

Е.А. Кодинцева¹, А.А. Аклев²

РОЛЬ КЛЕТОК-ЭФФЕКТОРОВ ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА. ОБЗОР (ЧАСТЬ 2)

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

Введение

1. Кооперации клеток врожденного и адаптивного иммунитета в патогенезе канцерогенеза
 2. Нейтрофильные гранулоциты и Т-цитотоксические лимфоциты
 3. Нейтрофилы и антигенпрезентирующие клетки
 4. Ассоциации иммунокомпетентных клеток с циркулирующими опухолевыми клетками
 5. Нейтрофилы и натуральные киллеры
 6. Микроокружение опухоли и ангиогенез
 7. Влияние ионизирующих излучений на клетки врожденного иммунитета в микроокружении опухолей
 8. Модулирующие микроокружение опухоли эффекты ионизирующих излучений
 9. Влияние радиотерапии на макрофаги и миелоидные супрессорные клетки микроокружения опухолей
- Заключение

Ключевые слова: клетки периферической крови, радиационное воздействие, канцерогенез, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет, межклеточная кооперация, радиочувствительность

Для цитирования: Кодинцева Е.А., Аклев А.А. Роль клеток-эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета в патогенезе радиационно-индуцированного канцерогенеза. Обзор. (Часть 2) // Медицинская радиология и радиационная безопасность // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70. № 5. С. 28–35. DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-5-28-35

Е.А. Kodintseva¹, А.А. Akleyev²

The Contribution of Effector Cells of the Innate and Adaptive Immunity to the Pathogenesis of Radiation-Induced Carcinogenesis. Review (Part 2)

¹ Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia² Southern-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

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

CONTENTS

Background

1. Cooperation of innate and adaptive immunity cells in pathogenesis in carcinogenesis
 2. Neutrophilic granulocytes and cytotoxic T-lymphocytes
 3. Neutrophils and antigen-presenting cells
 4. Associations of immunocompetent cells with circulating tumor cells
 5. Neutrophils and natural killers
 6. Tumor microenvironment and angiogenesis
 7. Effect of ionizing radiation on innate immunity cells in the tumor microenvironment
 8. Ionizing radiation effects modulating the tumor microenvironment
 9. The effect of radiation treatment on macrophages and myeloid-derived suppressor cells of the tumor microenvironment
- Conclusion

Keywords: peripheral blood cells, radiation exposure, carcinogenesis, innate immunity, adaptive immunity, intercellular cooperation, radiosensitivity

For citation: Kodintseva EA, Akleyev AA. The Contribution of Effector Cells of the Innate and Adaptive Immunity to the Pathogenesis of Radiation-Induced Carcinogenesis. Review (Part 2). Medical Radiology and Radiation Safety. 2025;70(5):28–35. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2025-70-5-28-35

Введение

Корректно функционирующие системы врожденного и адаптивного иммунного ответа обеспечивают элиминацию онкотрансформированных клеток. Относительно новой является обобщенная в первой части обзора информация о роли системы врожденного иммунитета в стимуляции онкогенеза. Медиаторы воспаления наряду с повреждениями генетического аппарата клеток могут индуцировать активацию факторов транскрипции с последующим синтезом провоспалительных цитокинов [1 в части 1]¹, хемокинов и противомикробных пептидов [1], а также защищать нейтрофилы от апоптоза и увеличивать продолжительность жизни этих клеток [11 в части 1]. Аберрантная активация макрофагов, нейтрофилов, дендритных клеток и других клеток, участвующих в реализации врожденного иммунного ответа, может обуславливать развитие хронического воспаления, что увеличивает вероятность образования опухолевых клеток [2].

В последнее десятилетие установлено, что дефекты врожденного иммунитета, затрагивающие дендритные клетки, натуральные киллеры (НК), Т-клетки натуральных киллеров (НКТ), тучные клетки и эозинофилы, способствуют дефектам адаптивного иммунитета при злокачественных новообразованиях (ЗНО) и старении. В частности, макрофаги и нейтрофилы влияют на функцию Т-клеток, однако эта область требует дальнейшего изучения [11 в части 1], а секреторный фенотип, связанный со старением (SASP) раковых клеток, способствует их устойчивости к терапии, иммуносупрессии и метастазированию [3].

Модулирующее влияние ионизирующих излучений на процессы рекрутинга и активации различных типов иммунокомпетентных клеток (ИКК) в опухолях и прилегающих к ним тканях важно учитывать при разработке схем терапии различных ЗНО. Доступная научная информация в этой области преимущественно касается эффектов воздействия ионизирующих излучений (ИИ) на опухолевые и нормальные клетки у пациентов с диагностированными ЗНО и животных в эксперименте при облучении в терапевтических дозах [4], но механизмы канцерогенеза, индуцируемого в отдаленные сроки после воздействия на человека ИИ в диапазоне малых и средних доз, изучены недостаточно. Это определяет актуальность представленного обзора научной литературы для дальнейших исследований патогенеза радиационно-индуцированных ЗНО.

Целью второй части обзора является анализ актуальной научной информации о взаимодействиях между клеточными компонентами врожденного и адаптивного иммунитета человека в патогенезе ЗНО, включая опухоли, опосредованные воздействием ионизирующих излучений, и о модулирующем влиянии ионизирующих излучений на процессы межклеточной кооперации в онкогенезе.

1. Кооперации клеток врожденного и адаптивного иммунитета в патогенезе канцерогенеза

Микроокружение опухоли включает клеточные и молекулярные (внеклеточный матрикс, цитокины, хемокины и другие молекулы) компоненты и состоит из опухолевых стромальных клеток (опухлеассоциированные фибробласты, мезенхимальные стромальные клетки, эндотелиальные клетки), перитцитов и ИКК (Т-клетки,

В-клетки, НК, дендритные клетки, опухолеассоциированные M_2 -моноциты (ТАМ), опухолеассоциированные N_2 -нейтрофилы (ТАН), миелоидные супрессорные клетки (MDSC), тучные клетки) [5]. ИКК продуцируют различные факторы (хемокины, цитокины и ферменты), которые напрямую или косвенно действуют как проангиогенные факторы [6]. Возникающая сеть кровеносных сосудов дефектна и функционально нарушена [7], что приводит к локальной гипоксии [8]. Гипоксия влияет на пластичность клеток и гетерогенность опухоли, вызывает воспалительную реакцию. В ответ на провоспалительные сигналы (хемокины CCL2 и CCL5, М-КСФ, VEGF, эндотелиально-моноцитарно-активирующий полипептид (EMAP) II, эндотелины 1 и 2) нормальные клетки иммунной системы привлекаются в микроокружение опухоли, подвергаются специфическому «перепрограммированию» в ассоциированные с опухолью и участвуют в модулировании иммуносупрессивной среды в опухоли и пограничных тканях. Этот процесс включает ингибирование дифференциации дендритных клеток, цитотоксичности НК, инактивацию проапоптотических путей, ингибирование презентации антигена, нарушения в рецепторной сигнализации Т-клеток и активацию отрицательных костимулирующих сигналов, таких как CTLA-4/CD80 (или CD86) и PD-1/лиганд молекул программируемой клеточной смерти 1 (PDL-1) [9].

