

Е.А. Коди́нцева<sup>1,2</sup>, А.А. Аклеев<sup>3</sup>

## ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ И ФАКТОРОВ НЕРАДИАЦИОННОЙ ПРИРОДЫ НА ВНУТРИКЛЕТОЧНУЮ КОНЦЕНТРАЦИЮ STAT3

<sup>1</sup>Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, Челябинск<sup>2</sup>Челябинский государственный университет, Челябинск<sup>3</sup>Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск

Контактное лицо: Екатерина Александровна Коди́нцева, e-mail: ovcharova.cat@mail.ru

### РЕФЕРАТ

**Цель:** Исследовать влияние факторов радиационной и нерадиационной природы на внутриклеточную концентрацию фактора транскрипции STAT3 в лимфоцитах периферической крови хронически облученных жителей прибрежных сел реки Теча в отдаленные сроки после начала облучения.

**Материал и методы:** Основную группу составили 50 человек в возрасте от 67 до 84 лет со средней дозой облучения красного костного мозга  $727,9 \pm 79,1$  мГр; тимуса и периферических лимфоидных органов –  $85,9 \pm 13,6$  мГр. В группу сравнения вошли 25 не облучавшихся аварийно людей в возрасте от 61 до 87 лет, распределение которых по полу и этнической принадлежности соответствовало составу основной группы. Лизаты лимфоцитов периферической крови перед проведением иммуноферментного анализа нормализовали по концентрации общего белка.

**Результаты:** Медиана внутриклеточной концентрации STAT3 составила 167,6 (118,3–240,1) пг/мл в основной группе и 147,0 (116,7–179,2) пг/мл в группе сравнения.

**Заключение:** Внутриклеточный уровень STAT3 статистически значимо не различался у хронически облученных и необлученных лиц, а также у людей из разных дозовых подгрупп. Корреляции между концентрацией STAT3 и дозовыми характеристиками, полом и этнической принадлежностью обследованных людей не обнаружены. У людей с дозой облучения красного костного мозга 0,85 Гр и выше концентрация STAT3 коррелировала с возрастом на момент обследования ( $SR = -0,67, p = 0,01$ ). В других дозовых подгруппах не обнаружено взаимосвязи оцениваемого показателя с достигнутым возрастом.

**Ключевые слова:** хроническое радиационное воздействие, река Теча, фактор транскрипции STAT3, внутриклеточная концентрация, лимфоциты периферической крови

**Для цитирования:** Коди́нцева Е.А., Аклеев А.А. Влияние хронического облучения и факторов нерадиационной природы на внутриклеточную концентрацию STAT3 // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 5. С. 41–46. DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-5-41-46

Е.А. Kodintseva<sup>1,2</sup>, A.A. Akleyev<sup>3</sup>

## Effect of Chronic Exposure and Non-Radiation Factors on the Intracellular STAT3 Concentration

<sup>1</sup>Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia<sup>2</sup>Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia<sup>3</sup>Southern-Urals State Medical University of the RF Ministry of Public Health, Chelyabinsk, Russia

Contact person: E.A. Kodintseva, e-mail: ovcharova.cat@mail.ru

### ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the influence of radiation and non-radiation factors on the intracellular concentration of the transcription factor STAT3 in peripheral blood lymphocytes of chronically irradiated residents of the coastal villages of the Techa River in the long-term after the onset of irradiation.

**Material and methods:** The main group consisted of 50 people aged 67 to 84 years old with an average dose of irradiation of the red bone marrow of  $727.9 \pm 79.1$  mGy; thymus and peripheral lymphoid organs –  $85.9 \pm 13.6$  mGy. The comparison group included 25 people aged from 61 to 87 who were not exposed to accidents, whose distribution by sex and ethnicity corresponded to the composition of the main group. Peripheral blood lymphocyte lysates were normalized for total protein concentration prior to enzyme immunoassay.

**Results:** The median intracellular concentration of STAT3 was 167.6 (118.3–240.1) pg/ml in the main group and 147.0 (116.7–179.2) pg/ml in the control group.

**Conclusion:** The intracellular level of STAT3 did not differ significantly between chronically exposed and non-exposed individuals, as well as in people from different dose subgroups. Correlations between the concentration of STAT3 and dose characteristics, gender and ethnicity of the examined people were not found. In people with a red bone marrow dose of 0.85 Gy or more, STAT3 concentration correlated with age at the time of examination ( $SR = -0.67, p = 0.01$ ). In other dose subgroups, no correlation was found between the estimated indicator and the achieved age. The results are preliminary.

