

УДК [57+61]::612.017.1:571.27:539.1.047

## ВЛИЯНИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© 2022 г. В. Л. Рыбкина<sup>1,\*</sup>, Т. В. Азизова<sup>1</sup>, Г. В. Адамова<sup>1</sup>, Д. С. Ослина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Южно-Уральский институт биофизики ФМБА России, Озёрск, Россия

\*E-mail: clinic@subi.su

Поступила в редакцию 08.04.2022 г.

После доработки 10.08.2022 г.

Принята к публикации 07.09.2022 г.

В обзоре о влиянии ионизирующего излучения на цитокиновый статус представлены данные об экспрессии цитокинов клетками человека и животных при облучении. Цитокины — биологически активные, гормоноподобные белки, регулирующие широкий спектр процессов, протекающих в организме. Основными функциями цитокинов являются регуляция иммунного ответа и воспалительных процессов, участие в эмбриогенезе. Цитокины могут влиять на радиочувствительность клеток, частоту и тип радиационно-индуцированных тканевых реакций, повреждение генома. Изменения в экспрессии цитокинов могут сохраняться длительное время после облучения ИИ и имеют в основном провоспалительный характер. Исследование цитокинов помогает понять механизмы развития ближайших и отдаленных последствий облучения, с целью минимизации последствий облучения и профилактики развития радиационно-индуцированных эффектов.

**Ключевые слова:** цитокины, ионизирующее излучение, экспрессия цитокинов, цитокиновый профиль, иммунный статус

**DOI:** 10.31857/S086980312206011X

Цитокины представляют собой растворимые полипептиды и играют решающую роль в передаче клеточных сигналов. Синтез цитокинов может быть конститутивно активирован или индуцирован. Цитокины могут действовать через межклеточную коммуникацию, воздействуя на близлежащие клетки или влияя на отдаленные клетки. Цитокины соответствуют специфическим путям, активируемым рецепторами на поверхности клетки, которые, в свою очередь, вызывают внутриклеточные сигнальные каскады, определяющие целевые клеточные функции [1]. Показано, что цитокины оказывают влияние на радиочувствительность клеток, частоту и тип радиационно-индуцированных тканевых реакций, повреждение генома [2].

Провоспалительные цитокины являются основными компонентами непосредственных ранних генных программ и могут быстро активироваться после облучения ткани. Провоспалительная фаза сохраняется до тех пор, пока противовоспалительные цитокины не восстановят гомеостаз. Баланс между провоспалительными и противовоспалительными силами может изменяться в течение длительного времени после воздействия ионизирующим излучением (ИИ), создавая волны, поскольку организм пытается справиться с

сохраняющимся замкнутым патологическим кругом [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, воспалению и индукции гибели клеток [1]. Установлено, что такие цитокины, как интерлейкин-1 (IL-1), фактор некроза опухоли (TNF), фактор стволовых клеток (SCF) и интерлейкин-12 (IL-12) защищают мышей от радиационно-индуцированной летальности при введении до облучения. Напротив, трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), интерлейкин-6 (IL-6) и интерферон (IFN), вводимые перед облучением, повышают чувствительность мышей к ИИ и повышают риск летального исхода [2].

Вызванный ИИ окислительный стресс приводит к более высокой экспрессии некоторых маркеров воспаления, таких как цитокины, которые при взаимодействии с рецепторами на поверхности клетки активируют определенные механизмы и стимулируют иммунный ответ. Т-хелперные 1 (Th1) лимфоциты, продуцирующие провоспалительные цитокины, активируются сразу после об-

лучения, тогда как Т-хелперные 2 (Th2) лимфоциты-продуценты противовоспалительных цитокинов восстанавливают гомеостаз. Баланс между провоспалительными и противовоспалительными тенденциями может изменяться в течение длительного времени после воздействия ИИ и сохраняться до тех пор, пока не будет устранен фактор стресса [1].

Опубликованные результаты о влиянии ИИ на баланс Th1/Th2 и его влиянии на здоровье человека противоречивы. Одни авторы предполагают выраженный воспалительный эффект при облучении в высоких дозах и противовоспалительный эффект при облучении в малых дозах [3]. В результате обследования лиц, выживших после атомной бомбардировки, ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, работников атомной промышленности установлено, что долгосрочный дисбаланс в ответах Th1/Th2 смещался в сторону воспалительного профиля [4–11].

Оценка изменения иммунологических параметров и состояния субклинического воспаления при воздействии облучения в низких дозах ИИ требует тщательного изучения иммунного статуса лиц, подвергшихся облучению в результате профессиональной деятельности. Данные о профилях популяций лимфоцитов у работников атомных электростанций (АЭС) подняли вопрос о распространенности иммунного ответа Th1 при облучении в низких дозах и преобладании Th2 при увеличении суммарных доз выше 100–200 мЗв [12, 13].

Влияние ИИ на экспрессию цитокинов изучалось в различных диапазонах доз в супернатантах культивируемых клеток человека и животных, в экспериментах на животных, а также при исследовании сыворотки или плазмы крови лиц, подвергшихся облучению.

### ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ОБЛУЧЕНИЯ НА ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ КУЛЬТИВИРУЕМЫХ КЛЕТОК

#### *Влияние ионизирующего излучения на экспрессию цитокинов клетками человека in vitro*

Большое количество работ посвящено изучению влияния ИИ на экспрессию цитокинов клетками человека *in vitro*. Клетки артериального эндотелия человека подвергали воздействию  $\gamma$ -излучения в дозе 2 Гр ежедневно в течение 5 дней. Экспрессия белков определялась через 24 ч после каждого облучения. Изменений в экспрессии PDGF A и B и IL-8 не выявлено [14]. После воздействия  $\gamma$ -излучения на эндотелиальные клетки пупочной вены человека в диапазоне доз от 1 до 20 Гр с мощностью дозы 1 Гр/мин в их супернатантах и лизатах обнаружено зависимое от дозы повышение экспрессии IL-6 и IL-8 до 6-го дня

после облучения. При этом IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  не определились в этих субстратах ни до, ни после облучения [15]. Воздействие  $\gamma$ -излучения на дендритные клетки человека в дозах облучения 2, 8 и 30 Гр приводило к снижению синтеза IL-12, но синтез IL-10 при этом не изменялся [16]. Эндотелиальные клетки подвергались воздействию рентгеновского излучения в дозах от 0.01 Гр до 2 Гр. Используя мультиплексный анализ, в супернатанте в разные моменты времени измеряли значения IL-8, колониестимулирующего фактора макрофагов гранулоцитов (G-CSF) и фактора роста тромбоцитов (PDGF-BB). Облучение вызвало нелинейный возрастающий от дозы эффект на секрецию провоспалительных цитокинов: IL-8; G-CSF and PDGF-BB [17]. После воздействия рентгеновского излучения в дозе 2 Гр культуры фибробластов кожи человека содержание IL-6, IL-8, MCP-1 и RANTES было повышено в среде для культивирования [18].

