

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ, В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ

© 2021 г. Е. А. Кодинцева^{1,2,*}, А. А. Аклеев^{1,3}, Е. А. Блинова^{1,2}

¹ Уральский научно-практический центр радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации, Челябинск, Россия

² Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия

³ Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

*E-mail: ovcharova.cat@mail.ru

Поступила в редакцию 07.12.2020 г.

После доработки 27.05.2021 г.

Принята к публикации 30.06.2021 г.

Цитокиновая сеть – это важный интегративный и регуляторный механизм иммунной, эндокринной и нервной систем, нарушения в котором могут играть роль в реализации отдаленных биологических эффектов ионизирующего излучения на субклеточном, клеточном и организменном уровнях. Изменения в иммунной системе хронически облученных людей, включая особенности цитокинового профиля, отмечались на протяжении десятилетий от начала воздействия и были более выражены у антенатально облученных лиц. Целью настоящего исследования являлась оценка концентраций отдельных цитокинов в сыворотке крови жителей прибрежных сел р. Теча, подвергшихся хроническому облучению, через 65–68 лет после начала радиационного воздействия и корреляций выявленных изменений с дозой облучения красного костного мозга (ККМ) и отдельными факторами нерадиационной природы. Обследованы 406 человек из когорты р. Теча (основная группа). Средняя кумулятивная доза облучения, рассчитанная на ККМ, составила в данной группе 950.4 мГр, медиана возраста пациентов – 70.0 лет. Средняя кумулятивная доза облучения ККМ 149 необлученных людей, вошедших в группу сравнения, составила 23.5 мГр, медиана возраста пациентов этой группы – 68.5 лет. Группы статистически значимо не различались по возрастному, половому, этническому составу и социально-экономическим условиям проживания людей. Концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-1(RA), ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО α , ИФН α , ИФН γ в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа. У хронически облученных лиц были выявлены статистически значимое повышение содержания трех провоспалительных цитокинов: ИЛ-8 (3.12 пг/мл, $p = 0.010$), ФНО α (4.40 пг/мл, $p = 0.010$), ИФН γ (10.67 пг/мл, $p = 0.040$) относительно необлученных людей (2.28, 3.61 и 8.34 пг/мл соответственно) и снижение концентрации основных противовоспалительных цитокинов. Так, содержание ИЛ-4 в основной группе составило 1.14 пг/мл против 3.48 пг/мл в группе сравнения ($p = 0.010$), а уровень ИЛ-10 был 6.18 пг/мл относительно 7.52 пг/мл у необлученных людей ($p = 0.010$). Сывороточные концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-1 α , ИЛ-1(RA), ИЛ-2, ИЛ-6, КСФ-ГМ, КСФ-Г, ИФН α не различались в обеих группах. Содержание ФНО α в сыворотке крови слабо положительно коррелировало с индивидуальной кумулятивной дозой облучения ККМ ($SR = 0.14$, $p = 0.003$). Концентрации ИЛ-4, ИЛ-10 и ИФН γ обнаруживали слабую отрицательную корреляцию с возрастом обследованных людей основной группы ($SR = -0.19$, $p < 0.001$; $SR = -0.12$, $p = 0.020$ и $SR = -0.16$, $p = 0.002$ соответственно). В группе сравнения содержание ИЛ-4 коррелировало с возрастом слабо отрицательно ($SR = -0.30$, $p < 0.001$), а ИФН γ – слабо положительно ($SR = 0.18$, $p = 0.040$). Уровень ИЛ-8 в группе сравнения слабо отрицательно коррелировал с полом ($SR = -0.18$, $p = 0.030$), в основной группе такая связь не выявлена. У людей, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, через 65–68 лет после начала облучения выявлены провоспалительные изменения сывороточного цитокинового профиля. Эти изменения не зависели (для большинства показателей) или слабо зависели от дозы облучения ККМ (концентрация ФНО α) и возраста (концентрации ИЛ-4, ИЛ-10 и ИФН γ) пациентов.

Ключевые слова: хроническое облучение, река Теча, отдаленные сроки, цитокины, нерадиационные факторы

DOI: 10.31857/S0869803121050076

Патофизиологические механизмы реализации отдаленных эффектов облучения обусловлены комплексом процессов, происходящих в организме, включая иммунные реакции [1]. Изменения в иммунной системе облученных людей наблюдаются в течение многих лет после воздействия ионизирующего излучения даже в малых дозах и затрагивают разные звенья иммунитета [2].

Учитывая исключительно важную интегративную роль цитокиновой сети, сложно переоценить ее значение в реализации отдаленных биологических эффектов ионизирующего излучения на субклеточном, клеточном и организменном уровнях [3]. Изменения цитокинового профиля на фоне изменений в иммунной системе хронически облученных людей регистрируются спустя многие годы после начала облучения в разных когортах [4]. Так, в ранее проведенных исследованиях через 65 лет после начала хронического радиационного воздействия у облученных жителей прибрежных сел р. Теча с хроническим лучевым синдромом (ХЛС) в анамнезе наблюдалась повышенная концентрация в сыворотке крови ИЛ-4 и ФНО α относительно таковых без ХЛС [5]. Отмечено снижение концентраций провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов в сыворотке крови жителей прибрежных сел р. Теча, максимальные дозы которых были накоплены антенатально и в раннем детском возрасте, относительно людей, подвергшихся хроническому облучению в постнатальном периоде [6].

