

# Клеточно-метаболические реакции в крови летчиков в зависимости от количества полетных часов

Алчинова И.Б.

ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

Интерферон- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) относится к плейотропным цитокинам с антипролиферативной и иммуномодулирующей активностью, имеющей решающее значение для регулирования иммунных реакций. Мы исследовали группу военных летчиков. Испытуемые были разделены на 3 группы: наземный персонал (9 чел., 1-я контрольная группа), 2-я группа летчиков с числом полетных часов менее 1000 (17 чел.), и 3-я группа — более 1000 часов (12 чел.). Различий в концентрации ИФН- $\alpha$  в сыворотке крови испытуемых после индукции *in vitro* вирусом NDV не было обнаружено. Процессы репарации во многом генетически детерминированы; поэтому мы использовали лимфоциты периферической крови пилотов для моделирования *in vitro* радиоадаптивного ответа (РАО), развитие которого оценивали по количеству хромосомных aberrаций. Адаптивная реакция наблюдалась у 7 чел. 1-й контрольной группы (78%), у 10 пилотов (59%) из 2-й группы и у 4 пилотов (33%) из 3-й группы. Исследуемые лица были разделены на 2 подгруппы в зависимости от наличия РАО, и в каждой подгруппе провели исследование продукции ИФН- $\gamma$  после излучения. Было показано, что однократное облучение дозами 0.05 Гр и 0.5 Гр не вызывает различий между подгруппами в продукции ИФН- $\gamma$ . Облучение этими дозами последовательно с интервалом в 48 часов выявило разнонаправленные изменения: лимфоциты людей с РАО продуцируют больше ИФН- $\gamma$ , чем лимфоциты людей без РАО. Использование явления РАО может быть полезным для оценки индивидуальной чувствительности к радиации во время радиотерапии и при прогнозировании профессиональных рисков.

**Ключевые слова:** гамма-интерферон, радиоадаптивный ответ, индивидуальная чувствительность, факторы полета

## Введение

Основная проблема оценки биологического риска экстремальных воздействий в условиях современной авиации и космонавтики относится к дозам, не превышающим предельно допустимый уровень, или незначительно его превышающим. Именно в этом диапазоне ответ организма на действие изучаемых факторов предельно персонифицирован. Биологические последствия таких воздействий могут быть выявлены только с помощью многоуровневых исследований.

Комплексное обследование, проведенное Cavallo et al. [6] в группе, состоящей из экипажей пассажирских самолетов, показало, что совокупность факторов полета вызывает изменения в ряде цитогенетических параметров. Так, частота сестринских хроматидных обменов была выше у членов экипажа по сравнению с контролем (4,6 против 3,8), частота хромосомных aberrаций — выше в 1,3 раза. Оценка поврежденных в буккальных эпителиоцитах с помощью кометного теста показала, что этот показатель выше в исследуемой группе, чем в контроле. Окислительные повреждения ДНК были найдены в 9,7% клеток буккального эпителия и в 14,6% лимфоцитов в исследуемой группе и отсутствовали в контроле.

Повышенный уровень радиации связан с солнечной активностью, величина которой зависит от высоты полета. Уровень эквивалентной дозы при максимуме солнечной активности на высоте 6000 м составляет  $9,9 \times 10^{-7}$ , на высоте 9000 м —  $3,35 \times 10^{-6}$ , на высоте 12000 м —  $7,29 \times 10^{-6}$  Зв/ч. При налете в 1000 часов общая доза составляет  $9,9 \times 10^{-4}$ ,  $3,35 \times 10^{-3}$ ,  $7,29 \times 10^{-3}$  Зв соответственно [15]. Вследствие того, что указанные дозы относятся к диапазону малых доз, невозможно предсказать индивидуальные реакции организма. Более высокий уровень облучения в комплексе с другими стрессорными факторами вызывает повреждения структур клеток, изменение их функционирования, что, в свою очередь, приводит к активации сис-

тем защиты. Хроническое воздействие экстремальных факторов приводит к истощению адаптивных ресурсов, и в этих условиях возможно проявление гиперчувствительности организма даже при незначительных воздействиях. Использование облучения в качестве инструмента для определения индивидуальных реакций позволяет дозировать воздействие. Кроме того, облучение выступает как неспецифический фактор и запускает неспецифические механизмы защиты клеток, что позволяет спрогнозировать ответ на большой спектр воздействий.