В качестве модели *in vitro* для изучения влияния ИИ на экспрессию IL-6 эпителиальные клетки человека линии HeLa были подвергнуты воздействию рентгеновского излучения в различных однократных дозах от 1 до 20 Гр. Через 24 ч после облучения секреция IL-6 возрастала с увеличением дозы [19]. Через 9 ч после воздействия рентгеновского излучения в дозе облучения 5 Гр увеличивался синтез IL-6 эмбриональными фибробластами легких человека FH109 [20]. Сравнение высвобождения цитокинов после воздействия  $\gamma$ -излучения в первичных (нетрансформированных) и в двух иммортализованных линиях кератиноцитов человека показало, что только иммортализованные клетки высвобождали IL-6 после воздействия  $\gamma$ -излучения с мощностью дозы 1 Гр/мин в дозах 2, 6, 10, 20 Гр [21]. Воздействие  $\gamma$ -излучения в однократной дозе 20 Гр приводило к экспрессии IL-1 $\beta$  в изолированных нормальных клетках селезенки мыши и лейкозных клетках [22]. Клетки саркомы человека продуцировали TNF- $\alpha$  после однократного воздействия рентгеновского излучения в дозе облучения 5 Гр [23]. Через 0, 0.5, 2, 6, 12, 24 и 48 ч после воздействия  $\gamma$ -излучения с мощностью дозы 1 Гр/мин в суммарной дозе 2 Гр клетки глиобластомы человека увеличивали независимую от дозы облучения экспрессию IL-8 [24]. При исследовании клеток опухоли Юинга через 4, 24 и 72 ч после воздействия фотонного излучения в дозах 5 и 10 Гр установлено зависимое от дозы повышение экспрессии TNF- $\alpha$  и IL-1 [25]. Ксенотрансплантаты рака простаты человека были пересажены бестимусным мышам. Экспрессия TGF- $\alpha$  клетками опухоли повышалась после воздействия  $\gamma$ -излучения на ткань опухоли в дозе 2 Гр с мощностью дозы 1 Гр/мин [26].

В клетках HaCaT, линии клеток кератиноцитов человека, секреция CCL27 и TNF- $\alpha$  была уве-

личена после воздействия рентгеновского излучения с мощностью дозы 2.5 Гр/мин в дозах 2 и 5 Гр [27]. Кератиноциты человека и U937 (моноцитоподобная клеточная линия) были подвергнуты воздействию рентгеновского излучения в дозе 0.1 Гр, что привело к повышению содержания TGF- $\beta$  в супернатантах этих клеток [28].

Иммортализованные клетки Jurkat и лимфоциты периферической крови человека подвергли воздействию рентгеновского излучения в дозах от 0.1 до 5 Гр. В результате произошло усиление синтеза интерлейкина-2 и интерферона- $\gamma$  обоими типами клеток [29].

#### *Влияние облучения на экспрессию цитокинов клетками животных in vitro*

Несколько меньше работ по изучению влияния облучения на секрецию цитокинов было проведено на клетках животных. Обнаружено, что облучение как в низких (0.075 Гр), так и в высоких (2 Гр) дозах вызывает устойчивую стимуляцию секреции IL-12 и IL-18 макрофагами мыши. Было замечено, что воздействие рентгеновского излучения приводило к увеличению секреции перитонеальными макрофагами мышей Kunming цитокинов IL-1, TNF, IL-12 в дозах до 1.5 Гр; затем при более высоких дозах облучения происходило их снижение [30, 31]. Экспрессия TNF $\alpha$  мышными перитонеальными макрофагами значительно возросла через 2 ч после воздействия рентгеновского излучения на все тело в дозах 0.05, 0.075, 0.1, 0.2, 0.5, 1.0 и 2.0 Гр. Синтез TNF- $\alpha$  увеличивался наиболее заметно в группе мышей, облученных в дозе 0.5 Гр [32–34]. Однако в исследовании Tsukimoto показана сниженная секреция TNF- $\alpha$  из макрофагов мыши после воздействия  $\gamma$ -излучения в дозах 0.5 и 0.7 Гр [35]. Секреция под воздействием рентгеновского излучения IL-12 и IL-18 показала зависимость от дозы увеличения в диапазоне 0.05–4 Гр [36].

Три мышинные линии эндотелиальных клеток облучали в дозах от 0.01 Гр до 2 Гр с помощью рентгеновского излучения. Чтобы смоделировать воспалительную ситуацию, клетки активировали TNF- $\alpha$ . Облучение в дозах от 0.01 до 2 Гр вызывало значительное зависимое от дозы увеличение накопления KC, MCP-1 и RANTES в супернатанте культивируемых клеток по сравнению с необлученным контролем [37]. Однократное воздействие рентгеновского излучения в дозах 0.1 и 5 Гр на коронарные артерии и микрососуды мышей ApoE *in vitro* вызывало увеличение уровней сывороточного фактора дифференциации роста-15 (GDF-15) и мотива CXС хемокинового лиганда 10 (CXCL10) [38]. Ряд цитокинов и факторов роста, таких как TNF, IL-1, PDGF, FGF, высвобождаются эндотелиальными клетками разных видов животных (быков, свиней) и людей в ответ на од-

нократное воздействие рентгеновского излучения в дозах 20 и 60 Гр [39].

Монослой мышинных преадипоцитов 3T3-L1 подвергли воздействию  $\gamma$ -излучения в низких дозах (0.1 и 0.3 Гр) и более высоких дозах (0.5, 0.8 и 1.0 Гр). Уровни фактора роста эндотелия сосудов – А (VEGF-A) были значительно увеличены при облучении в дозах 0.1 и 0.3 Гр; также было обнаружено значительное увеличение VEGF-C, ангиопоэтина-2 и фактора роста гепатоцитов при облучении в дозе 0.3 Гр [40]. Воздействие рентгеновского излучения на культуру астроцитов головного мозга крыс в дозе 20 Гр приводило к увеличению содержания фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) в супернатанте [41].

Сводные данные, представленные в табл. 1, несмотря на некоторые их противоречия, обусловленные, вероятно, различиями в реакции на облучения клеток различных видов животных, принадлежность к различным тканям, наличием или отсутствием опухолевой трансформации или иммортализации клеток, времени, прошедшего после облучения, позволяют с некоторой долей определенности сделать вывод, что при облучении экспрессия IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , IL-12, MCP-1 повышалась в диапазоне доз от 1 до 10 Гр. Концентрация в супернатанте IL-6, IL-8, IL-18, TNF- $\alpha$  возрастала после облучения в диапазоне доз от нескольких десятых Гр до 10 Гр [14–27, 30–36]. Экспрессия некоторых цитокинов зависела от дозы облучения: IL-6 [15, 19] и IL-8 [15], IL-12, IL-18, KC, MCP-1, RANTES, IL-8; G-CSF и PDGF-BB [17, 36] и TNF- $\alpha$  [32–35].

#### ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ОБЛУЧЕНИЯ НА ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ НА ЖИВОТНЫХ

Исследования уровня экспрессии цитокинов проводили на животных разных видов – мышей, крыс, обезьян, свиней, коров.

Правое легкое самцов мышей Kunming подвергали воздействию рентгеновского излучения (небольшой объем ткани, <50% легкого) в дозе 22.3 Гр. Показано значительное снижение содержания IL-17, VEGF в сыворотке крови в группе облученных животных [42].

Уровни TNF, IL-1 и IL-6 в циркулирующей крови самок крыс WAG/Rij оценивали как после воздействия рентгеновского излучения на все тело в дозе 5 Гр, так и после воздействия рентгеновского излучения на правую заднюю ногу в дозе 20 Гр. Ни локальное воздействие, ни воздействие на все тело не привели к изменению уровней IL-1 и TNF- $\alpha$ . В то же время и воздействие на все тело, и локальное воздействие приводили к значительному увеличению уровня IL-6 в сыворотке крови.

**Таблица 1.** Экспрессия цитокинов клетками человека и животных при облучении ионизирующим излучением *in vitro***Table 1.** Cytokine expression by human and animal cells after radiation exposure *in vitro*

Цитокины	Дозы облучения, Гр			Авторы, ссылка
	<1	1–10	>10	
IL-1 $\alpha$	↑	=↑↑	=↓↑	[14, 15, 25, 30, 31, 39]
IL-1 $\beta$ ,	↑	=↑↑↑	=↑↓↑	[15, 22, 25, 30, 31, 39]
IL-2	↑	↑		[29]
IL-6		↑↑↑↑↑	↑↑↑	[15, 18–21]
IL-8	↑	=↑↑↑↑↑	↑↑	[15, 17, 18, 24]
IL-10		=	=	[16]
IL-12	↑	↓↑↑↑	↓↑↓	[16, 30, 31, 36]
IL-18	↑↑	↑↑		[30, 31, 36]
TNF- $\alpha$	↑↓↑↑	=↑↑↑↑↑	=↓↑	[15, 23, 25, 27, 30–35, 37]
IFN- $\gamma$	↑	↑		[29]
TGF- $\alpha$		↑		[26]
TGF- $\beta$	↑			[28]
MCP-1	↑	↑↑↑	↑	[17, 18, 37]
CCL27		↑		[27]
CXC	↑	↑		[38]
Ангиопоэтин-2	↑			[40]
G-CSF	↑	↑		[17]
PDGFA		=	↑	[14, 39]
PDGFBB	↑	↑	↑	[17, 39]
VEGF		=	=↑	[17, 41]
VEGF-A	↑			[39]
VEGF-C	↑			[39]
RANTES	↑	↑↑		[18, 37]
FGF			↑	[39]
GDF-15	↑	↑		[38]
Фактор роста гепатоцитов	↑			[40]
KC	↑	↑		[37]

Примечание: = – отсутствие влияния облучения на экспрессию цитокина, ↑ – повышение экспрессии цитокина в ответ на облучение, ↓ – снижение экспрессии цитокина в ответ на облучение.

