

## СОСТОЯНИЕ ФАКТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА У ОБЛУЧЕННЫХ ЛИЦ, ВПОСЛЕДСТВИИ ЗАБОЛЕВШИХ РАКОМ

Е. А. Блинова<sup>1,2</sup>✉, А. И. Котикова<sup>1,2</sup>, А. А. Аклев<sup>3</sup>, А. В. Аклев<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Уралский научно-практический центр радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства, Челябинск, Россия<sup>2</sup> Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия<sup>3</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

В настоящее время онкологические заболевания являются одной из ведущих причин смертности и инвалидизации среди зрелого трудоспособного населения в развитых странах. Одной из актуальных задач радиационной медицины является ранняя диагностика опухолевых заболеваний на основе мониторинга состояния здоровья людей, подвергшихся радиационному воздействию. Целью исследования было оценить количественные и функциональные показатели системы нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов и натуральных киллеров у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию и впоследствии заболевших опухолевыми заболеваниями. Проведено исследование отдельных факторов врожденного иммунитета у 104 человек, подвергшихся хроническому низкоинтенсивному радиационному воздействию в широком диапазоне доз. Из них у 34 облученных лиц позднее были диагностированы злокачественные новообразования (ЗНО). Проведена оценка количества лейкоцитов, нейтрофильных гранулоцитов, эозинофилов, базофилов, моноцитов и НК-клеток (CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup>-лимфоциты) в периферической крови, а также фагоцитарная, лизосомальная активность и интенсивность внутриклеточного кислородозависимого метаболизма нейтрофилов и моноцитов. У лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию за несколько лет до развития ЗНО, наблюдалось значимое повышение интенсивности фагоцитоза моноцитов (медиана — 10,50 усл. ед. против 6 усл. ед.;  $p = 0,05$ ) и лизосомальной активности нейтрофилов (медиана — 482 усл. ед. против 435,5 усл. ед.;  $p = 0,03$ ) по сравнению с пациентами без ЗНО. При анализе дозовых зависимостей у облученных лиц, впоследствии заболевших онкологическими заболеваниями, обнаружены увеличение интенсивности фагоцитоза моноцитов в зависимости от дозы облучения тимуса и периферических лимфоидных органов ( $p = 0,45$ ;  $p = 0,009$ ), а также повышение активности фагоцитоза нейтрофилов с увеличением накопленной дозы облучения красного костного мозга ( $p = 0,44$ ;  $p = 0,01$ ).

**Ключевые слова:** хроническое радиационное воздействие, канцерогенез, нейтрофилы, моноциты, натуральные киллеры**Финансирование:** работа проведена при финансовой поддержке Федерального медико-биологического агентства России в рамках выполнения Федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 годы и на период до 2030 года» (Государственный контракт № 11.313.21.2 от 15 июня 2021 г.).**Вклад авторов:** Е. А. Блинова — обобщение первичного материала, анализ и обсуждение результатов, подготовка текста статьи; А. И. Котикова — статистическая обработка первичных данных; А. А. Аклев, А. В. Аклев — планирование исследования, редактирование текста, подготовка окончательного варианта статьи.**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом УНПЦ РМ ФМБА России (протокол № 4 от 23 августа 2022 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.✉ **Для корреспонденции:** Евгения Андреевна Блинова  
ул. Воровского, д. 68, корп. А, г. Челябинск, 454141, Россия; blinova@urcrm.ru**Статья получена:** 26.08.2022 **Статья принята к печати:** 14.09.2022 **Опубликована онлайн:** 29.09.2022**DOI:** 10.47183/mes.2022.034

## STATUS OF FACTORS OF INNATE IMMUNITY IN EXPOSED PEOPLE WHO SUBSEQUENTLY DEVELOPED CANCER

Blinova EA<sup>1,2</sup>✉, Kotikova AI<sup>1,2</sup>, Akleyev AA<sup>3</sup>, Akleyev AV<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Urals Research Center for Radiation Medicine of the Federal Medical Biological Agency, Chelyabinsk, Russia<sup>2</sup> Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia<sup>3</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Currently, cancer is the major cause of mortality and disability among the working age population of the developed countries. Early diagnosis of tumors, that involves monitoring the health of people exposed to radiation, is one of the most pressing challenges faced by radiation medicine. The study was aimed to perform quantification and functional assessment of the system of neutrophil granulocytes, monocytes and natural killers (NK cells) in people who were diagnosed with tumors after chronic radiation exposure. Certain factors of innate immunity were assessed in 104 people, chronically exposed to low-dose radiation over a wide dose range. Of them 34 exposed individuals were later diagnosed with malignant tumors (MTs). We assessed the number of white blood cells, neutrophil granulocytes, eosinophils, basophils, monocytes and NK cells (CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup> lymphocytes) in peripheral blood, as well as phagocytic, lysosomal activity and intracellular oxygen-dependent metabolism of neutrophils and monocytes. Individuals, chronically exposed a few years before the development of MTs, showed a significant increase in the phagocytosis rate of monocytes (median 10.50 AU vs. 6 AU;  $p = 0.05$ ) and lysosomal activity of neutrophils (median 482 AU vs. 435.5 AU;  $p = 0.03$ ) compared to patients with no MTs. Assessment of the dose–response relationship in exposed people, who subsequently developed cancer, revealed a significant increase in the phagocytosis rate of monocytes as a function of the accumulated dose to thymus and peripheral lymphoid organs ( $p = 0.45$ ;  $p = 0.009$ ), and the increase in phagocytic activity of neutrophils with the increase in the accumulated dose to red bone marrow ( $p = 0.44$ ;  $p = 0.01$ ).