2. Нейтрофильные гранулоциты и Т-цитотоксические лимфоциты

Нейтрофильные гранулоциты играют важную роль в реализации реакций адаптивного иммунитета, в том числе при ЗНО и воспалении. Механизмы, которые нейтрофилы используют для подавления функций Т-цитотоксических лимфоцитов (Тц), тесно связаны с их антимикробными функциями, в них используются те же или похожие медиаторы [10]. Аргиназа-1 находится в гранулах нейтрофилов, содержащих желатиназу, и, как полагают, способствует противогрибковому иммунитету посредством истощения L-аргинина. Истощение L-аргинина приводит к остановке клеточного цикла в активированных Т-клетках в фазе G_0 - G_1 , что ограничивает пролиферацию Т-клеток. Считается, что это происходит посредством снижения регуляции Т-клеточного рецептора (TCR) – TCR ζ . Предполагают, что L-аргинин требуется для адекватной экспрессии TCR ζ и его функционирования. Он необходим для дефосфорилирования кофилина, который обеспечивает стабильность иммунологического синапса при активации и пролиферации Т-клеток. Активные формы кислорода (АФК) – это часть сложной антимикробной функции нейтрофилов. Одним из продуктов активации НАДФН-оксидазы является перекись водорода, которая может подавлять пролиферацию и активацию Т-клеток посредством регуляции апоптоза, снижения активации NF- κ B и ингибирования TCR ζ . Подавление Т-клеток АФК также сопровождается окислением кофилина. Регуляторные Т-клетки устойчивы к окислительному стрессу, что усиливает общий подавляющий эффект перекиси водорода. Подавление активации и пролиферации Т-клеток требует высоких концентраций перекиси водорода, что достигается в воспалительной ткани с массивной инфильтрацией нейтрофилами. Межклеточный контакт между нейтрофилами и Т-клетками, опосредованный антигеном макрофагов 1 (MAC-1), является альтернативным способом ингибирования посредством прямой доставки перекиси водорода в иммунологический синапс. Нейтрофилы способны повышать экспрессию PD-L1 на собственной мембране и мощно интерферон-зависимо подавлять

¹ Часть 1 данного обзора опубликована в предыдущем номере журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность». 2025; 70(4): 25–32.

иммунный ответ Тц, индуцируя апоптоз лимфоцитов через Т-клеточный PD-1 и дисфункцию моноцитов. Нейтрофилы могут модулировать Т-клетки путем высвобождения гранулярных компонентов, в частности, нейтрофильная эластаза и другие протеазы, входящие в состав гранул, способны расщеплять и инактивировать основные цитокины, такие как ИЛ-2 и рецепторы, такие как рецептор ИЛ-2 и ИЛ-6 на Т-клетках [20 в части 1].

3. Нейтрофилы и антигенпрезентирующие клетки

Нейтрофилы способны модулировать адаптивные иммунные ответы посредством взаимодействия с Т- и В-клетками и антигенпрезентирующими клетками (АПК). Исследования на мышах были подтверждены данными *ex vivo* для человека. Нейтрофилы способны напрямую взаимодействовать с лимфоцитами и модулировать их ответы в локальных участках воспаления, а также в дренирующих лимфатических узлах. Пластичность может проявляться как существование функциональных подмножеств, которые по своей сути различны, либо трансдифференциацией в супрессивные нейтрофилы или гибридную клетку типа АПК. Микросредовые сигналы, опосредующие переключение с классических нейтрофилов на подавляющие нейтрофилы, мало изучены [10]. Неизвестно, являются ли состояния поляризации нейтрофилов внутри опухолей (N_1 и N_2) результатом функциональной пластичности нейтрофилов или их разного происхождения, нет четкого понимания роли экспрессии хемокинов и хемокиновых рецепторов на циркулирующих нейтрофилах и ТАН и того, могут ли хемокиновые рецепторы использоваться для отслеживания субпопуляций нейтрофилов с различными эффекторными функциями [23 в части 1].

4. Ассоциации иммунокомпетентных клеток с циркулирующими опухолевыми клетками

Ассоциации ИКК с циркулирующими опухолевыми клетками (ЦОК) (кластеры ЦОК-ИКК) описаны как один из механизмов, посредством которого врожденная иммунная система может быть задействована в прогрессировании опухоли. Источником ЦОК предположительно являются первичные опухоли и метастазы, увеличение их количества коррелирует с плохим прогнозом при определенных типах ЗНО (простаты, молочной железы, кишечника, легких и мочевого пузыря). В экспериментах на мышах и у пациентов кластеры ЦОК-ИКК могут обладать повышенной метастатической способностью, но их функции крайне мало изучены. ЦОК из кластеров с нейтрофилами демонстрируют повышенную пролиферацию (опосредованную, предположительно, нейтрофильными ИЛ-6 и ИЛ-1 β) и способность к метастазам в нескольких моделях опухолей у мышей. Нейтрофилы в таких кластерах имеют N_2 -фенотип, связанный с подавлением противоопухолевых иммунных ответов. Неясно, могут ли нейтрофилы в кластерах защищать ЦОК от иммунной атаки в кровотоке и в местах метастазирования [11].

5. Нейтрофилы и натуральные киллеры

У человека и в экспериментах на мышах установлено, что зрелые нейтрофилы необходимы для корректного развития НК-клеток. В мышинной модели, характеризующейся дефицитом нейтрофилов, НК-клетки продемонстрировали нарушение процесса созревания, функций и гомеостаза [12]. Взаимодействие между НК и нейтрофилами имеет важное значение при формировании опухолевого микроокружения [22 в части 1].

В мышинной модели колоректального рака, созданной с помощью клеток СТ-26, показано, что нейтрофилы способны подавлять инфильтрацию опухоли НК-клетками, ингибируя экспрессию CCR1, и нарушать способность НК синтезировать ИФН γ посредством межклеточных взаимодействий через ось PD-L1/PD-1 [13]. Активированные нейтрофильные сериновые протеазы опосредуют снижение экспрессии рецептора НКр46 (обеспечивает цитолиз) на НК, в частности, катепсин G отвечает за внеклеточное расщепление НКр46. Такая дефектная активация НК показана в экспериментах *in vitro* с использованием человеческих клеток [14]. Нейтрофилы могут активировать или подавлять цитотоксические функции НК и косвенно влиять на ангиогенный процесс: АФК нейтрофилов могут модулировать экспрессию НКр46 на НК, усиливая или уменьшая их цитотоксическое действие в отношении эндотелиальных клеток. Воздействие нейтрофильных ферментов – эластазы и лактоферрина – увеличивает цитотоксичность НК. Аргиназа I, высвобождаемая ТАН, поддерживает проангиогенные свойства НК-клеток и подавляет их способность вырабатывать ИФН γ и другие противоопухолевые факторы. ИЛ-12, вырабатываемый нейтрофилами, участвует в регуляции синтеза ИФН γ , гранзимов и перфорина НК-клетками человека и мыши, активируя сигнальные пути STAT4 и влияя на цитолиз (инактивация STAT4 ингибирует цитолитическую активность НК) [22 в части 1].

