

НЕКОТОРЫЕ ЦИТОКИНЫ У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ ОБЛУЧЕНИЮ

© 2024 г. **В. Л. Рыбкина**¹, Д. С. Ослина^{1, *}, Т. В. Азизова¹, Е. Д. Другова², Г. В. Адамова¹

¹Южно-Уральский институт биофизики Федерального медико-биологического агентства России,
Озёрск, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

*E-mail: clinic@subi.su

Поступила в редакцию 2.10.2023 г.

После доработки 25.03.2024 г.

Принята к публикации 11.09.2024 г.

Цитокины — это белки, которые вырабатываются различными клетками организма и являются межклеточными посредниками. Они выполняют множество функций, которые очень важны для понимания патогенеза ранних и отдаленных последствий облучения, их профилактики и лечения. Цель данной работы — оценка цитокинового профиля у лиц, подвергшихся профессиональному хроническому облучению. Основную группу составили работники предприятия атомной промышленности, подвергшиеся хроническому облучению. В группу сравнения включены жители города Озерска, расположенного вблизи предприятия, не подвергавшиеся профессиональному облучению. Содержание цитокинов в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа, который проводился в соответствии с инструкциями производителей тест-систем. Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ “STATISTICA”. Для оценки статистической значимости различий использовали критерий Манна–Уитни, наличие корреляционной зависимости определяли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. В группе лиц, подвергшихся профессиональному облучению, было повышено содержание IFN γ и TNF α в сыворотке крови при сравнении с группой сравнения. Установлено, что содержание в сыворотке крови IL-18 и IL-35 увеличивалось с увеличением дозы внутреннего α -излучения на красный костный мозг, а концентрация IL-17A, IL-35 и TNF α — с увеличением дозы внешнего γ -излучения на костный мозг. Внешнее γ -излучение угнетало секрецию IL-27 в сыворотке крови работников. Содержание противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови лиц, подвергшихся профессиональному облучению, было не изменено. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что профиль экспрессии отдельных цитокинов смещается в воспалительную сторону при хроническом облучении.

Ключевые слова: профессиональное хроническое облучение, иммуноферментный анализ, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины, интерфероны

DOI: 10.31857/S0869803124060025, **EDN:** NDPTNN

Цитокины — это белки, которые вырабатываются различными клетками организма и служат межклеточными посредниками. Цитокины представляют собой растворимые полипептиды и играют решающую роль в передаче клеточных сигналов. Их синтез может быть, как конститутивным, так и индуцибельным. Одним из индуцирующих факторов цитокинов, как было показано ранее, является ионизирующее излучение (ИИ) [1].

ИИ активирует как про-, так и антипролиферативные сигнальные пути, изменяя гомеостатический баланс между выживанием и гибелью клеток, регулируемый несколькими

генами и факторами, участвующими в прогрессировании клеточного цикла, репарации ДНК, воспалении и индукции гибели клеток [1]. Вызванный ИИ окислительный стресс приводит к более высокой экспрессии провоспалительных цитокинов, которые при взаимодействии с рецепторами на поверхности клетки активируют определенные механизмы и стимулируют иммунный ответ. Опубликованные результаты о влиянии ИИ на цитокиновый профиль и его роли в развитии эффектов на здоровье человека противоречивы: терапевтическое облучение сопровождалось выраженным воспалительным эффектом при воздействии высоких доз и противовоспалительным эффектом при облучении

в малых дозах [2], а результаты исследований лиц, выживших после атомной бомбардировки, ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, работников атомной промышленности продемонстрировали, что долгосрочный дисбаланс цитокинов смещается в сторону воспалительного профиля [3–6].

Цель настоящего исследования — оценка цитокинового профиля у лиц, подвергшихся профессиональному хроническому облучению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Исследованы образцы крови у работников предприятия атомной промышленности ПО “Маяк”, подвергшихся профессиональному хроническому облучению, в отдаленном периоде после окончания облучения (основная группа), и у жителей города Озерска, расположенного вблизи предприятия, не подвергавшихся облучению в результате профессиональной деятельности (группа сравнения). Критериями включения в основную группу являлись: установленный на основании профессионального маршрута факт профессионального хронического облучения; наличие данных об индивидуальных измеренных годовых дозах внешнего и/или внутреннего облучения [7, 8]; наличие в базе данных “Клиника” [9] полной медицинской информации и информации о нерадиационных факторах риска за весь период наблюдения; проживание в г. Озерск на момент обследования (известный статус проживания и жизненный статус). Критериями включения в группу сравнения были: отсутствие факта профессионального облучения; наличие в базе данных “Клиника” полной медицинской информации и информации о нерадиационных факторах риска за весь период наблюдения; проживание в г. Озерск на момент обследования (известный статус проживания и жизненный статус).

Исключающими критериями для обеих групп были: участие в ликвидации последствий радиационных аварий; проживание на загрязненных радионуклидами территориях; терапевтическое облучение до взятия образца крови; установленный диагноз злокачественного новообразования (ЗНО), ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) и облитерирующего атеросклероза периферических сосудов с тяжелыми осложнениями (острый инфаркт миокарда (ОИМ), мозговой инсульт (МИ), тяжелая сердечная недостаточность и дисциркуляторная энцефалопатия III степени), аллерги-

ческого и аутоиммунного заболевания, острого или обострения хронического инфекционного заболевания на момент взятия образцов крови.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и национально-го комитета по исследовательской этике, Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. От каждого из включенных в исследование участников было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании и согласие на обработку персональных данных. Наблюдательный совет Южно-Уральского института биофизики дал заключение, что работа проводилась в соответствии этическими и юридическими нормами защиты прав субъектов исследования (протокол Наблюдательного Совета № 4 от 11.11.2021).

Содержание цитокинов определяли в периферической крови методом иммуноферментного анализа. Образцы крови набирали в вакуумные пробирки объемом 10 мл из медиальной или латеральной подкожной вены руки в положении сидя или лежа. Затем кровь отстаивали в течение 30 мин — 1 ч при комнатной температуре. После этого образцы центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 мин. Отделившуюся сыворотку переносили в криопробирки для хранения при температуре -80°C . Перед использованием сыворотку размораживали при комнатной температуре, тщательно промешивая на шейкере.

