

УДК [612.017.1:612.112.94:539.1.047]:[331.435 + 621.039]

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА У РАБОТНИКОВ АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ, ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ ОБЛУЧЕНИЮ

© 2025 г. Д. С. Ослина^{1, *}, В. Л. Рыбкина¹, Г. В. Адамова¹, Т. В. Азизова¹

¹Южно-Уральский федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики ФМБА России, Озерск, Россия

*E-mail: clinic@subi.su

Поступила в редакцию 30.09.2024 г.

После доработки 10.04.2025 г.

Принята к публикации 14.05.2025 г.

Хроническое облучение может оказывать модифицирующее влияние на иммунитет, изменяя баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, что запускает механизм самоподдерживающегося хронического воспаления. Согласно современным представлениям, хроническое воспаление играет значительную роль в прогрессии атеросклероза. Цель данной работы — оценка профиля цитокинов, вовлеченных в патогенез атеросклероза, у работников, подвергшихся хроническому облучению. Для исследования сформированы две группы: основная (работники радиационно-опасного предприятия, подвергшиеся хроническому облучению) и контрольная (жители города Озерска, не подвергавшиеся профессиональному облучению). Содержание цитокинов (IL-6, MCP-1, IFN γ , IL-12p70 и IL-17A) в сыворотке периферической крови определяли методом твердофазного ИФА. Не выявлено статистически значимых отличий в содержании сывороточных цитокинов IL-6, IFN γ , IL-12p70 и IL-17A. Содержание MCP-1 было статистически значимо выше в основной группе в целом и у мужчин основной группы при сравнении с контролем. Содержание MCP-1 было статистически значимо выше, а IL-12p70 статистически значимо ниже у лиц основной группы с заболеваниями, обусловленными атеросклерозом, чем у лиц группы контроля. У работников радиационно-опасного предприятия с заболеваниями, обусловленными атеросклерозом сосудов, подвергшихся хроническому облучению, наблюдаются изменения в содержании провоспалительных цитокинов, которые могут способствовать прогрессии заболевания.

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

DOI: 10.31857/S0869803125020045, EDN: LOWWFU

Известно, что в когортах лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения, наблюдается повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний [1–8]. Важным фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний является генерализованный атеросклероз, который возникает вследствие нарушения белкового и липидного обмена и сопровождается отложением холестерина и липопротеинов в интима сосудов. В настоящее время принято считать, что значительную роль в прогрессии атеросклероза играет хроническое воспаление [9–12]. Усиление или снижение воспалительных процессов в атеросклеротической бляшке регулируется широким спектром биологических веществ, среди которых важная роль отводится цитокинам — продуктам секреции моноцитов, лимфоцитов и эн-

дотелиальных клеток [13]. Нарушение баланса действия провоспалительных и противовоспалительных цитокинов запускает механизм самоподдерживающегося хронического воспаления, определяя степень поражения сосудистой стенки [14–16].

Несмотря на большое количество исследований, направленных на поиск прогностических маркеров атеросклероза среди цитокинов, оценка их роли в иммунопатогенезе данной патологии остается противоречивой [17]. Предполагается, что провоспалительные цитокины непосредственно вовлечены в формирование и прогрессию атеросклероза [18, 19], что, по мнению некоторых авторов, позволяет использовать их в качестве маркеров развития атеросклероза,

нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда [20]. В то же время существуют данные о том, что роль некоторых провоспалительных цитокинов при оценке риска атеросклероза незначительна [17].

Известно, что хроническое облучение оказывает модифицирующее влияние на состояние иммунитета и может на долгое время смещать баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами [21]. В сыворотке крови лиц, подвергшихся облучению в результате бомбардировки Хиросимы и Нагасаки, аварии на Чернобыльской атомной станции, в результате деятельности ПО “Маяк” и Семипалатинского полигона, профессионального и внутриутробного облучения, проживания в регионах с повышенным естественным радиационным фоном, было выявлено стойкое повышение экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкина (IL-1 β , IL-6), фактор некроза опухоли α (TNF α) и интерферон γ (IFN γ) [22–27]. В то же время сведения о роли цитокинов в развитии атеросклероза у работников, подвергшихся хроническому облучению, ограничены.

Цель исследования – оценка профиля цитокинов, вовлеченных в патогенез атеросклероза, у работников, подвергшихся хроническому облучению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Для исследования роли цитокинов в развитии атеросклероза у работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению, было сформировано две группы. В основную группу были включены работники радиационно-опасного предприятия (РОП) старше 60 лет, подвергшиеся внешнему γ -излучению в суммарной дозе менее 0.5 Гр и внутреннему α -излучению от инкорпорированного плутония. В контрольную группу включены лица соответствующего возраста и пола, никогда не подвергавшиеся профессиональному облучению. Исключающими критериями для подбора обеих групп являлись участие в ликвидации последствий радиационных аварий, проживание на радиоактивно-загрязненной территории, а также наличие злокачественных новообразований, острых воспалительных процессов и обострений хронических воспалительных заболеваний в период обследования.

Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием людей, соответствуют этиче-

ским стандартам институционального и национального комитета по исследовательской этике, Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики (протокол Наблюдательного совета № 4 от 11.11.2021). У всех участников исследования были взяты образцы периферической крови для получения сыворотки. Забор крови для исследования проводили только после получения письменного согласия участника на добровольное участие в исследовании в виде подписанного “Информированного согласия” (“Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан” от 22.07.1993 № 5487-1) и “Согласия на обработку персональных данных” (Федеральный закон от 27.07.2006 № 152-ФЗ “О персональных данных”).

Образцы сыворотки для исследования были получены из Уральского радиобиологического биобанка (УРБ ФГБУН ЮУрФНЦ МБ ФМБА России, г. Озерск). Забор крови для получения сыворотки осуществляли утром между 7 и 9 час. утра натощак, в положении сидя или лежа из медиальной или латеральной подкожной вены руки в вакуумные стерильные одноразовые пробирки объемом 9 мл для выделения сыворотки, с активатором свертывания. Пробирки с кровью центрифугировали в роторной центрифуге “Eppendorf Centrifuge 5702 R” (Eppendorf, Австрия) в течение 10 мин при 1300 g. Затем отделившуюся сыворотку разливали по стерильным микропробиркам и сохраняли до использования в ультранизкотемпературных морозильниках “Sanyo MDF-U2086S” (Panasonic, Япония) при -80°C .

У всех участников исследования в сыворотке периферической крови определяли содержание IL-6, MCP-1, IFN γ , IL-12p70 и IL-17A методом твердофазного иммуноферментного анализа, с помощью тест-систем фирмы “Cloud-Clone Corp” (США), согласно инструкциям вышеуказанной фирмы. Концентрацию определяли с помощью полуавтоматического иммуноферментного анализатора “Stat Fax 4200” (Awareness technology, США) в соответствии со стандартной (калибровочной) кривой.

Для статистической обработки полученных данных использовали пакет программ “Statistica 10” (StatSoft Inc., США). Характер распределения исследованных параметров устанавливали по методу Колмогорова–Смирнова. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента, Манна–Уитни и Краскелла–Уоллеса.

Таблица 1. Характеристика изучаемых групп

Table 1. Characteristics of the studied groups

Характеристики		Мужчины		Женщины		Оба пола	
		основная группа (N = 31)	контроль (N = 23)	основная группа (N = 15)	контроль (N = 10)	основная группа (N = 46)	контроль (N = 33)
Age, years	M; Std.Dev [0.95 CI]	68.6; 7.2 [66–71.2]	68.7; 6.7 [65.8–71.6]	68.7; 6.3 [65.3–72.2]	69.4; 6 [65.1–73.7]	68.6; 6.8 [66.6–70.7]	68.9; 6.4 [66.7–71.2]
	Me [Q1–Q3]	68 [62–72]	68 [64–73]	69 [64–73]	69 [65–72]	69 [63–72]	69 [64–72]
	p-value*	0.9345		0.7931		0.8391	
Суммарная поглощенная в печени доза внешнего γ-излучения, Гр	M; Std.Dev [0.95 CI]	0.18; 0.128 [0.13–0.22]	–	0.20; 0.104 [0.14–0.26]	–	0.19; 0.12 [0.15–0.22]	–
	Me [Q1–Q3]	0.17 [0.04–0.29]	–	0.19 [0.13–0.3]	–	0.19 [0.07–0.29]	–
Суммарная поглощенная в печени доза внутреннего α-излучения, Гр	M; Std.Dev [0.95 CI]	0.12; 0.118 [0.07–0.16]	–	0.13; 0.129 [0.06–0.20]	–	0.13; 0.12 [0.08–0.15]	–
	Me [Q1–Q3]	0.07 [0.03–0.14]	–	0.06 [0.04–0.18]	–	0.07 [0.03–0.17]	–
Наличие заболевания, вызванного атеросклерозом, на дату взятия крови	Есть	28	16	13	8	41	24
	Нет	3	7	2	2	5	9
Отношение к курению	Курит	9	3	0	0	10	3
	Бросил	7	0	1	0	7	0
	Не курит	15	20	14	10	29	30
Отношение к алкоголю	Употребляет	24	7	6	3	30	10
	Бросил	6	0	3	1	9	1
	Не употребляет	1	16	6	6	7	22

Примечания. N – число обследованных; M – среднее; Std.Dev – стандартное отклонение; conf. – доверительный интервал; Me – медиана; Q1–Q3 – первый и третий квартиль.

* Статистическая значимость различий между основной группой и контролем по критерию Стьюдента.

