

Е.А. Козинцева^{1,2}, А.А. Аклев³

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РАДИАЦИОННОЙ И НЕРАДИАЦИОННОЙ ПРИРОДЫ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ TBX21 В ЛИЗАТАХ МОНОНУКЛЕАРОВ, СТИМУЛИРОВАННЫХ МИТОГЕНОМ

¹ Уральский научно-практический центр радиационной медицины
ФМБА России, Челябинск² Челябинский государственный университет, Челябинск³ Южно-Уральский государственный медицинский университет
Минздрава РФ, Челябинск

Контактное лицо: Екатерина Александровна Козинцева, e-mail: kodintseva@urcrm.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Исследовать влияние факторов радиационной и нерадиационной природы на концентрацию фактора транскрипции TBX21 в ФГА-стимулированных мононуклеарах периферической крови хронически облученных жителей прибрежных сел реки Течи в отдаленные сроки после начала облучения.

Материал и методы: В основную группу вошли 30 чел в возрасте от 67 до 80 лет со средней дозой облучения красного костного мозга 867 ± 136 мГр, тимуса и периферических лимфоидных органов – 125 ± 20 мГр. Группу сравнения составили 10 необлученных людей в возрасте от 63 до 82 лет. Основная группа и группа сравнения имели сходный половой и этнический состав. Мононуклеарные клетки периферической крови стимулировали ФГА в течение 24 ч. Перед выполнением иммуноферментного анализа клеточные лизаты нормализовали по концентрации общего белка.

Результаты: В основной группе через 24 ч инкубации медиана и межквартильный диапазон внутриклеточной концентрации белка TBX21 в МНК составили 34,2 (6,6–86,0) пг/мл после стимуляции митогеном и 0 (0–24,9) пг/мл – без стимуляции ($p=0,001$); в группе сравнения – 24,8 (0,2–47,6) пг/мл после стимуляции митогеном и 13,0 (0–19,2) пг/мл – без стимуляции.

Заключение: Внутриклеточная концентрация TBX21 через 24 ч после стимуляции митогеном статистически значимо не различалась у хронически облученных и необлученных лиц, а также у людей из разных дозовых подгрупп. Статистически значимое увеличение концентрации белка TBX21 в лизатах ФГА-стимулированных в течение 24 ч МНК относительно нестимулированных митогеном клеток отмечено у хронически облученных людей со средними и высокими дозами облучения ККМ. Не обнаружены корреляции между концентрацией TBX21 и дозовыми характеристиками, полом и этнической принадлежностью обследованных людей. Результаты предварительные.

Ключевые слова: хроническое радиационное воздействие, население, река Теча, периферическая кровь, фактор транскрипции TBX21, лизаты мононуклеаров, фитоагглютинин

Для цитирования: Козинцева Е.А., Аклев А.А. Влияние факторов радиационной и нерадиационной природы на концентрацию TBX21 в лизатах мононуклеаров, стимулированных митогеном // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 6. С. 55–59. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-55-59

DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-55-59

Е.А. Kodintseva^{1,2}, А.А. Akleyev³

Effect of Radiation and Non-Radiation Factors on the TBX21 Concentration in lysates of the Mitogen-Stimulated Mononuclear Cells

¹ Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia² Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia³ South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Contact person: Екатерина Александровна Козинцева, e-mail: kodintseva@urcrm.ru

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the effect of radiation and non-radiation factors on the intracellular concentration of the TBX21 transcription factor in peripheral blood PHA-stimulated mononuclear cells of chronically exposed residents of the Techa Riverside settlements in the long-term period after the start of exposure.

Material and methods: The main group consisted of 30 people aged 67–80 years with the mean dose to the red bone marrow 867 ± 136 mGy, to thymus and peripheral lymphoid organs 125 ± 20 mGy. The comparison group included 10 unexposed people aged 63–82 years. The main and the comparison groups had similar sex and ethnic composition. Peripheral blood mononuclear cells were PHA-stimulated for 24 hours. Cellular lysates were normalized by total protein concentration prior to being used for ELISA test.

Results: After 24 hours of incubation the median and interquartile range of the intracellular TBX21 concentration in mononuclear cells was 34.2 (6.6–86.0) pg/ml after the mitogen stimulation, and 0 (0–24.9) pg/ml – without mitogen stimulation ($p=0.001$). In the comparison group these values made up 24.8 (0.2–47.6) and 13.0 (0–19.2) pg/ml, respectively.