ИФН γ , вырабатываемый НК, может влиять на активность ТАН. У мышей C57BL/6, которым имплантировали линию клеток мышинной фибросаркомы MCA205, отношение НК и дефицит ИФН γ усиливали рост опухоли по сравнению с контрольными мышами за счет активации проангиогенных свойств ТАН [15]. Взаимодействие нейтрофилов и НК имеет решающее значение при метастазировании. В частности, у мышей с опухолью E0771 способность нейтрофилов подавлять метастазирование зависит от наличия НК: после вызванной Г-КСФ экспансии нейтрофилов иммунокомпетентные мыши и мыши NOD-scid были склонны к развитию метастазов в легких, тогда как мыши NOD-scid IL2 γ null, лишенные НК, характеризуются сниженным количеством метастазов. Выбавляя АФК, нейтрофилы могут либо подавлять опухолецидную активность НК, либо опосредовать уничтожение раковых клеток [16].

6. Микроокружение опухоли и ангиогенез

Нейтрофилы одними из первых инфильтрируют опухоль. При этом они способны формировать микроокружение опухоли, стимулировать ангиогенез (за счет продукции VEGF при стимуляции CXCL1, эфрин A2 и B2, тромбоспондина, рецепторов TGF β 2 и 3, тканевого ингибитора металлопротеиназы 2 и рестина) или угнетать его посредством продукции антиангиогенных факторов, которые *in vitro* генерируют активные фрагменты ангиостатина, которые ингибируют основной фактор роста фибробластов (FGF) (bFGF/FGF2) и пролиферацию эндотелиальных клеток, вызванную VEGF [22 в части 1].

CXCL8 может работать как связующая молекула между НК-клетками и нейтрофилами: совместное культивирование *in vitro* НК-клеток и нейтрофилов увеличивало продукцию нейтрофилами CXCL8 [17]. Экспрессия CXCL8 привлекает нейтрофилы в опухоль, что поддерживает ангиогенез и онкопрогрессию. Активированные НК стимулируют экспрессию CD11b на нейтрофилах и способствуют выделению CD62L (L-селектина) посредством высвобождения ИФН γ и ГМ-КСФ, а также

экспрессию CD64 (обеспечивает ангиогенез, иммуносупрессию и прогрессию опухоли) [22 в части 1].

Пластичность нейтрофилов, а также широкий спектр синтезируемых цитокинов, хемокинов, гранулярных белков и микровезикул обуславливают их ключевую роль в регуляции межклеточных взаимодействий на всех стадиях онкогенеза [18]. При этом возрастные изменения в балансе про-/антивоспалительных сигналов в тканях могут привести к изменению микросреды опухоли, что в большей степени способствует развитию и росту опухоли [11 в части 1].

Рекрутинг M_2 -TAM и эозинофилов в ткани (например, конъюнктиву, дыхательные пути, легкие), основными резидентными ИКК которых являются тучные клетки и лимфоциты, предположительно играет решающую роль в стимулировании канцерогенеза. В условиях окислительного стресса M-KCF может быть одним из триггеров этого процесса, индуцируя в трансформированных клетках кумулятивные или синергические сигналы с медиаторами нормальных клеток (например, с низкими уровнями гистамина). Это способствует экспрессии рецепторов-аттрактантов клетками опухолевой ниши и иммуносупрессивных факторов (например, ИЛ-5, ИЛ-10, TGF β , PGE2 и др.) [19].

Часть дендритных клеток микроокружения опухоли имеет предшественников моноцитарного происхождения [20]. Сообщается, что моноциты пациентов с ЗНО отличаются от моноцитов здоровых доноров, что может быть связано с низкой экспрессией человеческого лейкоцитарного антигена DR (HLA-DR) на CD14⁺ клетках и снижением способности последних переходить в дендритные клетки [15 в части 1].

7. Влияние ионизирующих излучений на клетки врожденного иммунитета в микроокружении опухолей

Клетки микроокружения опухоли различаются по относительной восприимчивости (радиочувствительности) к необратимым повреждениям, вызванным лучевой терапией, таким как хромосомная нестабильность и гибель клеток. Пролиферирующие опухолевые клетки чувствительны к облучению [21]. НК и В-лимфоциты являются наиболее радиочувствительными иммунными клетками, в то время как дендритные клетки являются наиболее резистентными [22]. В-лимфоциты обладают сниженной способностью представлять антигены и вырабатывать антитела после воздействия ИИ [23]. Чувствительность Т-лимфоцитов к ИИ зависит от состояния их активации – покоящиеся (неактивированные) лимфоциты гораздо сильнее подвержены воздействию ИИ, чем их активированные формы [24]. T_{reg} более устойчивы к ИИ, чем другие Т-лимфоциты человека и В-клетки [25]. Макрофаги более устойчивы к ИИ, чем моноциты [26]. Дендритные клетки человека при дозах ИИ до 30 Гр демонстрируют лишь небольшие фенотипические изменения [27]. Эндотелиальные клетки устойчивы к дозам до 10 Гр, а опухолеассоциированные фибробласты являются наиболее устойчивыми клетками стромы [4].

8. Модулирующие микроокружение опухоли эффекты ионизирующих излучений

Способность ИИ при различных разовых дозах и режимах фракционирования индуцировать рекрутинг и активацию различных типов ИКК в опухоли и прилегающие к ним ткани [28] учитывается при разработке схем лечения разных типов ЗНО. При этом неоднородность клеточного состава опухоли и сложная структура микро-

окружения опухоли обуславливают рост опухоли, образование метастазов и реакцию на терапию [4].

Лучевая терапия может влиять на инфильтрацию ЗНО лейкоцитами посредством изменения сосудистой структуры, повышенной экспрессией молекул адгезии и за счет секреции хемокинов [29]. Повышенная экспрессия и синтез молекул клеточной адгезии способствует рекрутингу Тц [30]. Провоспалительные цитокины, индуцированные воздействием ИИ, – ИЛ-1 β , ФНО α и ИФН I и II типа – усиливают экспрессию VCAM-1 на эндотелии сосудов опухоли [31]. Повышенная экспрессия молекул адгезии – ICAM1 и VCAM1 – в сосудах опухоли обеспечивает инфильтрацию опухоли Т-лимфоцитами [32, 33]. ICAM-1 также опосредует быструю и кратковременную инфильтрацию опухоли нейтрофилами, которые уничтожают опухолевые клетки путем высвобождения АФК [34].