Показано, что через 24 ч после воздействия рентгеновского излучения на все тело повышенные уровни не обнаруживались, а после локального воздействия уровни IL-6 оставались повышенными даже через 2 нед [43]. Воздействие  $\gamma$ -излучения на все тело в дозе 10 Гр мощностью дозы 10 Гр/мин увеличивало концентрацию IL-1 $\beta$  в гиппокампе крыс [44].

Детальное исследование влияния ИИ на экспрессию провоспалительных цитокинов у беспородных крыс в отдаленном периоде после воздействия  $\gamma$ -излучения проведено Б.А. Жетписбаевым и соавт. [45]. Для определения отдаленных эф-

фектов цитокиновый профиль у подопытных животных определяли через 3 мес. после воздействия  $\gamma$ -излучения. Установлено статистически значимое снижение уровня IL-2 в 1.28 раза; уровня IL-6 в 2.1 раза; TNF- $\alpha$  в 1.23 раза и существенное повышение уровня INF- $\gamma$  в 1.95 раза в отдаленном периоде после воздействия сублетального  $\gamma$ -излучения в дозе 6 Гр. Воздействие фракционированного  $\gamma$ -излучения (в дозе по 2 Гр 3 раза в течение 3 нед) в отдаленном периоде не вызывало значимых изменений уровня IL-2 и IL-6. В этот период было снижено содержание TNF- $\alpha$  в 1.18 раза и TNF- $\gamma$  в 1.38 раза. При воздействии

$\gamma$ -излучения в малых дозах (0.2 Гр) в отдаленном периоде выявлена тенденция к снижению уровня IL-2 и повышению содержания TNF- $\alpha$ ; содержание IL-6 статистически значимо возрастало в 1.94 раза; концентрация INF- $\gamma$  снижалась в 1.43 раза [45].

Мышей C57BL/6 подвергали воздействию  $\gamma$ -излучения при разных дозах (0.01, 0.05, 0.1, 0.5 и 2 Гр), и в разное время выделяли спленоциты. Экспрессия цитокинов T-хелперов 1 (Th1) и 2 (Th2) типа снижалась после облучения в низких дозах и увеличивалась после облучения в высоких дозах в спленоцитах. IL-6 реагировал на ранних этапах, а IL-10 – на более поздних. Уровни IL-5 в спленоцитах были постоянно повышены. Полученные результаты подчеркивают различия в ответах разных субпопуляций спленоцитов на облучение в низких и высоких дозах ИИ [46].  $\gamma$ -Излучение в дозе 2 Гр существенно увеличивало экспрессию IL-1b, IL-18 и IL-33 в клетках тимуса, селезенки и костного мозга мышей [47].

У мышей после воздействия рентгеновского излучения на грудную клетку в дозе облучения 2 Гр обнаружено повышение экспрессии IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-6 [48]. Воздействие  $\gamma$ -излучения в дозе облучения 8.5 Гр на мышей BALB/c приводило к усилению регуляции TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6 в селезенке, мезентериальных лимфатических узлах и костном мозге [49]. Экспрессия TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-1 $\beta$  увеличивалась также в мышечной ткани подвздошной кишки крыс через 3 и 6 ч после воздействия  $\gamma$ -излучения (10 Гр) [50]. Концентрация противовоспалительного цитокина IL-10 сначала увеличивалась, но подавлялась на 3-й день после воздействия  $\gamma$ -излучения на область живота крыс в дозе 10 Гр [51].

Экспрессия CCL3, CXCL10, CXCL8 и IL1 $\beta$  повышалась в коже крыс через день после воздействия ионов Fe; поглощенная доза в коже при этом составляла 3 Гр [52]. Хемокин CXCL2 активизировался у мышей после воздействия ионов углерода (290 МэВ/н, ЛПЭ 50 кэВ/мкм) или воздействия  $\gamma$ -излучения (доза облучения 30 Гр) [53]. Экспрессия IL-1b, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10 и IL-13, G-CSF, INF- $\gamma$ , CSF в сыворотке крови мышей повышалась после воздействия  $\gamma$ -излучения на все тело в дозе 9.75 Гр [54].

Воздействие  $\gamma$ -излучения на мышей C3H/HeN в дозе облучения 7.5 Гр с мощностью дозы 60 сГр/мин не вызвало увеличения концентрации G-CSF, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , TPO, IL-2, IL-3, IL-6, IL-10, и IL-12 в сыворотке крови [55]. Уровень IL-8 в крови бабуинов, подвергшихся воздействию  $\gamma$ - и нейтронного излучения в дозах облучения 4, 6 и 8 Гр, повышался в разные сроки после облучения [56].

Исследования TGF- $\beta$  и IFN- $\gamma$  у крыс через 24 ч после воздействия  $\gamma$ -излучения в дозах облучения

1000, 500, 100, 50 и 20 мГр показали статистически значимое увеличение уровня цитокина TGF- $\beta$  в сыворотке после облучения в дозе 1000 мГр, в то время как сывороточный уровень цитокина IFN- $\gamma$  увеличивался после облучения в дозах 20 мГр и 1000 мГр по сравнению с контролем [57]. Локальное воздействие рентгеновского излучения на грудную клетку мышей ApoE –/– приводило к увеличению уровней сывороточного фактора дифференциации роста 15 (GDF-15) и мотива CXCL10 (CXCL10) хемокинового лиганда 10 (CXCL10) как у самок, так и у самцов мышей через 24 ч после облучения в дозах (0.1–10 Гр) с мощностью дозы 3.4 Гр/мин [38].

У мышей, подвергшихся сублетальному облучению всего тела, выявлены более высокие уровни интратимического и циркулирующего IL-22 по сравнению с необлученными животными ( $p < 0.05$ ) [58]. 40 крыс подвергались воздействию  $\gamma$ -излучения на все тело в дозах: 0, 0.25, 0.5 и 1 Гр. Уровни экспрессии TGF- $\beta$ , IL-10 на 1-й и 4-й дни после облучения были повышены даже при низких дозах [59].

В двух экспериментах самок мышей B6D2F1 облучили с шестью различными мощностями доз в диапазоне от низких до высоких. В одном эксперименте мыши подверглись воздействию  $\gamma$ -излучения  $^{60}\text{Co}$  в суммарной дозе 8 Гр ( $\text{LD}_{0/30}$ ) при четырех мощностях дозы: 0.04, 0.15, 0.30 и 0.47 Гр/мин. Образцы крови мышей собирали через 24 и 48 ч после облучения. Через 24 ч после облучения при мощности дозы 0.04 Гр/мин значительное увеличение концентрации наблюдалось только для G-CSF и M-CSF ( $p < 0.05$ ). При облучении с мощностью дозы 0.15 Гр/мин концентрации IL-10, IL-17A, G-CSF и GM-CSF увеличивались; при 0.3 Гр/мин – уровни IL-15, IL-18, G-CSF, GM-CSF, M-CSF, MCP-1, MIP-2, MIG, FGF-basic, VEGF и PDGF-bb были значительно повышены ( $p < 0.05$ ); при 0.47 Гр/мин – уровни IL-6, KC, IL-10, MCP-1, G-CSF, GM-CSF и M-CSF были также статистически значимо увеличены. Через 48 ч после облучения все цитокины, за исключением MCP-1, вернулись к исходным значениям или ниже, что позволяет предположить, что это повышение является временным [60].