**Keywords:** *chronic radiation exposure, the Techa River, transcription factor STAT3, intracellular concentration, peripheral blood lymphocytes*

**For citation:** Kodintseva EA, Akleyev AA. Effect of Chronic Exposure and Non-Radiation Factors on the Intracellular STAT3 Concentration. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2022;67(5):41–46. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-5-41-46

## Введение

При хроническом радиационном воздействии в многоклеточных организмах параллельно протекают процессы повреждения клеточных и субклеточных структур и репарации, баланс которых обуславливает возможности адаптации организма к повреждающему агенту [1]. Дисрегуляция компенсаторных механизмов может привести к срыву адаптации и развитию отдаленных эффектов облучения, включая злокачественные опухоли и лейкозы. У жителей прибрежных сел реки Течи, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, в течение длительного периода регистрируется повышенная частота нестабильных хромосомных aberrаций, изменения в Т-звене иммунной системы, изменения транскрипционной активности отдельных генов, обеспечивающих ответы клеток на облучение [1]. В настоящее время у населения данной категории регистрируются повышенные радиационные риски возникновения онкопатологии [2]. Большая часть обследуемых людей достигла пожилого возраста, что является дополнительным фактором риска в отношении канцерогенных эффектов облучения [1], в том числе за счет персистентных вялотекущих хронических воспалительных процессов, наблюдаемых при старении организма [3].

Механизмы радиационно-индуцированного канцерогенеза активно изучаются, при этом особое внимание многие исследователи уделяют сигнальным путям, в которых участвует фактор транскрипции STAT3. Разнообразные процессы в клетках в норме и при патологии регулируются STAT3, включая клеточную дифференцировку, выживание, пролиферацию [4, 5]. В интактных клетках STAT3 находится под жестким контролем системы ингибиторов, а регуляция обеспечивает быструю активацию клетки-эффектора [4]. Аберрантная или конститутивная активация STAT3 описана при различных видах рака [5]. На культурах опухолевых клеток линии A549 было показано, что ионизирующее излучение в дозах 2 и 4 Гр статистически значимо усиливает фосфорилирование STAT3 [6]. Активация STAT3, наблюдаемая через 24 ч после облучения, была более выражена при дозе облучения 10 Гр по сравнению с дозой 2 Гр и нелинейно изменялась в течение 24 ч после облучения [7]. Путь IL-6/JAK/STAT3 опосредует радиационно-индуцированный эффект «свидетеля», модифицирует функциональную активность микроокружения опухоли после терапевтического облучения, способствуя ее росту, инвазии и метастазированию, супрессирует иммунные клетки микроокружения [8]. В модельных экспериментах на мышах с раком головы и шеи ингибирование STAT3 в сочетании с облучением в дозе 10 Гр, но не в качестве отдельного агента, вызывало задержку роста опухоли, уменьшало количество Treg, миелоидных клеток-супрессоров и макрофагов в костном мозге, а также увеличивало количество эффекторных Т-клеток и периферических макрофагов [9]. STAT3 – это необходимый кофактор транскрипции для FoxP3, регуляторов дифференцировки Treg [10], реакции CD8+ Т-клеток памяти также регулируются STAT3 [11], помимо этого STAT3 опосредует воспалительные реакции, регулируя продукцию цитокинов [12].

Вышеизложенное, а также ограниченная научная информация о функционировании сигнальных путей с

участием STAT3 в нормальных клетках организма человека при хроническом облучении с преимущественным поражением красного костного мозга (ККМ) в период реализации канцерогенных эффектов обуславливает актуальность данного исследования. Предполагается, что латентные аномалии внутриклеточной сигнализации с участием транскрипционного фактора STAT3 в иммунокомпетентных клетках могут опосредовать отдельные патогенетические механизмы радиационно-индуцированного канцерогенеза.

Цель исследования – влияние факторов радиационной и нерадиационной природы на внутриклеточную концентрацию фактора транскрипции STAT3 в лимфоцитах периферической крови хронически облученных жителей прибрежных сел реки Течи в отдаленные сроки после начала облучения.