У людей, переживших атомные бомбардировки в Японии, спустя 70 лет после острого воздействия ионизирующего излучения было выявлено дозозависимое увеличение содержания провоспалительных ИЛ-6, ИФН γ , ФНО α и противовоспалительного ИЛ-10 в сыворотке крови [7].

Повышенное количество моноцитов в периферической крови в комплексе с более высоким содержанием сывороточных ИФН γ и ФНО α регистрировалось в отдаленные сроки у ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной электростанции при дозах γ -излучения свыше 0.5 Гр [8].

Однако результаты исследований цитокинового профиля в разных группах хронически облученных людей неоднозначны. В частности, у жителей иранского г. Рамсар, проживающих в условиях повышенного естественного радиационного фона, наблюдались более низкие уровни антиоксидантов, ИЛ-2 и ИФН γ в сыворотке крови на фоне более высокого содержания сывороточных ИЛ-4 и ИЛ-10 [9].

Таким образом, литературные данные относительно цитокинового статуса у облученных людей представлены в ограниченном количестве и в значительной степени противоречивы, что обуславливает актуальность данного исследования.

Целью настоящего исследования была оценка концентраций отдельных цитокинов в сыворотке жителей прибрежных сел р. Теча, подвергшихся хроническому облучению, через 65–68 лет после начала воздействия и корреляций выявленных изменений с дозой облучения ККМ и отдельными факторами нерадиационной природы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Особенностями хронического облучения людей, проживающих в пойме р. Теча, являются: длительное воздействие низкоинтенсивного ионизирующего излучения в диапазоне малых и средних доз, облучение ККМ за счет остеотропного ^{90}Sr , а также сочетание патологических и адаптационных процессов в иммунной и гемопоэтической системах [10]. Индивидуализированные дозы облучения обследованных людей были рассчитаны с использованием последней версии дозиметрической системы TRDS-2016 [11].

Основная группа (облученные люди) была сформирована из 406 человек, постоянно проживавших в период с 01.01.1950 по 31.12.1960 г. в одном из 41 прибрежного села р. Теча, рожденных до 1 января 1950 г., и регулярно наблюдаемых специалистами ФГБУН “Уральский научно-практический центр радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства” (ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России). Для этих лиц были рассчитаны индивидуальные кумулятивные дозы облучения ККМ. Средняя кумулятивная доза облучения, рассчитанная на ККМ, составила в данной группе 950.4 мГр, медиана возраста пациентов – 70.0 лет.

Медианы возраста и средние кумулятивные дозы облучения ККМ людей из исследуемых групп представлены в табл. 1.

Группа сравнения (149 необлученных людей) была сходна с основной группой по возрастному, половому, этническому составу и состояла из людей, проживавших в аналогичных социально-экономических условиях на территориях, не подвергавшихся аварийному радиационному загрязнению. Эти люди, так же как и представители основной группы, проходили регулярное обследование в клиническом отделении ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России. Средняя кумулятивная доза облучения ККМ людей, вошедших в группу сравнения, не превышала контрольного уровня для населения за период жизни [12] и составила 23.5 мГр, медиана возраста пациентов этой группы составила 68.5 лет.

Половой и этнический состав исследуемых групп представлен в табл. 2.

В обеих группах преобладали женщины (66.8% – в основной группе и 74.5% – в группе сравнения), тюркиты (58.4% – в группе облученных людей,

Таблица 1. Медиана возраста и средняя кумулятивная доза облучения ККМ в исследуемых группах
Table 1. Median age and average cumulative dose of RBM radiation in the study groups

Характеристика группы	Облученные лица, $n = 406$	Необлученные лица, $n = 149$
Возраст, лет: Me (Q ₁ ; Q ₃)	70.0 (66.0; 74.0)	68.5 (63.0; 74.0)
Кумулятивная доза облучения ККМ, мГр: M[LL; LU]	950.4 [886.5; 1014.4]	23.5 [19.5; 27.5]

Примечания. 1) Me (Q₁; Q₃) – медиана (25; 75 процентиля);
 2) M [LL; LU] – среднее арифметическое значение и 95%-ный доверительный интервал: LL – нижняя граница, LU – верхняя граница.

50.7% – в группе необлученных лиц), статистически значимые различия между двумя группами по данным показателям не выявлены.

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, предварительно подписывали добровольное информированное согласие.

Из исследования были исключены лица с выявленными при предварительном медицинском осмотре острыми или хроническими воспалительными заболеваниями в период обострения, почечной или печеночной недостаточностью, пациенты в остром или промежуточном периоде черепно-мозговой травмы. Также исключались из исследования пациенты при наличии острого нарушения мозгового кровообращения в течение последних 3 мес., приеме антибиотиков, глюкокортикоидов, цитостатиков, проведении радиологических медицинских процедур в течение 6 мес., предшествующих дате взятия крови. В исследовании не принимали участие пациенты с гемобластомами, онкологическими и аутоиммунными заболеваниями в анамнезе или выявленными *de novo*.