Иммуноферментный анализ проводили на иммуноферментном анализаторе STAT FAX 4200 (Awareness Technology, США) в соответствии с рекомендациями производителей тест-систем. Использовались следующие тест-системы: IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN α , TNF α — Цитокин (Россия); IL-7, IL-17A, IL-18 — Bender Medsystems GmbH (Австрия); IL-12p40 — Biosource (Бельгия); IL-12p70, IL-15 — RayBiotech Inc (США); IL-27, IFN γ — eBioscience (США).

Характеристика лиц основной группы и группы сравнения, у которых исследовались цитокины (интерлейкины и интерфероны), представлена в таблице 1. Данные свидетельствуют о том, что при исследовании IL-4, IL-6, IL-8 и IL-12p40 в контроле было больше мужчин, чем в основной группе, IL-7, IL-10, IL-15, IL-17A и IL-18 мужчины преобладали в основных группах, при ис-

следовании остальных цитокинов доля мужчин и женщин была примерно одинаковой. По возрасту основная и группа сравнения статистически значимо отличались лишь при исследовании IL-15, IL-27, IL-35. При исследовании остальных цитокинов возрастные характеристики основной группы и группы сравнения значимо не отличались (табл. 1).

Характер распределения исследованных параметров определяли по методу Колмогорова—Смирнова. Статистический анализ полученных данных проводили по методу Манна—Уитни. Корреляционные зависимости оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена [10]. Для статистической обработки полученных данных использовали пакет программ “STATISTICA 10” [11]. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования цитокинов в сыворотке крови лиц основной и группы сравнения представлены в табл. 2. Не выявлено статистически значимых различий в содержании IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-15, IL-17A, IL-18, IL-27, IL-35 и IFN α . Содержание IFN γ и TNF α в сыворотке крови работников основных групп было статистически значимо выше, при сравнении с соответствующими показателями у лиц группы сравнения (табл. 2), что хорошо согласуется с экспериментальными данными [12–14]. Высокие уровни TNF α у лиц, подвергшихся облучению (основная группа) по сравнению с группой сравнения, выявленные в настоящем исследовании, хорошо согласуются с данными литературы. Влияние внешнего облучения на этот показатель неоднократно отмечалось в исследованиях на культурах клеток *in vitro* [13–16], в экспериментах на животных [12, 17], а также у лиц, подвергшихся внешнему облучению [3, 18–22]. Также отмечено, что с возрастом содержание TNF α в сыворотке крови увеличивается [23].

Корреляционный анализ показал наличие статистически значимой обратной зависимости содержания IL-2 от возраста обследованных в группе сравнения (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r_s = -0,49$; $p = 0,042$) (рис. 1), что хорошо согласуется с данными литературы. Ранее было обнаружено, что экспрессия IL-2 снижается с возрастом у людей и грызунов [24].

Анализ зависимостей содержания цитокинов в периферической крови от суммарной погло-

щенной в костном мозге (КМ) дозы внешнего γ -излучения выявил наличие статистически значимой положительной корреляции для IL-17A ($r_s = 0.24$; $p = 0.018$), IL-35 ($r_s = 0.25$; $p = 0.021$) и TNF α ($r_s = 0.59$; $p = 0.000$) (рис. 2, 3, 4). Влияние внешнего облучения на содержание TNF α отмечены в исследовании, проведенном на культуре кератиноцитов *in vitro* [13]. Также из данных литературы известно, что экспрессия IL-17A повышалась в сыворотке крови мышей, подвергнутых воздействию γ -излучения [25].

Статистически значимая положительная корреляция содержания цитокина и суммарной поглощенной в КМ дозы внутреннего α -излучения, выявлена для IL-18 ($r_s = 0.42$; $p = 0.0001$) и IL-35 ($r_s = 0.34$; $p = 0.0017$) (рис. 5, 6). Кроме этого в результате анализа выявлена статистически значимая обратная зависимость содержания IL-27 ($r_s = -0.42$; $p = 0.0001$) от суммарной поглощенной в КМ дозы внутреннего α -излучения (рис. 7). Несмотря на наличие статистически значимых различий по полу и возрасту в основной группе и контроле, статистически значимой зависимости уровня IL-35 и IL-27 от возраста и пола в исследованных группах не выявлено. Следует отметить, что данных о влиянии α -излучения на сывороточные уровни IL-18, IL-35 и IL-27 в доступной литературе не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что у лиц, подвергшихся профессиональному сочетанному (внешнему γ - и внутреннему α -облучению), в отдаленном периоде наблюдалось повышение уровня провоспалительных цитокинов IFN γ и TNF α .

IFN γ — это цитокин, из класса интерферонов типа II, который играет ведущую роль в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета. IFN γ является важным активатором макрофагов и индуктором экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости класса II (МНС). Повышенный уровень IFN γ , выявленный у работников основной группы, может играть положительную роль при защите от инфекционных заболеваний и рака [26]. Отрицательным моментом является роль IFN γ в качестве основного фактора в патогенезе аутоиммунитета [27].

TNF α является провоспалительным цитокином, обладающим широким спектром функций. Основными продуцентами TNF α являются моноциты и макрофаги. Способность TNF α акти-

Таблица 1. Характеристика исследованных групп
Table 1. Characteristics of the study groups