Помимо своего цитотоксического эффекта на раковые клетки терапия с использованием ИИ воздействует на клетки микроокружения опухоли посредством прямых и косвенных механизмов, из которых влияние на ИКК и васкуляризацию опухоли наиболее значимо. Повреждение эндотелия индуцирует воспаление после облучения, которое препятствует инфильтрации опухоли Тц и способствует развитию иммуносупрессивной среды. После облучения опухоли супрессорные клетки (M_2 -TAM, MDSC и регуляторные Т-клетки) оказываются в непосредственной близости друг от друга, гипоксические области внутри опухоли увеличиваются и препятствуют кислородозависимому повреждению ДНК опухолевых клеток, снижая терапевтический эффект. Локальное облучение влияет на активность опухолеспецифических Т-клеток посредством нескольких механизмов: оно определяет более высокую скорость высвобождения антигенов из отмирающих опухолевых клеток; антигены стимулируют антиген-презентирующие клеточные субпопуляции; и, наконец, антигены усиливают миграцию Т-клеток [42 в части 1].

9. Влияние лучевой терапии на макрофаги и миелоидные супрессорные клетки микроокружения опухолей

Макрофаги являются одним из наиболее радиорезистентных типов клеток. Это связано с выработкой клетками антиоксидантных молекул, таких как марганцевая супероксиддисмутаза, которые отвечают за клеточную устойчивость к повреждающим эффектам АФК и активных форм азота (АФА). После облучения аргиназа 1, цитохром С оксидаза (СОХ) 2 и индуцируемая синтаза оксида азота сверхэкспрессируются в TAM, что стимулирует рост опухоли. Присутствие TAM внутри опухоли приводит к более быстрому и усиленному росту соседних опухолевых клеток. После облучения выработка ФНО α активированными макрофагами может стимулировать синтез белков, защищающих клетки от окислительного стресса и гибели [42 в части 1].

Терапевтическое воздействие ИИ в высоких дозах, как любой повреждающий фактор, вызывает массивное привлечение миелоидных клеток к месту опухоли, что предположительно, является триггером вторичного роста опухоли. Вторичный рост опухоли может усиливаться за счет дифференцировки рекрутированных миелоидных клеток в проопухолевые макрофаги. Однако данные литературы по этому вопросу неоднозначны.

Доклинические исследования показали, что высокие дозы (более 8–10 Гр за фракцию) более эффективны для усиления противоопухолевого ответа [35]. Низкие дозы ИИ запускают апоптоз раковых клеток, в то время как

высокие дозы способствуют некрозу. Более высокая однократная доза ИИ, которая используется, например, в гипофракционированной радиотерапии, приводит к индукции иммуногенной гибели опухолевых клеток [36]. Показано, что однократное облучение в высокой дозе влияет на созревание антиген-презентирующих клеток (АПК) и увеличивает инфильтрацию ИКК в опухоль. При дозах более 7 Гр увеличивается продукция интерферонов, а радиохирургическое лечение (однократное стереотаксическое облучение в дозе 20–24 Гр) вызывает массивное высвобождение антигенов, лигандов DAMP и стимуляцию Toll-подобных рецепторов (TLR) на АПК [37]. Однократная доза 15 Гр вызывает противоопухолевый ответ у мышей с меланомой за счет повышения уровня АПК и продукции ИФН γ в лимфатических узлах. Дозы абляции 15–20 Гр вызывают созревание дендритных клеток, повышают уровень Т-клеток, реактивных к опухоли, и их миграцию [38], увеличивают стимуляцию Т-лимфоцитов в лимфоидных тканях мышей [27]. Терапевтический эффект высоких доз лучевой терапии может быть также обусловлен снижением уровня опухолеассоциированных фибробластов в опухоли [36], однако эти клетки способны выживать при дозах до 50 Гр в клеточной культуре, а дозы более 10 Гр вызывают в них необратимые изменения ДНК и стресс-индуцированное клеточное старение. Такие опухолеассоциированные фибробласты метаболически активны, секретируют факторы SASP (факторы роста, протеазы, воспалительные медиаторы или белки внеклеточного матрикса) и регулируют рост опухоли [39].

Дозы терапевтического облучения, превышающие 8 Гр, могут способствовать противовоспалительной активации макрофагов [40]. В эксперименте *in vitro* облучение макрофагов M_1 Raw264.7 дозой 20 Гр привело к реполяризации TAM в направлении M_2 -подобного профиля [41]. В мышинной модели после локального облучения в дозе 25 Гр при однофракционной или гипофракционированной радиотерапии рака простаты до общей дозы 60 Гр уровни M_2 -TAM повышались, обуславливая ангиогенез и рост опухоли [42]. После облучения клеток ЗНО полости рта однократной дозой 12 Гр усиливалась пролиферация макрофагов M_2 с последующим высвобождением проангиогенных молекул [43]. Высокодозовая терапия повышала активность супрессорных Т-клеток в клетках ЗНО поджелудочной железы [44].

При терапии ЗНО высокие дозы ИИ (порядка десятков Гр) могут вызывать более сильный иммунный ответ, чем более низкие дозы, что связано со скоростью непрямого гибели опухолевых клеток в результате повреждения сосудов, поляризацией TAM в M_2 -фенотип и привлечению их в опухоль, что приводит к индуцированному ангиогенезу и ускоренному росту опухоли [42 в части 1].

Терапевтическое облучение в умеренных дозах (пять фракций по 2 Гр каждая) может усилить провоспалительное состояние TAM с фенотипом M_1 . Наблюдается активация таких маркеров классических провоспалительных моноцитов, как HLA-DR и CD86, снижение экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) характерных для M_2 фенотипа молекул (CD163, маннозного рецептора С-типа (MRC) 1 и CD206), а также пониженная секреция ИЛ-10. Фагоцитарная активность, обычно связанная с фенотипом M_1 , усиливается при таком варианте облучения, без изменения способности совместно культивируемых макрофагов способствовать инвазии раковых клеток и ангиогенезу (свойства, присущие M_2 TAM) [45]. Умеренные дозы терапевтического гамма облучения перитонеальных макрофагов CD11b⁺/Gr-1 *ex vivo* вызвали повышение уровня индуцированной

синтазы оксида азота [46]. В моделях с клетками мышей и человека с γ -облучением в дозах 2–4 Гр в пользу провоспалительной активности, обусловленной фенотипом M_1 , свидетельствовали повышенные уровни экспрессии мРНК ФНО α , ИФН γ , ИЛ-6 и ИЛ-1 β [47].

Исследования *in vitro* прояснили, что терапевтическое облучение в умеренных (до 10 Гр, от 2 Гр на фракцию) способно индуцировать фенотип M_1 в неполяризованных макрофагах и усиливать этот профиль экспрессии в поляризованных клетках. При этом умеренное облучение не может перепрограммировать M_2 -TAM. Результаты экспериментов *in vitro* показали, что фенотип неполяризованных макрофагов зависит от типа онкотрансформированных клеток, с которыми они взаимодействуют [48].