## Материал и методы

Исследование внутриклеточной концентрации фактора транскрипции STAT3 в лимфоцитах периферической крови человека проводилось в Уральском научно-практическом центре радиационной медицины ФМБА России. Объектом исследования были хронически облученные жители сел, расположенных по берегам реки Течи, в течение многих лет загрязнявшейся радионуклидами техногенного происхождения. Облучение населения в результате аварийного загрязнения реки Течи происходило в основном за счет стронция-90, было длительным и низкоинтенсивным, преимущественно в диапазоне малых и средних доз. Основным органом-мишенью был красный костный мозг [13].

Обследуемые люди до проведения медицинских манипуляций опрашивались специалистами клинического отделения центра и были осмотрены лечащим врачом. Взятие крови проводилось у тех людей, которые оформили добровольное информированное согласие согласно Хельсинкской декларации (1975 г., пересмотр 1983 г.). На каждого пациента были рассчитаны индивидуализированные дозы облучения (система TRDS-2016) [14].

Из исследования исключались пациенты с острыми воспалительными заболеваниями, хроническими воспалительными заболеваниями в стадии обострения, почечной или печеночной недостаточностью. Не включались в исследуемые группы пациенты, у которых в течение трех месяцев перед исследованием регистрировались приступы острого нарушения мозгового кровообращения или черепно-мозговые травмы; люди с онкологической (включая гемобластозы) и аутоиммунной патологией, в течение шести предшествующих месяцев – принимающие гормоны, антибактериальные препараты, прошедшие химио- и/или радиотерапию или радиодиагностические процедуры.

В основную группу (группу хронически облученных людей) вошли 50 человек, средняя доза облучения ККМ которых была равна 727,9±79,1 (86,7–2929,7) мГр, средняя доза облучения тимуса и периферических лимфоидных органов (ТиПЛО) – 85,9±13,6 (0–434,7) мГр, а средний возраст – 73,7±0,6 (67,0–84,0) лет. Для решения поставленных задач основная группа была разделена на три подгруппы с разной дозой облучения ККМ. В дозовую подгруппу (0,07–0,44) Гр вошли 18 человек, средняя доза облучения ККМ у которых составила 265,0±25,4

(86,7–420,5) мГр, а средняя доза облучения ТиПЛО – 40,2±11,6 (0–150,4) мГр. Средний возраст людей в этой подгруппе был равен 73,4±1,2 (67,0–84,0) года. 16 человек вошли в дозовую подгруппу (0,45–0,84) Гр, средняя доза облучения ККМ у этих людей составила 638,5±33,6 (477,3–838,1) мГр, средняя доза облучения ТиПЛО – 90,2±22,9 (0–354,6) мГр, а средний возраст – 73,9±1,0 (69,0–82,0) лет. В дозовую подгруппу (0,85–2,93) Гр были включены 16 человек в возрасте от 70 до 84 лет (средний возраст – 73,8±0,8 лет), средняя доза облучения ККМ у которых была равна 1338,1±142,9 (853,8–2929,7) мГр, а средняя доза облучения ТиПЛО – 133,2±29,5 (0–434,7) мГр. Возраст облученных людей из разных дозовых подгрупп статистически значимо не различался.

В группу сравнения (группу необлученных людей) были включены 25 человек, проживающих в сходных социально-экономических условиях, средний возраст которых составил 69,9±1,5 (61,0–87,0) лет. Эти люди не подвергались в течение жизни аварийному техногенному радиационному воздействию. В этой группе обследованных лиц средняя доза облучения ККМ составила 23,3±3,8 мГр с диапазоном значений от 1,2 до 67,5 мГр; средняя накопленная доза облучения ТиПЛО – 5,3±1,8 (0–33,6) мГр. Гендерный и этнический состав исследуемых групп представлен в табл. 1.

В основной группе и ее дозовых подгруппах, а также в группе сравнения мужчины и лица славянской этнической группы составляли меньшую часть обследованных людей. Обе группы статистически значимо не различались по возрастному, половому, этническому составу. Не выявлено статистически значимых различий в половом и этническом составе среди дозовых подгрупп и между дозовыми подгруппами и группой сравнения.