Интерлейкин	Основная группа					Группа сравнения		
	<i>N</i>	Доля муж., %	Возраст, лет <i>M; SD (Min–Max)</i>	Суммарная поглощенная в КМ доза внутреннего α-излучения, Гр <i>M; SD (Min–Max)</i>	Суммарная поглощенная в КМ доза внешнего γ-излучения, Гр <i>M; SD (Min–Max)</i>	<i>N</i>	Доля муж., %	Возраст, лет <i>M; SD (Min–Max)</i>
IL-1	19	52.63	68.89; 3.82 (63–76)	0.026; 0.03 (0–0.12)	0.49; 0.37 (0.15–1.83)	16	56.25	66.50; 7.00 (55–76)
IL-2	10	60.0	67.90; 4.33 (63–75)	0.03; 0.04 (0–0.12)	0.52; 0.50 (0.15–1.83)	17	58.82	63.90; 6.74 (55–74)
IL-4	16	37.5	74.94; 5.85 (66–89)	0.08; 0.17 (0–0.64)	0.58; 0.54 (0.05–1.81)	9	66.7	73.78; 4.68 (67–79)
IL-6	81	54.32	77.03; 5.54* (66–89)	0.31; 0.48 (0–2.63)	1.16; 0.82 (0–2.92)	14	71.42	73.57; 4.03 (67–79)
IL-7	22	68.2	69.50; 7.23 (53–79)	0.04; 0.06 (0–0.22)	0.52; 0.48 (0.02–1.83)	21	38.1	72.43; 4.60 (66–81)
IL-8	78	44.9	69.50; 7.23 (53–79)	0.08; 0.14 (0–0.64)	0.52; 0.48 (0.02–1.83)	29	57.14	69.45; 6.99 (55–79)
IL-10	72	68.05	75.44; 5.83* (62–88)	0.34; 0.50 (0–2.63)	1.38; 0.84 (0–3.07)	11	46.67	70.09; 5.30 (61–79)
IL-12p40	17	47.06	74.94; 6.07 (62–88)	0.15; 0.24 (0–0.82)	0.90; 0.76 (0.06–2.35)	7	85.7	71.43; 6.4 (60–77)
IL-12p70	34	67.65	68.68; 9.65 (54–85)	0.04; 0.05 (0–0.22)	0.93; 0.93 (0.0004–2.29)	117	20.51	61.66; 9.66 (41–83)
IL-15	34	59.78	68.68; 9.65* (54–85)	0.01; 0.07 (0–0.64)	0.93; 0.77 (0.0004–2.29)	195	35.38	56.82; 11.94 (24–81)
IL-17A	91	55.21	63.42; 8.85 (51–85)	0.02; 0.04 (0–0.22)	0.43; 0.60 (0.0005–2.29)	119	40.33	56.45; 14.19 (24–83)
IL-18	80	66.25	61.31; 7.24 (52–78)	0.01; 0.03 (0–0.14)	0.17; 0.26 (0.01–1.83)	103	47.57	55.15; 14.10 (24–81)
IL-27	86	59.30*	76.36; 5.64* (56–90)	0.07; 0.12 (0–0.91)	1.19; 0.86 (0.04–6.06)	65	33.84	73; 6.9 (45–89)
IL-35	86	59.30*	76.36; 5.64* (56–90)	0.07; 0.12 (0–0.91)	1.19; 0.86 (0.04–6.06)	65	33.84	73; 6.9 (45–89)
IFNα	23	54.17	72.25; 6.82 (56–89)	0.05; 0.14 (0–0.64)	0.66; 0.53 (0.05–1.81)	31	47.83	64.74; 10.37 (46–79)
IFNγ	111	63.96	71.15; 8.62 (55–88)	0.20; 0.41 (0–2.63)	0.87; 0.8 (0–2.92)	103	47.57	61.68; 10.15 (40–78)
TNFα	73	73.97	76.14; 5.62 (62–88)	0.34; 0.48 (0–2.63)	1.43; 0.72 (0.06–2.99)	44	63.63	67.36; 9.79 (45–80)

Примечание. КМ – костный мозг; *M* – среднее; *SD* – стандартное отклонение; (Min–Max) – минимум–максимум.

*Статистически значимые различия по сравнению с контролем ($p < 0.05$).

Таблица 2. Содержание цитокинов в сыворотке крови лиц исследованных групп
Table 2. Cytokine levels in blood serum of the study groups

Показатель	Основная группа		Группа сравнения			p-value
	<i>M</i> ; <i>SD</i> (Min–Max)	Me (Q1–Q3)	<i>M</i> ; <i>SD</i> (Min–Max)	Me (Q1–Q3)		
IL-1. ×10 ⁻⁹ г/л	42.69; 40.43 (2.2–170.4)	28.30 (14.56–60.6)	47.13; 24.25 (3.6–94.1)	44.10 (32.1–67.85)		0.33
IL-2. ×10 ⁻⁹ г/л	3.44; 5.26 (0–13.49)	0.01 (0–8.09)	3.59; 5.86 (0–20.52)	1.16 (0–3.23)		0.8
IL-4. ×10 ⁻⁹ г/л	0.05; 0.22 (0–0.9)	0.00 (0–0)	0.02; 0.06 (0–0.167)	0.00 (0–0)		0.76
IL-6. ×10 ⁻⁹ г/л	2.89; 6.56 (0–40.7)	0.40 (0–3.2)	2.47; 3.97 (0–14.80)	1.34 (0–2.6)		0.79
IL-7. ×10 ⁻⁹ г/л	26.91; 35.17 (0–81)	0.00 (0–68)	1.34; 5.66 (0–25.95)	0.00 (0–0)		0.83
IL-8. ×10 ⁻⁹ г/л	56.36; 100.17 (0–686)	6.29 (0–92)	53.38; 68.88 (0–321.59)	27.68 (0–91.66)		0.21
IL-10. ×10 ⁻⁹ г/л	8.82; 50.80 (0–404.10)	0.00 (0–0.40)	23.04; 67.51 (0–224.95)	0.00 (0–0)		0.64
IL-12p40. ×10 ⁻⁹ г/л	96.82; 71.95 (9.128–294.6)	89.36 (48.19–123.4)	84.65; 39.63 (46.23–152.2)	74.74 (51.36–122.5)		0.9
IL-12p70. ×10 ⁻⁹ г/л	2.66; 13.54 (0–79.16)	0.00 (0–0.2)	4.26; 37.40 (0–403.2)	0.00 (0–0)		0.27
IL-15. ×10 ⁻⁹ г/л	560.65; 3752.86 (0–35968)	9.28 (0–109.65)	198.12; 522.54 (0–4943.58)	8.60 (0–125.85)		0.94
IL-17. ×10 ⁻⁹ г/л	1.44; 2.41 (0–12.78)	0.41 (0–1.82)	6.69; 30.30 (0–231.6)	0.61 (0–1.7)		0.24
IL-18. ×10 ⁻⁹ г/л	45.94; 58.36 (0–238)	8.35 (0–87.9)	51.44; 106.54 (0–445.4)	0.00 (0–43.25)		0.55
IL-27. ×10 ⁻⁹ г/л	18.63; 16.75 (0.04–48.3)	22.25 (0.55–32.6)	14; 14.9 (0.4–28.7)	1.0 (0.5–29.4)		0.12
IL-35. ×10 ⁻⁹ г/л	86.72; 141.2 (0–1104.6)	38.03 (1.8–126.9)	77.00; 85.1 (0–327.6)	45.4 (5.2–129.9)		0.95
IFNα. ×10 ⁻⁹ г/л	7.15; 17.83 (0–87.03)	2.20 (0–5.64)	4.17; 10.01 (0–46.15)	0.00 (0–5.28)		0.32
IFNγ. ×10 ⁻⁹ г/л	134.66; 373.53 (0–1845)	1.26 (0–35.82)	68.99; 185.24 (0–1625)	31.20 (0–55.8)		0.008*
TNFα. ×10 ⁻⁹ г/л	1.95; 1.21 (0.–4.24)	1.35 (1.19–3.10)	0.28; 0.60 (0–2.05)	0 (0–0)		0.00*