Биологическим материалом для исследования служила сыворотка периферической крови человека. Взятие крови проводилось до начала диагностических и лечебных процедур с 7 до 9 час. утра натощак после пункции локтевой вены пациента в вакуумную пробирку с активатором свертывания (SiO₂) в количестве 9 мл.

Кровь инкубировали при температуре 20–25°C в течение 45–60 мин, центрифугировали при 1300 об./мин в течение 10 мин при той же температуре. Сыворотку отделяли, перемешивали, готовили аликвоты объемом 150 мкл и помещали на хранение при температуре не выше –20°C в течение не более 3 мес. [13].

Уровни ИЛ-1 β , ИЛ-1(RA), ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО α , ИФН α и ИФН γ в сыворотке оценивали при помощи наборов реактивов для твердофазного иммуноферментного анализа фирмы “Вектор-Бест” (Россия). Для определения концентраций ИЛ-1 α , КСФ-ГМ и КСФ-Г

использовали аналогичные наборы фирмы “Thermo Fisher Scientific (eBioScience)” (США). Исследования проводили на автоматическом анализаторе “Lazurite” фирмы “DYNEX Technologies” (США).

Характер распределения частот в каждой выборке данных оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова. При описании данных, подчиняющихся законам нормального распределения, использовали среднее арифметическое значение и указывали нижнюю и верхнюю границы 95%-ного доверительного интервала [14].

Значения медианы, 25 и 75 перцентилей приводили в тех случаях, когда распределение частот, по меньшей мере в одной из двух сравниваемых выборок, отличалось от нормального. Массивы данных сравнивали при помощи *U*-критерия Уилкоксона–Манна–Уитни [14].

Для качественных признаков находили абсолютные и относительные частоты; 95%-ный доверительный интервал для последних вычисляли методом Клоппера–Пирсона, выборки сравнивали методом χ^2 [14].

Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0.05$ [14].

Таблица 2. Половой и этнический состав исследуемых групп

Table 2. Sex and ethnic composition of the studied groups

В составе группы	Облученные лица, $n = 406$ (100%)		Необлученные лица, $n = 149$ (100%)	
	n	% [LL; LU]	n	% [LL; LU]
Мужчины	135	33.3 [28.7; 38.1]	38	25.5 [18.7; 33.3]
Женщины	271	66.8 [61.9; 71.3]	111	74.5 [66.7; 81.3]
Славяне	169	41.6 [36.8; 46.6]	73	49.3 [40.7; 57.3]
Тюркиты	237	58.4 [53.4; 63.2]	76	50.7 [42.7; 59.3]

Примечание. [LL; LU] – 95%-ный доверительный интервал: LL – нижняя граница; LU – верхняя граница.

Таблица 3. Концентрации цитокинов в сыворотке облученных людей относительно необлученных лиц
Table 3. Concentrations of cytokines in the serum of irradiated people relative to non-irradiated people

Наименование цитокина	Концентрация, пг/мл: Ме (Q ₁ ; Q ₃)	
	облученные лица, <i>n</i> = 406	необлученные лица, <i>n</i> = 149
ИЛ-1β	4.92 (1.98; 20.39)	5.88 (2.36; 21.49)
ИЛ-1α	0.98 (0.28; 1.41)	0.98 (0.66; 1.16)
ИЛ-1(RA)	126.65 (66.85; 276.93)	130.05 (76.57; 437.35)
ИЛ-2	4.10 (1.50; 9.60)	5.24 (2.40; 7.61)
ИЛ-4	1.14 (0.62; 6.61) <i>p</i> = 0.010	3.48 (0.69; 9.72)
ИЛ-6	2.16 (0.96; 6.49)	2.97 (0.96; 10.54)
ИЛ-8	3.12 (1.36; 8.62) <i>p</i> = 0.010	2.28 (1.24; 4.43)
ИЛ-10	6.18 (4.19; 10.97) <i>p</i> = 0.010	7.52 (5.42; 13.03)
КСФ-ГМ	1.46 (0.41; 4.11)	0.95(0.39; 2.88)
КСФ-Г	4.02 (2.14; 7.90)	3.15 (1.69; 9.00)
ФНОα	4.40 (2.01; 6.79) <i>p</i> = 0.010	3.61 (1.48; 5.18)
ИФНα	3.99 (1.83; 8.00)	4.03 (1.86; 8.63)
ИФНγ	10.67 (4.96; 18.15) <i>p</i> = 0.040	8.34 (4.25; 14.40)

Примечания. 1) *p* – доверительная вероятность различий в основной группе относительно соответствующей группы сравнения; 2) Ме (Q₁; Q₃) – медиана (25; 75 процентиля).

Наличие зависимости между двумя массивами данных оценивали путем расчета коэффициентов ранговой корреляции по Спирмену [15, 16]. При оценке достоверности результатов был принят 5% уровень значимости [14].