**Keywords:** chronic radiation exposure, carcinogenesis, neutrophils, monocytes, natural killers**Funding:** the study was carried out with financial support from the Federal Medical Biological Agency of Russia within the framework of the Federal Target Program “Nuclear and Radiation Safety in 2016–2020 and until 2030” (State Contract № 11.313.21.2 of 15 June 2021).**Author contribution:** Blinova EA — synthesis of primary data, analysis and discussion of the results, manuscript writing; Kotikova AI — statistical processing of primary data; Akleyev AA, Akleyev AV — study planning, manuscript editing, preparation of the final version of the article.**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of the Urals Research Center for Radiation Medicine (protocol № 4 of 23 August 2022). All patients submitted the informed consent to study participation.✉ **Correspondence should be addressed:** Eugenia A. Blinova  
Vorovsky, 68-A, Chelyabinsk, 454141, Russia; blinova@urcrm.ru**Received:** 26.08.2022 **Accepted:** 14.09.2022 **Published online:** 29.09.2022**DOI:** 10.47183/mes.2022.034

Принято считать, что происходящие под влиянием ионизирующего излучения генетические и эпигенетические нарушения могут способствовать развитию злокачественных новообразований (ЗНО). Несомненно, важную роль в онкотрансформации клеток играет функциональное состояние защитных систем организма — репарации ДНК, остановки клеточного цикла, антиоксидантной системы и противоопухолевого иммунитета. В случае эффективной работы протективных механизмов облучение может не вызвать патологических изменений, однако при неэффективности той или иной системы защиты возникает риск развития онкопатологии.

Системный иммунитет играет важную роль в противоопухолевой защите организма [1]. В частности, нейтрофилы, моноциты и НК-клетки способны не только распознавать, лизировать и элиминировать из организма опухолевые и мутантные клетки, но и оказывать регуляторное воздействие на другие иммунокомпетентные клетки (макрофаги, Т- и В-лимфоциты, эозинофилы, базофилы) за счет выработки хемокинов, про- и противовоспалительных цитокинов, простагландинов, лейкотриенов [2, 3]. Кроме того, активированные макрофаги могут проявлять свою противоопухолевую активность благодаря лизирующим ферментам и свободным радикалам, повреждающим опухолевые клетки, а также продуцировать противоопухолевый цитокин ФНО $\alpha$  [4].

У жителей прибрежных сел р. Течи (Южный Урал), подвергшихся длительному низкоинтенсивному радиационному воздействию вследствие сбросов жидких радиоактивных отходов производственным объединением «Маяк» в р. Течу, в отдаленном периоде регистрировали изменения в иммунной системе, выражавшиеся в снижении количества лейкоцитов (главным образом за счет нейтрофилов и лимфоцитов) в крови, повышении лизосомальной активности нейтрофилов, некоторой супрессии внутриклеточного кислородозависимого метаболизма моноцитов и смещении баланса системы цитокинов в сторону провоспалительного ответа [5, 6]. Кроме того, у облученных лиц с облигатными формами предраковых заболеваний наблюдалось повышение абсолютного и относительного количества натуральных киллеров (CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup>-клетки) в крови относительно группы облученных пациентов без предраковой патологии [7]. По результатам эпидемиологических исследований в когорте облученных на р. Тече лиц выявлены повышенные

риски заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей и лейкозов [8, 9].

Целью исследования было провести количественную и функциональную оценку системы нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов и натуральных киллеров у лиц, которые подверглись хроническому радиационному воздействию и у которых впоследствии были диагностированы онкозаболевания.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование систем нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов и натуральных киллеров у 104 человек, подвергшихся хроническому низкоинтенсивному радиационному воздействию вследствие сбросов жидких радиоактивных отходов в р. Течу производственным объединением «Маяк» в 50–60-х гг. XX века. Характер облучения подробно описан в книге [10].

Критериями включения в группы обследуемых были: постоянное проживание в одном из 41 села, расположенного на побережье р. Течи, в период с 1 января 1950 г. по 31 декабря 1960 г.; наличие рассчитанных на основе дозиметрической системы Techa River Dosimetry System-2016 (TRDS-2016) [11] индивидуальных кумулятивных доз облучения красного костного мозга (ККМ), тимуса и периферических лимфоидных органов. Критерии исключения: отсутствие информации об истории проживания на радиоактивно загрязненных территориях; диагностированные на момент обследования аутоиммунные, острые или хронические (период обострения) воспалительные заболевания, гемобластозы, почечная или печеночная недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 3-х месяцев, онкозаболевания (для группы сравнения); прием препаратов, влияющих на изучаемые показатели (антибиотики, глюкокортикоиды, цитостатики).