Conclusion: The intracellular TBX21 concentration after 24-hour mitogen stimulation did not differ statistically significantly in chronically exposed and unexposed people, as well as in people from different dose groups. Statistically significant increase in TBX21 concentration in the lysates of mononuclear cells that were PHA-stimulated for 24 hours relative to non-mitogen stimulated cells was noted in chronically

exposed people with medium and high doses to the red bone marrow. No correlation was revealed between the TBX21 concentration and dose characteristics, sex, and ethnicity of the studied individuals. The results are preliminary.

Keywords: *chronic radiation exposure, residents, the Techa River, peripheral blood, TBX21 transcription factor, lysates of mononuclear cells, Phytohemagglutinin*

For citation: Kodintseva EA, Akleyev AA. Effect of Radiation and Non-Radiation Factors on the TBX21 Concentration in lysates of the Mitogen-Stimulated Mononuclear Cells. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(6):55–59. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-6-55-59

Введение

Изучение патогенетических механизмов канцерогенеза в отдаленные сроки после техногенного радиационного воздействия, обусловленного главным образом остеотропными радионуклидами, у хронического облученного населения Южного Урала представляет особый научный интерес. В настоящее время у практически здоровых облученных людей, входящих в исследуемую когорту, отмечаются изменения компенсаторно-приспособительного характера в обеспечивающих постоянство внутренней среды системах организма, включая систему гемопоэза и иммунную систему [1]. При этом результаты многолетних эпидемиологических наблюдений показывают высокие риски возникновения радиационно-опосредованных солидных злокачественных новообразований (ЗНО) и лейкозов [2]. Длительное напряжение адаптационных механизмов в организме хронически облученного человека с высокой долей вероятности приведет к их истощению. В этом случае нарушения нормальных функций клеток иммунной системы, зрелый и (или) пожилой возраст пострадавших людей [3] и ослабление иммунного надзора критичны в отношении реализации радиационно-индуцированного канцерогенеза и других отдаленных последствий облучения.

Фактор транскрипции TBX21 или продукт гена TBX21 белок T-bet (T-box expressed in T-cells) рассматривается как ключевой компонент дифференцировки Т-хелперов (Тх) первого типа [4]. Белок TBX21 инициирует продукцию интерферона-гамма (ИФН γ), ингибирует синтез интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-4, ИЛ-5 [4]. Экспрессия фактора TBX21 коррелирует с экспрессией ИФН γ в Тх1 и натуральных киллерах [5].

В наивных Т-хелперах ген TBX21 не экспрессируется конститутивно, но индуцируется при совместной активации двух независимых сигнальных путей: ИФН γ -STAT1 и ИЛ-12-STAT4. Формирование фенотипа Тх1 сопровождается репрессией регуляторов дифференцировки Тх2 и Тх17. Считается, что передача сигналов от ИФН γ и Т-клеточного рецептора (ТКР) инициирует экспрессию белкового фактора TBX21 [6]. Как только передача сигналов ТКР прекращается, происходит передача сигналов через рецептор ИЛ-12, экспрессия одной из субъединиц которого (ИЛ12R β 2) до этого момента блокировалась посредством передачи сигналов ТКР. Сигналы ИЛ-2 усиливают экспрессию рецептора ИЛ-12R. Двухуровневая регуляция экспрессии TBX21 необходима для жесткого контроля дифференцировки Тх1 [6].

Известно, что в основе индуцированного ионизирующим излучением угнетения иммунитета лежит изменение соотношения Тх1 / Тх2 [7], при этом в доступной литературе информация о влиянии ионизирующего излучения на экспрессию фактора транскрипции TBX21 в мононуклеарных клетках периферической крови человека ограничена. Сообщается, что воздействие в дозе 0,1 Гр вызывает экспрессию белка TBX21, стимулирует выработку ИФН γ в Тх1 и их дифференцировку, а также ингибирует Тх2 [8]. Стимуляция дифференцировки Тх1 при облучении в малых дозах происходит посред-

ством активации ИЛ-12-STAT4-сигнального пути [7, 9]. Угнетение дифференцировки Тх2 обусловлено снижением экспрессии фактора транскрипции GATA3 [8]. Воздействие ионизирующего излучения в высоких дозах инициирует продолжительный Тх2-зависимый иммунный ответ, опосредованный ИЛ-4-STAT6, и угнетает Тх1-зависимые иммунные ответы у животных в эксперименте и у переживших ядерные взрывы в Хиросиме и Нагасаки людей [7, 9].