Примечание. *M* – среднее; *SD* – стандартное отклонение; (Min–Max) – минимум–максимум; Me – медиана; (Q1–Q3) – 25 и 75 процентиль.
*Статистически значимые различия по сравнению с контролем (*p* < 0.05).

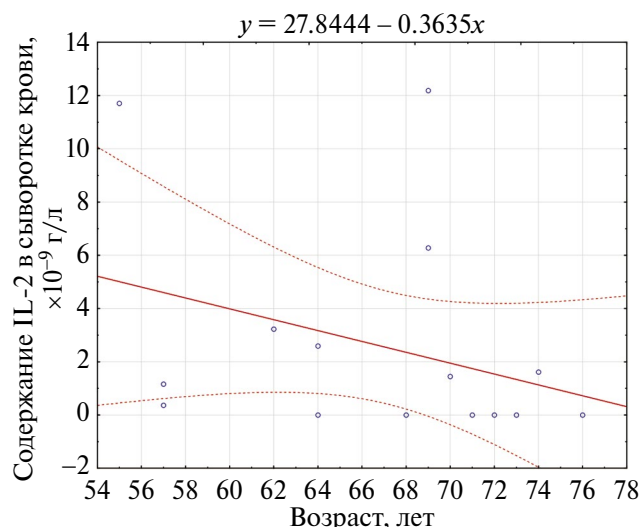


Рис. 1. Зависимость содержания IL-2 в сыворотке крови лиц в группе сравнения от возраста.

Fig. 1. Levels of IL-2 in blood serum of the comparison group in relation to age

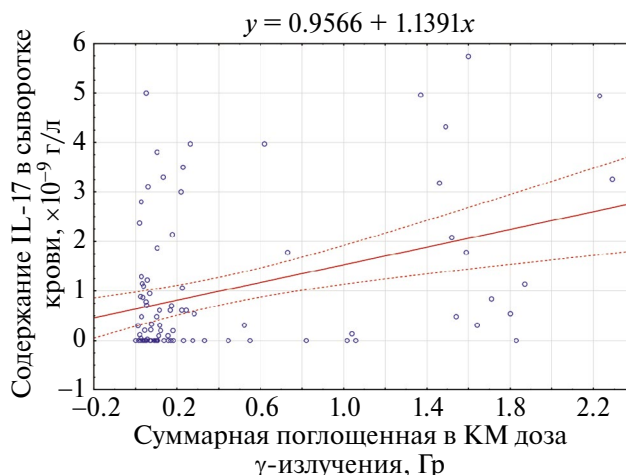


Рис. 2. Зависимость содержания IL-17A в сыворотке крови лиц основной группы от суммарной поглощенной в КМ дозы внешнего γ-излучения.

Fig. 2. Levels of IL-17A in blood serum of Mayak PAworkers in relation to the cumulative bone marrow absorbed dose from external γ-exposure

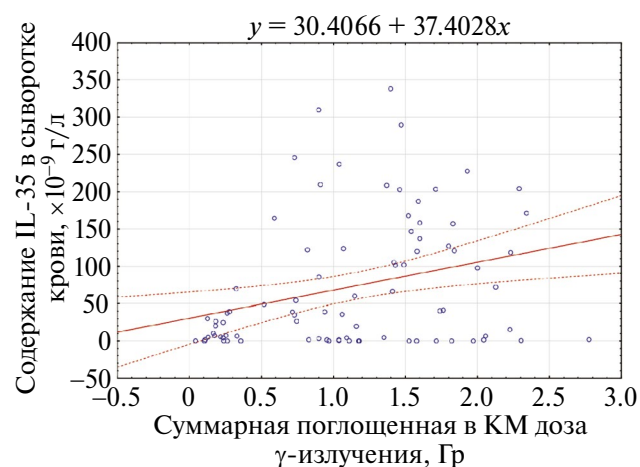


Рис. 3. Зависимость содержания IL-35 в сыворотке крови лиц основной группы от суммарной поглощенной в КМ дозы γ-излучения.

Fig. 3. Levels of IL-35 in blood serum of Mayak PAworkers in relation to the cumulative bone marrow absorbed dose from external γ-exposure.

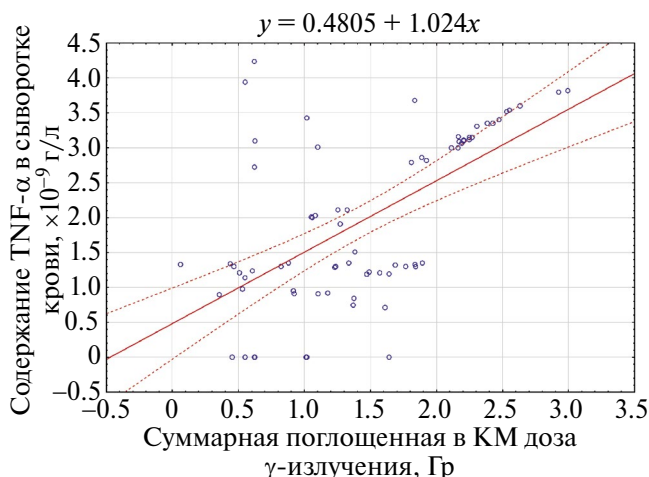


Рис. 4. Зависимость содержания TNFα в сыворотке крови лиц основной группы от суммарной поглощенной в КМ дозы γ-излучения.