У самок мышей CDF1 воздействовали локально на правую заднюю ногу, используя пучки протонов или рентгеновских фотонов в дозах 23 и 45 Гр. Образцы исследовали через 5, 30 дней и 16 мес. после облучения. Экспрессия цитокинов IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-10, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  была снижена в образцах мышей, подвергшихся воздействию протонов, и повышена в образцах мышей, подвергшихся рентгеновскому облучению через 5 и 30 дней и 16 мес. после облучения. В группе мышей, подвергшихся воздействию протонами, че-

рез 30 дней после облучения экспрессия цитокинов несколько увеличилась. Рентгеновское излучение не вызывало заметного изменения уровней экспрессии цитокинов на 5-й и 30-й дни после облучения [61].

Для выяснения Th-клеточного дисбаланса мышей C57BL/6 подвергали воздействию  $\gamma$ -излучения на все тело в дозе облучения 5.0 Гр. Через 7 нед после облучения исследовали уровень экспрессии IFN- $\gamma$  и IL-4 перитонеальными и селезеночными клетками. В лимфоцитах селезенки выявлена сниженная продукция IFN- $\gamma$ , хотя секреция общего IL-12 была повышена; сделано заключение, что после общего облучения регенерация T-клеток имеет проблемный характер. Результаты исследования позволили предположить, что Th-дисбаланс после облучения изменен не только вследствие значительного угнетения секреции IL-12 p70, но также в результате низкой экспрессии рецепторов к IL-12 T-клетками [62].

Анализ данных исследования цитокинового профиля у экспериментальных животных позволяет сделать вывод, что уровень экспрессии цитокинов зависел от вида и линии животного; вида, дозы и мощности дозы облучения, а также от сроков обследования после облучения.

Убедительные данные получены о том, что экспрессия IL-6 и TNF- $\alpha$  увеличивалась при облучении в диапазоне доз от нескольких десятых Гр до десятков Гр (табл. 2) [43, 45, 46, 48–51, 55, 60, 61].

Содержание IL-1b и IL-10 повышалось в диапазоне доз от 1 Гр до нескольких десятков Гр [46–48, 50, 51, 55, 59–61]. Концентрация TGF- $\beta$  увеличивалась в диапазоне доз от нескольких десятых Гр до 10 Гр [57, 59]. Экспрессия IL-8, IL-15 и IL-18 после облучения повышалась в диапазоне от 1 до 10 Гр [46, 47, 56, 60]. Данные относительно других цитокинов единичны, и для большей убедительности полученных результатов необходимы дальнейшие исследования. Зависимость экспрессии от дозы облучения в экспериментальных исследованиях на животных установлена для IL-6 [49].

#### ЭКСПРЕССИЯ ЦИТОКИНОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ОБЛУЧЕНИЮ

*Экспрессия цитокинов в периферической крови лиц, подвергшихся облучению в результате аварии на Чернобыльской АЭС*

В отдаленные сроки после аварии ЧАЭС у ликвидаторов, подвергшихся облучению в дозах более 0.5 Гр, обнаружено повышение уровня IFN- $\alpha$  и TNF в плазме [63].

*Экспрессия цитокинов в периферической крови лиц, подвергшихся облучению в результате бомбардировки Хиросимы и Нагасаки*

Установлено, что уровень IL-6 у лиц, подвергшихся облучению в низких (0.005–0.7 Гр), средних (0.7–1.5 Гр) и высоких дозах (более 1.5 Гр), значительно возрастал с увеличением дозы (на 9.3% на 1 Гр). Уровни IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и IL-10 у лиц, переживших атомные бомбардировки, в отдаленные сроки также значительно повышались с увеличением дозы облучения [5].

Снижена продукция IL-2 в ответ на конконавалин А у лиц, переживших атомную бомбардировку, и подвергшихся облучению в низких (0.005–0.7 Гр), средних (0.7–1.5 Гр) и высоких дозах (более 1.5 Гр) [64].

*Экспрессия цитокинов в периферической крови лиц, подвергшихся облучению в результате профессиональной деятельности*

У работников ПО “Маяк”, подвергшихся воздействию внешнего  $\gamma$ -излучения в дозах 0.5–3.0 Гр, в отдаленном периоде после облучения выявлено снижение IL-8, а также повышение уровней TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$  в сыворотке периферической крови относительно контрольной группы. У лиц, подвергшихся воздействию не только внешнего  $\gamma$ -излучения (дозы 0.7–5.1 Гр), но и внутреннего  $\alpha$ -излучения от  $^{239}\text{Pu}$  (диапазон  $\alpha$ -активности: 0.3–16.4 кБк) было понижено содержание IL-8 относительно контрольной группы [9–11].

В исследовании сотрудников, работавших на АЭС (Козлодуй, Болгария), и контрольной группы лиц, не подвергавшихся облучению, выявлено снижение IL-4 у лиц, подвергшихся хроническому облучению в результате профессиональной деятельности в дозах более 100 мЗв. Тем не менее наблюдаемые, даже незначительные тенденции, в профиле цитокинов дают основание предполагать возможность постепенной поляризации T-хелперов 1 на T-хелперы 2 в диапазоне доз от 100 до 200 мЗв [12, 13].

В результате исследования работников АЭС (Козлодуй, Болгария), подвергшихся воздействию внешнего  $\gamma$ -излучения в суммарных дозах облучения от 0.11 до 190 мЗв, и необлученного контроля (работники сопоставимого возраста и социально-экономического положения), показано значительно более высокие уровни провоспалительных MCP-1 и TNF- $\alpha$  в плазме и более низкие уровни противовоспалительного IL-10 в основной группе, по сравнению с контрольной группой, в то время как не выявлено различий для IL-8 и IL-6 [65].

Показано значительное увеличение уровней IL-6, IL-1 и MIP-1 у рентгенологов, подвергших-

**Таблица 2.** Экспрессия цитокинов у животных, подвергшихся облучению  
**Table 2.** Cytokine expression in irradiated animals

Цитокин	Доза облучения, Гр			Авторы, ссылка
	<1	1–10	>10	
IL-1		=↑	=	[43, 44]
IL-1 $\alpha$		↑		[41, 49]
IL-1 $\beta$		↑↑↑↑↑	↑↑↑	[44, 47, 48, 50, 51, 54, 61]
IL-2	↓	↓=		[45, 55]
IL-3		=		[55]
IL-4		↑		[62]
IL-6	↑↓	↑↑↑↑↑↑↑↓=	↑↑↑↑	[43, 45, 46, 48–51, 55, 60, 61]
IL-8		↑↑		[54, 56]
IL-9		↑		[54]
IL-10	↓↑	↑↑↑=↑	↑↑	[46, 48, 54, 55, 59–62]
IL-12		=↑		[57, 62]
IL-13		↑		[60]
IL-15	↑	↑↑		[60, 46]
IL-17			↓	[42]
IL-17A		↑		[60]
IL-18		↑↑		[47, 60]
IL-22	↑	↑↑		[59]
IL-33		↑		[47]
TNF- $\alpha$	↑	=↓↑↑	=↑↑	[43, 45, 48, 41, 49, 50, 61]
IFN- $\alpha$		↑	↑	[60–62]
INF- $\gamma$	↓↑	↑↑↓=		[45, 57, 62]
TGF- $\beta$	↑	↑↑		[57, 59]
CCL3		↑		[52]
CXCL2			↑	[53]
CXCL8		↑		[52]
CXCL10		↑		[52]
CXC	↑	↑		[38]
MCP-1		↑		[60]
G-CSF		↑↑=		[55, 60]
M-CSF		↑		[60]
GM-CSF		=		[55]
TPO		=		[55]
GDF-15		↑		[38]
MIP-2		↑		[60]
MIG		↑		[60]
FGF-basic		↑		[60]
PDGF-bb		↑		[60]
KC		↑		[60]
VEGF		↑	↓	[42, 60]

Примечание: = – отсутствие влияния облучения на экспрессию цитокина, ↑ – повышение экспрессии цитокина в ответ на облучение, ↓ – снижение экспрессии цитокина в ответ на облучение.