Вышеизложенное определяет актуальность данного исследования. Предполагается, что нарушение экспрессии фактора транскрипции TBX21 может приводить к аномалиям дифференцировки Тх1 и дефектам клеточного иммунного ответа у хронически облученных людей, что в отдаленные сроки после начала воздействия радиационного фактора может спровоцировать канцерогенез.

Целью данной работы являлось исследование влияния факторов радиационной и нерадиационной природы на внутриклеточную концентрацию фактора транскрипции TBX21 в митоген-стимулированных мононуклеарах периферической крови хронически облученных жителей прибрежных сел реки Течи в отдаленные сроки после начала облучения.

Материал и методы

Работа выполнена во УНПЦ РМ ФМБА России. Объектом исследования были сельские жители, постоянно проживающие в прибрежной зоне реки Течи, подвергшиеся хроническому низкоинтенсивному радиационному воздействию с преимущественным поражением красного костного мозга [10]. Пациенты клинического отделения УНПЦ РМ ФМБА России, участвующие в исследовании, предварительно подписывали добровольное информированное согласие в рамках Хельсинкской декларации 2013 г. и проходили медицинский осмотр. Доза облучения каждого пациента была оценена с помощью дозиметрической системы TRDS-2016 [11].

Условия исключения пациентов из исследования были следующими: наличие острых воспалительных заболеваний, хронических воспалительных заболеваний в стадии обострения, почечной или печеночной недостаточности, наличие в течение трех месяцев перед исследованием приступов острого нарушения мозгового кровообращения или черепно-мозговых травм, диагностированные онкологические (в том числе гемобластозы), и (или) аутоиммунные заболевания. Люди, в течение шести месяцев до исследования прошедшие курсы гормональной, антибактериальной терапии, химиотерапии и (или) лучевой терапии, диагностические процедуры с использованием ионизирующих излучений, также не принимали участие в исследовании.

Характеристики исследуемых групп представлены в табл. 1.

Группы пациентов, представленные в табл. 1, не имели статистически значимых различий ни по одному из показателей, исключая средние дозы облучения, рассчитанные на ККМ, а также тимус и периферические лимфоидные органы.

Таблица 1

Характеристика групп обследованных пациентов
Characteristics of the groups of the studied patients

Показатель		Группа сравнения, доза облучения ККМ: менее 0,07 Гр, N=10	Основная группа, доза облучения ККМ: (0,07–3,72) Гр, N=30	Подгруппы основной группы, доза облучения ККМ:		
				(0,07–0,49) Гр, N=10	(0,50–0,84) Гр, N=10	(0,85–3,72) Гр, N=10
Возраст, лет M±SE (min–max)		71,2±2,0 (63,0–82,0)	72,4±0,5 (67,0–80,0)	71,2±1,2 (67,0–80,0)	72,4±0,6 (70,0–75,0)	73,6±0,6 (70,0–76,0)
Доза облучения ККМ, мГр: M±SE (min–max)		27±4 (15–49)	867±136 (87–3716)	293±46 (87–477)	669±39 (510–838)	1581±265 (870–3716)
Доза облучения тимуса и периферических лимфоидных органов, мГр: M±SE (min–max)		12±3 (2–34)	125±20 (28–446)	67±9 (40–107)	118±49 (28–355)	188±35 (99–446)
Половой состав, % (n)	мужчины	10,0 (1)	26,7 (8)	10,0 (1)	30,0 (3)	40,0 (4)
	женщины	90,0 (9)	73,3 (22)	90,0 (9)	70,0 (7)	60,0 (6)
Этническая принадлежность, % (n)	славяне	30,0 (3)	20,0 (6)	20,0 (2)	30,0 (3)	10,0 (1)
	тюркиты	70,0 (7)	80,0 (24)	80,0 (8)	70,0 (7)	90,0 (9)

Примечания: N – количество исследуемых лиц; M±SE (min–max) – среднее арифметическое значение±погрешность среднего значения (минимальное–максимальное значения)