Все обследованные лица были разделены на две группы: основная группа — 34 облученных лица, у которых впоследствии были диагностированы опухолевые заболевания (иммунологическое исследование проводили однократно за 1–7 лет до манифестации заболевания в период с 2007 по 2014 г.), группа сравнения — облученные лица без онкологических заболеваний (70 человек). В основной группе облученных лиц в период с 2009 по 2017 г. были диагностированы рак тонкого и толстого кишечника (пять случаев), желудка (два случая), мочевого

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

| Характеристика группы                                                                            |         | Основная группа           | Группа сравнения            | p    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------------------------|-----------------------------|------|
|                                                                                                  |         | n = 34                    | n = 70                      |      |
| Возраст на момент обследования, лет: M $\pm$ SE (min–max)                                        |         | 69,09 $\pm$ 0,78 (60–78)  | 68,96 $\pm$ 0,53 (58–79)    | 0,89 |
| Пол, n (%)                                                                                       | Мужчины | 14 (41,2)                 | 24 (34,2)                   | 0,49 |
|                                                                                                  | Женщины | 20 (58,8)                 | 46 (66,8)                   |      |
| Этническая принадлежность, n (%)                                                                 | Славяне | 14 (41,2)                 | 30 (42,9)                   | 0,87 |
|                                                                                                  | Тюрки   | 20 (58,8)                 | 40 (57,1)                   |      |
| Накопленная доза облучения ККМ, мГр: M $\pm$ SE (min–max)                                        |         | 852 $\pm$ 116 (5,37–3507) | 826 $\pm$ 72,40 (6,03–3394) | 0,92 |
| Накопленная доза облучения тимуса и периферических лимфоидных органов, мГр: M $\pm$ SE (min–max) |         | 140 $\pm$ 20,7 (2,45–466) | 127 $\pm$ 13,70 (0,55–460)  | 0,58 |

Примечание: n — число исследуемых лиц; M  $\pm$  SE — среднее  $\pm$  ошибка среднего; p — уровень статистической значимости различий показателей между исследуемыми группами.

Таблица 2. Количество клеток врожденного иммунитета в крови у обследованных лиц

| Показатель                                                                                | Основная группа<br>Ме ( $Q_1-Q_2$ ) | Группа сравнения<br>Ме ( $Q_1-Q_2$ ) | Уровень значимости |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|
| Базофилы, %                                                                               | 0,85 (0–1)                          | 0,60 (0–1)                           | 0,9                |
| Эозинофилы, %                                                                             | 2,00 (1–4)                          | 2,25 (1–3,75)                        | 0,78               |
| Палочкоядерные нейтрофилы, %                                                              | 5 (2,50–6,50)                       | 3 (2–5,50)                           | 0,08               |
| Сегментоядерные нейтрофилы, %                                                             | 53 (43,25–61)                       | 52 (43,20–57)                        | 0,95               |
| Лейкоциты, $10^9/\text{л}$                                                                | 6,36 (5,26–7,38)                    | 6,58 (5,29–7,76)                     | 0,66               |
| Лимфоциты, %                                                                              | 31 (26,65–39,25)                    | 34 (29,10–40,75)                     | 0,71               |
| Лимфоциты, $10^9/\text{л}$                                                                | 1,83 (1,60–2,57)                    | 2,14 (1,83–2,74)                     | 0,22               |
| Нейтрофилы, %                                                                             | 57,50 (52–63,50)                    | 54 (48,25–59,95)                     | 0,29               |
| Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$                                                               | 3,62 (2,81–4,76)                    | 3,53 (2,76–4,37)                     | 0,64               |
| Моноциты, %                                                                               | 6 (3–7,25)                          | 6,9 (4–9,15)                         | 0,21               |
| Моноциты, $10^9/\text{л}$                                                                 | 0,35 (0,20–0,51)                    | 0,38 (0,27–0,61)                     | 0,35               |
| Натуральные киллеры<br>(CD16 <sup>+</sup> /CD56 <sup>+</sup> -лимфоциты), %               | 16,25 (12,08–23,90)                 | 14,40 (9,20–19,70)                   | 0,09               |
| Натуральные киллеры<br>(CD16 <sup>+</sup> /CD56 <sup>+</sup> -лимфоциты), $10^9/\text{л}$ | 0,30 (0,23–0,53)                    | 0,31 (0,17–0,46)                     | 0,24               |

Примечание: Ме ( $Q_1-Q_2$ ) — медиана (25–75-й процентиля).

пузыря (три случая), кожи (семь случаев), соединительной ткани глазницы и позадиглазного пространства (один случай), губы (один случай), молочной железы (два случая), женских половых органов, в том числе рак шейки матки (три случая), мужских половых органов (три случая), бронхов и легкого (четыре случая), а также остеосаркома черепа (один случай) и ЗНО неуточненных локализаций (два случая).