Взятие крови из локтевой вены осуществляли по стандартной технологии в пробирку с гепарином натрия (18 МЕ/мл). Выделение лимфоцитов выполняли на градиенте плотности 1,077 г/л (Биолот, Россия). После отмывки клеток фосфатно-солевым буфером (ФСБ) в модификации Дюльбекко (Биолот, Россия) лизировали эритроциты раствором хлорида аммония pH 7,2–7,4 [15] с последующей отмывкой ФСБ pH 7,4 (Sigma-Aldrich, США). Измеряли количество лимфоцитов на счетчике клеток Countess II FL (Thermo Scientific, США). Разрушали клетки буфером для лизиса (Abcam, США) с ингибиторами протеаз (Merck, США). В процессе работы кле-

точная суспензия находилась на льду или при температуре 2–8 °С. На спектрофотометре Nanodrop 2000 (Thermo Scientific, США) при длине волны 280 нм измеряли количество общего белка в лизатах. Количественный анализ фактора транскрипции STAT3 в нормализованных по концентрации общего белка (500 мкг/мл) лизатах выполняли методом иммуноферментного анализа с помощью анализатора Lazurite (Dyutex Technologies Inc., США) и набора реактивов (Abcam, США).

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica (StatSoft, США). Результаты описательной статистики для выборок, подчиняющихся закону нормального распределения, представляли в виде среднего арифметического значения (M), погрешности среднего (m) и диапазона значений (min–max). Для других выборок приводили медиану (Me) и межквартильный диапазон (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>). Использовали тест Колмогорова – Смирнова для проверки гипотезы о нормальности распределения; критерий Уилкоксона – Манна – Уитни при сравнении выборок с распределением, отличным от нормального и критерий Стьюдента – для выборок с нормально распределенными значениями; методом  $\chi^2$  сравнивали доли с вероятностью, меньшей либо равной 0,05. Корреляционные связи исследовали методом ранговых корреляций Спирмена с расчетом коэффициентов (SR) и 5 % уровнем значимости [16].

### Результаты и обсуждение

В табл. 2 приведены сведения о концентрации фактора транскрипции STAT3 в исследуемых группах людей.

При анализе данных не обнаружено статистически значимых различий между хронически облученными людьми и лицами из группы сравнения. Показатели у облученных людей из разных дозовых подгрупп статистически значимо не различались между собой, а также по сравнению с необлученными лицами.

Коэффициент корреляции Спирмена между внутриклеточной концентрацией белка STAT3 в лимфоцитах периферической крови и дозой облучения ККМ составил 0,06 ( $p=0,62$ ); аналогичный коэффициент между тем же показателем и дозой облучения ТиПЛО у обследованных людей был равен 0,03 ( $p=0,79$ ).

В табл. 3 обобщены результаты корреляционного анализа взаимосвязей между факторами нерадиационной природы и внутриклеточной концентрацией факто-

Таблица 1

Половой и этнический состав исследуемых групп  
Gender and ethnic composition of the studied groups

Показатель	Группа сравнения, доза облучения ККМ: менее 0,07 Гр, N=25	Основная группа, доза облучения ККМ: (0,07–2,93) Гр, N=50	Подгруппы основной группы, доза облучения ККМ:			
			(0,07–0,44) Гр, N=18	(0,45–0,84) Гр, N=16	(0,85–2,93) Гр, N=16	
Состав групп, % (n)	Мужчины	28,0 (7)	26,0 (13)	11,1 (2)	37,5 (6)	31,3 (5)
	Женщины	72,0 (18)	74,0 (37)	88,9 (16)	62,5 (10)	68,7 (11)
	Славяне	44,0 (11)	28,0 (14)	38,9 (7)	25,0 (4)	18,8 (3)
	Тюрки	56,0 (14)	72,0 (36)	61,1 (11)	75,0 (12)	81,2 (13)

Таблица 2

Медиана концентрации фактора транскрипции STAT3 у обследованных людей  
Median concentration of transcription factor STAT3 of the examined people

Показатель	Группа сравнения, доза облучения ККМ: менее 0,07 Гр, N=25	Основная группа, доза облучения ККМ: (0,07–2,93) Гр, N=50	Подгруппы основной группы, доза облучения ККМ:		
			(0,07–0,44) Гр, N=18	(0,45–0,84) Гр, N=16	(0,85–2,93) Гр, N=16
Концентрация STAT3, пг/мл	147,0 (116,7–179,2)	167,6 (118,3–240,1)	186,6 (124,7–234,8)	144,6 (113,9–224,6)	157,8 (118,3–254,9)

**Примечание:** Данные представлены в формате: Me (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>) – медиана (межквартильный диапазон)

ра транскрипции STAT3 в лимфоцитах периферической крови обследованных людей.