ся облучению в результате профессиональной деятельности (средняя годовая доза — 2.03 мЗв, средняя продолжительность работы 16.2 года) по сравнению с контрольной группой [66].

*Экспрессия цитокинов в периферической крови лиц, подвергшихся облучению в результате деятельности ПО “Маяк” и Семипалатинского полигона*

Исследование проводили через 60–68 лет после начала сбросов жидких радиоактивных отходов в р. Теча. В группу сравнения включены жители прибрежных сел р. Теча, у которых поглощенная в красном костном мозге (ККМ) доза облучения не превышала 70 мГр. Дозы облучения ККМ у лиц основных групп находились в широком диапазоне и включали малые (до 100 мГр), промежуточные (100–1000 мГр) и большие дозы (более 1000 мГр). Максимальное значение суммарной поглощенной в ККМ дозы облучения достигало 4500 мГр. У лиц, подвергшихся облучению в результате проживания в бассейне р. Теча, отмечены пониженное содержание IL-4 и повышенные уровни TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови [67].

Обследование лиц, проживающих в населенных пунктах Угловского района Алтайского края и подвергшихся облучению в результате деятельности Семипалатинского полигона (эффективная доза 630.3–1570.1 мЗв), показало повышенную продукцию цитокина TNF- $\alpha$  в ответ на митоген ConA у жителей всех обследованных населенных пунктов [68].

*Экспрессия цитокинов жителей, проживающих в зоне высокого фонового излучения*

В исследовании по изучению длительного облучения в низких дозах ИИ на здоровье у жителей провинции Янцзян (Китай), проживающих в зоне высокого фонового  $\gamma$ -излучения (суммарные дозы облучения — от 58.5 до 249.13 мЗв; средние —  $163.83 \pm 37.90$  мЗв), показано, что уровни IFN- $\gamma$ , IL- $\alpha$ , MCP-1 значительно повышались с увеличением суммарных доз [69].

У жителей г. Рамсар (Иран), проживающих в условиях повышенного естественного радиационного фона, отмечено значительное снижение уровней сывороточных IL-2 и IFN- $\gamma$  при повышении содержания IL-4 и IL-10. На основании полученных данных авторы пришли к заключению, что иммунная система у жителей г. Рамсар адаптирована к облучению ИИ за счет смещения иммунного ответа в сторону Th2-типа [70].

*Экспрессия цитокинов у лиц, подвергшихся внутриутробному облучению*

Состояние цитокинового профиля исследовали у лиц, проживающих вдоль р. Теча, подвергшихся облучению в период внутриутробного развития и в первые 5 лет жизни. В группу сравнения включены жители прибрежных сел р. Теча в возрасте на начало радиоактивного загрязнения реки старше 5 лет. Средняя суммарная поглощенная в ККМ доза внутриутробного облучения в первые 5 лет жизни составила  $817.5 \pm 71.9$  мГр; а у лиц, подвергшихся облучению в возрасте старше 5 лет, —  $1139.0 \pm 58.1$  мГр. Особенности уровней цитокинов в сыворотке крови у лиц основной группы по сравнению с лицами первой группы сравнения (облученные в возрасте старше 5 лет), характеризовались более низкими показателями содержания IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6 и IL-17. Относительно второй группы сравнения (необлученные индивидуумы) у лиц, подвергшихся внутриутробному облучению, обнаружены более низкие уровни сывороточного IL-4 при более высоком содержании TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови [71].

Экспрессия IL-1 $\alpha$ , IL-4, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови клинически здоровых потомков работников ПО “Маяк”, подвергшихся внутриутробному облучению, была повышена; причем повышение экспрессии TNF- $\alpha$  было прямо пропорционально суммарной дозе внешнего  $\gamma$ -облучения в период беременности матери. Средняя доза внешнего  $\gamma$ -облучения у работниц ПО “Маяк” в период беременности составила 213 мГр (диапазон — 17.0–940.4 мГр) [72].

В табл. 3 представлены данные об экспрессии цитокинов в периферической крови лиц, подвергшихся облучению.

Результаты анализа экспрессии цитокинов у лиц, подвергшихся облучению, позволяют сделать вывод о том, что концентрация в сыворотке крови IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  увеличивалась при низких, средних и высоких дозах облучения; IL-1 $\alpha$ , IL-6 и IL-10 повышалась при дозах менее 0.1 Гр; MCP-1 повышалась при дозах от 0.1 до 0.5 Гр; IL-4 снижалась при дозах выше 0.1 Гр. Уровни IL- $\alpha$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , MCP-1, TNF- $\alpha$  и IL-10 зависели от дозы облучения [5, 9–11, 69]. Результаты исследования, касающиеся остальных цитокинов, нуждаются в дополнительном уточнении и/или подтверждении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных позволяет сделать вывод о том, что цитокины в тканях и сыворотке периферической крови опосредуют радиационно-индуцированные ближайшие и отдаленные неблагоприятные реакции [3, 73–82]. Это обстоятельство определяет актуальность исследо-



**Таблица 3.** Экспрессия цитокинов в периферической крови лиц, подвергшихся облучению  
**Table 3.** Cytokine expression in the peripheral blood of exposed humans

Цитокины	Дозы, Гр			Авторы, ссылка
	<0.1	0.1–0.5	>0.5	
IL-1 $\alpha$	↑↑	↑		[66, 69]
IL-2	↓↓	↓	↓	[64, 70]
IL-4	↓↑	↓↓	↓↓	[12, 67, 70]
IL-6	↑↑	↑=	↑	[5, 65, 66]
IL-8		↓=	↓	[9–11, 65]
IL-10	↑↑	↑	↑	[5, 70]
TNF- $\alpha$	↑↑↑	↑↑↑↑↑↑↑	↑↑↑↑	[5, 63, 65, 67, 69]
IFN- $\alpha$		↑	↑	[63]
IFN- $\gamma$	↓↑↑↑	↑↑↑↑	↑↑↑	[4, 9–11, 67, 69, 70]
TGF- $\beta$		↑	↑	[9–11]
MCP-1	↑	↑↑		[65, 69]
MIP-1	↑			[66]

Примечание: = – отсутствие влияния облучения на экспрессию цитокина, ↑ – повышение экспрессии цитокина в ответ на облучение, ↓ – снижение экспрессии цитокина в ответ на облучение.

вания цитокинового профиля как в эксперименте, так и у лиц, подвергшихся облучению.

Массив полученных данных свидетельствует о том, что на облучение реагируют как про-, так и противовоспалительные цитокины. Характер изменений зависит во многом от объекта исследования: культуры клеток, вида животного и людей, подвергшихся облучению. Важны также вид облучения, дозы, мощность дозы, время, прошедшее после облучения, а также локализация и размер области облучения.

Остается открытым вопрос о влиянии ионизирующего излучения на баланс Th1/Th2, так как имеющиеся данные, касающиеся этой проблемы, достаточно противоречивы [3–13].

Зависимость экспрессии от дозы облучения в экспериментальных исследованиях на животных установлена для IL-6 [49]. Уровни IL- $\alpha$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , MCP-1, TNF- $\alpha$  и IL-10 зависели от дозы облучения у лиц, подвергшихся облучению [5, 9–11, 69], что, на наш взгляд, позволяет исследовать их в качестве кандидатов для биодозиметрии.