Fig. 4. Levels of TNFα in blood serum of Mayak PAworkers in relation to the cumulative bone marrow absorbed dose from external γ-exposure.

вировать лейкоциты опосредованно через стимуляцию продукции IL-1, IL-6, IL-8, IFNγ делает его важным фактором противовирусной и противопаразитарной защиты.

Высокие уровни TNFα у лиц, подвергшихся облучению (основная группа) по сравнению с контролем, выявленные в настоящем исследовании, могут позитивно сказаться на состоянии противомикробного иммунитета.

Физиологически TNFα является важным компонентом нормального иммунного ответа. TNFα может активировать иммунную систему для регулирования, однако несоответствующая или чрезмерная продукция TNFα может быть вредной и привести к развитию таких заболеваний, как ревматоидный артрит [28], воспалительные заболевания кишечника [29, 30, 31], псориатический артрит, псориаз [32], и неинфекционный увеит.

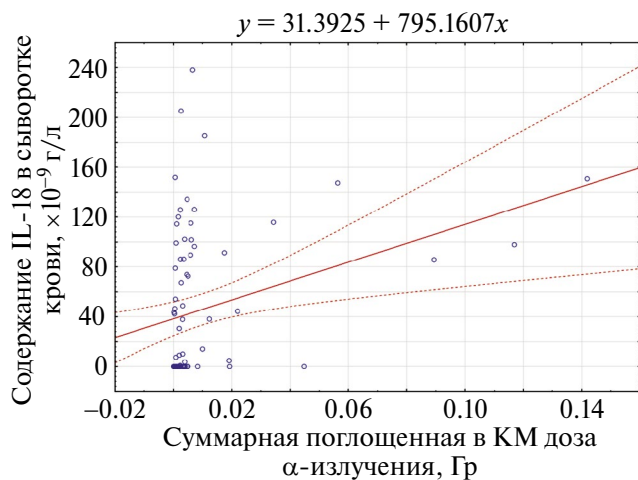


Рис. 5. Зависимость содержания IL-18 в сыворотке крови лиц основной группы от суммарной поглощенной в КМ дозы α -излучения.

Fig. 5. Levels of IL-18 in blood serum of Mayak PAworkers in relation to the cumulative bone marrow absorbed dose from internal α -exposure.

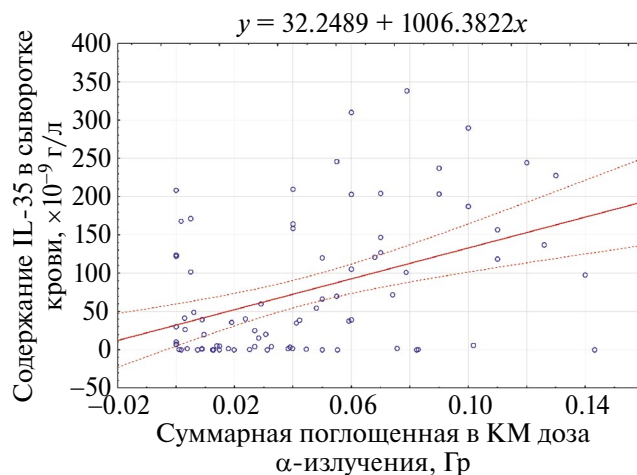


Рис. 6. Зависимость содержания IL-35 в сыворотке крови лиц основной группы от суммарной поглощенной в КМ дозы α -излучения.

Fig. 6. Levels of IL-35 in blood serum of Mayak PAworkers in relation to the cumulative bone marrow absorbed dose from internal α -exposure.

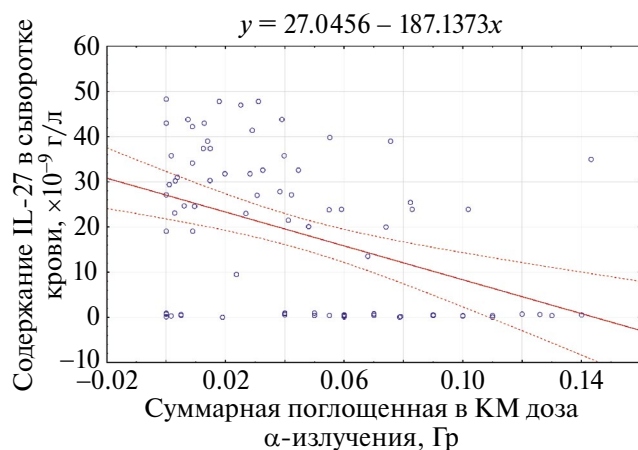


Рис. 7. Зависимость содержания IL-27 в сыворотке крови лиц основной группы от суммарной поглощенной в КМ дозы α -излучения.

Fig. 7. Levels of IL-27 in blood serum of Mayak PAworkers in relation to the cumulative bone marrow absorbed dose from internal α -exposure.

IL-17A — провоспалительный цитокин, секретируемый активированными Т-лимфоцитами, индуцирующий созревание CD34⁺-гематопоэтических предшественников в нейтрофилы. В настоящем исследовании количество IL-17A у работников основной группы статистически значимо не отличалось от аналогичного показателя в контроле, однако, в основной группе этот показатель статистически значимо увеличивался с увеличением суммарной поглощенной в КМ дозы внешнего γ -излучения. Предполагается, что клетки Th17 участвуют в патогенезе различ-

ных аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, псориаз, рассеянный склероз и воспалительные заболевания кишечника. IL-17A играет регулирующую роль в защите хозяина и хроническом воспалении, которое приводит к повреждению тканей и аутоиммунитету. Таким образом, IL-17A связывает врожденный и адаптивный иммунитет и оказывает как благотворное, так и патологическое воздействие на иммунную систему [33].