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи табличного редактора Excel фирмы “Microsoft” (США) и свободно доступной пробной версии программы Statistica фирмы “StatSoft” (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты сравнительного анализа концентраций цитокинов ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-1(RA), ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, КСФ-ГМ, КСФ-Г, ФНОα, ИФНα, ИФНγ в сыворотке людей из основной группы относительно лиц из группы сравнения представлены в табл. 3.

В сыворотке крови у хронически облученных лиц наблюдалось более высокое содержание трех провоспалительных цитокинов: ИЛ-8 (3.12 пг/мл, *p* = 0.010), ФНОα (4.40 пг/мл, *p* = 0.010), ИФНγ

(10.67 пг/мл, *p* = 0.040) относительно необлученных людей (2.28 пг/мл, 3.61 пг/мл и 8.34 пг/мл соответственно).

В основной группе было выявлено более низкое содержание основных противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Так, среднее значение концентрации сывороточного ИЛ-4 в основной группе составило 1.14 пг/мл против 3.48 пг/мл в группе сравнения (*p* = 0.010), а уровень ИЛ-10 в сыворотке крови был 6.18 пг/мл относительно 7.52 пг/мл в группе сравнения (*p* = 0.010).

Значения содержания сывороточных ИЛ-1β, ИЛ-1α, ИЛ-1(RA), ИЛ-2, ИЛ-6, КСФ-ГМ, КСФ-Г, ИФНα не отличались от таковых в группе сравнения.

На основании данных, представленных выше, был проведен сравнительный анализ индивидуальной вариабельности измененных показателей у облученных людей относительно необлученных лиц. Результаты анализа представлены в табл. 4.

Более низкая концентрация сывороточного ИЛ-4 у представителей основной группы была

Таблица 4. Относительная частота случаев, выходящих за границы референтного диапазона
Table 4. Relative frequency of cases outside the reference range

Наименование цитокина	Q ₁ , пг/мл	Относительная частота случаев “менее Q ₁ ” в выборке, % [LL; LU]		Q ₃ , пг/мл	Относительная частота случаев “более Q ₃ ” в выборке, % [LL; LU]	
		облученные лица	необлученные лица		облученные лица	необлученные лица
ИЛ-4	0.69	29.9 [25.4; 34.7]	24.7 [17.9; 32.5]	9.72	15.6 [12.2; 19.5] <i>p</i> = 0.020	24.7 [17.9; 32.5]
ИЛ-8	1.24	22.7 [18.6; 27.1]	24.8 [18.0; 32.7]	4.43	39.8 [34.9; 44.8] <i>p</i> = 0.001	24.8 [18.8; 32.7]
ИЛ-10	5.42	39.3 [34.4; 44.3] <i>p</i> = 0.003	25.2 [18.3; 33.1]	13.03	22.7 [18.7; 27.2]	24.5 [17.7; 32.4]
ФНО α	1.48	17.7 [14.0; 21.8]	24.8 [18.0; 32.7]	5.18	40.2 [35.3; 45.2] <i>p</i> = 0.001	24.8 [18.0; 32.7]
ИФН γ	4.25	21.3 [17.3; 25.7]	26.8 [19.7; 34.8]	14.40	35.4 [30.6; 40.5] <i>p</i> = 0.020	24.7 [17.8; 32.6]

Примечания. 1) Референтный диапазон рассчитан для каждого показателя как [Q₁, Q₃] в группе сравнения;
 2) Q₁ и Q₃ – 25 и 75 процентиля сывороточной концентрации цитокина в соответствующей группе сравнения;
 3) [LL; LU] – 95% доверительный интервал: LL – нижняя граница; LU – верхняя граница.

обусловлена статистически значимо меньшей долей облученных лиц с высокими значениями этого показателя (15.6%) относительно группы сравнения (24.7%, *p* = 0.020).

Напротив, концентрация другого противовоспалительного цитокина – ИЛ-10 в основной группе была ниже вследствие статистически значимого увеличения доли хронически облученных лиц с низкими значениями данного показателя (39.3%) относительно необлученных лиц (25.2%, *p* = 0.003).

Более высокие уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ФНО α и ИФН γ в сыворотке крови у хронически облученных лиц были обусловлены статистически значимо большей, относительно группы сравнения, долей обследованных лиц с повышенными значениями данных показателей. Уровень ИЛ-8 был повышен у 39.8% обследованных из основной группы относительно 24.8% в группе необлученных лиц (*p* = 0.001). Повышенное содержание ФНО α отмечалось у 40.2% хронически облученных людей по сравнению с 24.8% в группе сравнения (*p* = 0.001). Относительное количество облученных лиц с повышенным содержанием ИФН γ составило 35.4% при 24.7% подобных случаев в группе сравнения (*p* = 0.020).