Низкие дозы терапевтического облучения (фракционирование) вызывают воспалительные реакции, активацию врожденного иммунитета и репарацию ДНК (адаптивный ответ). В экспериментах на мышах с ксенотрансплантатами человеческой меланомы и образцами ЗНО поджелудочной железы человека (однократное облучение в дозах 0,5–2 Гр – модель радиотерапевтической стратегии, применяемой для повышения эффективности многих схем иммунотерапии) обнаружено, что повышение активности индуцируемой синтазы оксида азота подавляет классический ответ Т-хелперов (Тх) второго типа полностью (для ИЛ-4 и ИЛ-13) или заметно (для ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9 и ИЛ-10). Ингибирование фермента восстанавливало ответ Тх2 в облученных опухолях. TAM, экспрессирующие индуцируемую синтазу оксида азота, были реполяризованы облучением в направлении M_1 и обеспечивали нормализацию сосудов, пролиферацию Т-клеток и противоопухолевый ответ [49]. В модели на мышах воздействие гамма-излучения в дозе 0,5 Гр активировало митоген-активируемую протеинкиназу (МАРК) – p38 МАРК в макрофагах с сопутствующим временным увеличением продукции ФНО α . Через 15 минут после облучения повышение экспрессии фосфатазы МАР-киназы 1 (МКР-1) ингибировало продукцию провоспалительного ФНО α [50]. При общем облучении мышей с меланомой снижается уровень Т-регуляторных клеток и увеличивается частота Т-клеток эффекторной памяти [51]. Низкие дозы ИИ также могут вызывать экспрессию ICAM-1 и E-селектина на эндотелиальных клетках, способствуя экстравазации ИКК в микроокружение опухоли [52]. Однократная доза около 2 Гр может привлечь опухолеспецифические CD8⁺ и CD4⁺ Т-лимфоциты в опухоль [28]. Дозы, превышающие 2 Гр, могут быть необходимы для высвобождения достаточного количества неоантигенов, DAMP и иммуностимулирующих молекул [53]. Показано, что фракционированные, но не однократные дозы терапевтического облучения могут вызывать иммуопосредованный ингибирующий эффект [28]. У мышей после низкой дозы радиации M_2 -макрофаги подавляют противоопухолевый ответ и способствуют метастазированию посредством продукции аргиназы и цитокинов TGF β и ИЛ-10. Низкие дозы также могут вызывать продукцию проопухолевых цитокинов, таких как ИЛ-17A, через ИЛ-6 и TGF β . Тучные клетки после низкой дозы терапевтического облучения высвобождают VEGF, который участвует в ангиогенезе и васкулогенезе [33]. Лучевая терапия в режиме классического фракционирования увеличивает количество MDSC, в то время как аблативная доза при гипофракционировании снижает их уровень у леченных мышей [54]. Терапевтическое облучение в режиме классического фракционирования (2 Гр/день), но не радиохирургия (однократное воздействие в дозе 20–24 Гр),

увеличивает экспрессию иммуносупрессивных молекул PDL-1 на опухолевых клетках [55]. Клинические наблюдения показали, что дозы менее 4 Гр приводят к гибели клеток, а более высокие дозы вызывают высвобождение сигналов опасности, которые активируют и адаптивный иммунный ответ, и иммуносупрессивные сигналы (такие как TGF β) [37].

MDSC микроокружения опухолей проявляют радиопротекторную активность. В течение нескольких часов после воздействия ИИ на опухоль происходит стимуляция ГМ-КСФ и индукция молекулы комплемента C5a, что способствует миграции MDSC в кровеносную систему и в воспалительную ткань [22]. MDSC продуцируют высокие уровни аргиназы 1, которая способствует прогрессированию опухоли за счет ослабления активности Т-клеток, обусловленной деградацией аргинина (необходим для активации Тц) [54], снижения экспрессии дзета-цепи комплекса CD3 [9], ограничения доступности цистеина (необходим для пролиферации Т-клеток), продукции АФК и АФА (разрушают рецепторы Т-клеток) [38], запуска пути PDL-1 или секреции ИЛ-10 [56]. Показано, что MDSC могут дифференцироваться в зрелые гранулоциты и макрофаги [22].

На эффективность лучевой терапии влияет способность устойчивых к ИИ ТАМ с фенотипом M₂ индуцировать регуляторные Т-лимфоциты и ответ Тц без противоопухолевой активности [25]. Апоптотические клетки, появляющиеся после терапевтического облучения, активируют M₂-ТАМ для секреции ряда противовоспалительных цитокинов (TGF β , ИЛ-10 и др.) [9]. Гипоксия индуцирует HIF1 α -зависимую регуляцию PD-L1 в ТАМ, что приводит к подавлению противоопухолевого иммунного ответа [57].

Высвобождение аденозина опухолевыми клетками, наличие хемокинов CXCR3, CCL10, CXCR4 и CCL7 в среде микроокружения [25], а также повышенная регуляция TGF β стимулируют накопление регуляторных Т-клеток после облучения [32]. Эта субпопуляция клеток микроокружения опухоли устойчива к апоптозу (повышена экспрессия Akt), ингибирует пролиферацию эффекторных клеток [25] и активацию Т-лимфоцитов (за счет высокой экспрессии гликопротеина цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA4)) [56].

Радиорезистентные опухоли характеризуются высоким уровнем инфильтрации макрофагов, что способствует развитию дополнительной устойчивости к цитотоксической активности НК-клеток [58]. Это опосредуется модификациями взаимодействий опухолевых и НК-

клеток на уровнях специфических лигандов, а именно PD-L1 и NKG2D [36]. Показано, что экспрессия лиганда NKG2D на макрофагах повышается при совместном культивировании с НК-клетками [59]. Предполагается влияние цитокинов, продуцируемых опухолевыми клетками (ИЛ-6, ИЛ-10 и др.), на индукцию устойчивости клеток опухоли к цитотоксичности НК-клеток [60].

Таким образом, существуют сложнейшие взаимоотношения между компонентами адаптивного и врожденного иммунитета в реализации противоопухолевой иммунной защиты у человека и млекопитающих, которые могут значительно изменяться после воздействия ИИ на организм.

Заключение

Вопросы о том, в течение какого периода времени сохраняются описанные выше биологические эффекты ИИ, зависят ли они от вида излучения, дозы, мощности дозы, могут ли они увеличивать риск развития отдаленных эффектов у конкретного индивидуума, а также их роль в патогенезе первичных радиационно-индуцированных ЗНО у человека в отдаленные сроки и в повторном возникновении ЗНО у пациентов, прошедших лучевую терапию, – в настоящее время требуют дальнейшего изучения.

Особый научный интерес в контексте прояснения патогенетических аспектов радиационно-индуцированного канцерогенеза представляет изучение особенностей взаимодействия клеток-эффекторов врожденного иммунитета и компонентов адаптивного иммунитета, обеспечивающих элиминацию онкотрансформированных клеток, у хронически облученных людей в период реализации канцерогенных эффектов облучения. Результаты работ в данном направлении могут быть полезны для разработки методологии превентивного анализа индивидуальной радиочувствительности людей, профессионально контактирующих с источниками ИИ, а также при организации медицинского наблюдения за специалистами в области атомной энергетики, радиологами, космонавтами, населением, проживающим на загрязненных территориях или в условиях повышенного естественного радиационного фона, пациентами, которым выполняются рентгено-радиологические медицинские процедуры.