Данные, представленные в табл. 3, свидетельствуют о наличии у хронически облученных людей с накопленной дозой облучения ККМ 0,85 Гр и выше отрицательной корреляционной связи средней силы между возрастом на момент обследования и внутриклеточной концентрацией фактора транскрипции STAT3 ( $SR = -0,67$ ,  $p = 0,01$ ). У обследованных людей из других подгрупп не обнаружено влияния возраста на момент взятия крови на внутриклеточную концентрацию белка STAT3 в лимфоцитах периферической крови.

Статистически значимых взаимосвязей между половой и этнической принадлежностью обследованных людей с разной накопленной дозой облучения ККМ (дозовые подгруппы) и статусом облучения (основная группа и группа сравнения) не выявлено.

Особый интерес исследователей в последние годы вызывают STAT3-опосредованные процессы в иммунокомпетентных клетках в контексте патогенеза онко-трансформации нормальных клеток, в том числе после терапевтического облучения, при исследовании роли микроокружения в прогрессии опухолей. Однако в доступной литературе крайне мало информации об особенностях функционирования фактора транскрипции STAT3 при длительном воздействии на клетки малых доз ионизирующего излучения с низкой интенсивностью. При этом отмечается, что устойчивая активация STAT3 в опухолевых клетках способствует высвобождению ИЛ-10 и ИЛ-6, которые усиливают пролиферацию регуляторных Т-клеток и клеток-супрессоров миелоидного происхождения [17]. В некоторых случаях облучение способствует развитию Т-клеточных ответов, однако роль радиационно-индуцированного IL-6/Stat3 сигнального пути в клетках микроокружения опухоли неясна [18]. Известно, что многолетнее облучение ККМ с низкой мощностью дозы может приводить к нарушениям функционирования адапционных механизмов, которые у хронически облученных людей проявляются с возрастом, но раньше, чем у необлученных людей [1]. Особый интерес в контексте данного исследования может представлять тот факт, что сигнальный путь JAK2/STAT3 необходим для развития CD44+CD24- стволовых клеток [19], а также, что дифференцировка субпопуляций Т-хелперов зависит от молекул семейства JAK-STAT, цитокинов и микроокружения [12]. Со стороны иммунной системы это проявляется в провоспалительном сдвиге цитокинового профиля и изменениях, преимущественно, в системе адаптивного иммунитета [1], отвечающей за

противоопухолевую защиту. Литературные данные, обобщенные в обзоре [20], свидетельствуют о том, что малые дозы ионизирующих излучений могут вызывать ускоренное старение и метаболические нарушения в иммунокомпетентных клетках, которые отчасти могут обуславливать отдаленные эффекты облучения (включая канцерогенез). Развитие отдаленных эффектов хронического облучения у лиц с изначально высокой радиорезистентностью, достигших пожилого возраста практически здоровыми (в пределах возрастной нормы), может определяться индивидуальными особенностями организма и латентными функциональными аномалиями внутриклеточной сигнализации, в том числе в иммунокомпетентных клетках.

### Заключение

В отдаленные сроки после начала хронического низкоинтенсивного радиационного воздействия внутриклеточная концентрация фактора транскрипции STAT3 в лимфоцитах периферической крови у облученных людей и необлученных лиц статистически значимо не различается.

В группах хронически облученных людей с минимальными, средними и высокими накопленными дозами облучения ККМ и необлученных людей внутриклеточная концентрация фактора транскрипции STAT3 в лимфоцитах периферической крови также статистически значимо не различается.

Не выявлено корреляционных взаимосвязей между внутриклеточной концентрацией транскрипционного фактора STAT3 и такими факторами радиационной природы, как накопленные дозы облучения, рассчитанные на ККМ и ТиПЛО, в отдаленном периоде после начала хронического радиационного воздействия.

Внутриклеточная концентрация белка STAT3 в лимфоцитах периферической крови отрицательно коррелировала ( $SR = -0,67$ ,  $p = 0,01$ ) с возрастом на момент обследования у хронически облученных людей с максимальной накопленной дозой облучения ККМ (0,85 Гр и более). Статистически значимых взаимосвязей между исследуемым показателем и возрастом обследованных людей в других дозовых группах не выявлено.

Не обнаружено статистически значимого влияния половой и этнической принадлежности обследованных людей на внутриклеточную концентрацию фактора транскрипции STAT3 в лимфоцитах периферической крови.

Исследование внутриклеточной концентрации STAT3 в лимфоцитах периферической крови у хронически облученных жителей прибрежных сел реки Течи в отдаленные сроки после начала облучения продолжается.