Через 65–68 лет после начала хронического радиационного воздействия из пяти цитокинов, сывороточные концентрации которых статисти-

Таблица 5. Корреляции между концентрациями цитокинов и факторами нерадиационной природы в исследуемых группах

Table 5. Correlations between the concentrations of cytokines and factors of a non-radiation nature in the study groups

Пары показателей	Облученные лица		Необлученные лица	
	SR	<i>p</i>	SR	<i>p</i>
Концентрация ИЛ-4, пг/мл – возраст, лет	-0.19	<0.001	-0.30	<0.001
Концентрация ИЛ-8, пг/мл – пол	не выявлено		-0.18	0.030
Концентрация ИЛ-10, пг/мл – возраст, лет	-0.12	0.020	не выявлено	
Концентрация ИФН γ , пг/мл – возраст, лет	-0.16	0.002	0.18	0.040

Примечания. 1) SR – коэффициент ранговой корреляции Спирмена;
 2) *p* – доверительная вероятность при 5%-ном уровне статистической значимости.

чески значимо различались в исследуемых группах людей, только концентрация ФНО α слабо положительно коррелировала с индивидуальной кумулятивной дозой облучения ККМ ($SR = 0.14$, $p = 0.003$).

При исследовании влияния факторов нерадиационной природы на уровни сывороточных цитокинов у облученных жителей прибрежных сел р. Теча в отдаленные сроки после начала радиационного воздействия были выявлены слабые статистически значимые корреляции уровней ИЛ-4, ИЛ-10 и ИФН γ в сыворотке крови обследованных лиц с возрастом на момент обследования (табл. 5).

Отрицательная корреляция концентрации сывороточного ИЛ-4 с возрастом в основной группе была более слабая ($SR = -0.19$, $p < 0.001$) относительно таковой в группе сравнения ($SR = -0.30$, $p < 0.001$).

В группе сравнения концентрация ИЛ-8 в сыворотке слабо отрицательно коррелировала с полом ($SR = -0.18$, $p = 0.030$), в основной группе аналогичная связь не наблюдалась (табл. 5). Уровень сывороточного ИЛ-10 слабо отрицательно зависел от возраста только у пациентов из основной группы ($SR = -0.12$, $p = 0.020$), у пациентов из группы сравнения данная корреляция отсутствовала.

Прослеживалась слабая отрицательная корреляционная связь между концентрацией ИФН γ и возрастом обследованных лиц в основной группе ($SR = -0.16$, $p = 0.002$), в группе сравнения эта связь была сопоставима по силе, но противоположна по направлению ($SR = 0.18$, $p = 0.040$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Процессы, протекающие в иммунной системе после воздействия ионизирующего излучения, обусловлены гибелью иммунокомпетентных клеток и их предшественников, а также многочисленными и разнообразными функциональными взаимодействиями, которые реализуются на клеточном, тканевом и организменном уровнях [1]. В основе таких реакций лежат прямые или опосредованные радикалами повреждения различных клеточных структур, которые приводят к активации или угнетению внутриклеточных сигнальных путей [17, 18]. Инициация цитокиновых каскадов, синтез антиоксидантов, задержка клеточного цикла в сверхочных точках, репарация повреждений ДНК и другие ответы направлены на сохранение или восстановление способностей клетки к пролиферации и дифференцировке [19].

Накоплено большое количество данных, свидетельствующих о важной роли радиационно-индуцированных нарушений иммунорегуляторных

процессов в реализации долгосрочных эффектов облучения [20]. Иммуномодулирующие эффекты радиационного воздействия с низкой мощностью дозы, а также реакции на облучение в малых дозах регистрируются спустя десятилетия после начала влияния радиационного фактора. Механизмы иммуномодуляции до конца не изучены и принципиально отличаются от таковых при остром облучении в диапазонах средних и высоких доз [1]. Выявленные у обследованных лиц провоспалительные изменения цитокиновой сети, одной из важнейших функций которой является интеграция протекающих в иммунной, нервной и эндокринной системах организма процессов [21], могут играть существенную роль в реализации различных отдаленных эффектов хронического низкоинтенсивного облучения у человека.

Установлено, что усиление воспалительных реакций, обусловленное действием ионизирующего излучения, может опосредовать преждевременное старение иммунной системы [22]. В частности, прирост содержания ФНО α , ИЛ-10, ИЛ-6, СРБ, IgA и скорости оседания эритроцитов у переживших атомные бомбардировки людей без онкологических или хронических воспалительных заболеваний в анамнезе составил 6–39% на 1 Гр дозы, что в модели соответствовало увеличению возраста на 10 лет на 1 Гр дозы облучения [23].

Взаимосвязи между облучением, старением клеток и провоспалительными реакциями были продемонстрированы в экспериментах на животных [24]. Сообщается, что при облучении в малых дозах повышение эффективности иммунного ответа было связано с активацией натуральных киллеров и повышением уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИФН γ и ФНО α [25].

Радиационно-индуцированная нестабильность генома гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников, а также эффект свидетеля опосредуются, в том числе, секретруемыми поврежденными клетками и клетками микроокружения провоспалительными цитокинами и хемокинами. Эти факторы могут влиять на развитие отдаленных эффектов облучения, включая реакции со стороны иммунной системы [26]. Доказано, что воспалительные процессы и процессы, запускаемые свободными радикалами, опосредованы ФНО α [27] и являются триггерами радиационно-индуцированной нестабильности генома [28]. При этом воспалительные процессы способствуют длительному поддержанию радиационно-индуцированной нестабильности генома в клетках костного мозга [29].