IL-18 — провоспалительный цитокин, принадлежащий к семейству интерлейкина 1, синтезируется макрофагами и другими клетками организма и играет значительную роль в инфекционных и аутоиммунных заболеваниях. После формирования лиганд-рецепторного комплекса к нему присоединяется адаптерный белок MyD88 и киназа IRAK1, запускающая сигнальный путь, активирующий провоспалительный фактор транскрипции NF- κ B. В настоящем исследовании содержание IL-18 в сыворотке крови работников основной группы положительно коррелировало с суммарными поглощенными в КМ дозами внутреннего α -излучения, что может указывать на наличие воспалительных процессов. В настоящее время имеется достаточно доказательств роли IL-18 в различных инфекционных, метаболических или воспалительных заболеваниях, таких как вирусные инфекции, инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь легких, болезнь Крона [34].

IL-27 является членом семейства цитокинов IL-12. IL-27 экспрессируется антигенпрезентирующими клетками и взаимодействует со специфическим рецепторным комплексом клеточной поверхности, известным как рецептор IL-27 (IL-27R). IL-27 индуцирует дифференцировку различных популяций Т-клеток в иммунной системе, а также активирует IL-10. IL-27 проявляет как про-, так и противовоспалительную активность при различных аутоиммунных заболеваниях: ревматоидном артрите, рассеянном склерозе, колите, волчанке, псориазе, диабете 1-го типа и увеите, о чем свидетельствуют данные, полученные в экспериментальных моделях этих аутоиммунных заболеваний [35]. Точная роль IL-27 в контексте инфекционных заболеваний остается предметом дискуссий и активных исследований. Кроме того, поскольку недавний интерес был сосредоточен на клиническом лечении острых и хронических инфекций и опасного для жизни “цитокинового шторма” при сепсисе, гипотетическую модель для объяснения двухфазной роли IL-27 на ранней и поздней фазах иммунного ответа, для согласования его известных про- и противовоспалительных функций еще необходимо уточнять [36]. Недавние исследования кардиомиоцитов и эндотелия сосудов продемонстрировали механизмы, с помощью которых IL-27 может потенциально модулировать атеросклероз. Активация рецептора IL-27 также наблюдалась в атеросклеротических бляшках. Кроме того, уровни циркулирующего IL-27 были повышены у пациентов с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда [37]. Таким образом, снижение содержания IL-27 с увеличением доз внутреннего α -облучения, выявленное в настоящем исследовании, не может быть однозначно истолковано и требует дальнейшего изучения.

IL-35 представляет собой димерный белок, состоящий из цепей IL-12 α и IL-27 β . По сравнению с этими двумя родственными интерлейкинами, IL-35 способен передавать сигналы только через одну из вышеупомянутых цепей. IL-35 секретируется регуляторными Т-клетками (T reg), регуляторными В-клетками (B reg) и регуляторными Т-клетками CD8 $^{+}$. IL-35 подавляет воспалительные реакции иммунных клеток. IL-35 конститутивно не экспрессируется в тканях, но ген, кодирующий IL-35, транскрибируется эндотелиальными клетками сосудов, гладкомышечными клетками и моноцитами после активации провоспалительными стимулами. IL-35 обладает избирательной активностью в отношении различных субпопуляций Т-клеток; вызывает

пролиферацию популяций клеток T reg, но снижает активность популяций Th17 клеток.

Результаты настоящего исследования показали, что содержание IL-35 в сыворотке крови работников основной группы статистически значимо увеличивалось с увеличением суммарных доз внутреннего α -излучения, что может быть неблагоприятным признаком. Ранее было показано, что высокий уровень IL-35 коррелировал с худшим прогнозом при раке молочной железы. При раке легких наблюдалась отрицательная корреляция между манифестацией заболевания и содержанием IL-35 в сыворотке крови пациентов. Сопоставимый или повышенный уровень IL-35 в выявлен в сыворотке крови у пациентов с ревматоидным артритом [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате настоящего исследования установлено, что в сыворотке крови лиц, подвергшихся профессиональному хроническому облучению, было повышено содержание IFN γ и TNF α . Кроме того, установлено, что содержание IL-18 и IL-35 в сыворотке крови работников увеличивалось с увеличением суммарной поглощенной в КМ дозы внутреннего α -излучения, а концентрация IL-17A, IL-35 и TNF α — с увеличением суммарной поглощенной в КМ дозы внешнего γ -излучения. Внутреннее α -облучение угнетало секрецию IL-27 в сыворотке крови работников, подвергшихся хроническому облучению. Содержание противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови лиц, подвергшихся облучению, не отличалось от соответствующих показателей в группе сравнения. Полученные результаты позволяют предположить, что профиль экспрессии исследованных цитокинов был смещен в воспалительную сторону в отдаленном периоде хронического облучения.

Анализ литературных данных свидетельствует о неоднозначной роли повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов в патогенезе патологических процессов. Наряду с протективной ролью при инфекционных заболеваниях, их повышенный уровень может стать триггерным фактором в развитии сепсиса, аутоиммунной патологии, ухудшить прогноз течения злокачественных новообразований.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Настоящее исследование выполнено при поддержке Федерального медико-биологического