Исследуемые группы были сопоставимы по половому и этническому составу, а также возрасту на момент обследования и дозам облучения. Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Для исследования у лиц изучаемых групп забирали венозную кровь из локтевой вены в шприц с гепарином в объеме 10 мл. Количество лейкоцитов, нейтрофильных гранулоцитов, базофилов и моноцитов в периферической крови определяли с использованием автоматического гематологического анализатора Pentra 120 DX (HORIBA ABX S.A.S.; Франция). Для подсчета НК-клеток (CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup> лимфоциты) использовали моноклональные антитела к

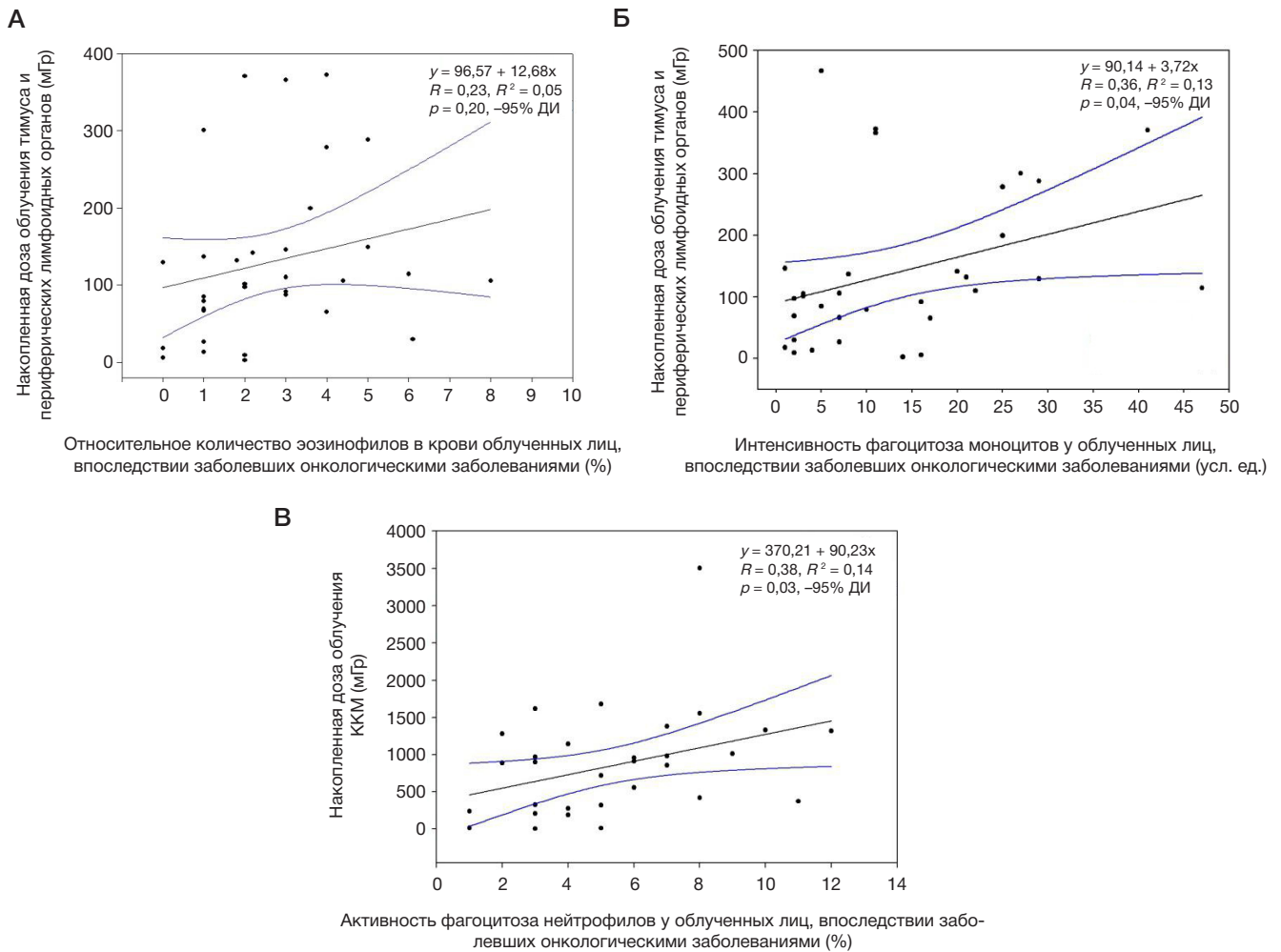
соответствующим CD-рецепторам, меченные флуорохромами (конъюгированное антитело CD3-FITC/CD16<sup>+</sup>CD56-PE, Beckman Coulter; США). Анализ численности клеток проводили на проточном цитометре Navios (Beckman Coulter; США).

Фагоцитарную, лизосомную активность и интенсивность внутриклеточного кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и моноцитов определяли стандартными методами [12, 13]. Оценивали следующие показатели: активность фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов (АФН, АФМ), интенсивность фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов (ИФН, ИФМ), фагоцитарное число нейтрофилов и моноцитов (ФЧН, ФЧМ), интенсивность внутриклеточного кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и моноцитов в спонтанном и индуцированном вариантах (НСТН, НСТМ), лизосомную и суммарную лизосомную активность нейтрофилов и моноцитов (ЛАН, ЛАМ, СЛАН, СЛАМ). Подробное описание методик исследования приведено в ранее опубликованных статьях [7].