Обращает на себя внимание также тот факт, что количество исследований, посвященных влиянию малых доз облучения на цитокиновый профиль животных и человека, немногочисленны и противоречивы, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

Ни экспериментальные исследования, ни данные, полученные в результате обследования лю-

дей, подвергшихся облучению, не дают окончательного ответа на вопрос о длительности персистенции измененной под влиянием облучения экспрессии цитокинов.

В заключение необходимо отметить, что исследование уровней цитокинов у лиц, подвергшихся облучению, и в первую очередь, хроническому облучению с низкой мощностью дозы, имеет большое теоретическое и практическое значение, поскольку помогает понять механизмы развития ближайших и отдаленных последствий облучения, с целью минимизации последствий облучения и профилактики развития радиационно-индуцированных эффектов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Minafra L., Bravatà V.* Cell and molecular response to IORT treatment // *Translat. Cancer Res.* 2014, V. 3. P. 32–47. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-676X.2014.02.03>
2. *Neta R.* Modulation of Radiation Damage by Cytokines // *Stem Cells.* 1997. V. 115. № 12. P. 87–94. <https://doi.org/10.1002/stem.5530150713>
3. *Seegenschmiedt M., Makoski H., Trott K.* Radiotherapy for Non-Malignant Disorders. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2008. 748 p. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150080>
4. *Hayashi T., Morishita Y., Kubo Y.* 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>
5. *Hayashi T., Kusunoki Y., Hakoda M.* Radiation dose-dependent increases in inflammatory response markers in A-bomb survivors // *Int. J. Radiat. Biol.* 2003. V. 79. № 2. P. 129–136. <https://doi.org/10.1080/0955300021000038662>
6. *Kirillova E., Zakharova M., Muksinova K. et al.* Quantitative assessment of regulatory proteins in blood as markers of radiation effects in the late period after occupational exposure // *Health Phys.* 2012. V. 103. № 1. P. 28–36. <https://doi.org/10.1097/HP.0b013e31824f30e5>
7. *Kusunoki Y., Hayashi T., Hakoda M.* Long-term effects of A-bomb radiation on the immune system: beyond a half century // *RERF Update.* 2004. V. 15. № 1. P. 7–8. <https://doi.org/10.1177/1559325818785564>
8. *Kuzmenok O., Potapnev M., Potapova S.* Late effects of the Chernobyl radiation accident on T cell mediated immunity in clean-up workers // *Radiat. Res.* 2003. V. 159. № 1. P. 109–116.
9. *Рыбкина В.Л., Азизова Т.В., Майнеке В.* Влияние хронического облучения на некоторые показатели иммунитета // *Иммунология.* 2015. Т. 36. № 3. С. 145–149. [*Rybikina V.L., Azizova T.V., Mainike V.* Vliyanie khronicheskogo oblucheniya na nekotorye pokazateli immuniteta // *Immunologiya.* 2015. V. 36. № 3. P. 145–149 (In Russ.)]
10. *Rybikina V.L., Bannikova M.V., Adamova G.V.* Immunological markers of chronic occupational radiation expo-

- sure // *Health Phys.* 2018. V. 115. № 1. P. 108–113.  
<https://doi.org/10.1097/HP.0000000000000855>
11. *Rybkina V.L., Azizova T.V., Scherthan H. et al.* Expression of blood serum proteins and lymphocyte differentiation clusters after chronic occupational exposure to ionizing radiation // *Radiat. Environ. Biophys.* 2014. V. 53. № 4. P. 659–670.  
<https://doi.org/10.1007/s00411-014-0556-3>
  12. *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: Int. J.* 2018. V. 3. P. 1–8.  
<https://doi.org/10.1177/1559325818785564>
  13. *Gyuleva I.* Assessment of cell and humoral immunity // *Radiobiological Effects in Occupational Exposure in Nuclear Energy.* 2009. P. 62–75.
  14. *Boerma M., Schutte-Bart., Wedekind L.E.* Effects of Multiple Doses of Ionizing Radiation on Cytokine Expression in Rat and human cells // *Int. J. Radiat. Biol.* 2003. V. 79. № 11. P. 889–896.  
<https://doi.org/10.1080/09553000310001626117>
  15. *Van Der Meeren A., Bertho J.M., Vandamme M., Gaugler M.-H.* Ionizing radiation enhances IL-6 and IL-8 production by human endothelial cells // *Mediators Inflamm.* 1997. V. 6. № 3. P. 185–193.  
<https://doi.org/10.1080/09629359791677>
  16. *Merrick A., Errington F., Milward K.* Immunosuppressive effects of radiation on human dendritic cells: reduced IL-12 production on activation and impairment of T-cell priming // *Br. J. Cancer.* 2005. V. 92. № 8. P. 1450–1458.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602518>
  17. *Schröder S., Juerß D., Kriesen S. et al.* Immunomodulatory Properties of low-dose ionizing Radiation on Human Endothelial Cells // *Int. J. Radiat. Biol.* 2018.  
<https://doi.org/10.1080/09553002.2018.1486515>
  18. *Dieriks B., De Vos W.H., Derradji H., Baatout S.P.* Medium-mediated. DNA repair response after ionizing radiation is correlated with the increase of specific cytokines in human fibroblasts // *Mutat. Res.* 2010. V. 68. № 1–2. P. 40–48.  
<https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2010.01.011>
  19. *Beetz A., Messer G., Oppel T. et al.* Induction of interleukin 6 by ionizing radiation in a human epithelial cell line: control by corticosteroids // *Int. J. Radiat. Biol.* 1997. V. 72. № 1. P. 33–43.  
<https://doi.org/10.1080/095530097143518>
  20. *Brach M.A., Gruss H.J., Kaisho T. et al.* Ionizing radiation induces expression of interleukin 6 by human fibroblasts involving activation of nuclear factor-kappa B. // *J. Biol. Chem.* 1993. V. 268. P. 8466–8472. PMID: 8473290
  21. *Petit-Frere C., Capulas E., Lyon D.A.* Apoptosis and cytokine release induced by ionizing or ultraviolet B radiation in primary and immortalized human keratinocytes // *Carcinogenesis.* 2000. V. 21. P. 1087–1095.  
<https://doi.org/10.1093/carcin/21.6.1087>
  22. *Ishihara H., Tsuneoka K., Dimchev A.B., Shikita M.* Induction of the expression of the interleukin-1 beta gene in mouse spleen by ionizing radiation // *Radiat. Res.* 1993. V. 133. P. 321–326.  
<https://doi.org/10.2307/3578216>
  23. *Hallahan D.E., Spriggs D.R., Beckett M.A. et al.* Increased tumor necrosis factor alpha mRNA after cellular exposure to ionizing radiation // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1989. V. 86. P. 10104–10107.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.86.24.10104>
  24. *Facoetti A., Ballarini F., Cherubini R.* Gamma-ray induced bystander effect in tumor glioblastoma cells: a specific study on cell survival, cytokine release and cytokine receptors // *Radiat. Prot. Dosim.* 2006. V. 122. № 1–4. P. 271–274.  
<https://doi.org/10.1093/rpd/ncl431>
  25. *Konemann S., Bolling T., Malath J.* Time and dose-dependent changes of intracellular cytokine and cytokine receptor profile of Ewing tumour subpopulations under the influence of ionizing radiation // *Int. J. Radiat. Biol.* 2003. V. 79. № 11. P. 897–909.  
<https://doi.org/10.1080/09553000310001626126>
  26. *Hagan M., Yacoub A., Dent P.* Ionizing Radiation Causes a Dose-Dependent Release of Transforming growth factor alpha in vitro from irradiated xenografts and during palliative treatment of hormone-refractory Prostate Carcinoma // *Clin. Cancer Res.* 2004. V. 10. № 9. P. 5724–5731.  
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0420>
  27. *Qian Z., Linlin Z., Gang W., Ye Z. et al.* Ionizing radiation promotes CCL27 secretion from keratinocytes through the cross talk between TNF- $\alpha$  and ROS // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2016. V. 00. P. 1–6.  
<https://doi.org/10.1002/jbt.21868>
  28. *Sekihara K., Saitoh K., Yang H. et al.* Low-dose ionizing radiation exposure represses the cell cycle and protein synthesis pathways in *in vitro* human primary keratinocytes and U937 cell lines // *PLOS ONE.* 2018. V. 13. № 6. P. e0199117. doi: 10.1371.
  29. *Voos P., Fuck S., Weipert F. et al.* Ionizing Radiation Induces Morphological Changes and Immunological Modulation of Jurkat Cells // *Front. Immunol.* 2018. V. 9. P. 922.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00922>
  30. *Liu S.Z.* Nonlinear dose–response relationship in the immune system following exposure to ionizing radiation: mechanisms and implications // *Nonlinear. Biol. Toxicol. Med.* 2003. V. 71. № 1. P. 92–102.  
<https://doi.org/10.1080/15401420390844483>
  31. *Liu S.Z., Jin S.Z., Liu X.D., Sun Y.M.* Role of CD28/B7 costimulation and IL-12/IL-10 interaction in the radiation-induced immune changes // *BMC Immunol.* 2001. V. 2. P. 8.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2172-2-8>
  32. *Sun Y.M., Liu S.Z.* Changes in mRNA level of TNF and IL-1 in peritoneal macrophages after whole-body X-irradiation // *J. Radiat. Res. Radiat. Proc.* 1998. V. 18. P. 235–239. ISSN 1000-8187.
  33. *Sun Y.M., Liu S.Z.* Changes in TNF alpha expression in mouse peritoneal macrophages of mice after whole-body X irradiation // *Radiat. Prot.* 2000. V. 18. P. 119–125.  
<https://doi.org/10.1080/15401420390844483>