Из отобранных по стандартной технологии [12] образцов гепаринизированной венозной крови пациентов на градиенте плотности 1,077 г/л («Биолот», Россия) выделяли фракцию мононуклеарных клеток (МНК) с последующей двукратной отмывкой фосфатно-солевым буфером Дульбекко («Биолот», Россия). МНК инкубировали в течение 24 ч при температуре (37,0±0,5) °C в среде RPMI-1640 (25 мМ HEPEs, 24 мМ NaHCO₃) («Панэко», Россия) с витаминами («Панэко», Россия) и 2 мМ L-глутамин («Панэко», Россия) и 10 % фетальной телячьей сыворотки («Биолот», Россия). Финальная концентрация митогена – фитогемагглютина-П (ФГА) («Панэко», Россия) в среде составляла 20 мкг/мл. Контрольную пробу МНК готовили аналогичным способом, но без митогена. По окончании инкубации МНК осаждали, пробирки с клетками замораживали на изопропаноловой бане и хранили при минус 80 °C. Перед количественным анализом суспензию МНК размораживали при температуре 2–8 °C, лизировали эритроциты в холодном растворе хлорида аммония pH 7,2–7,4 [13] с отмывкой клеток охлажденным фосфатно-солевым буферным раствором (pH 7,4) (Sigma-Aldrich, США). На счетчике клеток Countess II FL (Thermo Scientific, США) измеряли клеточную концентрацию. С целью разрушения клеточных мембран МНК трехкратно замораживали при минус 20 °C с последующим размораживанием при комнатной температуре. Содержание белка в лизатах МНК определяли в реакции с бидинхоиновой кислотой (набор реагентов фирмы Merck (Novagen, США) на анализаторе Lazurite (Dyner Technologies Inc., США).

Таблица 2

Концентрации фактора транскрипции TBX21 в лизатах МНК после 24 ч инкубации с ФГА и без митогена
Concentrations of TBX21 transcription factor in lysates of mononuclear cells after 24-hour incubation with PNA and without the mitogen

Концентрация, пг/мл		Группа сравнения, доза облучения ККМ: менее 0,07 Гр, N=10	Основная группа, доза облучения ККМ: (0,07–3,72) Гр, N=30	Подгруппы основной группы, доза облучения ККМ:		
				(0,07–0,49) Гр, N=10	(0,50–0,84) Гр, N=10	(0,85–3,72) Гр, N=10
TBX21, 24 ч инкубации	M±SE (min–max)	14,9±4,9 (0–45,7)	14,2±4,1 (0–74,9)	12,8±5,7 (0–51,2)	21,7±9,2 (0–74,9)	6,7±4,4 (0–27,0)
	Me (Q1–Q3)	13,0 (0–19,2)	0 (0–24,9) p=0,001	3,5 (0–23,1)	9,2 (0–74,9) p=0,023	0 (0–13,3) p=0,016
TBX21, 24 ч инкубации с ФГА (PNA)	M±SE (min–max)	27,1±8,2 (0–74,90)	67,9±17,5 (0–400,3)	30,6±9,9 (0–95,8)	69,9±18,7 (0–208,5)	103,4±47,0 (0–400,3)
	Me (Q1–Q3)	24,8 (0,2–47,6)	34,2 (6,6–86,0)	28,2 (0–52,2)	62,3 (33,3–208,5)	26,0 (6,5–203,7)

Примечание: M±SE (min–max) – среднее арифметическое значение±погрешность среднего значения (минимальное–максимальное значения); Me (Q1–Q3) – медиана (25–75 квартили); p – достоверная вероятность различий между стимулированными и нестимулированными митогеном МНК (U-критерий Мана – Уитни) в пределах одной дозовой подгруппы

Анализ концентрации фактора транскрипции TBX21 в пересчете на 1 мкг общего белка в пробе выполняли методом иммуноферментного анализа (наборов реагентов фирмы Blue gene, Китай) на анализаторе Lazurite (Dyner Technologies Inc., США).