Таблица 3. Показатели функциональных характеристик клеток врожденного иммунитета у обследованных лиц

| Показатель             | Основная группа<br>Ме ( $Q_1-Q_2$ ) | Группа сравнения<br>Ме ( $Q_1-Q_2$ ) | Уровень значимости |
|------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|
| АФМ, %                 | 4,50 (2,25–10)                      | 4 (2–5,50)                           | 0,27               |
| ИФМ, усл. ед.          | 10,50 (3,25–21,75)                  | 6 (3–12)                             | 0,05**             |
| ФЧМ, усл. ед.          | 1,88 (1,04–2,95)                    | 1,50 (1–2)                           | 0,11               |
| НСТМ спонтанный, %     | 53 (39,25–60,75)                    | 52 (42–58,50)                        | 0,66               |
| НСТМ индуцированный, % | 55,50 (42,25–63,75)                 | 52 (42,50–58)                        | 0,53               |
| ЛАМ, усл. ед.          | 292 (214,50–373)                    | 306,50 (254,50–370,25)               | 0,45               |
| СЛАМ, усл. ед.         | 1,06 (0,44–1,53)                    | 1,19 (0,62–1,94)                     | 0,11               |
| АФН, %                 | 5 (3–7)                             | 4 (2–6,50)                           | 0,42               |
| ИФН, усл. ед.          | 9 (5,25–18)                         | 8 (4–11)                             | 0,14               |
| ФЧН, усл. ед.          | 1,78 (1,34–2,65)                    | 1,80 (1,16–2,26)                     | 0,48               |
| НСТН спонтанный, %     | 56 (40,25–62)                       | 50 (40,50–55)                        | 0,61               |
| НСТН индуцированный, % | 56 (40,25–62)                       | 50 (40,50–55)                        | 0,61               |
| ЛАН, усл. ед.          | 482 (408,50–613,50)                 | 435,50 (362–491)                     | 0,03**             |
| СЛАН, усл. ед.         | 15,96 (11,27–25,28)                 | 15,88 (11,19–19,51)                  | 0,45               |

Примечание: Ме ( $Q_1-Q_2$ ) — медиана (25–75-й процентиля); \*\* — значимые различия между исследуемыми группами.



**Рис. 1.** Линейный регрессионный анализ дозовых зависимостей в группе облученных лиц, впоследствии заболевших онкологическими заболеваниями, для показателей: **А** — относительное количество эозинофилов, **Б** — интенсивность фагоцитоза моноцитов, **В** — активность фагоцитоза нейтрофилов

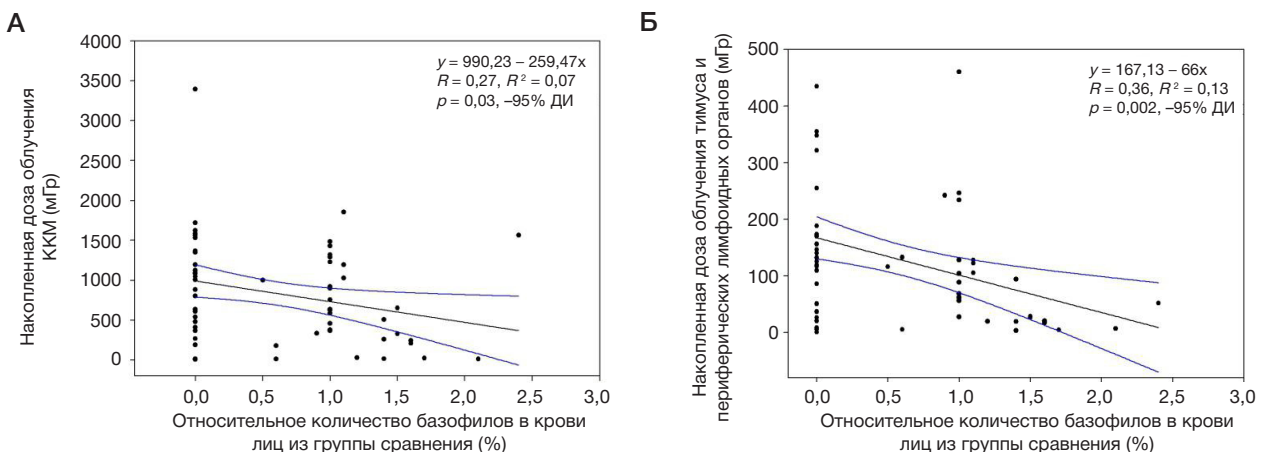
Во всех случаях для учета реакций применяли метод световой микроскопии с использованием микроскопа Axio Imager A2 (Carl Zeiss; Германия).

Статистическую обработку первичных данных проводили в программе SigmaPlot, версия 12.5 (SYSTAT Software; США) с использованием U-критерия Манна-Уитни для сравнения двух массивов данных. Выполняли корреляционный анализ по методам Спирмена и Пирсона, а также линейный регрессионный анализ. Статистически значимыми считали результаты, уровень значимости которых был ниже 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено сравнение количества форменных элементов в периферической крови, а также показателей функциональной активности нейтрофилов и моноцитов в исследуемых группах. Результаты представлены в виде медианы (Me) и 25–75-х процентилей ( $Q_1$ – $Q_3$ ) (табл. 2, 3).