Таблица 3

### Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между нерадиационными факторами и концентрацией транскрипционного фактора STAT3

#### Spearman's rank correlation coefficients between non-radiation factors and STAT3 transcription factor concentration

Пары показателей	Группа сравнения, доза облучения ККМ: менее 0,07 Гр, N=25	Основная группа, доза облучения ККМ: (0,07–2,93) Гр, N=50	Подгруппы основной группы, доза облучения ККМ:		
			(0,07–0,44) Гр, N=18	(0,45–0,84) Гр, N=16	(0,85–2,93) Гр, N=16
Возраст, лет – концентрация STAT3, пг/мл	-0,37 (0,08)	-0,10 (0,51)	0,05 (0,86)	-0,17 (0,54)	-0,67 (0,01)
Пол – концентрация STAT3, пг/мл	-0,23 (0,30)	0,05 (0,73)	0,05 (0,87)	0,17 (0,53)	<0,01 (0,99)
Этническая принадлежность – концентрация STAT3, пг/мл	0,05 (0,81)	0,21 (0,17)	0,03 (0,91)	0,47 (0,07)	-0,08 (0,79)

**Примечание:** Данные представлены в формате: SR (p) – коэффициент ранговой корреляции Спирмена (доверительная вероятность).

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Аклеев А.В., Варфоломеева Т.А. Состояние гемопоэза у жителей прибрежных сел реки Течи // Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи / Под ред. Проф. Аклеева А.В. Челябинск: Книга, 2016. С. 166–194. DOI: 10.7868/S0869803117020060.
2. Крестинина Л.Ю., Силкин С.С., Микрюкова Л.Д., Епифанова С.Б., Аклеев А.В. Сравнительный анализ риска смерти от солидных злокачественных новообразований у населения, облучившегося на реке Теча и Восточно-Уральском радиоактивном следе // Радиация и риск. 2017. Т.26, № 1. С. 100–114. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-1-100-114.
3. Marchal J., Pifferi F., Aujard F. Resveratrol in Mammals: Effects on Aging Biomarkers, Age-Related Diseases, and Life Span. *Annals of the New York Academy of Sciences* // 2013. V.1290, No. 1. P. 67–73. DOI: 10.1111/nyas.12214.
4. Beebe J., Liu J.-Y., Zhang J.-T. Two Decades of Research in Discovery of Anticancer Drugs Targeting Stat3, how Close Are we? // *Pharmacology & Therapeutics*. 2018. No. 191. P. 74–91. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.06.006.
5. Wang X., Zhang X., Qiu C., Yang N. STAT3 Contributes to Radioresistance in Cancer // *Frontiers in Oncology*. 2020;10:1120. DOI: 10.3389/fonc.2020.01120.
6. Li F., Gao L., Jiang Q., Wang Z., Dong B., Yan T., et al. Radiation enhances the invasion abilities of pulmonary adenocarcinoma cells via STAT3 // *Molecular Medicine Reports*. 2013. No. 7. P. 1883–1888. DOI: 0.3892/mmr.2013.1441.
7. Gao L., Li F.-S., Chen X.-H., Liu Q.-W., Feng J.-B., Liu Q.-J., et al. Radiation Induces Phosphorylation of STAT3 in a Dose- and Time-Dependent Manner // *Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014. No. 15. P. 6161-6164. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.15.6161.
8. Jones L.M., Broz M.L., Ranger J.J., Ozcelik J., Ahn R., Zuo D., et al. STAT3 Establishes an Immunosuppressive Microenvironment During the Early Stages of Breast Carcinogenesis to Promote Tumor Growth and Metastasis // *Cancer Research*. 2016. No. 76. P. 1416–1428. DOI: 0.1158/0008-5472.CAN-15-2770.