34. Sun Y.M., Liu S.Z. Changes in IL-1 expression in peritoneal macrophages after whole-body X-irradiation of mice // *Radiat. Prot.* 2000. V. 20. P. 348–350.
35. Tsukimoto M., Homma T., Mutou Y., Kojima S. 0.5 Gy gamma radiation suppresses production of TNF-alpha through up-regulation of MKP-1 in mouse macrophage RAW264.7 cells // *Radiat. Res.* 2009. V. 171. № 2. P. 219–24. <https://doi.org/10.1667/RR1351.1>
36. Shan Y-X., Jin S.-Z., Liu X.-D. et al. Ionizing radiation stimulates secretion of pro-inflammatory cytokines: dose-response relationship, mechanisms and implications // *Radiat. Environ. Biophys.* 2007. V. 46. P. 21–29. <https://doi.org/10.1007/s00411-006-0076-x>
37. Schröder S., Kriesen S., Paape D. et al. Modulation of Inflammatory Reactions by Low-Dose Ionizing Radiation: Cytokine Release of Murine Endothelial Cells Is Dependent on Culture Conditions // *J. Immunol. Res.* 2018. V. 13. <https://doi.org/10.1155/2018/2856518>
38. Ramadan R., Claessens M., Cocquyt E. et al. X-irradiation induces acute and early term inflammatory responses in atherosclerosis-prone ApoE  $-/-$  mice and in endothelial cells // *Mol. Med. Rep.* 2021. V. 23. P. 399. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12038>
39. Witte L., Fuks Z., Haimovitz-Friedman A. et al. Effects of irradiation on the release of growth factors from cultured bovine, porcine, and human endothelial cells // *Cancer Res.* 1989. V. 49. P. 5066–5072. PMID: 2548709
40. Marques F.G., Poli E., Rino J. et al. Low Doses of Ionizing Radiation Enhance the Angiogenic Potential of Adipocyte Conditioned Medium // *Radiat. Res.* 2019. V. 192. <https://doi.org/10.1667/RR15438.1>
41. Zhou G., Xu Y., He B. et al. Ionizing radiation modulates vascular endothelial growth factor expression through STAT3 signaling pathway in rat neonatal primary astrocyte cultures // *Brain and Behavior.* 2020. <https://doi.org/10.1002/brb3.1529>
42. Pan S., Wang J., Wu A., Guo Z., Wang Z. et al. Radiation Exposure-Induced Changes in the Immune Cells and Immune Factors of Mice With or Without Primary Lung Tumor // *Dose-Response: Int. J.* 2020. P. 1–11. <https://doi.org/10.1177/1559325820926744>
43. Haveman J., Geerdink A.G., Rodermond H. TNF, IL-1 and IL-6 in circulating blood after total-body and localized irradiation in rats // *Oncol. Rep.* 1998. V. 5. № 3. P. 679–683. <https://doi.org/10.3892/or.5.3.679>
44. Lynch A.M., Moore M., Craig S. et al. Analysis interleukin-1 beta-induced cell signaling activation in rat hippocampus following exposure to gamma irradiation. Protective effect of eicosapentaenoic acid // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. P. 51075–51084. <https://doi.org/10.1074/jbc.M307970200>
45. Жетписбаев Б.А., Кыдырмолдина А.Ш., Топенбергенова М.Ж. и др. Динамика изменений провоспалительных цитокинов в отдаленном периоде после воздействия различных доз гамма-радиаций // *Вестн. КазНМУ.* 2014. Т. 4. С. 242–245. [Zhetpishaev B.A., Kydyrmoldina A.Sh., Tolepbergenova M.Zh. et al. Dinamika izmenenii provospalitel'nykh tsitokinov v otдаленном periode posle vozdeystviya razlichnykh doz gamma-radiatsii // *Vestnik KazNMU.* 2014. V. 4. P. 242–245. (In Russ.)]
46. Bogdandi E., Balogh A., Felgyinszki N. 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>
47. Xiao M. The role of proinflammatory cytokine interleukin-18 in radiation injury // *Health Phys.* 2016. V. 111. № 2. P. 212–217. <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000000494>
48. Liu G.D., Xia L., Zhu J.W. et al. Genistein alleviates radiation-induced pneumonitis by depressing Ape1/Ref-1 expression to down-regulate inflammatory cytokines // *Cell Biochem. Biophys.* 2014. V. 69. P. 725–733. <https://doi.org/10.1007/s12013-014-9859-x>
49. Ossetrova N.I., Blakely W.F. Multiple blood-proteins approach for early response exposure assessment using an in vivo murine radiation model // *Int. J. Radiat. Biol.* 2009. V. 85. P. 837–850. PMID: 19863200
50. Linard C., Marquette C., Mathieu J. et al. Acute induction of inflammatory cytokine expression after gamma-irradiation in the rat: effect of an NF-kappaB inhibitor // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004. V. 58. P. 427–434. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.09.039>
51. Linard C., Ropenga A., Vozenin-Brotons M.C. et al. Abdominal irradiation increases inflammatory cytokine expression and activates NF-kappaB in rat ileal muscularis layer // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2003. V. 285. № 3. P. 556–565. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00094.2003>
52. Zhang R., Burns F.J., Chen H. et al. Alterations in gene expression in rat skin exposed to  $^{56}\text{Fe}$  ions and dietary vitamin A acetate // *Radiat. Res.* 2006. V. 165. P. 570–581. <https://doi.org/10.1667/RR3556.1>
53. Imadome M., Iwakawa K., Nojiri T. et al. Upregulation of stress-response genes with cell cycle arrest induced by carbon ion irradiation in multiple murine tumors models // *Cancer Biol. Therap.* 2008. V. 7. P. 208–217. <https://doi.org/10.4161/cbt.7.2.5255>
54. Kiang J.G., Jiao W., Cary L.H. et al. Wound trauma increases radiation-induced mortality by activation of iNOS pathway and elevation of cytokine concentrations and bacterial infection // *Radiat. Res.* 2010. V. 173. № 3. P. 319–320. <https://doi.org/10.1667/RR1892.1>
55. Singh V.K., Grace M.B., Jacobsen K.O. et al. Administration of 5-androstenediol to mice: pharmacokinetics and cytokine gene expression // *Experim. Mol. Pathol.* 2008. V. 84. № 2. P. 178–188. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2007.12.001>
56. Agay D., Van A., Drouet M. et al. Early increase in blood of IL-6, IL-8 and G-CSF following nonhuman primates total body irradiation // *Experim. Hematol.* 1996. V. 24. P. 1105.
57. Fardid R., Ghahramani P., Mosleh-Shirazi M.A. et al. Expression of transforming growth factor-beta and interferon gamma biomarkers after whole body gamma