Благодарности

Авторы благодарят ведущего специалиста отдела Базы данных «Человек» Н. В. Старцева.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Lee M.S., Kim Y.J. Signaling Pathways Downstream of Pattern-Recognition Receptors and their Cross Talk. Annual Review Biochemistry. 2007;76:447-480. doi: 10.1146/annurev.biochem.76.060605.122847.
- Свитич О.А., Филина А.Б., Давыдова Н.В., Ганковская Л.В., Зверев В.В. Роль факторов врожденного иммунитета в процессе опухолеобразования // Медицинская иммунология. 2018. Т.20. №2. С. 151-162 [Svitich O.A., Filina A.B., Davydova N.V., Gankovskaya L.V., Zverev V.V. The Role of Innate Immunity Factors in the Process of Tumor Formation. *Meditsinskaya Immunologiya* = Medical Immunology. 2018;20:2:151-162 (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2018-2-151-162.
- Wang L., Lankhorst L., Bernards R. Exploiting Senescence for the Treatment of Cancer. Nature Reviews Cancer. 2022;22:340-355. doi: 10.1038/s41568-022-00450-9.
- Jaroszy-Biej M., Smolarczyk R., Cichoń T., Kułach N. Tumor Microenvironment as a "Game Changer" in Cancer Radiotherapy. International Journal of Molecular Sciences. 2019;20:13:1-19. doi: 10.3390/ijms20133212.
- Cui Y., Guo G. Immunomodulatory Function of the Tumor Suppressor p53 in Host Immune Response and the Tumor Microenvironment. International Journal of Molecular Sciences. 2016;17:1942. doi: 10.3390/ijms17111942.
- Albini A., Bruno A., Noonan D.M., Mortara L. Contribution to Tumor Angiogenesis from Innate Immune Cells within the Tumor Microenvironment: Implications for Immunotherapy. Frontiers in Immunology. 2018;9:527. doi: 10.3389/fimmu.2018.00527.
- El Alaoui-Lasmali K., Faivre B. Antiangiogenic Therapy: Markers of Response, "Normalization" and Resistance. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2018;128:118-129. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.06.001.
- Klein D. The Tumor Vascular Endothelium as Decision Maker in Cancer Therapy. Frontiers in Oncology. 2018;8:367. doi: 10.3389/fonc.2018.00367.
- Shevtsov M., Sato H., Multhoff G., Shibata A. Novel Approaches to Improve the Efficacy of Immuno-Radiotherapy. Frontiers in Oncology. 2019;9:156. doi: 10.3389/fonc.2019.00156.