Корреляционный анализ проводили с помощью непараметрического критерия Спирмена [28]. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сведения о возрасте, дозовых нагрузках, заболеваниях, обусловленных атеросклеротическим поражением коронарных, церебральных и периферических артерий (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, атеросклероз), а также данные о вредных привычках (курение и употребление алкоголя) в изучаемых группах приведены в табл. 1. Основную группу составили 46 работников радиационно-опасного предприятия (РОП) – 31 мужчины (67%) и 15 женщин (33%). В контрольную группу включены 23 мужчины (70%) и 10 женщин (30%). В основной группе возраст обследуемых был от 60 до 89 лет (средний возраст \pm стандартное отклонение –

68.6 ± 6.8 лет); в контрольной группе от 60 до 84 лет (68.9 ± 6.4 лет). Статистически значимых различий среднего возраста и соотношения по полу между основной и контрольной группой не выявлено. Суммарная поглощенная в печени доза внутреннего α-излучения у работников основной группы составляла от 0.003 до 0.431 Гр (0.13 ± 0.12 Гр); суммарная поглощенная в печени доза внешнего γ-излучения была от 0.001 до 0.37 Гр (0.19 ± 0.12 Гр) (табл. 1).

Диагноз заболеваний, обусловленных атеросклерозом, на дату взятия крови был установлен у 41 индивидуума из основной группы (89%) и у 24 человек из группы контроля (72%). Статистически значимых различий среднего возраста между этими группами не выявлено. Средняя суммарная поглощенная в печени доза внешнего γ-излучения была статистически значимо выше в основной группе у лиц с установленными забо-

Таблица 2. Характеристика групп в зависимости от наличия заболеваний, обусловленных атеросклерозом сосудов (оба пола)**Table 2.** Characteristics of groups depending on the presence of diseases caused by vascular atherosclerosis (both sexes)

Изучаемые факторы		Основная группа (<i>N</i> = 46)		Контроль (<i>N</i> = 33)		<i>p</i> -value
		Наличие заболевания на дату взятия крови				
		есть (<i>N</i> = 41)	нет (<i>N</i> = 5)	есть (<i>N</i> = 24)	нет (<i>N</i> = 9)	
Возраст, лет	<i>M</i> ; Std.Dev [0.95 CI]	69.1; 6.9 [67–71.3]	64.4; 4.7 [58.5–70.3]	70; 6.8 [67.2–72.9]	66; 4.4 [62.6–69.4]	0.1509*
	Me [Q1–Q3]	69 [64–72]	64 [60–67]	69 [64.5–73]	66 [64–69]	
Суммарная поглощенная в печени доза внешнего γ-из- лучения, Гр	<i>M</i> ; Std.Dev [0.95 CI]	0.19; 0.117 [0.161–0.235]	0.08; 0.092 [–0.034–0.194]	–	–	0.0172**
	Me [Q1–Q3]	0.223 [0.087–0.294]	0.035 [0.014–0.131]	–	–	
Суммарная поглощенная в печени доза внутреннего α-излучения, Гр	<i>M</i> ; Std.Dev [0.95 CI]	0.12; 0.12 [0.077–0.156]	0.13; 0.088 [0.023–0.24]	–	–	0.2558**
	Me [Q1–Q3]	0.06 [0.032–0.171]	0.109 [0.072–0.13]	–	–	

Примечания. *N* – число обследованных; *M* – среднее; Std.Dev – стандартное отклонение; conf. – доверительный интервал; Me – медиана; Q1–Q3 – первый и третий квартиль.

* Статистическая значимость различий между основной и контрольной группой по критерию Краскелла–Уоллиса; ** – статистическая значимость различий между работниками основной группы с атеросклерозом и без атеросклероза по критерию Манна–Уитни.

леваньями, обусловленными атеросклерозом, на дату взятия крови по сравнению с работниками без таких заболеваний и составила 0.19 ± 0.117 Гр (табл. 2), что хорошо согласуется с литературными данными [7, 8].

Результаты исследования цитокинов в изучаемых группах представлены в табл. 3. Не выявлено статистически значимых отличий в содержании IL-6, IFNγ, IL-12p70 и IL-17A. Содержание MCP-1 было статистически значимо выше в основной группе при сравнении с контролем (454.91 ± 46.68 и 387.42 ± 204.19 пг/мл соответственно; $p = 0.0069$), что хорошо согласуется с данными литературы. Ранее было показано, что при хроническом воздействии малых доз ионизирующего излучения концентрация MCP-1 увеличивалась в зависимости от поглощенной дозы [29].

При сравнении мужчин основной и контрольной групп не выявлено статистически значимых различий в содержании IL-6, IFNγ, IL-12p70 и IL-17A. Однако уровень MCP-1 был статистически значимо выше у мужчин основной группы по сравнению с контролем (457.85 ± 119.3 пг/м и 346.85 ± 111.15 пг/мл соответственно; $p = 0.002$). При сравнении женщин основной и контрольной групп статистически значимых различий в содержании цитокинов не выявлено (табл. 3).

Результаты исследования цитокинов в сыворотке крови лиц, у которых был установлен диагноз заболевания, обусловленного атеросклерозом сосудов, на дату взятия крови, представлены в табл. 4. Выявлено, что у работников РОП с установленным диагнозом заболевания, обусловленного атеросклерозом, содержание MCP-1 статистически значимо выше, а IL-12p70 статистически значимо ниже, чем у лиц из группы контроля.