Биологическая дозиметрия основана на том, что большинство членов выборки отвечают на воздействие определенным образом и значения ответа зависят от мощности, времени действия, дозы действующего фактора. Но очевидным является тот факт, что в популяции есть группа индивидумов, обладающих крайними значениями признака. В ряде популяционных исследований было показано, что при изучении частот спонтанного уровня хромосомных aberrаций в значительных выборках всегда есть несколько индивидумов, отличающихся (без видимых причин) повышенным либо пониженным уровнем повреждений [1].

Целью исследования было изучение особенностей клеточных реакций и метаболических сдвигов в условиях влияния факторов полета

## Материалы и методы

В процессе работы было выделено три группы: контрольная группа А (9 чел. без часов налета, но по роду своей деятельности имеющие отношение к авиации — руководители полетов, технический персонал и парашютисты), и, в зависимости от часов налета — группа Б (17 чел., пилоты с общим налетом до 1000) и группа В (свыше 1000, 12 чел.) часов. Последние две группы включают в себя людей, находящихся, под строгим регулярным медицинским контролем, но в то же время, это люди, которые подвержены цело-

му комплексу факторов полета: вибрации, перегрузкам, эмоциональному стрессу и ионизирующему излучению.

Вредные последствия действия на клетки высоких концентраций мутагена могут в ряде случаев быть снижены, если клетки предварительно подвергнуть действию низкой концентрации этого же мутагена. В стимулированных к делению лимфоцитах периферической крови человека, подвергнутых *in vitro* острому облучению в дозе порядка нескольких Гр редкоизионизирующей радиации, наблюдаемый выход повреждений ДНК оказывается меньше ожидаемого, если лимфоциты предварительно облучить дозой порядка десятков мГр. Этот эффект малых доз получил название *индукция радиоадаптивного ответа* (РАО). В литературе принято называть малую, «предварительную дозу» адаптирующей (АД) или кондиционирующей, а вторую — основной, повреждающей (ПД) или испытываемой [5]. РАО связывается со способностью клетки репарировать повреждения ДНК. Он тесно связан с клеточным метаболизмом и с теми изменениями клетки, которые принято называть ответом на генотоксический стресс (стрессовым ответом).

Материалом для работы послужили ФГА — стимулированные лимфоциты периферической крови человека. Взятие крови осуществляли в стерильные флаконы с гепарином. Для культивирования клеток использовались: эмбриональная телячья сыворотка стерильная, тестированная на цитотоксичность и отсутствие микоплазм (США, Perbio-HyClone), питательная среда RPMI-1640 с 25 мМ НЕРЕС и бикарбонатом Na и ФГА (фитогемагглютинин — П из *Phaseolus vulgaris*, Sigma) (0,15 мл на флакон). В среду были внесены глутамин и антибиотики пенициллин — стрептомицин (в растворе 5000 ед/мл пенициллина и 5000 мкл/мл стрептомицина). Посев производился в стеклянные флаконы для культивирования клеток. В каждый флакон вносили по 1 мл цельной гепаринизированной крови. Для оценки индивидуальной чувствительности к облучению была выбрана одна из схем постановки адаптивного ответа: использовались две дозы: 0,05 Гр как адаптирующая (а) и 0,5 Гр как повреждающая (п).

Облучение проводилось на  $\gamma$ -установке лучом мощностью 25 рад/мин (0,25 Гр/мин) на расстоянии 65 см.

Адаптирующую дозу 0,05 Гр наносили при посеве на стадии G0 митотического цикла, облучали два флакона — один для оценки действия самой адаптирующей дозы, второй — для последующего облучения повреждающей дозой, которое проводилось через 48 часов. Кроме того, параллельно повреждающей дозой облучали интактный флакон с кровью для оценки влияния дозы 0,5 Гр. Контрольный флакон с кровью не подвергали облучению. От посева до фиксации клетки инкубировали в термостате при 37°C.