агентства России в рамках Государственного контракта от 15 июня 2021 г. № 11.313.21.2.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Minafra L., Bravatà V. Cell and molecular response to IORT treatment. *Translat. Cancer Res.* 2014;3(1):32–47. DOI: 10.3978/j.issn.2218-676X.2014.02.03.
- Hader M., Frey B., Fietkau R. et al. Immune biological rationales for the design of combined radio- and immunotherapies. *Cancer Immunol. Immunother.* 2020;69(2):293–306. DOI: 10.1007/s00262-019-02460-3.
- Li K., Chen Y., Li X., Lei S. et al. Alteration of cytokine profiles in uranium miners exposed to long-term low dose ionizing radiation. *Sci. World J.* 2014;2014:216408. DOI: 10.1155/2014/216408.
- Gyuleva I., Djounova J., Rupova I. Impact of Low-Dose Occupational Exposure to Ionizing Radiation on T-Cell Populations and Subpopulations and Humoral Factors Included in the Immune Response. *Dose Response.* 2018;16(3):1559325818785564. DOI: 10.1177/1559325818785564.
- Lumniczky K., Impens N., Armengol G. et al. Low dose ionizing radiation effects on the immune system. *Environ. Int.* 2021;149:106212. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106212.
- Rybkina V., Bannikova M., Adamova G. Immunological markers of chronic occupational radiation exposure. *Health Phys.* 2018;115(1):108–113. DOI: 10.1097/HP.0000000000000855.
- Birchall A., Vostrotin V., Puncher M. et al. The Mayak Worker Dosimetry System (MWDS-2013) for internally deposited plutonium: an overview. *Radiat. Prot. Dosim.* 2017;176:10–31. DOI: 10.1093/rpd/ncx195.
- Vasilenko E.K., Scherpelz R.I., Gorelov M.V. et al. External dosimetry reconstruction for Mayak workers. AAHP Special Session Health Physics Society Annual Meeting. 2010. Available at: http://www.hps1.org/aaHP/public/AAHP_Special_Sessions/2010_Salt_Lake_City/pm-1.pdf Accessed January 18, 2023.
- Azizova T.V., Day R.D., Wald N. et al. The “Clinic” medical-dosimetric database of Mayak production association workers: structure, characteristics and prospects of utilization. *Health Phys.* 2008;94(5):449–458. DOI: 10.1097/01.HP.0000300757.00912.a2.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер с англ. М.: Практика, 1999. — 459 с. [Glanc S. Primer of biostatistics. M.: Praktika; 1999. 459 p. (In Russ)]
- “STATISTICA” TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA.
- Жетписбаев Б.А., Кыдырмолдина А.Ш., Толепбергенова М.Ж. и др. Динамика изменений провоспалительных цитокинов в отдаленном периоде после воздействия различных доз гамма-радиаций. *Вестн. КазНМУ.* 2014;4:242–245. [Zhetpisbaev B.A., Kydyrmoldina A.Sh., Tolepbergenova M.Zh. et al. Dinamika izmenenii provospalitel'nykh tsitokinov v otдалennom periode posle vozdeistviya razlichnykh doz gamma-radiatsii = Dynamics of changes in proinflammatory cytokines in the remote period after the impact of different doses of gamma radiation. *Vestnik KazNMU.* 2014;4:242–245. (In Russ)]
- Zhang Q., Zhu L., Wang G. et al. Ionizing radiation promotes CCL27 secretion from keratinocytes through the cross talk between TNF α and ROS. *J. Biochem. Molec. Toxicol.* 2017;31(3):e21868. DOI: 10.1002/jbt.21868
- Bouges E., Segers C., Lebeer S. et al. Human intestinal organoids and microphysiological systems for modeling radiotoxicity and assessing radioprotective agents. *Cancers.* 2023;15:5859. DOI: 10.3390/cancers15245859.
- Pal S., Yadav P., Sainis K.B., Shankar B.S. TNF- α and IGF-1 differentially modulate ionizing radiation responses of lung cancer cell lines. *Cytokine.* 2018 Jan;101:89–98. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.06.015.
- Stelcer E., Kulcenty K., Rucinski M. et al. Ionizing radiation exposure of stem cell-derived chondrocytes affects their gene and microRNA expression profiles and cytokine production. *Sci. Rep.* 2021;11(1):7481. DOI: 10.1038/s41598-021-86230-1.
- Nielsen S., Bassler N., Grzanka L. et al. Proton scanning and X-ray beam irradiation induce distinct regulation of inflammatory cytokines in a preclinical mouse model. *Int. J. Radiat. Biol.* 2020;96(10):1238–1244 doi.org/10.1080/09553002.2020.1807644.
- Senyuk O.F., Kavsan V.M., Muller W.E. Long-term effects of low-dose irradiation on human health. *Cell. Molec. Biol.* 2002;48(4):393–409. DOI: 10.1093/jrr/rrz059.
- Damm R., Pech M., Haag F. et al. TNF- α Indicates Radiation-induced Liver Injury After Interstitial High Dose-rate Brachytherapy. *In Vivo.* 2022;36(5):2265–2274. DOI: 10.21873/invivo.12955.
- Aneva N., Zaharieva E., Katsarska O. et al. Inflammatory profile dysregulation in nuclear workers occupationally exposed to low-dose gamma radiation. *J. Radiat. Res.* 2019;60(6):768–770. DOI: 10.1093/jrr/rrz059.
- Аклеев А.А., Долгушин И.И. Особенности иммунного статуса у людей, перенесших хронический лучевой синдром, в отдаленные сроки. *Радиация и риск.* 2018;27(2):76–85.

- DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-2-76-85. [Akleev A.A., Dolgushin I.I. Osobennosti immunnogo statusa u lyudei, perenessikh khronicheskii luchevoi sindrom, v otdalennye sroki = Immune status of persons with CRS at later time points. *Radiatsiya i risk*. 2018;27(2):76–85. (In Russ.)]
22. Гришина Л.В. Распространенность иммунопатологических синдромов и характеристика иммунной системы у лиц, подвергшихся влиянию малых доз радиации: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Новосибирск, 2004. 23 с. [Grishina L.V. Rasprostranennost' immunopatologicheskikh sindromov i kharakteristika immunnnoi sistemy u lits, podvergshikhsya vliyaniyu mal'kikh doz radiatsii = The prevalence of immunopathological syndromes and characteristics of the immune system in individuals exposed to low doses of radiation: Avtoreferat dissertatsii na soiskanie uchenoi stepeni kandidata biologicheskikh nauk = Ph. D. Med. Sci. Thesis. Novosibirsk; 2004. 23 p. (In Russ.)]
23. Тополянская С.В. Фактор некроза опухоли-альфа и возраст-ассоциированная патология. *Архив внутренней медицины*. 2020;10(6):414–421. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421 [Topolyanskaya S.V. Faktor nekroza opuholi-al'fa i vozrast-associirovannaya patologiya = Tumor necrosis factor-alpha and age-related pathologies. *Arhiv Vnutrennej Mediciny*. 2020;10(6):414–421. (In Russ.)]
24. Morel D., Robert C., Paragios N. et al. Translational Frontiers and Clinical Opportunities of Immunologically Fitted Radiotherapy. *Clin. Cancer Res*. 2024 Jun 3;30(11):2317–2332. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-3632.
25. Wang L.P., Wang Y.W., Wang B.Z. et al. Expression of interleukin-17A in lung tissues of irradiated mice and the influence of dexamethasone. *Sci. World J*. 2014; Article ID 251067:7. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/251067> Accessed January 19, 2023.
26. Kak G., Raza M., Tiwari BK. Interferon-gamma (IFN γ): Exploring its implications in infectious diseases. *Biomol. Concepts*. 2018;9(1):64–79. <https://doi.org/10.1515/bmc-2018-0007>.
27. Akiyama Y., Harada K., Miyakawa J. et al. Th1/17 polarization and potential treatment by an anti-interferon- γ DNA aptamer in Hunner-type interstitial cystitis. *Science*. 2023;26(11):108262. DOI: 10.1016/j.isci.2023.108262.
28. D'Souza B.N., Yadav M., Chaudhary P.P. et al. Derivation of novel metabolic pathway score identifies alanine metabolism as a targetable influencer of TNF-alpha signaling. *Heliyon*. 2024;10(13):e33502. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e33502.
29. Adegbola S.O., Sahnun K., Warusavitarne J. et al. Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2018;19:2244. DOI: 10.3390/ijms19082244.
30. Liang Y., Li Y., Lee C. et al. Ulcerative colitis: molecular insights and intervention therapy. *Mol. Biomed*. 2024;5(1):42. DOI: 10.1186/s43556-024-00207-w.
31. Levin A.D., Wildenberg M.E., van den Brink G.R. Mechanism of Action of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Crohns Colitis*. 2016;10:989–997. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjw053.
32. Celis R., Cuervo A., Ramirez J. et al. Psoriatic Synovitis: Singularity and Potential Clinical Implications. *Front. Med. (Lausanne)*. 2019;6:14 DOI: 10.3389/fmed.2019.00014.
33. Shabgah A.G., Fattahi E., Shahneh F.Z. Interleukin-17 in human inflammatory diseases. *Postepy Dermatol. Alergol*. 2014;31(4):256–61. DOI: 10.5114/pdia.2014.40954.
34. Kaplanski G. Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis. *Immunol. Rev*. 2018;281(1):138–153. DOI: 10.1111/imr.12616.
35. Meka R.R., Venkatesha S.H., Dudics S. et al. IL-27-induced modulation of autoimmunity and its therapeutic potential. *Autoimmun. Rev*. 2015;14(12):1131–1141. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.08.001.
36. Morita Y., Masters E.A., Schwarz E.M. et al. Interleukin-27 and Its Diverse Effects on Bacterial Infections. *Front. Immunol*. 2021;12:678515. DOI: 10.3389/fimmu.2021.678515.
37. Jafarizade M., Kahe F., Sharfaei S. et al. The Role of Interleukin-27 in Atherosclerosis: A Contemporary Review. *Cardiology*. 2021;146:517–530. DOI: 10.1159/000515359.
38. Ye C., Yano H., Workman C.J. et al. Interleukin-35: Structure, Function and Its Impact on Immune-Related Diseases. *Interferon Cytokine Res*. 2021;41(11):391–406. DOI: 10.1089/jir.2021.0147.

Cytokine Levels in Individuals Occupationally Exposed to Ionising Radiation

V. L. Rybkina¹, D. S. Oslina^{1, *}, T. V. Azizova¹, E. D. Drugova², G. V. Adamova¹

¹South Ural Biophysics Institute affiliated to the Federal Medical Biological Agency, Ozyersk, Russia

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

*E-mail: clinic@subi.su

Cytokines are proteins produced by various cells of the body and are intercellular messengers. They perform many functions that are very important for understanding the pathogenesis of early and late effects of exposure, their prevention and treatment. The purpose of this work was to study the cytokine profile in individuals exposed to chronic occupational exposure. The main group consisted of employees of the Mayak nuclear industry enterprise who were exposed to chronic exposure as a result of their professional activities. The control group consisted of residents of the city of Ozyersk, Chelyabinsk region, who were not exposed to chronic exposure as a result of their professional activities. The study used enzyme immunoassay, which was carried out in accordance with the instructions of the manufacturers of the test systems. Statistical analysis of the obtained data was carried out using the Mann–Whitney method. Serum levels of IFN γ and TNF α were increased in the occupationally exposed group. In addition, it was found that the content of IL-18 and IL-35 in blood serum increased with an increase in the dose of internal α -irradiation to the red bone marrow (RBM), and the concentration of IL-17A, IL-35 and TNF α – with an increase in the dose of external irradiation on the RBM. External γ -irradiation suppressed the expression of IL-27 in the blood serum of workers. The content of anti-inflammatory cytokines in the blood serum of exposed individuals was not changed. The results obtained allow us to conclude that the expression profile of the studied cytokines was shifted to the inflammatory side in the long-term period after the end of occupational exposure.

Keywords: Occupation irradiation, ELISA, proinflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines, interferons

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Рыбкина Валентина Львовна (Rybkina Valentina L'vovna), 0000-0001-5096-9774, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки “Южно-Уральский институт биофизики” Федерального медико-биологического агентства России, г. Озёрск, Россия (South Ural Biophysics Institute affiliated to the Federal Medical Biological Agency, Ozyersk, Russia); e-mail: clinic@subi.su

Ослина Дарья Сергеевна (Oslina Darya Sergeevna), 0000-0003-4757-7969, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки “Южно-Уральский институт биофизики” Федерального медико-биологического агентства России, г. Озёрск, Россия (South Ural Biophysics Institute affiliated to the Federal Medical Biological Agency, Ozyersk); e-mail: oslina@subi.su

Азизова Тамара Васильевна (Azizova Tamara Vasil'evna), 0000-0001-6954-2674, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки “Южно-Уральский институт биофизики” Федерального медико-биологического агентства России, г. Озёрск, Россия (South Ural Biophysics Institute affiliated to the Federal Medical Biological Agency, Ozyersk, Russia); e-mail: clinic@subi.su

Другова Елена Дмитриевна (Drugova Elena Dmitrievna), 0000-0002-9304-7371, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия (N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia); e-mail: clinic@subi.su

Адамова Галина Владимировна (Adamova Galina Vladimirovna), 0000-0002-8776-4104, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки “Южно-Уральский институт биофизики” Федерального медико-биологического агентства России, г. Озёрск, Россия (South Ural Biophysics Institute affiliated to the Federal Medical Biological Agency, Ozyersk, Russia); e-mail: clinic@subi.su

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.