Провоспалительные изменения иммунитета, по данным литературы, регистрируемые у человека в отдаленные сроки после облучения, могут являться одним из звеньев патогенеза неопластиче-

ских процессов и заболеваний сердечно-сосудистой системы, опосредованных воздействием ионизирующих излучений [30]. С этой позиции выявленный в данном исследовании отсроченный во времени провоспалительный сдвиг цитокинового профиля у людей из когорты р. Теча может свидетельствовать об их повышенной радиочувствительности. С другой стороны, можно предположить и повышенную радиорезистентность обследованных людей с более высоким содержанием ИЛ-8, ФНО α и ИФН γ в сыворотке крови, поскольку эти цитокины участвуют в регуляции противоопухолевых иммунных реакций, выступая в качестве активаторов нейтрофилов (ИЛ-8), Т-лимфоцитов (ИФН γ), моноцитов/макрофагов (ФНО α) и принимая непосредственное участие в элиминации опухолевых, поврежденных и мутантных клеток из организма (ФНО α). Более глубокое изучение данной проблемы является предметом дальнейших исследований авторов.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что через 65–68 лет после начала хронического радиационного воздействия у жителей прибрежных сел р. Теча регистрируется провоспалительный сдвиг цитокинового профиля сыворотки крови: снижены уровни ИЛ-4, ИЛ-10 при повышенном содержании ИЛ-8, ФНО α и ИФН γ . Концентрация ФНО α в сыворотке крови у хронически облученных людей из когорты р. Теча в отдаленные сроки слабо положительно коррелировала с индивидуальной кумулятивной дозой облучения ККМ.

Провоспалительный дисбаланс сывороточных цитокинов у хронически облученных людей через 65–68 лет после начала радиационного воздействия компенсирован и может быть обусловлен комплексным влиянием факторов радиационной и нерадиационной природы.

БЛАГОДАРНОСТИ

За помощь при формировании исследуемых групп и техническое содействие при проведении исследования авторы благодарят сотрудников ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России: заведующего отделом Базы данных “Человек” Н.В. Старцева и старшего лаборанта лаборатории молекулярно-клеточной радиобиологии Н.П. Литвиненко.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Stewart F.A., Akleyev A.V., Hauer-Jensen M. et al.* Early and late effects of radiation in normal tissues and organs – threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context // ICRP Publication 118. Ann. ICRP 2012, 41(1/2). Amsterdam: Elsevier, 2012. 322 p.
2. *Сенникова Ю.А., Гришина Л.В., Гельфгат Е.Л. и др.* Отдаленные последствия влияния малых доз радиации на иммунную систему человека // Бюлл. СО РАМН. 2005. № 2 (116). С. 59–64. [*Sennikova J.A., Grishina L.V., Gelfgat E.L. et al.* The distant consequence of low radiation doses influence on human immune system // Buletten VSNC SO RAMN. 2005. № 2 (116). P. 59–64. (In Russian)]
3. *Schaue D., Kachikwu E.L., McBride W.H.* Cytokines in radiobiological responses: a review // *Radiat. Res.* 2012. V. 178. P. 505–523. <https://doi.org/10.1667/RR3031.1>
4. Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи / Под ред. А.В. Аклеева. Челябинск: Книга, 2016. 400 с. [Consequences of radioactive contamination of the river Techa / Ed. prof. A.V. Akleyev. Chelyabinsk: The Book, 2016. 400 p. (In Russian)]
5. *Аклеев А.А., Долгушин И.И.* Особенности иммунного статуса у людей, перенесших хронический лучевой синдром, в отдаленные сроки // *Радиация и риск.* 2018. Т. 27. № 2. С. 76–85. [*Akleyev A.A., Dolgushin I.I.* Immune status of persons with CRS at later time points // *Radiation and Risk.* 2018. V. 27. № 2. P. 76–85. (In Russian)] <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2018-27-2-76-85>
6. *Аклеев А.А., Блинова Е.А., Котикова А.И.* Особенности цитокинового профиля и связи полиморфизмов генов иммунной системы с уровнями сывороточных цитокинов у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию // *Рос. иммунол. журн.* 2018. Т. 12. № 3. С. 199–204. [*Akleyev A.A., Blinova E.A., Kotikova A.I.* Features of the cytokine profile and relationships of polymorphisms of the immune system with levels of serum cytokines in individuals exposed to chronic radiation exposure // *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal.* 2018. V. 12. № 3. P. 199–204. (In Russian)] <https://doi.org/10.31857/S102872210002381-4>
7. *Hayashi T., Morishita Y., Kubo Y. et al.* Long-term effects of radiation dose on inflammatory markers in atomic bomb survivors // *Am. J. Med.* 2005. V. 118. № 1. P. 83–86. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.06.045>
8. *Senyuk O.F., Kavsan V.M., Muller W.E. et al.* Long-term effects of low-dose irradiation on human health // *Cell. Molec. Biol.* 2002. № 48. № 4. P. 393–409.
9. *Attar M., Molaie K.Y., Khansari N.* Effect of high dose natural ionizing radiation on the immune system of the exposed residents of Ramsar Town, Iran // *Iran. J. Allergy, Asthma and Immunol.* 2007. V. 6. № 2. P. 73–78.
10. *Akleyev A.V.* Chronic radiation syndrome. Berlin-Heidelberg: Springer, 2014. 410 p.
11. *Дегтева М.О., Ханье Б.А., Толстых Е.И. и др.* Распределение индивидуальных доз в когорте людей, облученных в результате радиоактивного загрязнения реки Течи // *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 2019. Т. 64. № 3. С. 46–53. [*Degteva M., Napier B., Tolstykh E. et al.* Individual Dose Distribution in Cohort of People Exposed as a Result of Radioactive Contamination of the Techa River // *Medical radiology and radiation safety.* 2019. V. 64. № 3. P. 46–

