Wang M. Current and future developments in the treatment of virus-induced hypercytokinemia. *Future Med Chem.* 2017;9(2):169–178. DOI: 10.4155/fmc-2016-0181
31. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020;80(6):607–613. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
32. Soy M, Keser G, Atagündüz P. Pathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Turk J Biol.* 2021;45(4):372–389. DOI: 10.3906/biy-2105-37
33. Kim JS, Lee JY, Yang JW, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics.* 2021;11(1):316–329. DOI: 10.7150/thno.49713
34. Barker ChA, Kim SK, Budhu S, et al. Cytokine release syndrome after radiation therapy: case report and review of the literature. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):1. DOI: 10.1186/s40425-017-0311-9
35. Zhang Ch, Liang Zh, Ma Sh, et al. Radiotherapy and Cytokine Storm: Risk and Mechanism. *Front Oncol.* 2021;11:670464. DOI: 10.3389/fonc.2021.670464
36. Mukherjee D, Coates PhJ, Lorimore SA, Wright EG. Responses to ionizing radiation mediated by inflammatory mechanisms. *J Pathol.* 2014;232(3):289–299. DOI: 10.1002/path.4299
37. Schaeue D, Micewicz ED, Ratikan JA, et al. Radiation and Inflammation. *Semin Radiat Oncol.* 2015;25(1):4–10. DOI: 10.1016/j.semradonc.2014.07.007
38. Yahyapour R, Amini P, Rezapour S, et al. Radiation-induced inflammation and autoimmune diseases. *Mil Med Res.* 2018;5:9. DOI: 10.1186/s40779-018-0156-7
39. Rios CI, Cassatt DR, Hollingsworth BA, et al. Commonalities between COVID-19 and radiation injury. *Radiat Res.* 2021;195(1):1–24. DOI: 10.1667/RADE-20-00188.1
40. Gorbunov NV, Sharma P. Protracted oxidative alterations in the mechanism of hematopoietic acute radiation syndrome. *Antioxidants (Basel).* 2015;4(1):134–152. DOI: 10.3390/antiox4010134
41. Adjemian S, Oltean T, Martens S, et al. Ionizing radiation results in a mixture of cellular outcomes including mitotic catastrophe, senescence, methuosis, and iron-dependent cell death. *Cell Death Dis.* 2020;11(11):1003. DOI: 10.1038/s41419-020-03209-y
42. Chen Y, Li Y, Huang L, et al. Antioxidative stress: inhibiting reactive oxygen species production as a cause of radioresistance and chemoresistance. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;8:6620306. DOI: 10.1155/2021/6620306
43. Jandhyala DM, Wong J, Mantis NJ, et al. A novel zak knockout mouse with a defective ribotoxic stress response. *Toxins (Basel).* 2016;8(9):259. DOI: 10.3390/toxins8090259
44. Wong J, Magun BE, Wood LJ. Lung inflammation caused by inhaled toxicants: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11(1):1391–1401. DOI: 10.2147/COPD.S106009
45. Lindauer ML, Wong J, Iwakura Y, Magun BE. Pulmonary inflammation triggered by ricin toxin requires macrophages and IL-1 signaling. *J Immunol.* 2009;183(2):1419–1426. DOI: 10.4049/jimmunol.0901119
46. Dong M, Yu H, Wang Y, et al. Critical role of toll-like receptor 4 (TLR4) in ricin toxin-induced inflammatory responses in macrophages. *Toxicol Lett.* 2020;321:54–60. DOI: 10.1016/j.toxlet.2019.12.021
47. Xu N, Yu K, Yu H, et al. Recombinant ricin toxin binding subunit B (RTB) stimulates production of TNF- α by mouse macrophages through activation of TLR4 signaling pathway. *Front Pharmacol.* 2020;11:526129. DOI: 10.3389/fphar.2020.526129
48. Chikuma Sh. CTLA-4, an essential immune-checkpoint for Tcell activation. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2017;410:99–126. DOI: 10.1007/82_2017_61
49. Dimeloe S, Mehling M, Frick C, et al. The immune-metabolic basis of effector memory CD4+ Tcell function under hypoxic conditions. *J Immunol.* 2016;196(1):106–114. DOI: 10.4049/jimmunol.1501766
50. Liu Q, Zhou Y, Yang Zh. The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy. *Cell Mol Immunol.* 2016;13(1):3–10. DOI: 10.1038/cmi.2015.74
51. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol.* 2020;214:108393. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108393
52. Cavalli G, Dinarello ChA. Anakinra therapy for non-cancer inflammatory diseases. *Front Pharmacol.* 2018;9:1157. DOI: 10.3389/fphar.2018.01157
53. Dinarello ChA. Treatment of inflammatory diseases with IL-1 blockade. *Curr Otorhinolaryngol Rep.* 2018;6(1):1–14. DOI: 10.1007/s40136-018-0181-9
54. Christersdottir T, Pirault J, Gisterå A, et al. Prevention of radiotherapy-induced arterial inflammation by interleukin-1 blockade. *Eur Heart J.* 2019;40(30):2495–2503. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz206
55. Gao W, Xiong Y, Li Q, Yang H. Inhibition of Toll-like receptor signaling as a promising therapy for inflammatory diseases: A journey from molecular to nano therapeutics. *Front Physiol.* 2017;8:508. DOI: 10.3389/fphys.2017.00508
56. Obinata H, Hla T. Sphingosine 1-phosphate and inflammation. *Int Immunol.* 2019;31(9):617–625. DOI: 10.1093/intimm/dxz037
57. Marsolais D, Hahm B, Kevin B, et al. A critical role for the sphingosine analog AAL-R in dampening the cytokine response during influenza virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(5):1560–1565. DOI: 10.1073/pnas.0812689106
58. Walsh KB, Teijaro JR, Wilker PR, et al. Suppression of cytokine storm with a sphingosine analog provides protection against pathogenic influenza virus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(29):12018–12023. DOI: 10.1073/pnas.1107024108