В результате исследования не выявлено значимых различий по показателям клеточного иммунитета у облученных лиц, впоследствии заболевших онкологическими



**Рис. 2.** Линейный регрессионный анализ дозозависимого снижения базофилов у лиц из группы сравнения для **А** — накопленной дозы облучения ККМ, **Б** — накопленной дозы облучения тимуса и периферических лимфоидных органов

заболеваниями, по сравнению с облученными лицами без онкопатологии.

При анализе функциональных характеристик систем нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов обнаружено значимое увеличение интенсивности фагоцитоза моноцитов и лизосомальной активности нейтрофилов у лиц, впоследствии заболевших онкологическими заболеваниями, по сравнению с группой лиц без ЗНО.

При анализе дозовых зависимостей у облученных лиц, впоследствии заболевших онкологическими заболеваниями, обнаружено значимое увеличение процентного содержания эозинофилов в крови в зависимости от дозы облучения тимуса и периферических лимфоидных органов (по методу Спирмена —  $p = 0,38$ ,  $p = 0,03$ ). Однако анализ линейной регрессии не показал достоверных результатов (рис. 1А). Также отмечено дозозависимое увеличение интенсивности фагоцитоза моноцитов с увеличением накопленной дозы облучения тимуса и периферических лимфоидных органов (по методу Спирмена —  $p = 0,45$ ,  $p = 0,009$ , по методу Пирсона —  $r = 0,36$ ,  $p = 0,04$ ) и активности фагоцитоза нейтрофилов с увеличением накопленной дозы облучения ККМ (по методу Спирмена —  $p = 0,44$ ,  $p = 0,01$ , по методу Пирсона —  $r = 0,38$ ,  $p = 0,03$ ). Результаты линейного регрессионного анализа для этих показателей представлены на рис. 1Б, В.

В группе сравнения имели место иные зависимости: показано значимое снижение относительного количества базофилов в крови с увеличением накопленной дозы облучения ККМ (по методу Спирмена —  $p = -0,26$ ,  $p = 0,03$ , по методу Пирсона —  $r = -0,27$ ,  $p = 0,03$ ), и накопленной дозы облучения тимуса и периферических лимфоидных органов (по методу Спирмена —  $p = -0,42$ ,  $p = 0,0005$ , по методу Пирсона —  $r = -0,32$ ,  $p = 0,009$ ). Результаты линейного регрессионного анализа для этих показателей представлены на рис. 2.

Также обнаружено значимое увеличение активности фагоцитоза моноцитов с увеличением накопленной дозы облучения тимуса и периферических лимфоидных органов (по методу Спирмена —  $p = 0,27$ ,  $p = 0,03$ ). Однако анализ линейной регрессии не показал достоверных результатов (рис. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование показало, что спустя более 60-ти лет после начала хронического радиационного воздействия за несколько лет до диагностирования онкологического заболевания у облученных лиц наблюдается значимое повышение интенсивности фагоцитоза моноцитов и лизосомальной активности нейтрофилов по сравнению с пациентами, не заболевшими ЗНО. Кроме того, установлено дозозависимое увеличение интенсивности фагоцитоза моноцитов с увеличением накопленной дозы облучения тимуса и периферических лимфоидных органов и активности фагоцитоза нейтрофилов с увеличением накопленной дозы облучения ККМ.

Ряд исследований свидетельствует о важной роли нейтрофилов в противоопухолевом иммунитете. Так, в экспериментах на мышах линии SR/CR показано, что нейтрофильные гранулоциты первыми из иммунных клеток мигрируют в опухолевую ткань и принимают участие в реализации феномена спонтанной регрессии опухолей разных гистологических типов [14]. Механизм цитолитического действия нейтрофилов на опухолевые клетки связан с выработкой этими клетками активных

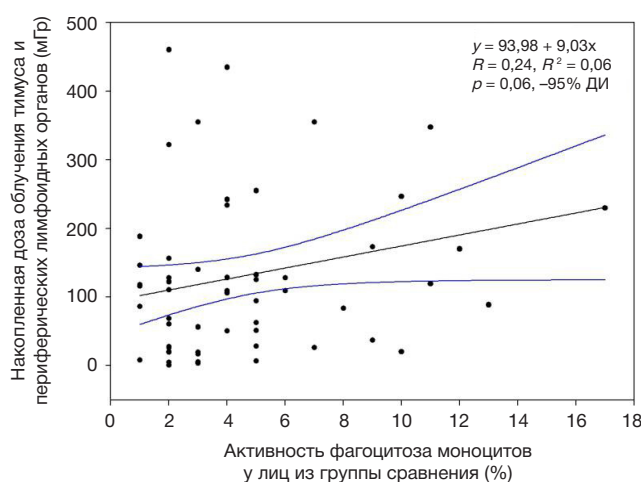


Рис. 3. Линейный регрессионный анализ дозозависимого увеличения индекса активности фагоцитоза моноцитов у лиц из группы сравнения

форм кислорода и азота, причем главенствующую роль в процессе гибели опухолевых клеток играет некроз [14].