Анализ корреляционных зависимостей в основной и контрольной группе не выявил статистически значимых зависимостей содержания цитокинов в сыворотке крови в основной группе от возраста обследованных, а также содержания IL-6, IFNγ, IL-12p70 и IL-17A от дозы α- и γ-излучения. В основной группе выявлена слабоположительная статистически значимая корреляция содержания MCP-1 и дозы α- ($R = 0.26$; $p = 0.0219$) и γ-излучения ($R = 0.33$; $p = 0.0029$), что хорошо согласуется с литературными данными. Зависимое от дозы повышение уровня MCP-1 также наблюдалось у жителей провинции Янцзян (Китай), проживающих в зоне высокого фонового γ-излучения [30], и у сотрудников атомной электростанции (Козлодуй, Болгария), подвергшихся внешнему γ-излучению в суммарных дозах от 0.11 до 190 мЗв [31].

Таблица 3. Содержание цитокинов в сыворотке крови лиц основной группы и в контроле**Table 3.** Cytokine content in the blood serum of the main group and in the controls

Цитокины		Мужчины		Женщины		Оба пола	
		основная группа (<i>N</i> = 31)	контроль (<i>N</i> = 23)	основная группа (<i>N</i> = 15)	контроль (<i>N</i> = 10)	основная группа (<i>N</i> = 46)	контроль (<i>N</i> = 33)
IL-6, пг/мл	<i>M</i> ; Std.Dev [0.95 CI]	1.37; 2.03 [0.63–2.12]	1.28; 2.23 [0.32–2.25]	1.02; 0.9 [0.53–1.52]	2.4; 3.01 [0.24–4.55]	1.26; 1.74 [0.74–1.78]	1,62; 2,5 [0,73–2,51]
	Me [Q1–Q3]	0.7 [0–1.76]	0.34 [0–1.94]	0.92 [0–1.7]	0.99 [0–3.84]	0.78 [0–1.76]	0,46 [0–2,06]
	<i>p</i> -value*	0.3865		0.6978		0.5983	
MCP-1, пг/мл	<i>M</i> ; Std.Dev [0.95 CI]	457.85; 119.3 [414.09–501.62]	346.85; 111.15 [298.78–394.91]	448.83; 196.46 [340.04–557.63]	480.75; 322.75 [249.87–711.63]	454.91; 146.68 [411.36–498.47]	387,42; 204,19 [315,02–459,83]
	Me [Q1–Q3]	478.5 [371.5–538.5]	324.5 [266.5–415]	370 [332–515.5]	378.5 [340–439.5]	452.25 [345–525]	341 [286–415]
	<i>p</i> -value*	0.002		0.9779		0.0069	
IFN γ , пг/мл	<i>M</i> ; Std.Dev [0.95 CI]	2.59; 8.4 [–0.49–5.68]	2.0609; 3.0869 [0.726–3.3957]	0.69; 0.81 [0.24–1.14]	9.08; 26.55 [–9.91–28.07]	1.97; 6.94 [–0.09–4.03]	4,19; 14,68 [–1,02–9,39]
	Me [Q1–Q3]	0.4 [0–1.8]	0.4 [0–3.4]	0.4 [0–1]	0.7 [0–0.8]	0.4 [0–1.4]	0,6 [0–2,8]
	<i>p</i> -value*	0.7529		0.8029		0.6763	
IL-12p70, пг/мл	<i>M</i> ; Std.Dev [0.95 CI]	0.8; 1.14 [–0.16–1.75]	2.06; 3.42 [0.46–3.66]	0.35; 0.57 [–0.56–1.26]	7.42; 29.85 [–6.97–21.81]	0.65; 0.98 [0.02–1.27]	6,71; 28,41 [–6,22–19,64]
	Me [Q1–Q3]	0.2 [0–1.4]	0.87 [0–1.95]	0.1 [0–0.7]	0.4 [0–0.6]	0.1 [0–1.2]	0,2 [0–0,6]
	<i>p</i> -value*	0.3608		0.4906		0.7933	
IL-17A, пг/мл	<i>M</i> ; Std.Dev [0.95 CI]	1.61; 2.73 [0.2–3.01]	1.65; 1.05 [–0.95–4.25]	2.92; 5.99 [–2.09–7.93]	13.72; 49.5 [–10.14–37.58]	2.08; 3.91 [0.5–3.66]	12,08; 46,02 [–8,33–32,48]
	Me [Q1–Q3]	0.54 [0–1.06]	1.4 [0.75–2.8]	0.74 [0.43–1.52]	0.88 [0.38–2.94]	0.64 [0.3–1.94]	1,14 [0,54–2,8]
	<i>p</i> -value*	0.2443		0.6517		0.2069	

Примечания. *N* – число обследованных; *M* – среднее; Std.Dev – стандартное отклонение; conf. – доверительный интервал; Me – медиана; Q1–Q3 – первый и третий квартиль.

* Статистическая значимость различий между основной и контрольной группой по критерию Манна–Уитни.