Фиксацию клеток проводили через 52 часа. За два часа до фиксации вводили демикальцин для остановки деления клеток на стадии метафазы и получения метафазных пластинок. После инкубации клетки центрифугировали в течение 15 мин при 1000 об/мин. Надосадочную жидкость удаляли, оставляя 0,5 мл осадка. К осадку добавляли 10 мл гипотонического раствора KCl, тщательно перемешивая, и инкубировали в термостате при 37°C 15 мин. Суспензию клеток снова центрифугировали при 1000 об/мин и удаляли надосадочную жидкость. Осадок перемешивали на магнитной мешалке и добавляли по каплям фиксатор (смесь метанола и ледяной уксусной кислоты 3:1) несколько раз.

Препараты готовили раскапыванием 0,5 мл суспензии клеток в фиксаторе на влажные холодные стекла и высушивали на воздухе в течение нескольких часов. Препараты окрашивали краской Giemsa и микроскопировали в проходящем свете под масляной иммерсией при увеличении  $\times 1000$ . Учитывали следующие типы хроматидных aberrаций: фрагменты, парные фрагменты, симметричные и ассиметричные фрагменты (рис. 3). В нашей работе изучаемым признаком была радиочувствительность. Критерием для оценки было выбрано развитие адаптивного ответа. Наличие адаптивного ответа регистрируется по соотношению числа хромосомных и хроматидных aberrаций при разных дозах (РАО = (К + ПД) / (АД + ПД)). Величина соотношения  $\geq 1,5$  свидетельствует о наличии радиоадаптивного ответа [4].

Для каждого донора просчитывали не менее 100 метафаз на каждой из точек исследования.

Данная схема эксперимента: облучение на G0→G2, по данным Mortazavi [14], является наиболее удачной, так как облучение адаптирующей дозой на G0 вызывает стимуляцию репаративных механизмов в клетке. За 48 часов клетки успевают пройти один полный митотический цикл и повреждающая доза наносится на стадии G2 следующего митотического цикла. Такая постановка эксперимента позволяет оценить ответ адаптированных клеток на повреждающую дозу, которая дается после прохождения клеткой основных точек проверки (до- и пострепликативные репарации).

Количественное определение гамма-интерферона проводили с помощью коммерческого иммуноферментного набора Bender MedSystems (Австрия) по прилагаемой инструкции.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием стандартных пакетов программ «Primer Biostatistics», «Statistica 6».

### Результаты и обсуждение

Радиоадаптивный ответ наблюдали у 7 чел. в группе А, что составляет 78%, средний возраст в контроле составил 23 года. В группе Б средний возраст составил 33 года, РАО выявили у 10 чел., что составило 59%. В группе В средний возраст 39 лет, радиоадаптивный ответ наблюдали у 4 чел. 33%. Известно, что частота спонтанных хромосомных нарушений — величина достаточно консервативная, она не зависит от пола, но зависит от возраста. Количество aberrантных клеток у практически здоровых людей варьирует от 0 до 5%, составляя для лиц в среднем возрасте 20—40 лет около 1%, увеличиваясь к 40—50 годам до 1,5% [4]. Рассматриваемая нами выборка летчиков попадает в одну возрастную группу, таким образом, возраст не будет иметь определяющего значения в повышении процента aberrантных клеток.

При анализе частоты встречаемости людей с РАО в зависимости от часов налета было обнаружено, что в ряду контроль — группа Б с РАО — группа Б — без РАО — группа В — с РАО — группа В — без РАО наблюдается снижение доли людей с РАО (рис. 1).

Отношение числа aberrаций при повреждающей дозе к этому же показателю при дозе (а + п) всегда рассматривалось как качественный признак, однако анализ показал, что большая часть выборки по коэффициентам АО попадает в интервал  $2\sigma$ , за пределы этого интервала выпадают

в группе до 1000 часов один человек (с коэффициентом 2,4) и в группе больше 1000 часов один человек (с коэффициентом 2,5). Это говорит о том, что эти индивиды обладают повышенной устойчивостью к действию радиации.

Также была обнаружена корреляционная связь между часами полета и коэффициентами РАО ( $r = -0,37$ ,  $p = 0,02$ ): при увеличении часов полета регистрируются меньшие значения коэффициентов РАО.

Представленные данные позволяют говорить о том, что общим признаком для группы является снижение качества неспецифических адаптивных механизмов с увеличением часов полета. Хроническое действие генотоксических факторов в дозах, превышающих среднестатистические значения, нарушает защитное действие репарационных процессов, которое проявляется в отсутствии РАО.