10. Ballesteros I., Rubio-Ponce A., Genua M., Lusito E., Kwok I., Fernández-Calvo G., Khoyratty T.E., van Grinsven E., González-Hernández S., Nicolás-Avila J.A., Vicanolo T., Maccataio A., Benguria A., Li J.L., Adrover J.M., Aroca-Crevillen A., Quintana J.A., Martín-Salamanca S., Mayo F., Ascher S., Barbiera G., Soehnlein O., Gunzer M., Ginhoux F., Sánchez-Cabo F., Nistal-Villán E., Schulz C., Dopazo A., Reinhardt C., Udalova I.A., Ng L.G., Ostuni R., Hidalgo A. Co-Option of Neutrophil Fates by Tissue Environments. *Cell*. 2020;183:1282-1297. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.003.
11. Guo B., Oliver T.G. Partners in Crime: Neutrophil-CTC Collusion in Metastasis. *Trends in Immunology*. 2019;40:7:556-559. doi: 10.1016/j.it.2019.04.009.
12. Jaeger B.N., Donadieu J., Cognet C., Bernat C., Ordoñez-Rueda D., Barlogis V., Mahlaoui N., Fenis A., Narni-Mancinelli E., Beaupain B., Bellanné-Chantelot C., Bajénoff M., Malissen B., Malissen M., Vivier E., Ugolini S. Neutrophil Depletion Impairs Natural Killer Cell Maturation, Function, and Homeostasis. *Journal of Experimental Medicine*. 2012;209:565-580. doi: 10.1084/jem.20111908.
13. Shaul M.E., Fridlender Z.G. Tumour-Associated Neutrophils in Patients with Cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2019;16:601-620. doi: 10.1038/s41571-019-0222-4.
14. Valayer A., Brea D., Lajoie L., Avezard L., Combes-Soia L., Labas V., Korkmaz B., Thibault G., Baranek T., Si-Tahar M. Neutrophils can Disarm NK Cell Response through Cleavage of Nkp46. *Journal of Leukocyte Biology*. 2017;101:253-259. doi: 10.1189/jlb.3AB0316-140RR.
15. Liang W., Ferrara N. The Complex Role of Neutrophils in Tumor Angiogenesis and Metastasis. *Cancer Immunology Research*. 2016;4:83-91. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0313.
16. Li P., Lu M., Shi J., Hua L., Hua L., Gong Z., Li Q., Shultz L.D., Ren G. Dual Roles of Neutrophils in Metastatic Colonization are Governed by the Host NK Cell Status. *Nature Communications*. 2020;11:4387. doi: 10.1038/s41467-020-18125-0.
17. Jensen K.N., Omarsdottir S.Y., Reinhardsdottir M.S., Hardardottir I., Freysdottir J. Docosahexaenoic acid Modulates NK Cell Effects on Neutrophils and their Crosstalk. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:570380. doi: 10.3389/fimmu.2020.570380.
18. Tsai C.Y., Hsieh S.C., Liu C.W., Lu C.S., Wu C.H., Liao H.T., Chen M.H., Li K.J., Shen C.Y., Kuo Y.M., Yu C.L. Cross-Talk among Polymorphonuclear Neutrophils, Immune, and Non-Immune Cells via Released Cytokines, Granule Proteins, Microvesicles, and Neutrophil Extracellular Trap Formation: a Novel Concept of Biology and Pathobiology for Neutrophils. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22:3119. doi: 10.3390/ijms22063119.
19. Khatami M. Chronic Inflammation: Synergistic Interactions of Recruiting macrophages (TAMs) and Eosinophils (Eos) with Host Mast Cells (MCs) and Tumorigenesis in CALTs. M-CSF, Suitable Biomarker for Cancer Diagnosis! *Cancers (Basel)*. 2014;6:297-322. doi: 10.3390/cancers6010297.
20. Engblom C., Pfirschke C., Pittet M.J. The Role of Myeloid Cells in Cancer Therapies. *Nature Reviews Cancer*. 2016;16:7:447-462. doi: 10.1038/nrc.2016.54.
21. Hekim N., Cetin Z., Nikitaki Z., Cort A., Saygili E.I. Radiation Triggering Immune Response and Inflammation. *Cancer Letters*. 2015;368:156-163. doi: 10.1016/j.canlet.2015.04.016.
22. Chajon E., Castelli J., Marsiglia H., De Crevoisier R. The Synergistic Effect of Radiotherapy and Immunotherapy: a Promising but not Simple Partnership. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2017;111:124-132. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.01.017.
23. McKelvey K.J., Hudson A.L., Back M., Eade T., Diakos C.I. Radiation, Inflammation and the Immune Response in Cancer. *Mammalian Genome*. 2018;29:843-865. doi: 10.1007/s00335-018-9777-0.
24. Manda K., Glasow A., Paape D., Hildebrandt G. Effects of Ionizing Radiation on the Immune System with Special Emphasis on the Interaction of Dendritic and T Cells. *Frontiers in Oncology*. 2012;2:102. doi: 10.3389/fonc.2012.00102.
25. Persa E., Balogh A., Safrany G., Lummiczky K. The Effect of Ionizing Radiation on Regulatory T Cells in Health and Disease. *Cancer Letters*. 2015;368:252-261. doi: 10.1016/j.canlet.2015.03.003.
26. Rubner Y., Wunderlich R., Rühle P.F., Kulzer L., Werthmüller N., Frey B., Weiss E.M., Keilholz L., Fietkau R., Gaipl U.S. How Does Ionizing Irradiation Contribute to the Induction of Anti-Tumor Immunity? *Frontiers in Oncology*. 2012;2:75. doi: 10.3389/fonc.2012.00075.
27. Deloch L., Derer A., Hartmann J., Frey B., Fietkau R., Gaipl U.S. Modern Radiotherapy Concepts and the Impact of Radiation on Immune Activation. *Frontiers in Oncology*. 2016;6:141. doi: 10.3389/fonc.2016.00141.
28. Frey B., Rückert M., Deloch L., Rühle P.F., Derer A., Fietkau R., Gaipl U.S. Immunomodulation by Ionizing Radiation-Impact for Design of Radio-Immunotherapies and for Treatment of Inflammatory Diseases. *Immunological Reviews*. 2017;280:231-248. doi: 10.1111/imr.12572.
29. Walle T., Martinez Monge R., Cerwenka A., Ajona D., Melero I., Lecanda F. Radiation Effects on Antitumor Immune Responses: Current Perspectives and Challenges. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2018;10:1758834017742575. doi: 10.1177/1758834017742575.
30. Carvalho H.A., Villar R.C. Radiotherapy and Immune Response: the Systemic Effects of a Local Treatment. *Clinics*. 2018;73:557. doi: 10.6061/clinics/2018/e557s.
31. Bernier J. Immuno-Oncology: Allying Forces of Radio- and Immuno-Therapy to Enhance Cancer Cell Killing. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016;108:97-108. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.11.001.
32. Herrera F.G., Bourhis J., Coukos G. Radiotherapy Combination Opportunities Leveraging Immunity for the Next Oncology Practice. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*. 2017;67:65-85. doi: 10.3322/caac.21358.
33. Gandhi S., Chandna S. Radiation-Induced Inflammatory Cascade and its Reverberating Crosstalks as Potential Cause of Post-Radiotherapy Second Malignancies. *Cancer Metastasis Reviews*. 2017;36:375-393. doi: 10.1007/s10555-017-9669-x.
34. Ma Y., Pitt J.M., Li Q., Yang H. The Renaissance of Anti-Neoplastic Immunity from Tumor Cell Demise. *Immunological Reviews*. 2017;280:194-206. doi: 10.1111/imr.12586.
35. Bockel S., Durand B., Deutsch E. Combining Radiation Therapy and Cancer Immune Therapies: from Preclinical Findings to Clinical Applications. *Cancer Radiotherapy*. 2018;22:567-580. doi: 10.1016/j.canrad.2018.07.136.
36. Arnold K.M., Flynn N.J., Raben A., Romak L., Yu Y., Dickler A.P., Mourtada F., Sims-Mourtada J. The Impact of Radiation on the Tumor Microenvironment: Effect of Dose and Fractionation Schedules. *Cancer Growth and Metastasis*. 2018;11:1179064418761639. doi: 10.1177/1179064418761639.
37. Tsoutsou P.G., Zaman K., Martin Llesma S., Cagnon L., Kandalaf L., Vozenin M.C. Emerging Opportunities of Radiotherapy Combined with Immunotherapy in the Era of Breast Cancer Heterogeneity. *Frontiers in Oncology*. 2018;8:609. doi: 10.3389/fonc.2018.00609.
38. Jeong H., Bok S., Hong B.J., Choi H.S., Ahn G.O. Radiation-Induced Immune Responses: Mechanisms and Therapeutic Perspectives. *Blood Research*. 2016;51:157-163. doi: 10.5045/br.2016.51.3.157.
39. Nguyen H.Q., To N.H., Zadigue P., Kerbrat S., De La Taille A., Le Gouvello S., Belkacemi Y. Ionizing Radiation-Induced Cellular Senescence Promotes Tissue Fibrosis after Radiotherapy. A Review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2018;129:13-26. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.06.012.
40. Mezziani L., Deutsch E., Mondini M. Macrophages in Radiation Injury: a New Therapeutic Target. *Oncimmunology*. 2018;7:1494488. doi: 10.1080/2162402X.2018.1494488.
41. Crittenden M.R., Cottam B., Savage T., Nguyen C., Newell P., Gough M.J. Expression of NF- κ B p50 in Tumor Stroma Limits the Control of Tumors by Radiation Therapy. *PLoS One*. 2012;7:9295. doi: 10.1371/journal.pone.0039295.
42. Tsai C.S., Chen F.H., Wang C.C., Huang H.L., Jung S.M., Wu C.J., Lee C.C., McBride W.H., Chiang C.S., Hong J.H. Macrophages from Irradiated Tumors Express Higher Levels of iNOS, Arginase-I and COX-2, and Promote Tumor Growth. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2007;68:2:499-507. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.041.
43. Okubo M., Kioi M., Nakashima H., Sugiura K., Mitsudo K., Aoki I., Taniguchi H., Tohno I. M2-Polarized Macrophages