Таблица 4. Содержание цитокинов в сыворотке крови лиц с заболеваниями, обусловленными атеросклерозом сосудов, в основной и контрольной группе (оба пола)**Table 4.** Cytokine content in the blood serum of individuals with diseases caused by vascular atherosclerosis in the main group and in the controls (both sexes)

Цитокины		Основная группа (<i>N</i> = 41)	Контроль (<i>N</i> = 24)	<i>p</i> -value*
IL-6, пг/мл	<i>M</i> ; Std.Dev [0.95 CI]	1.26; 1.74 [0.74–1.78]	3.22; 9.48 [0.1–6.33]	0.548
	Me [Q1–Q3]	0.78 [0–1.76]	0.87 [0–2.4]	
MCP-1, пг/мл	<i>M</i> ; Std.Dev [0.95 CI]	454.91; 146.68 [411.36–498.47]	387.37; 196 [322.94–451.79]	0.025
	Me [Q1–Q3]	454.5 [345–525]	353.25 [286–415]	
IFN γ , пг/мл	<i>M</i> ; Std.Dev [0.95 CI]	1.97; 6.94 [–0.09–4.03]	5.21; 15.62 [0.08–10.35]	0.247
	Me [Q1–Q3]	0.4 [0–1.4]	0.6 [0–3.2]	
IL-12p70, пг/мл	<i>M</i> ; Std.Dev [0.95 CI]	0.54; 0.88 [0.06–1.01]	6.14; 27.15 [–5.6–17.88]	0.041
	Me [Q1–Q3]	0.01 [0–1]	0.2 [0–0.6]	
IL-17A, пг/мл	<i>M</i> ; Std.Dev [0.95 CI]	1.63; 2.55 [0.43–2.82]	2.33; 3.54 [0.68–3.99]	0.199
	Me [Q1–Q3]	0.64 [0.24–1.52]	0.85 [0.46–2.64]	

Примечания. *N* – число обследованных; *M* – среднее; Std.Dev – стандартное отклонение; conf. – доверительный интервал; Me – медиана; Q1–Q3 – первый и третий квартиль.

* Статистическая значимость различий между основной и контрольной группой по критерию Манна–Уитни.

ОБСУЖДЕНИЕ

МСП-1 играет важную роль в патогенезе атеросклероза, являясь одним из основных провоспалительных цитокинов. МСП-1 является наиболее мощным фактором хемотаксиса моноцитов и стимулирует их трафик в очаги воспаления. На ранних стадиях атеросклеротического поражения сосудов окисленные липопротеины низкой плотности индуцируют его экспрессию на эндотелии и гладкомышечных клетках, что приводит к миграции мононуклеарных клеток в очаг воспаления [32]. МСП-1 стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, а также выработку ими провоспалительных цитокинов, что способствует прогрессии повреждения стенки кровеносных сосудов. Экспрессия МСП-1 значительно повышена в прилегающих к липидному ядру участках атеросклеротических бляшек [33]. В экспериментальных исследованиях роль МСП-1 в атерогенезе продемонстрирована на трансгенных мышцах, дефицитных по гену МСП-1 или его рецептору CCR2 [34]. Также увеличение концентрации МСП-1 выявлено в крови пациентов с ишемической болезнью сердца и у пациентов с гиперхолестеринемией [33].

Из данных литературы известно, что высокие уровни провоспалительных цитокинов, к которым относится МСП-1, у лиц, подвергшихся облучению, указывают на высокий риск прогрессирования атеросклеротического процесса [35]. Высокие уровни сывороточного МСП-1 вероятно связаны с уязвимостью атеросклеротической бляшки, с повышенным риском смерти, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности [33]. Метаанализ, обобщающий результаты семи когортных исследований, показал, что более высокие уровни МСП-1 связаны с более высокой долгосрочной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [36]. Предполагается, что МСП-1 может выступать не только в качестве биомаркера риска, но и как потенциальная терапевтическая мишень при воспалительных и атеросклеротических заболеваниях [37].

Необходимо отметить, что содержание МСП-1 было повышено преимущественно у работников-мужчин, что вероятно связано с фактором курения, поскольку курение вызывает выраженное повреждение эндотелия [38, 39].

Снижение содержания IL-12p70, выявленное у работников с заболеваниями, обусловленными атеросклерозом сосудов, хорошо согласуется с экспериментальными данными. Так, γ -облуче-

ние дендритных клеток человека в дозе 30 Гр приводило к снижению продукции IL-12 при сравнении с необлученными клетками [40]. У мышей снижение экспрессии IL-12 сохранялось в течение 12 мес. после облучения [41]. Установлено, что IL-12 является ключевым цитокином в развитии иммунной реакции Th1-типа, характерной для нестабильной атеросклеротической бляшки [42, 43]. Высокий уровень IL-12 связан с возникновением атеросклеротических бляшек в сонной артерии у пациентов с гипертонией, а также с развитием острых сердечно-сосудистых синдромов, таких как инфаркт миокарда и инсульт [44, 45]. Отсутствие зависимости от дозы, а также статистически значимых различий между основной и контрольной группой не позволяет однозначно судить о связи IL-12 с развитием атеросклероза в изученной когорте работников.