53. (In Russian)]
https://doi.org/10.12737/article_5cf2364cb49523.98590475
12. Государственные санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. СанПиН 2.6.1.2523-09. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 100 с. [Gosudarstvennye sanitarno-epidemiologicheskie pravila i normativy. SanPiN 2.6.1.2523-09. Normy radiatsionnoi bezopasnosti (NRB-99/2009). M.: Federal'nyi tsentr gigieny i epidemiologii Rospotrebnadzora, 2009. 100 p. (In Russian)]
 13. Кишкун А.А., Гильманов А.Ж., Долгих Т.И. и др. Организация преаналитического этапа при централизации лабораторных исследований: методические рекомендации // Поликлиника. 2013. № 2. С. 6–27. [Kishkun A.A., Gil'manov A.Zh., Dolgih T.I. et al. Organizatsiya preanaliticheskogo jetapa pri centralizacii laboratornyh issledovanij: metodicheskie rekomendacii // Poliklinika. 2013. № 2. P. 6–27. (In Russian)]
 14. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с. [Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika. M.: Praktika; 1998. 459 p. (In Russian)]
 15. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Экологические (корреляционные) исследования в здравоохранении // Наука и Здравоохранение. 2015. № 5. С. 5–18. [Grjibovskij A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Ecological (correlation) studies in health sciences // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2015. № 5. P. 5–18. (In Russian)]
 16. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Корреляционный анализ данных с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS // Наука и Здравоохранение. 2017. № 1. С. 7–36. [Grjibovskij A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Correlation analysis of data using Statistica and SPSS software // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2017. № 1. P. 7–36. (In Russian)]
 17. Azimian H., Bahreyni-Toossi M.T., Rezaei A.R. Up-regulation of Bcl-2 expression in cultured human lymphocytes after exposure to low doses of gamma radiation // J. Med. Phys. 2015. V. 40. № 1. P. 38–44. <https://doi.org/10.4103/0971-6203.152249>
 18. Devic C., Ferlazzo M.L., Foray N. Influence of individual radiosensitivity on the adaptive response phenomenon: toward a mechanistic explanation based on the nucleo-shuttling of ATM protein // Dose Response. 2018. V. 16. № 3. P. 1559325818789836. <https://doi.org/10.1177/1559325818789836>. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30093841/>. Accessed October 25, 2020.
 19. Основы радиобиологии и радиационной медицины / Под ред. А.Н. Гребенюк, О.Ю. Стрелова, В.И. Легеза и др. СПб.: Фолиант, 2012. 226 с. [Osnovy radiobiologii i radiatsionnoi meditsiny / Ed. A.N. Grebenyuk, O.Yu. Strelova, V.I. Legeza et al. Sankt-Peterburg: Foliyant, 2012. 226 p. (In Russian)]
 20. Bogdándi E.N., Balogh A., Felgyinszki N. et al. Effects of low-dose radiation on the immune system of mice after total-body irradiation // Radiat. Res. 2010. V. 174. № 4. P. 480–489. <https://doi.org/10.1667/RR2160.1>
 21. Самотруева М.А., Ясенявская А.Л., Цибилова А.А. и др. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах // Иммунология. 2017. Т. 38. № 1. С. 49–59. [Samotrueva M.A., Yasenyavskaya A.L., Tsibizova A.A. et al. Neuroimmunoendocrinology: modern concepts of molecular mechanisms // Immunologiya. 2017. V. 38. № 1. P. 49–59. (In Russian)] <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-1-49-59>
 22. Kusunoki Y., Yamaoka M., Kubo Y. et al. T-cell immunosenescence and inflammatory response in atomic bomb survivors // Radiat. Res. 2010. V. 174. № 6. P. 870–876. <https://doi.org/10.1667/RR1847.1>
 23. Nakachi K., Hayashi T., Imai K. et al. Perspectives on cancer immune-epidemiology // Cancer Sci. 2004. V. 95. № 12. P. 921–929. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2004.tb03178.x>
 24. Park H.R., Jo S.K. Lasting effects of an impairment of Th1-like immune response in gamma-irradiated mice: A resemblance between irradiated mice and aged mice // Cell. Immunol. 2011. V. 267. № 1. P. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2010.10.004>
 25. Feng L., Qin L., Guo D. et al. Immunological mechanisms of low-dose priming radiation resistance in walker-256 tumor model mice // Experim. Therap. Med. 2017. V. 14. № 4. P. 3868–3873. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4975>
 26. Greenberger J.S., Epperly M.W., Zeevi A. et al. Stromal cell involvement in leukemogenesis and carcinogenesis // In Vivo. 1996. V. 10. № 1. P. 1–17.
 27. Coates P.J., Rundle J.K., Lorimore S.A. et al. Indirect macrophage responses to ionizing radiation: implications for genotype-dependent bystander signaling // Cancer Res. 2008. V. 68. № 2. P. 450–456. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-3050>
 28. Lorimore S.A., Chrystal J.A., Robinson J.I. et al. Chromosomal instability in unirradiated hematopoietic cells induced by macrophages exposed in vivo to ionizing radiation // Cancer Res. 2008. V. 68. № 19. P. 8122–8126. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-0698>
 29. Lorimore S.A., Mukherjee D., Robinson J.I. et al. Long-lived inflammatory signaling in irradiated bone marrow is genome dependent // Cancer Res. 2011. V. 71. № 20. P. 6485–6491. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-1926>
 30. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation // Cell. 2011. V. 144. № 5. P. 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