Статистическую обработку данных выполняли в программе SigmaPlot. Проверка нормальности распределения показателей проводилась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Распределение частот в выборках статистически значимо отличалось от нормального, но поскольку для части выборок медиана равнялась нулю, результаты описательной статистики представляли в виде среднего арифметического значения (M), погрешности среднего (m) и диапазона значений (min–max), дополнительно приводили медиану (Me) и межквартильный диапазон (Q₁–Q₃). Выборки первичных данных сравнивали при помощи U-критерия Уилкоксона – Манна – Уитни. Наличие зависимости между двумя массивами данных оценивали путем расчета коэффициентов ранговой корреляции Спирмена и линейной корреляции Пирсона. При оценке достоверности результатов сравнения и корреляций был принят 95 % уровень достоверной вероятности [14].

Результаты и обсуждение

Результаты количественного определения фактора транскрипции TBX21 в лизатах МНК после 24 ч инкубации с ФГА и без митогена представлены в табл. 2.

Не выявлены статистически значимые различия внутриклеточной концентрации TBX21 в лизатах МНК по-

сле 24 ч инкубации с митогеном и без него у людей из основной группы и группы сравнения.

В группе сравнения медианная концентрация фактора транскрипции TBX21, нормализованная по содержанию общего белка в лизатах, статистически не различалась в лизатах стимулированных и не стимулированных митогеном МНК.

У обследованных людей из основной группы внутриклеточная концентрация TBX21 в митоген-стимулированных МНК (медиана – 34,2 пг/мл, среднее значение – 67,9 пг/мл) статистически значимо ($p=0,001$) превышала аналогичный показатель в клетках, инкубированных без ФГА (медиана – 0 пг/мл, среднее значение – 14,2 пг/мл).

У людей из основной группы с малыми дозами облучения ККМ не выявлено различий показателя между стимулированными и нестимулированными клетками, у лиц со средними и высокими дозами облучения ККМ внутриклеточная концентрация белка TBX21 в митоген-стимулированных мононуклеарах была статистически значимо выше, чем в нестимулированных клетках.

Не выявлено статистически значимых различий анализируемого показателя в лизатах МНК после 24 часов инкубации с митогенной стимуляцией и без таковой между облученными людьми из разных дозовых групп и пациентами из группы сравнения.

У хронически облученных людей из основной группы наблюдается бо́льшая, чем у лиц из группы сравнения, индивидуальная вариабельность внутриклеточных концентраций фактора транскрипции TBX21 после 24-часовой стимуляции ФГА.

Корреляционный анализ дозовых зависимостей по Спирмену и Пирсону не показал статистически значимых взаимосвязей между концентрациями фактора транскрипции TBX21 в лизатах стимулированных и не стимулированных митогеном МНК и дозами облучения, рассчитанными на ККМ, тимус и периферические лимфоидные органы.

При анализе по критериям Спирмена и Пирсона влияния факторов нерадиационной природы на концентрацию белка TBX21 в МНК, стимулированных и не стимулированных митогеном, не обнаружено статистически значимых связей между исследуемыми показателями и возрастом, полом, этнической принадлежностью обследованных пациентов.

С точки зрения реализации отдаленных эффектов облучения интересен тот факт, что белок TBX21 контролирует транскрипцию многих генов провоспалительных цитокинов, включая лимфотоксин- α , фактор некроза опухоли и ИФН γ , который является отличительным признаком Th1 опосредованного иммунного ответа [15]. Фитогемагглютинин преимущественно стимулирует Т-лимфоциты, при этом статистически значимые разли-

чия внутриклеточной концентраций фактора транскрипции TBX21 между стимулированными и нестимулированными МНК регистрируются в отдаленном периоде у практически здоровых хронически облученных людей со средними и высокими дозами. Данный факт согласуется с литературными данными о напряжении адаптационных механизмов в иммунной системе хронически облученного человека (преимущественно в Т-клеточном звене) [1] и предполагает возможность использования данного показателя в качестве одного из перспективных потенциальных маркеров индивидуальной радиочувствительности и (или) радиационно-индуцированного канцерогенеза в отдаленном периоде после хронического низкоинтенсивного воздействия ИИ.

Заключение

У практически здоровых облученных людей в отдаленные сроки после начала хронического низкоинтенсивного радиационного воздействия внутриклеточная концентрация фактора транскрипции TBX21 в МНК периферической крови после стимуляции ФГА статистически значимо не различается во всех дозовых группах относительно лиц из группы сравнения.