Для уточнения полученных результатов необходимы дальнейшие исследования с увеличением статистической мощности анализов, с включением в панель противовоспалительных цитокинов и с учетом дополнительных факторов риска прогрессии атеросклероза, таких как ожирение, артериальная гипертензия и сахарный диабет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования, в группе работников РОП с заболеваниями, обусловленными атеросклерозом сосудов, подвергшихся профессиональному облучению, по сравнению с контрольной группой лиц выявлено статистически значимое повышение содержания МСП-1, а также статистически значимая корреляция содержания МСП-1 и суммарной дозы внешнего γ - и внутреннего α -излучения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Статья подготовлена в рамках Государственного контракта от 14 июня 2024 г. № 11.315.24.2 с ФМБА России.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Epidemiological evaluation of cardiovascular disease and other non-cancer

- diseases; Vol. I: scientific annexes B. New York: United Nations, 2006.
2. Little M.P., Bazyka D., Berrington de Gonzalez A. et al. A Historical Survey of Key Epidemiological Studies of Ionizing Radiation Exposure. *Radiat. Res.* 2024;202(2):432–487.
<https://doi.org/10.1667/RADE-24-00021.1>
 3. Azizova T.V., Grigoryeva E.S., Batistatou E. et al. An Assessment of Radiation-Associated Risk of Mortality from Circulatory Disease in the Cohorts of Mayak and Sellafield Nuclear Workers. *Radiat. Res.* 2018;189(4):371–388.
<https://doi.org/10.1667/RR14468.1>
 4. Tang F.R., Loganovsky K. Low dose or low dose rate ionizing radiation-induced health effect in the human. *J. Environ. Radioact.* 2018;192:32–47.
<https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2018.05.018>
 5. Little M.P., Azizova T.V., Richardson D.B. et al. Ionising radiation and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2023;380:e072924.
<https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072924>
 6. Tapio S., Little M.P., Kaiser J.C., et al. Ionizing radiation-induced circulatory and metabolic diseases. *Environ. Int.* 2021;146:106235.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106235>
 7. Azizova T.V., Bannikova M.V., Briks K.V. et al. Incidence risks for subtypes of heart diseases in a Russian cohort of Mayak Production Association nuclear workers. *Radiat. Environ. Biophys.* 2023;62(1):51–71.
<https://doi.org/10.1007/s00411-022-01005-0>
 8. Azizova T.V., Moseeva M.B., Grigoryeva E.S. et al. Incidence risks for cerebrovascular diseases and types of stroke in a cohort of Mayak PA workers. *Radiat. Environ. Biophys.* 2022;61(1):5–16.
<https://doi.org/10.1007/s00411-022-00966-6>
 9. Libby P. Inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis. *Vascul. Pharmacol.* 2024;154:107255.
<https://doi.org/10.1016/j.vph.2023.107255>
 10. Welsh P., Grassia G., Botha S. et al. Targeting inflammation to reduce cardiovascular disease risk: a realistic clinical prospect? *Br. J. Pharmacol.* 2017;174(22):3898–3913.
<https://doi.org/10.1111/bph.13818>
 11. Geovanini G.R., Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2018;132(12):1243–1252.
<https://doi.org/10.1042/CS20180306>
 12. Stone P.H., Libby P., Boden W.E. Fundamental Pathobiology of Coronary Atherosclerosis and Clinical Implications for Chronic Ischemic Heart Disease Management-The Plaque Hypothesis: A Narrative Review. *JAMA Cardiol.* 2023;8(2):192–201.
<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.3926>
 13. Markin A.M., Markina Y.V., Bogatyreva A.I. et al. The Role of Cytokines in Cholesterol Accumulation in Cells and Atherosclerosis Progression. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(7):6426.
<https://doi.org/10.3390/ijms24076426>
 14. Posadas-Sánchez R., Vargas-Alarcón G. Innate Immunity in Coronary Disease. The Role of Interleukin-12 Cytokine Family in Atherosclerosis. *Rev. Invest. Clin.* 2018;70(1):5–17.
<https://doi.org/10.24875/RIC.17002335>
 15. Shang D., Liu H., Tu Z. Pro-inflammatory cytokines mediating senescence of vascular endothelial cells in atherosclerosis. *Fund. Clin. Pharmacol.* 2023;37(5):928–936.
<https://doi.org/10.1111/fcp.12915>
 16. Fatkhullina A.R., Peshkova I.O., Koltsova E.K. The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis. *Biochemistry.* 2016;81(11):1358–1370.
<https://doi.org/10.1134/S0006297916110134>
 17. Дутова С.В., Саранчина Ю.В., Карпова М.Р. и др. Цитокины и атеросклероз – новые направления исследований. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018;17(4):199–207. [Dutova SV, Saranchina YuV, Karpova MR, et al. Citokiny i ateroskleroz – novye napravleniya issledovaniy. *Byulleten' sibirskoy mediciny.* 2018;17(4):199–207. (In Russ.)].
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-199-207>
 18. Yiming Xing, Xianhe Lin. Challenges and advances in the management of inflammation in atherosclerosis. *J. Advanc. Res.* 2025;71:317–335.
<https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.06.016>
 19. Attiq A., Afzal Sh., Ahmad W., Kandeel M. Hegemony of inflammation in atherosclerosis and coronary artery disease. *Eur. J. Pharmacol.* 2024;966:176338.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176338>
 20. Арабидзе Г.Г. Клиническая иммунология атеросклероза – от теории к практике. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2013;1(10):4–19. [Arabidze G.G. Klinicheskaya immunologiya ateroskleroza – ot teorii k praktike. *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2013;1(10):4–19. (In Russ.)].
 21. Minafra L., Bravatà V. Cell and molecular response to IORT treatment. *Transl. Cancer. Res.* 2014;3(1):32–47.
 22. Солнцева О.С., Калинина Н.М., Бычкова Н.М. Роль цитокинов в осуществлении апоптотических процессов клеток иммунной системы у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации в малых дозах. *Иммунология.* 2000;3:22–24. [Solnceva OS, Kalinina NM, Bychkova NM. Rol' citokinov v osushchestvlenii apoptoticheskikh processov kletok immunnoj sistemy u lic, podvergshihsyia vozdejstviyu ioniziruyushchej radiacii v malyh dozah. *Immunologiya.* 2000;3:22–24. (In Russ.)].
 23. Senyuk O.F., Kavsan V.M., Muller W.E. Long-term effects of low-dose irradiation on human health. *Cell. Mol. Biol.* 2002;48(4):393–409.
 24. Hayashi T., Kusunoki Y., Hakoda M. Radiation dose-dependent increases in inflammatory response markers in A-bomb survivors. *Int. J. Radiat. Biol.* 2003;79(2):129–136.
 25. Рыбкина В.Л., Азизова Т.В., Майнеке В. Влияние хронического облучения на некоторые показатели иммунитета. *Иммунология.* 2015;36(3):145–149.