59. Teijaro JR, Walsh KB, Rice S, et al. Mapping the innate signaling cascade essential for cytokine storm during influenza virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(10):3799–3804. DOI: 10.1073/pnas.1400593111

60. Jacobson JR. Sphingolipids as a novel therapeutic target in radiation-induced lung injury. *Cell Biochem Biophys*. 2021;79(3): 509–516. DOI: 10.1007/s12013-021-01022-8

61. Nazl F, Arish M. Battling COVID-19 Pandemic: Sphingosine-1-Phosphate Analogs as an Adjunctive Therapy? *Front Immunol*. 2020;11:1102. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01102

62. Tasat DR, Yakisich JS. Rationale for the use of sphingosine analogues in COVID-19 patients. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1): e84–e87. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0309

ОБ АВТОРАХ

***Денис Борисович Пономарев**, кандидат биологических наук; e-mail: gniiivm_2@mil.ru; eLibrary SPIN: 3745-5748

Александр Валентинович Степанов, доктор медицинских наук; e-mail: gniiivm_2@mil.ru; ORCID: 0000-0002-1917-2895; eLibrary SPIN: 7279-7055

Евгений Викторович Ивченко, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: gniiivm_2@mil.ru; ORCID: 0000-0001-5582-1111; eLibrary SPIN: 5228-1527

Алексей Борисович Селезнёв, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: gniiivm_2@mil.ru; ORCID: 0000-0003-4014-3973; eLibrary SPIN: 5781-0083

Василий Яковлевич Апчел, доктор медицинских наук, профессор; ORCID: 0000-0001-7658-4856; SCOPUS: 6507529350; Researcher ID: E-8190-2019; Scholar ID: g9EKlssAAAAJ&hl; eLibrary SPIN: 4978-0785

AUTHORS INFO

***Denis B. Ponomarev**, candidate of biological sciences; e-mail: gniiivm_2@mil.ru; ELIBRARY SPIN: 3745-5748

Alexander V. Stepanov, doctor of medical sciences; e-mail: gniiivm_2@mil.ru; ORCID: 0000-0002-1917-2895; ELIBRARY SPIN: 7279-7055

Evgeny V. Ivchenko, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: gniiivm_2@mil.ru; ORCID: 0000-0001-5582-1111; eLibrary SPIN: 5228-1527

Alexey B. Seleznev, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: gniiivm_2@mil.ru; ORCID: 0000-0003-4014-3973; eLibrary SPIN: 5781-0083

Vasiliy Ya. Apchel, doctor of medical sciences, professor; ORCID: 0000-0001-7658-4856; SCOPUS: 6507529350; Researcher ID: E-8190-2019; Scholar ID: g9EKlssAAAAJ&hl; eLibrary SPIN: 4978-0785

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author