9. Oweida A.J., Darragh L., Phan A., Binder D., Bhatia S., Mueller A., et al. STAT3 Modulation of Regulatory T Cells in Response to Radiation Therapy in Head and Neck Cancer // *Journal of the National Cancer Institute*. 2019. V.111, No. 12. P. 1339-1349. DOI: 10.1093/jnci/djz036.
10. Hossain D.M., Panda A.K., Manna A. Mohanty S., Bhattacharjee P., Bhattacharyya S., et al. FoxP3 Acts as a Co-Transcription Factor with STAT3 in Tumor-Induced Regulatory T Cells // *Immunity*. 2013. V.39, No. 6. P. 1057–1069. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.11.005.
11. Siegel A.M., Heimall J., Freeman A.F., Hsu A.P., Brittain E., Brenchley J.M., et al. A Critical Role for STAT3 Transcription Factor Signaling in the Development and Maintenance of Human T Cell Memory // *Immunity*. 2011. V.35, No. 5. P. 806–818. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.09.016.
12. Goswami R., Kaplan M.H. STAT Transcription Factors in T Cell Control of Health and Disease // *International Review of Cell and Molecular Biology*. 2016. No. 331. P. 123–180. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2016.09.012.
13. Akleyev A.V. Chronic Radiation Syndrome. Berlin-Heidelberg: Springer, 2014. 410 p. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-45117-1>.
14. Дегтева М.О., Напье Б.А., Толстых Е.И., Шишкина Е.А., Бугров Н.Г., Крестинина Л.Ю. и др. Распределение индивидуальных доз в когорте людей, облученных в результате радиоактивного загрязнения реки Течи // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2019. Т.64, № 3. С. 46–53. DOI: 10.12737/article\_5cf2364cb49523.98590475.
15. Лимфоциты. Методы / Пер.с англ. Клаус Дж. М.: Мир, 1990. 395 с.
16. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Корреляционный анализ данных с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS // *Наука и Здравоохранение*. 2017. № 1. С. 7–36. DOI: 10.34689/SH.2017.19.1.001.
17. Su Y.L., Banerjee S., White S.V., Kortylewski M. STAT3 in Tumor-Associated Myeloid Cells: Multitasking to Disrupt Immunity // *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. V.19, No. 6. P. 1803. DOI: 10.3390/ijms19061803.
18. Arnold K.M., Opendaker L.M., Flynn N.J., Appiah D.K., Sims-Mourtada J. Radiation Induces an Inflammatory Response that Results in Stat3-Dependent Changes in Cellular Plasticity and Radioresistance of Breast Cancer Stem-Like Cells // *International Journal of Radiation Biology*. 2020. V.96, No. 4. P. 434–447. DOI: 10.1080/09553002.2020.1705423.
19. Marotta L.L.C., Almendro V., Marusyk A., Shipitsin M., Schemme J., Walker S.R., et al. The JAK2/STAT3 Signaling Pathway is Required for Growth of CD44+ CD24– Stem Cell-Like Breast Cancer Cells in Human Tumors // *Journal of Clinical Investigation*. 2011. V.121, No. 7. P. 2723–2735. DOI: 10.1172/JCI44745.
20. Lumniczky K., Impens N., Armengol G., Candéias S., Georgakilas A.G., Hornhardt S., et al. Low Dose Ionizing Radiation Effects on the Immune System // *Environment International*. 2021. No. 149. P. 106212. DOI: 0.1016/j.envint.2020.106212.