У хронически облученных людей, в отличие от лиц из группы сравнения, митогенная стимуляция МНК через 24 ч приводит к статистически значимому увеличению внутриклеточной концентрации белка TBX21. Статистически значимое увеличение концентрации белка TBX21 в лизатах ФГА-стимулированных МНК отмечено у хронически облученных людей со средними и высокими дозами облучения ККМ.

Статистически значимых взаимосвязей между внутриклеточными концентрациями фактора транскрипции TBX21 через 24 ч в стимулированных и нестимулированных митогеном МНК и дозами облучения, рассчитанными на ККМ, тимус и периферические лимфоидные органы, не обнаружено.

Не выявлено статистически значимых корреляций исследуемых показателей с возрастом, полом, этнической принадлежностью обследованных людей из основной группы и группы сравнения.

Исследование внутриклеточной концентрации TBX21 в МНК периферической крови у хронически облученных жителей прибрежных сел реки Течи в отдаленные сроки после начала хронического радиационного воздействия продолжается.

Благодарности

Авторы благодарят заведующего отделом Базы данных «Человек» Н.В. Старцева, а также старшего лаборанта лаборатории молекулярно-клеточной радиобиологии Н.П. Литвиненко.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Аксеев А.В., Варфоломеева Т.А. Состояние гемопоэза у жителей прибрежных сел реки Течи // Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи / Под ред. Аксеева А.В. Челябинск: Книга, 2016. С. 166–194. DOI: 10.7868/S0869803117020060.
2. Крестинина Л.Ю., Силкин С.С., Микрюкова Л.Д., Епифанова С.В., Аксеев 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.
4. Szabo S.J., Kim S.T., Costa G.L., Zhang X., Fathman C.G., Glimcher L.H. A Novel Transcription Factor, T-Bet, Directs Th1 Lineage Commitment // Cell. 2000. V. 100. P. 655–669.
5. Papaioannou V.E. The T-Box Gene Family: Emerging Roles in Development, Stem Cells and Cancer // Development. 2014. No. 141. P. 3819–3833.
6. Lazarevic V., Glimcher L.H., Lord G.M. T-Bet: a Bridge between Innate and Adaptive Immunity // Nature Reviews Immunology. 2013. V.13, No. 11. P. 777–789. DOI: 10.1038/nri3536.
7. Ryan J.L. Ionizing Radiation: the Good, the Bad, and the Ugly // Journal of Investigative Dermatology. 2012. V. 132. P. 985–993.
8. Singh R., Miao T., Symonds A., Omodho B., Li S., Wang P. Egr2 and 3 inhibit T-bet mediated IFN- γ production in T cells // The Journal of Immunology. 2017. V. 198. P. 4394–4402.

9. Tang Y., Chen X., Zhang Y., Tang Z., Zhuo M., Li D., Wang P., Zang G., Yu Y. Fusion Protein of Tapasin and Hepatitis B Core Antigen 1827 Enhances T Helper Cell Type 1/2 Cytokine Ratio and Antiviral Immunity by Inhibiting Suppressors of Cytokine Signaling Family Members 1/3 in Hepatitis B Virus Transgenic Mice // *Molecular Medicine Reports*. 2014. V. 9. P. 1171–1178.
10. Akleyev A.V. Chronic Radiation Syndrome. Berlin-Heidelberg: Springer, 2014. 410 p. DOI: 10.1007/978-3-642-45117-1.
11. Дегтева М.О., Напье Б.А., Толстых Е.И., Шишкина Е.А., Бугров Н.Г., Крестинина Л.Ю., Аклеев А.В. 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.
12. Кишкун А.А., Гильманов А.Ж., Долгих Т.И., Грищенко Д.А., Скороходова Т.Г. Организация преаналитического этапа при централизации лабораторных исследований: методические рекомендации // *Поликлиника*. 2013. № 2. С. 6–27.
13. Лимфоциты. Методы / Пер. с англ. Ред. Дж Клаус. М.: Мир, 1990. 395 с.
14. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Корреляционный анализ данных с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS // *Наука и Здоровоохранение*. 2017. № 1. С. 7–36. DOI: 10.34689/SH.2017.19.1.001.
15. Haybar H., Rezaeeyan H., Shahjahani M., Shirzad R., Saki N. T-Bet Transcription Factor in Cardiovascular Disease: Attenuation or Inflammation Factor? // *Journal of Cellular Physiology*. 2019. V. 234, No. 6. P. 7915–7922. DOI: 10.1002/jcp.27935.