- [Ry'bkina V.L., Azizova T.V., Majneke V. Vliyanie khronicheskogo oblucheniya na nekotory'e pokazateli immuniteta. *Immunologiya*. 2015;36(3):145–149. (In Russ.)].
26. Rybkina V.L., Bannikova M.V., Adamova G.V. Immunological markers of chronic occupational radiation exposure. *Health Phys.* 2018;115(1):108–113. <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000000855>
 27. 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;53(4):659–670. <https://doi.org/10.1007/s00411-014-0556-3>
 28. Zar J.H. Biostatistical analysis. New Jersey: Prentice Hall, 1999.
 29. Little M.P., Tawn E.J., Tzoulaki I. et al. A systematic review of epidemiological associations between low and moderate doses of ionizing radiation and late cardiovascular effects, and their possible mechanisms. *Radiat. Res.* 2008;169(1):99–109. <https://doi.org/10.1667/RR1070.1>
 30. 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;95(6):764–770. <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1572250>
 31. Aneva N., Zaharieva E., Katsarska O. et al. Inflammatory profile dysregulation in nuclear workers occupationally exposed to low-dose gamma radiation. *J. Radiat. Res.* 2019;60(6):768–79. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrz059>
 32. Lin J., Kakkar V., Lu X. Impact of MCP-1 in atherosclerosis. *Curr. Pharm. Des.* 2014;20(28):4580–4588. <https://doi.org/10.2174/1381612820666140522115801>
 33. Makarewicz-Wujec M., Henzel J., Kepka C. et al. Usefulness of MCP-1 Chemokine in the Monitoring of Patients with Coronary Artery Disease Subjected to Intensive Dietary Intervention: A Pilot Study. *Nutrients*. 2021;13(9):3047. <https://doi.org/10.3390/nu13093047>
 34. Никитина В.В., Захарова Н.Б. Значение MCP-1 как предиктора сосудистых нарушений. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010;6(4):786–790. [Nikitina V.V., Zakharova N.B. Znachenie MSR-1 kak prediktora sosudisty'kh narushenij. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal*. 2010;6(4):786–790. (In Russ.)].
 35. Суранова Г.Ж., Майназарова Э.С., Тухватшин Р.Р. Анализ уровней цитокинов у больных атеросклерозом периферических сосудов в условиях техногенного загрязнения. *ПМЖ*. 2018;11(1):27–30. [Suranova G.Zh., Majnazarova E'.S., Tukhvatshin R.R. Analiz urovnej citokinov u bol'ny'kh aterosklerozom perifericheskikh sosudov v usloviyakh tekhnogennoho zagryazneniya. *RMZh*. 2018;11(1):27–30. (In Russ.)].
 36. Georgakis M.K., de Lemos J.A., Ayers C. et al. Association of Circulating Monocyte Chemoattractant Protein-1 Levels With Cardiovascular Mortality: A Meta-analysis of Population-Based Studies. *JAMA Cardiol.* 2021;6(5):587–592. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.5392>
 37. Viktorinova A. Potential clinical utility of macrophage colony-stimulating factor, monocyte chemotactic protein-1 and myeloperoxidase in predicting atherosclerotic plaque instability. *Discov. Med.* 2019;28(155):237–245.
 38. Воронина Л.П., Севостьянова И.В., Полунина Е.А., и др. Влияние табакокурения на состояние сосудистого эндотелия, выраженность оксидативного стресса и воспалительной активации у больных с сочетанием бронхиальной астмы и ишемической болезни сердца. *Профилактическая медицина*. 2020;23(1):100–106. [Voronina LP, Sevost'yanova IV, Polunina EA, et al. Effect of smoking on the state of vascular endothelium, the severity of oxidative stress and inflammatory activation in patients with combination of bronchial asthma and coronary heart disease. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(1):100–106. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/profmed20202301100>
 39. Танащян М.М., Раскуражев А.А., Кузнецова П.И., и др. Влияние фактора курения на показатели функции эндотелия у пациентов с цереброваскулярной патологией. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2022;3:82–89. [Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A., Kuznecova P.I. et al. Vliyanie faktora kureniya na pokazateli funktsii endoteliya u pacientov s cerebrovaskulyarnoj patologiej. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2022;3:82–89 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25555/THR.2022.3.1033>
 40. 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;92(8):1450–1458. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602518>
 41. Park H.R., Jo S.K. Lasting effects of an impairment of Th1-like immune response in gamma-irradiated mice: A resemblance between irradiated mice and aged mice. *Cell. Immunol.* 2011;267(1):1–8. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2010.10.004>
 42. Liu S., Wang C., Guo J. et al. Serum Cytokines Predict the Severity of Coronary Artery Disease Without Acute Myocardial Infarction. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:896810. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.896810>
 43. Chen T., Yang Y. Immunologic and inflammatory pathogenesis of chronic coronary syndromes: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(44):e40354. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000040354>
 44. Ye J., Wang Y., Wang Z. et al. The Expression of IL-12 Family Members in Patients with Hypertension and Its Association with the Occurrence of Carotid Atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:2369279. <https://doi.org/10.1155/2020/2369279>
 45. van der Heijden T., Bot I., Kuiper J. The IL-12 cytokine family in cardiovascular diseases. *Cytokine*. 2019;122:154188. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.10.010>