Вместе с тем, нейтрофилы и моноциты могут способствовать инвазивному росту опухоли, ее васкуляризации и метастазированию [15, 16], а селективно опосредованная адгезия атипичных клеток к мембране нейтрофильных гранулоцитов может приводить к их гематогенной диссеминации [17]. Кроме того, избыток в строме опухоли инфильтрирующих клеток врожденного иммунитета, таких как макрофаги, тучные клетки и нейтрофилы, соотносится не только с повышением уровня ангиогенеза, но и неблагоприятным прогнозом [18].

Стоит заметить, что в ранее проведенных ретроспективных динамических исследованиях клеточного состава периферической крови у лиц, облученных на р. Тече, впоследствии заболевших хроническим миелоидным лейкозом и острым лейкозом, было установлено, что количество нейтрофилов и их состав являются предикторами, позволяющими прогнозировать повышенную вероятность развития радиационно-индуцированных лейкозов в ранние сроки после начала облучения [19]. Вероятно, наблюдаемые нами за несколько лет до манифестации клинически диагностируемых раков изменения в функциональной активности нейтрофилов и моноцитов у хронически облученных людей могут быть ответом на увеличение количества онкотрансформированных клеток. Однако стоит отметить, что на интенсивность фагоцитоза моноцитов и лизосомальной активности нейтрофилов также могут влиять факторы нерадиационной природы, в том числе вредные привычки и образ жизни.

В связи с этим на данном этапе работы невозможно сделать окончательные выводы о рассмотрении выявленных показателей в качестве кандидатных биологических маркеров развития ЗНО в отдаленные сроки после начала облучения. Для формирования заключения об отнесении данных показателей к предикторам развития ЗНО необходимы дополнительные исследования, направленные на изучение чувствительности и специфичности.

## ВЫВОДЫ

В результате исследования у лиц, облученных в широком диапазоне доз, в отдаленном периоде после хронического радиационного воздействия за несколько лет до развития ЗНО (ЗНО диагностированы с 2009 по 2017 г.) выявлено значимое повышение интенсивности фагоцитоза

моноцитов и лизосомальной активности нейтрофилов по сравнению с облученными в сопоставимых дозах людьми без ЗНО. В отдаленном периоде выявлены дозозависимые

изменения интенсивности фагоцитоза моноцитов и активности фагоцитоза нейтрофилов у хронически облученных лиц.