- Contribute to Neovasclogenesis, Leading to Relapse of Oral Cancer Following Radiation. *Scientific Reports*. 2016;6:27548. doi: 10.1038/srep27548.
44. Balachandran V.P., Beatty G.L., Dougan S.K. Broadening the Impact of Immunotherapy to Pancreatic Cancer: Challenges and Opportunities. *Gastroenterology*. 2019;156:7:2056-2072. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.038.
 45. Pinto T.A., Pinto L.M., Cardoso P.A., Monteiro C., Pinto T.M., Maia F.A., Castro P., Figueira R., Monteiro A., Marques M., Mareel M., Dos Santos S.G., Seruca R., Barbosa A.M., Rocha S., Oliveira J.M. Ionizing Radiation Modulates Human Macrophages Towards a Pro-Inflammatory Phenotype Preserving their Pro-Invasive and Pro-Angiogenic Capacities. *Scientific Reports*. 2016;6:18765. doi: 10.1038/s41598-022-08498-1.
 46. Prakash H., Klug F., Nadella V., Mazumdar V., Schmitz-Winnenthal H., Umansky L. Low Doses of Gamma Irradiation Potentially Modifies Immunosuppressive Tumor Microenvironment by Retuning Tumor-Associated Macrophages: Lesson from Insulinoma. *Carcinogenesis*. 2016;37;3:301-313. doi: 10.1093/carcin/bgw007.
 47. Wu Q., Allouch A., Paoletti A., Leteur C., Mirjolet C., Martins I., Voisin L., Law F., Dakhli H., Mintet E., Thoreau M., Muradova Z., Gauthier M., Caron O., Milliat F., Ojcius D.M., Rosselli F., Solary E., Modjtahedi N., Deutsch E., Perfettini J.L. NOX2-Dependent ATM Kinase Activation Dictates Pro-Inflammatory Macrophage Phenotype and Improves Effectiveness to Radiation Therapy. *Cell Death and Differentiation*. 2017;24;9:1632-1644. doi: 10.1038/cdd.2017.91.
 48. Pinto A.T., Pinto M.L., Velho S., Pinto M.T., Cardoso A.P., Figueira R., Monteiro A., Marques M., Seruca R., Barbosa M.A., Mareel M., Oliveira M.J., Rocha S. Intricate Macrophage-Colorectal Cancer Cell Communication in Response to Radiation. *PLoS ONE*. 2016;11;8:160891. doi: 10.1371/journal.pone.0160891.
 49. Klug F., Prakash H., Huber P.E., Seibel T., Bender N., Halama N., Pfirsche C., Voss R.H., Timke C., Umansky L., Klapproth K., Schäkel K., Garbi N., Jäger D., Weitz J., Schmitz-Winnenthal H., Hämmerling G.J., Beckhove P. Low-Dose Irradiation Programs Macrophage Differentiation to an iNOS⁺/M1 Phenotype that Orchestrates Effective T Cell Immunotherapy. *Cancer Cell*. 2013;24;5:589-602. doi: 10.1016/j.ccr.2013.09.014.
 50. Tsukimoto M., Homma T., Mutou Y., Kojima S. 0.5 Gy Gamma Radiation Suppresses Production of TNF-Alpha through Up-Regulation of MKP-1 in Mouse Macrophage RAW264.7 Cells. *Radiation Research*. 2009;171;2:219-224. doi: 10.1667/RR1351.1.
 51. Beyranvand Nejad E., Welters M.J., Arens R., van der Burg S.H. The Importance of Correctly Timing Cancer Immunotherapy. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2017;17:87-103. doi: 10.1080/14712598.2017.1256388.
 52. Wang S.J., Haffty B. Radiotherapy as a Tew Player in Immunology. *Cancers (Basel)*. 2018;10:515. doi: 10.3390/cancers10120515.
 53. Schae D., McBride W.H. Opportunities and Challenges of Radiotherapy for Treating Cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2015;12:527-540. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.120.
 54. Ostrand-Rosenberg S., Horn L.A., Ciavattone N.G. Radiotherapy Both Promotes and Inhibits Myeloid-Derived Suppressor Cell Function: Novel Strategies for Preventing the Tumor-Protective Effects of Radiotherapy. *Frontiers in Oncology*. 2019;9:215. doi: 10.3389/fonc.2019.00215.
 55. Rückert M., Deloch L., Fietkau R., Frey B., Hecht M., Gaipl U.S. Immune Modulatory Effects of Radiotherapy as Basis for Well-Reasoned Radioimmunotherapies. *Strahlentherapie Und Onkologie*. 2018;194:509-519. doi: 10.1007/s00066-018-1287-1.
 56. Barker H.E., Paget J.T., Khan A.A., Harrington K.J. The Tumor Microenvironment after Radiotherapy: Mechanisms of Resistance and Recurrence. *Nature Reviews Cancer*. 2015;15:409-425. doi: 10.1038/nrc3958.
 57. Shi X., Shiao S.L. The Role of Macrophage Phenotype in Regulating the Response to Radiation Therapy. *Translational Research*. 2018;191:64-80. doi: 10.1016/j.trsl.2017.11.002.
 58. Wennerberg E., Lhuillier C., Vanpouille-Box C., Pilonis K.A., García-Martínez E., Rudqvist N.P., Formenti S.C., Demaria S. Barriers to Radiation-Induced in Situ Tumor Vaccination. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:229. doi: 10.3389/fimmu.2017.00229.
 59. Shen M.J., Xu L.J., Yang L., Tsai Y., Keng P.C., Chen Y., Lee S.O., Chen Y. Radiation Alters PD-L1/NKG2D Ligand Levels in Lung Cancer Cells and Leads to Immune Escape from NK Cell Cytotoxicity Via IL-6/MEK/Erk Signaling Pathway. *Oncotarget*. 2017;8;46:80506-80520. doi: 10.18632/oncotarget.19193.
 60. Jeong S.K., Kim J.S., Yoon S.O., Park Y.S., Kim S.D., Yoon S.O., Han D.H., Lee K.Y., Jeong M.H., Jo W.S. DOI Tumor Associated Macrophages Provide the Survival Resistance of Tumor Cells to Hypoxic Microenvironmental Condition through IL-6 Receptor-Mediated Signals. *Immunobiology*. 2017;222;1:55-65. doi: 10.1016/j.imbio.2015.11.010.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Научно-исследовательская работа выполнена в рамках государственного задания ФМБА России по теме «Исследование функционального состояния клеток-эффекторов противоопухолевого иммунитета человека в период реализации канцерогенных эффектов хронического радиационного воздействия» (Соглашение о предоставлении субсидии из федерального бюджета на финансовое обеспечение выполнения государственного задания на оказание государственных услуг (выполнение работ) № 388-03-2025-085 от 24 января 2025 года).

Участие авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. *Кодинцева Е.А.* – разработала концепцию статьи, подготовила первый вариант документа, прочитала и согласовала последний вариант рукописи. *Аклеев А.А.* – разработал концепцию статьи, выполнил научное редактирование, прочитал и утвердил последний вариант рукописи.

Поступила: 20.05.2025. Принята к публикации: 25.06.2025.

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

Financing. The research work was carried out within the framework of the state assignment of the Federal Medical and Biological Agency of Russia on the topic 'Study of the functional state of effector cells of human antitumor immunity during the implementation of carcinogenic effects of chronic radiation exposure' (Agreement on granting a subsidy from the federal budget for financial provision of the state assignment for public services (works) No. 388-03-2025-085 dated 24 January 2025).

Contribution. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria. *Kodintseva E.A.* – conceived and designed the study, prepared the first draft of the article, read and approved the final version before publication. *Akleyev A.A.* – conceived and designed the study, scientific editing, read and approved the final version before publication.

Article received: 20.05.2025. Accepted for publication: 25.06.2025.