The Cytokine Profile of Chronically Irradiated People in Long Terms after the Beginning of Irradiation

E. A. Kodintseva^{a,b,#}, A. A. Akleyev^{a,c}, and E. A. Blinova^{a,b}

^a *Urals Research Center for Radiation Medicine, FMBA of Russia, Chelyabinsk, Russia*

^b *Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia*

^c *Southern-Urals State Medical University of the RF Ministry of Public Health, Chelyabinsk, Russia*

[#] *E-mail: ovcharova.cat@mail.ru*

The cytokine network is an important integrative and regulatory mechanism of the immune, endocrine and nervous systems, disorders in which can play a role in the realization of long-term biological effects of ionizing radiation at the subcellular, cellular and whole organism's levels. Changes in the immune system of chronically irradiated people, including features of the cytokine profile, were noted decades after the onset of exposure and were more pronounced in prenatally exposed individuals. The aim of this study was to assess the concentrations of some cytokines in the blood serum of residents of the coastal villages of the Techa River, exposed to chronic irradiation, 65–68 years after the onset of radiation exposure and correlations of the revealed changes with the radiation dose of the red bone marrow (RBM) and certain non-radiation factors. 406 people from the Techa River's cohort (main group) were examined. The average cumulative dose of exposure calculated of the RBM in this group was 950.4 mGy, the median age of the patients was 70.0 years. The average cumulative dose of RBM irradiation of 149 non-irradiated people included in the comparison group was 23.5 mGy, the median age of patients in this group was 68.5 years. The groups did not have statistically significant differences in age, gender, ethnic composition and socio-economic living conditions of people. Concentrations of IL-1 β , IL-1(RA), IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , IFN α , IFN γ in the blood serum were assessed by enzyme-linked immunosorbent assay. *Results.* In chronically irradiated individuals were revealed a statistically significant increase of the content of three pro-inflammatory cytokines: IL-8 (3.12 pg/ml, $p = 0.010$), TNF α (4.40 pg/ml, $p = 0.010$), IFN- γ (10,67 pg/ml, $p = 0.040$) relative to non-irradiated people (2.28 pg/ml, 3.61 pg/ml and 8.34 pg/ml, respectively) and a decrease of the concentration of the main anti-inflammatory cytokines. So, the content of IL-4 in the main group was 1.14 pg/ml versus 3.48 pg/ml in the comparison group ($p = 0.010$), and the level of IL-10 was 6.18 pg/ml relative 7.52 pg/ml to non-irradiated people ($p = 0.010$). Serum concentrations of IL-1 β , IL-1 α , IL-1(RA), IL-2, IL-6, CSF-GM, CSF-G, IFN α did not differ in both groups. The content of TNF α in the blood serum was weakly positively correlated with the individual cumulative dose of RBM irradiation (SR = 0.14, $p = 0.003$). The concentrations of IL-4, IL-10, and IFN γ showed a weak negative correlation with the age of the examined people of the main group (SR = -0.19, $p < 0.001$; SR = -0.12, $p = 0.020$ and SR = -0.16, $p = 0.002$ respectively). In the comparison group, IL-4 correlated with age weakly negatively (SR = -0.30, $p < 0.001$), and IFN γ – weakly positively (SR = 0.18, $p = 0.040$). The level of IL-8 in the comparison group correlated weakly negatively with sex (SR = -0.18, $p = 0.030$), in the main group such a relationship was not found. In chronic exposed people, at 65–68 years after the start of irradiation, pro-inflammatory changes in the serum cytokine profile with signs of imbalance were revealed. These changes did not depend (for most parameters) or little depended of the dose of RBM irradiation (TNF α concentration) and age (IL-4, IL-10 and IFN γ concentrations) of patients.

Keywords: chronic exposure, river Techa, long-term periods, cytokines, non-radiation factors