## Литература

- Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nature Immunology*. 2013; 14 (10): 1014–22. DOI: 10.1038/ni.2703.
- Долгушин И. И., Андреева Ю. С., Савочкина А. Ю. Нейтрофильные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов. М.: Издательство РАМН, 2009; 207 с.
- Петров Р. В., Хаитов Р. М. Иммуногены и вакцины нового поколения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 608 с.
- Mantovani A, Sica A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity. *Current Opinion in Immunology*. 2010; 22 (2): 231–37. DOI: 10.1016/j.coi.2010.01.009.
- Аклеев А. А. Иммунный статус человека в отдаленном периоде хронического радиационного воздействия. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2020; 65 (4): 29–35. DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-29-35.
- Кодинцева Е. А., Аклеев А. А., Блинова Е. А. Цитокиновый профиль лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, в отдаленные сроки после облучения. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2021; 61 (5): 495–503. DOI: 10.31857/S0869803121050076.
- Блинова Е. А., Аклеев А. А., Кодинцева Е. А., Аклеев А. В. Исследование функционального состояния системы нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов и натуральных киллеров у лиц, с облигатными формами предраковых заболеваний, подвергшихся хроническому радиационному воздействию. *Южно-Уральский медицинский журнал*. 2021; 2: 5–17.
- Schonfeld S, Krestinina LY, Epifanova S, et al. Solid cancer mortality in the Techa River Cohort (1950–2007). *Radiation Research*. 2013; 179: 183–9.
- Крестинина, Л. Ю., Силкин С. С., Дегтева М. О. и др. Риск смерти от болезней системы кровообращения в Уральской когорте аварийно-облученного населения за 1950–2015 годы. *Радиационная гигиена*. 2019; 12 (1): 52–61. DOI: 10.21514/1998-426X-2019-12-1-52-61.
- Аклеев А. В., редактор. Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи. Челябинск: Книга, 2016; 390 с.
- Дегтева М. О., Напье Б. А., Толстых Е. И. и др. Распределение индивидуальных доз в когорте людей, облученных в результате радиоактивного загрязнения реки Течи. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2019; 64 (3): 46–53. DOI: 10.12737/article\_5cf2364cb49523.98590475.
- Маянский А. Н., Виксман М. К. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: методические рекомендации. Казань, 1979; 11 с.
- Фрейдлин И. С. Методы изучения фагоцитирующих клеток при оценке иммунного статуса человека: учебное пособие. Ленинград, 1986; 37 с.
- Koch J, Hau J, Pravsgaard CJ, et al. Immune cells from SR/CR mice induce the regression of established tumors in BALB/c and C57BL/6 mice. *PLoS One*. 2013; 8 (5). Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0059995>.
- Нестерова И. В., Ковалева С. В., Чудилова Г. А. и др. Двойственная роль нейтрофильных гранулоцитов в реализации противоопухолевой защиты. *Иммунология*. 2012; 33 (5): 281–7.
- Queen MM, Ryan RE, Holser RG, et al. Breast cancer cells stimulate neutrophils to produce oncostatin M: potential implications for tumor progression. *Cancer Research*. 2005; 65: 8896–904. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1734.
- Thomas SN, Zhu F, Schnaar RL, et al. Carcinoembryonic antigen and CD44 variant isoforms cooperate to mediate colon carcinoma cell adhesion to E- and L-selectin in shear flow. *Journal of Biological Chemistry*. 2008; 283 (23): 15647–55. DOI: 10.1074/jbc.M800543200.
- De Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nature Reviews Cancer*. 2006; 6 (1): 24–37. DOI: 10.1038/nrc1782.
- Аклеев А. А., Долгушин И. И., Блинова Е. А. Исследование динамики числа нейтрофилов в крови у облученных лиц до развития острых лейкозов. *Российский иммунологический журнал*. 2019; 13 (4, 22): 1423–5.
- Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nature Immunology*. 2013; 14 (10): 1014–22. DOI: 10.1038/ni.2703.
- Dolgushin II, Andreeva YuS, Savochkina AYU. Neutrophil traps and methods for assessing the functional status of neutrophils. М.: Izdatelstvo RAMN, 2009; 207 p. Russian.
- Petrov RV, Khaitov RM. Immunogens and vaccines of a new generation. М.: GEOTAR-Media, 2011; 608 p. Russian.
- Mantovani A, Sica A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity. *Current Opinion in Immunology*. 2010; 22 (2): 231–37. DOI: 10.1016/j.coi.2010.01.009.
- Akleyev AA. Immune status of a man long after chronic radiation exposure. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2020; 65 (4): 29–35. DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-29-35. Russian.
- Kodintseva EA, Akleyev AA, Blinova EA. The cytokine profile of chronically irradiated people in long terms after the beginning of irradiation. *Radiation biology Radioecology*. 2021; 61 (5): 495–503. DOI: 10.31857/S0869803121050076. Russian.
- Blinova EA, Akleyev AA, Kodintseva EA, Akleyev AV. The study of the functional status of the system of neutrophilic granulocytes, monocytes and natural killers in chronically exposed individuals with obligate forms of pre-malignant conditions. *South Ural Medical Journal*. 2021; 2: 5–17. Russian.
- Schonfeld S, Krestinina LY, Epifanova S, et al. Solid cancer mortality in the Techa River Cohort (1950–2007). *Radiation Research*. 2013; 179: 183–9.
- Krestinina LY, Silkin SS, Degteva MO, Akleyev AV. Risk analysis of the mortality from the diseases of the circulatory system in the Ural cohort of emergency-irradiated population for the years 1950–2015. *Radiation Hygiene*. 2019; 12 (1): 52–61. DOI: 10.21514/1998-426X-2019-12-1-52-61. Russian.
- Akleyev AV, editor. Consequences of radioactive contamination of the river Techa. Chelyabinsk: Book, 2016; 400 p. Russian.
- Degteva MO, Napier BA, Tolstykh EI. Individual dose distribution in cohort of people exposed as a result of radioactive contamination of the Techa river. *Medical radiology and radiation safety*. 2019; 64 (3): 46–53. DOI: 10.12737/article\_5cf2364cb49523.98590475. Russian.
- Mayanskii AN, Viksman MK. A method for assessing the functional activity of human neutrophils by the reduction reaction of nitroblue tetrazolium: guidelines. Kazan, 1979; 11 p. Russian.
- Freidlin IS. Methods for studying phagocytic cells in assessing the immune status of a person: a textbook. Leningrad, 1986; 37 p. Russian.

14. Koch J, Hau J, Pravsgaard CJ, et al. Immune cells from SR/CR mice induce the regression of established tumors in BALB/c and C57BL/6 mice. *PLoS One*. 2013; 8 (5). Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0059995>.
15. Nesterova IV, Kovaleva SV, Chudilova GA, et al. The dual role of neutrophils in the antitumor protection. *Immunology*. 2012; 33 (5): 281–7. Russian.
16. Queen MM, Ryan RE, Holser RG, et al. Breast cancer cells stimulate neutrophils to produce oncostatin M: potential implications for tumor progression. *Cancer Research*. 2005; 65: 8896–904. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1734.
17. Thomas SN, Zhu F, Schnaar RL, et al. Carcinoembryonic antigen and CD44 variant isoforms cooperate to mediate colon carcinoma cell adhesion to E- and L-selectin in shear flow. *Journal of Biological Chemistry*. 2008; 283 (23): 15647–55. DOI: 10.1074/jbc.M800543200.
18. De Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nature Reviews Cancer*. 2006; 6 (1): 24–37. DOI: 10.1038/nrc1782.
19. Akleyev AA, Dolgushin II, Blinova EA. Study of neutrophil count dynamics in exposed persons during the period prior to acute leukemias development. *Russian journal of immunology*. 2019; 13 (4, 22): 1423–5.