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. Akleyev A.V. Chelyabinsk, Kniga Publ., 2016. P. 166–194. DOI: 10.7868/S0869803117020060 (In Russ.).
2. Krestinina L.Yu., Silkin S.S., Mikryukova L.D., Epifanova S.V., 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. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-1-100-114 (In Russ.).
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.
4. Szabo S.J., Kim S.T., Costa G.L., Zhang X., Fathman C.G., Glimcher L.H. A Novel Transcription Factor, T-Bet, Directs Th1 Lineage Commitment. *Cell*. 2000;100:655–669.
5. Papaioannou V.E. The T-Box Gene Family: Emerging Roles in Development, Stem Cells and Cancer. *Development*. 2014;141:3819–3833.
6. Lazarevic V., Glimcher L.H., Lord G.M. T-Bet: a Bridge between Innate and Adaptive Immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2013;13;11:777–789. DOI: 10.1038/nri3536.
7. Ryan J.L. Ionizing Radiation: the Good, the Bad, and the Ugly. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012;132:985–993.
8. Singh R., Miao T., Symonds A., Omodho B., Li S., Wang P. Egr2 and 3 inhibit T-bet mediated IFN- γ production in T cells. *The Journal of Immunology*. 2017;198:4394–4402.
9. Tang Y., Chen X., Zhang Y., Tang Z., Zhuo M., Li D., Wang P., Zang G., Yu Y. Fusion Protein of Tapasin and Hepatitis B Core Antigen 1827 Enhances T Helper Cell Type 1/2 Cytokine Ratio and Antiviral Immunity by Inhibiting Suppressors of Cytokine Signaling Family Members 1/3 in Hepatitis B Virus Transgenic Mice. *Molecular Medicine Reports*. 2014;9:1171–1178.
10. Akleyev A.V. Chronic Radiation Syndrome. Berlin-Heidelberg, Springer, 2014. 410 p. DOI: 10.1007/978-3-642-45117-1.
11. Degteva M.O., Napye B.A., Tolstykh E.I., Shishkina E.A., Bugrov N.G., Krestinina L.Yu., Akleyev A.V. 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. DOI: 10.12737/article_5cf2364cb49523.98590475 (In Russ.).
12. Kishkun A.A., Gilmanov A.Zh., Dolgikh T.I., Grishchenko D.A., Skorokhodova T.G. Organization of a Preanalytical Study with the Centralization of Laboratory Research. *Guidelines. Poliklinika*. 2013;2:6–27 (In Russ.).
13. *Limfotsity. Metody* = Lymphocytes. A Practical Approach. Ed. Klaus G. Moscow Publ., 1990. 395 p. (In Russ.).
14. 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. DOI: 10.34689/SH.2017.19.1.001 (In Russ.).
15. Haybar H., Rezaeeyan H., Shahjahani M., Shirzad R., Saki N. T-Bet Transcription Factor in Cardiovascular Disease: Attenuation or Inflammation Factor? *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234;6:7915–7922. DOI: 10.1002/jcp.27935.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Научно-исследовательская работа выполнена в рамках государственного задания ФМБА России по теме «Состояние клеточного иммунитета человека в период реализации отдаленных эффектов хронического радиационного воздействия».

Участие авторов. Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Козинцева Е.А. – внесла существенный вклад в разработку концепции и дизайна исследования, выполнила анализ и статистическую обработку данных, подготовила первый вариант статьи, прочитала и согласовала последний вариант рукописи. Аклеев А.В. – внес существенный вклад в разработку концепции исследования, интерпретацию результатов, выполнил научное редактирование, прочитал и утвердил последний вариант рукописи.

Поступила: 20.07.2023. Принята к публикации: 27.08.2023.

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

Financing. This study was carried out within the framework of the state assignment of the FMBA of Russia: “The state of human cellular immunity in the period of the development of the late effects of chronic radiation exposure”.

Contribution. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria. Kozintseva E.A. — participated in the development of the concept and design of the study, research, data analysis and interpretation, preparation of the article; read and approved the final version before publication. Akleyev A.A. — participated in the development of the concept and design of the study, interpretation of results, scientific editing; read and approved the final version before publication

Article received: 20.07.2023. Accepted for publication: 27.08.2023.