- irradiation // *J. Cancer Res. Therap.* 2019. V. 15. P. 135–139.  
<https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT.1324.16>
58. Xia F, Wu Y.J., Lu Z.Z. et al. The role of IL-22 in T cell reconstitution after thymus damage induced by ionizing radiation. 2018. V. 39. № 9. P. 761–765.  
<https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.09.012>
59. Hussien S.M. Cellular and Molecular Detection of Multi-doses of Ionizing Radiation-Induced Immunomodulatory Response // *Cell Biochem. Biophys.* 2021.  
<https://doi.org/10.1007/s12013-021-01017-5>
60. Kiang J.G., Smith J.T., Hegge S.R., Ossetrova N.I. Circulating Cytokine/Chemokine Concentrations Respond to Ionizing Radiation Doses but not Radiation Dose Rates: Granulocyte-Colony Stimulating Factor and Interleukin-18 // *Radiat. Res.* 2018. V. 189. P. 634–643.  
<https://doi.org/10.1667/RR14966.1>
61. 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.  
<https://doi.org/10.1080/09553002.2020.1807644>
62. Park H.R. 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>
63. Senyuk O.F., Kavsan V.M., Muller W.E. Long-term effects of low-dose irradiation on human health. // *Cell. Mol. Biol.* 2002. V. 48. № 4. P. 393–409.  
<https://doi.org/10.1093/jrr/rrz059>
64. Kusunoki Y., Hayashi T., Morishita Y. T-cell responses to mitogens in atomic bomb survivors: a decreased capacity to produce interleukin 2 characterizes the T cells of heavily irradiated individuals // *Radiat. Res.* 2001. V. 155. № 1. P. 81–88.  
[https://doi.org/10.1667/0033-7587\(2001\)155](https://doi.org/10.1667/0033-7587(2001)155)
65. 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. V. 60. № 6. P. 768–770.  
<https://doi.org/10.1093/jrr/rrz059>
66. Ahmad I.M., Abdalla M.Y., Moore T.A. et al. Healthcare Workers Occupationally Exposed to Ionizing Radiation Exhibit Altered Levels of Inflammatory Cytokines and Redox Parameters // *Antioxidants.* 2019. V. 8. № 1. P. 12.  
<https://doi.org/10.3390/antiox8010012>
67. 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. [Akleev A.A., Dolgushin I.I. Osobennosti immunnogo statusa u lyudei, perenesshikh khronicheskii luchevoi sindrom, v otdalennye sroki // Radiatsiya i risk. 2018;27. № 2):76–85. (In Russ.)]  
<https://doi.org/10.21870/0131-3878-2018-27-2-76-85>
68. 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 immunoinei sistemy u lits, podvergshikhsya vliyaniyu malykh doz radiatsii: Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Novosibirsk, 2004. 23 p. (In Russ.)]
69. Li K., Li W., Jia Y. et al. Long-term immune effects of high level natural radiation on Yangjiang inhabitants in China // *Int. J. Radiat. Biol.* 2019. V. 95. № 6. P. 764–770.  
<https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1572250>
70. 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.
71. Аклеев А.А. Особенности функционального состояния иммунной системы в отдаленном периоде у лиц, подвергшихся хроническому облучению in utero // Рос. иммунол. журн. 2017. Т. 11. № 2. С. 93–96. [Akleev A.A. Osobennosti funktsional'nogo sostoyaniya immunoinei sistemy v otдалennom periode u lits, podvergshikhsya khronicheskomu oblucheniuyu in utero // Rossiiskii Immunologicheskii Zhurnal. 2017. V. 11. № 2. P. 93–96. (In Russ.)]
72. Рыбкина В.Л., Жунтова Г.В., Азизова Т.В. Компоненты системы комплемента, иммуноглобулины и цитокины у внутриутробно облученных лиц // Иммунология. 2016. Т. 37. № 3. С. 162–169. [Rybkiina V.L., Zhuntova G.V., Azizova T.V. Komponenty sistemy komplementa, immunoglobuliny i tsitokiny u vnutriutrobnno obluchennykh lits // Immunologiya. 2016. V. 37. № 3. P. 162–169. (In Russ.)]
73. Xanthinaki A., Nicolatou-Galitis O., Athanassiadou P. et al. Apoptotic and inflammation markers in oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy: preliminary report // *Supp. Care Cancer.* 2008. V. 16. № 9. P. 1025–1033.  
<https://doi.org/10.1007/s00520-007-0379-8>
74. Hartsell W.F., Scott C.B., Dundas G.S. et al. Can serum markers be used to predict acute and late toxicity in patients with lung cancer? Analysis of RTOG 91-03 // *Am. J. Clin. Oncol.* 2007. V. 30. № 4. P. 368–376.  
<https://doi.org/10.1097/01.coc.0000260950.44761.74>
75. Yahyapour R., Amini P., Rezapour S. et al. Radiation-induced inflammation and autoimmune diseases // *Military Med. Res.* 2018. V. 5. № 1. P. 9.  
<https://doi.org/10.1186/s40779-018-0156-7>
76. Pacheco R., Stock H. Effects of Radiation on Bone // *Curr. Osteoporosis Rep.* 2013. V. 11. № 4. P. 299–304.  
<https://doi.org/10.1007/s11914-013-0174-z>
77. Slezak J., Kura B., Ravingerová T. et al. Mechanisms of cardiac radiation injury and potential preventive approaches // *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 2015. V. 93. № 9. P. 737–753.  
<https://doi.org/10.1139/cjpp-2015-0006>
78. Wang Y., Boerma M., Zhou D. Ionizing Radiation-Induced Endothelial Cell Senescence and Cardiovascular Diseases // *Radiat. Res.* 2016. V. 186. № 2. P. 153–161.  
<https://doi.org/10.1667/RR14445.1>
79. Belthazar C., Middleton R.J., Banati R.B., Liu G.-J. The impact of high and low dose ionizing radiation on the central nervous system // *Redox Biol.* 2016. V. 9. P. 144–156.  
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.08.002>

80. *Georgakis M.K., Gill D., Rannikmäe K. et al.* Genetically Determined Levels of Circulating Cytokines and Risk of Stroke: Role of Monocyte Chemoattractant Protein-1 // *Circulation*. 2019. V. 139. № 2. P. 256–268. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035905>
81. *Lierova A., Jelcova M., Nemcova M. et al.* Cytokines and radiation-induced pulmonary injuries // *J. Radiat. Res.* 2018. V. 59. № 6. P. 709–753. <https://doi.org/10.1093/jrr/rry067>
82. *Hayashi K., Hayashi T., Imai K., Kusunoki Y.* 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>

## Effect of Ionizing Radiation on Cytokine Status (Literature Review)

V. L. Rybkina<sup>a,#</sup>, T. V. Azizova<sup>a</sup>, G. V. Adamova<sup>a</sup>, and D. S. Oslina<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Russia*

<sup>#</sup>*E-mail: clinic@subi.su*

The paper reviews data on the cytokine expression in humans and animals after radiation exposure. Cytokines are biologically active hormone-like proteins regulating a wide range of processes in the body. The main functions of cytokines are regulation of the immune response and inflammatory processes, participation in embryogenesis. Cytokines can affect the cell radiosensitivity, the frequency and type of radiation-induced tissue reactions, and the genome damage. Changes in the expression of cytokines can persist for a long time after radiation exposure and are mainly pro-inflammatory in nature. The study of cytokine helps to understand the mechanisms of development of the immediate and long-term effects of radiation exposure in order to minimize or prevent them.

**Keywords:** cytokines, ionizing radiation, cytokine expression, cytokine profile, immune status