Profile of Cytokines Involved in the Pathogenesis of Atherosclerosis in Nuclear Industry Workers Exposed to Chronic Radiation

D. S. Oslina*, G. V. Adamova, T. V. Azizova

South Ural Federal Scientific and Clinical Center of Medical Biophysics of the FMBA of Russia, Ozyorsk, Russia

**E-mail: clinic@subi.su*

Chronic irradiation can have an immune-modifying effect by changing the balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, which triggers a mechanism of self-sustaining chronic inflammation. According to modern concepts, chronic inflammation plays a significant role in atherosclerosis progression. The purpose of this work is to evaluate the profile of cytokines involved in the pathogenesis of atherosclerosis in workers exposed to chronic radiation. Two groups were formed for the study: the main group (workers of a radiation-hazardous enterprise who were exposed to chronic radiation) and the controls (residents of Ozersk city without any contact with occupational exposure). The content of cytokines (IL-6, MCP-1, IFN γ , IL-12p70 and IL-17A) in peripheral blood serum was determined by solid-phase ELISA. There were no statistically significant differences in the content of serum cytokines IL-6, IFN γ , IL-12p70 and IL-17A. The content of MCP-1 was statistically significantly higher in the main group and in men of the main group when compared with the controls. The content of MCP-1 was statistically significantly higher, and IL-12p70 was statistically significantly lower in the main group with diseases caused by atherosclerosis than in the control group. Workers of radiation-hazardous enterprises with atherosclerosis-related diseases who have been exposed to chronic radiation have changes in the content of pro-inflammatory cytokines that can contribute to the progression of the disease.

Keywords: occupation irradiation, ELISA, proinflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines, atherosclerosis

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ослина Дарья Сергеевна (Oslina Darya Sergeevna), <https://orcid.org/0000-0003-4757-7969>, Южно-Уральский федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики ФМБА России, г. Озерск, Россия (South Ural Federal Scientific and Clinical Center of Medical Biophysics of the FMBA of Russia, Ozyorsk, Russia), clinic@subi.su

Рыбкина Валентина Львовна (Rybkina Valentina Lvovna), <https://orcid.org/0000-0001-5096-9774>, Южно-Уральский федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики ФМБА России, г. Озерск, Россия (South Ural Federal Scientific and Clinical Center of Medical Biophysics of the FMBA of Russia, Ozyorsk, Russia), clinic@subi.su

Адамова Галина Владимировна (Adamova Galina Vladimirovna), <https://orcid.org/0000-0002->

8776-4104, Южно-Уральский федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики ФМБА России, г. Озерск, Россия (South Ural Federal Scientific and Clinical Center of Medical Biophysics of the FMBA of Russia, Ozyorsk, Russia), clinic@subi.su

Азизова Тамара Васильевна (Azizova Tamara Vasilyevna), <https://orcid.org/0000-0001-6954-2674>, Южно-Уральский федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики ФМБА России, г. Озерск, Россия (South Ural Federal Scientific and Clinical Center of Medical Biophysics of the FMBA of Russia, Ozyorsk, Russia), clinic@subi.su

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.