## REFERENCES

1. Akleyev A.V., Varfolomeyeva T.A. Status of Hematopoiesis in Residents of the Techa Riverside Villages. *Posledstviya Radioaktivnogo Zagryazneniya Reki Tечи = Consequences of Radioactive Contamination of the Techa River*. Ed. Prof. Akleyev A.V. Chelyabinsk, Kniga Publ., 2016. P. 166-194. (In Russ.). DOI: 10.7868/S0869803117020060.
2. Krestinina L.Yu., Silkin S.S., Mikryukova L.D., Yepifanova S.B., Akleyev A.V. Risk of Death from Solid Cancer among Residents of the Techa Riverside and the East Urals Radioactive Trace Areas Exposed to Radiation. Comparative analysis. *Radiatsiya i Risk = Radiation and Risk*. 2017;26;1:100-114 (In Russ.). DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-1-100-114.
3. Marchal J., Pifferi F., Aujard F. Resveratrol in Mammals: Effects on Aging Biomarkers, Age-Related Diseases, and Life Span. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013;1290;1:67–73. DOI: 10.1111/nyas.12214.
4. Beebe J., Liu J.-Y., Zhang J.-T. Two Decades of Research in Discovery of Anticancer Drugs Targeting Stat3, how Close Are we? *Pharmacology & Therapeutics*. 2018;191:74-91. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.06.006.
5. Wang X., Zhang X., Qiu C., Yang N. STAT3 Contributes to Radioresistance in Cancer. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:1120. DOI: 10.3389/fonc.2020.01120.
6. Li F., Gao L., Jiang Q., Wang Z., Dong B., Yan T., et al. Radiation enhances the invasion abilities of pulmonary adenocarcinoma cells via STAT3. *Molecular Medicine Reports*. 2013;7:1883-1888. DOI: 0.3892/mmr.2013.1441.
7. Gao L., Li F.-S., Chen X.-H., Liu Q.-W., Feng J.-B., Liu Q.-J., et al. Radiation Induces Phosphorylation of STAT3 in a Dose- and Time-Dependent Manner. *Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15:6161-6164. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.15.6161.
8. Jones L.M., Broz M.L., Ranger J.J., Ozcelik J., Ahn R., Zuo D., et al. STAT3 Establishes an Immunosuppressive Microenvironment During the Early Stages of Breast Carcinogenesis to Promote Tumor Growth and Metastasis. *Cancer Research*. 2016;76:1416-1428. DOI: 0.1158/0008-5472.CAN-15-2770.
9. Oweida A.J., Darragh L., Phan A., Binder D., Bhatia S., Mueller A., et al. STAT3 Modulation of Regulatory T Cells in Response to Radiation Therapy in Head and Neck Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2019;111;12:1339-1349. DOI: 10.1093/jnci/djz036.
10. Hossain D.M., Panda A.K., Manna A. Mohanty S., Bhattacharjee P., Bhattacharyya S., et al. FoxP3 Acts as a Co-Transcription Factor with STAT3 in Tumor-Induced Regulatory T Cells. *Immunity*. 2013;39;6:1057-1069. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.11.005.
11. Siegel A.M., Heimall J., Freeman A.F., Hsu A.P., Brittain E., Brenchley J.M., et al. A Critical Role for STAT3 Transcription Factor Signaling in the Development and Maintenance of Human T Cell Memory. *Immunity*. 2011;35;5:806-818. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.09.016.

12. Goswami R., Kaplan M.H. STAT Transcription Factors in T Cell Control of Health and Disease. *International Review of Cell and Molecular Biology*. 2016;331:123-180. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2016.09.012.
13. Akleyev A.V. *Chronic Radiation Syndrome*. Berlin-Heidelberg, Springer, 2014. 410 p. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-45117-1>.
14. Degteva M.O., Napye B.A., Tolstykh Ye.I., Shishkina Ye.A., Bugrov N.G., Krestinina L.Yu., et al. Individual Dose Distribution in Cohort of People Exposed as a Result of Radioactive Contamination of the Techa River. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64;3:46-53. (In Russ.). DOI: 10.12737/article\_5cf2364cb49523.98590475.
15. *Lymphocytes. A Practical Approach*. Ed. Klaus G.G. Oxford University Press, 1987. 284 p.
16. Grzhibovskiy A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Correlation Analysis of Data Using Statistica and SPSS Software. *Nauka i Zdravookhraneniye = Science & Healthcare*. 2017;1:7-36. (In Russ.). DOI: 10.34689/SH.2017.19.1.001.
17. Su Y.L., Banerjee S., White S.V., Kortylewski M. STAT3 in Tumor-Associated Myeloid Cells: Multitasking to Disrupt Immunity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19;6:1803. DOI: 10.3390/ijms19061803.
18. Arnold K.M., Opdenaker L.M., Flynn N.J., Appeah D.K., Sims-Mourtada J. Radiation Induces an Inflammatory Response that Results in Stat3-Dependent Changes in Cellular Plasticity and Radioresistance of Breast Cancer Stem-Like Cells. *International Journal of Radiation Biology*. 2020;96;4:434-447. DOI: 10.1080/09553002.2020.1705423.
19. Marotta L.L.C., Almendro V., Marusyk A., Shipitsin M., Schemme J., Walker S.R., et al. The JAK2/STAT3 Signaling Pathway is Required for Growth of CD44+ CD24- Stem Cell-Like Breast Cancer Cells in Human Tumors. *Journal of Clinical Investigation*. 2011;121;7:2723-2735. DOI: 10.1172/JCI44745.
20. Lumniczky K., Impens N., Armengol G., Cand'eias S., Georgakilas A.G., Hornhardt S., et al. Low Dose Ionizing Radiation Effects on the Immune System. *Environment International*. 2021;149:106212. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106212.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.

**Поступила:** 20.06.2022. **Принята к публикации:** 25.08.2022.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.

**Article received:** 20.06.2022. **Accepted for publication:** 25.08.2022.