В формировании РАО ответа на уровне целого организма значительную роль играют иммунная и гуморальная системы. Степень выраженности РАО может быть связана с соотношением в крови форменных элементов, в частности, с уровнем лимфоцитов.

Так как проводилось исследование здоровых людей, нельзя было ожидать каких-либо выраженных отличий в картине крови. Тем не менее, наблюдались определенные различия в количестве лимфоцитов и моноцитов. При сравнении с данными литературы о нормальном содержании этих форменных элементов в крови здоровых людей можно отметить некоторое повышение количества этих клеток в исследуемой когорте. Обращает на себя внимание и тот факт, что число лимфоцитов выше у людей с РАО, чем без него. Общее количество лимфоцитов снижается с увеличением числа полетных часов. Совершенно противоположная картина наблюдается в отношении моноцитов, их число возрастает с увеличением часов полета и с отсутствием РАО (рис. 2).

Такое изменение в составе форменных элементов крови может быть следствием приспособления к факторам полета, которое на молекулярном уровне, является причиной наличия или отсутствия РАО.

По исследованиям Вейко Н.Н. и др.[2] в сыворотке крови людей, подвергавшихся хроническому воздействию радиации, накапливается свободная ДНК, богатая CpG — повторами. Одним из цитокинов, продуцируемых при действии CpG-ДНК, является интерферон. Он оказывает прямое ингибирующее действие на репликацию при вирусной инфекции и обладает плейотропным иммуномодулирующим действием, повышая цитотоксичность естественных киллеров и макрофагов, вызывая активацию Т-клеток и обеспечивая их выживание, стимулируя человеческие CD4<sup>+</sup> Т-клетки продуцировать гамма-интерферон [7] и увеличивая цитотоксичность Т-клеток посредством индукции ФНО, вызывающего апоптоз. Его действие осуществляется через рецепторный комплекс, состоящий из лиганд-связывающей цепи и вспомогательного участка. После связывания  $\gamma$ -интерферона происходит его димеризация. Затем связанные с рецептором киназы Jak1 и Jak2 трансфосфорилируют друг друга, что приводит к их активации. Фосфорилирование цитоплазматического домена рецептора делает возможным включение активатора транскрипции белка STAT1, который в виде димера проникает через ядерные поры и активирует гены, ответственные за продукцию гамма-интерферона, связываясь с соответствующей последовательностью [11]. После этого STAT1 дефосфорилируется и выводится в цитоплазму.

Процесс выработки интерферона подвержен различным влияниям. Одним из них является действие УФ-излучения, которое, в частности, тормозит фосфорилирование STAT1, затрудняя проявление биологических эффектов  $\gamma$ -интерферона [13].

Группа цитокинов, опосредующих действие радиации на клетки, постоянно расширяется. В последние годы обнаружено, что интерлейкин-24 обладает противоопухолевой активностью по механизму «байстендер» [9]. Введение гена *mda-7* в клетки рака легкого повышает их радиочувствительность, приводя к усилению апоптоза, в то время как в здоровых клетках фибробластов этого не наблюдали [12]. Авторы показали, что радиация активирует *c-jun* N-концевую MAP-киназу (JNK), при этом в повышении радиочувствительности раковых клеток не задействованы такие традиционные звенья, как p53 и Fas. Продемонстрирован синергизм в действии исследуемого фактора либо его трансфицируемого гена и свободнорадикальных процессов, стимулируемых радиацией, в подавлении экспрессии антиапоптотического белка BCL-X<sub>L</sub> и повышении экспрессии белка BAX, приводящей к увеличению радиочувствительности *in vitro*. Усиленная экспрессия антиапоптотического белка BCL-X<sub>L</sub> защищала клетки глиомы крысы RT2 от угнетения роста и снижения выживаемости, вызванных сочетанным действием *mda-7* и ионизирующей радиацией [16].

Известно, что интерфероны могут оказывать антиклас-тогенный эффект, в частности в работе Македонова Г.П. [3], было показано, что лимфоциты человека обработанный лимфобластоидным интерфероном менее чувствительны к последующему  $\gamma$ -облучению в дозе 2 Гр. Авторы объясняют этот эффект тем, что интерферон стимулирует

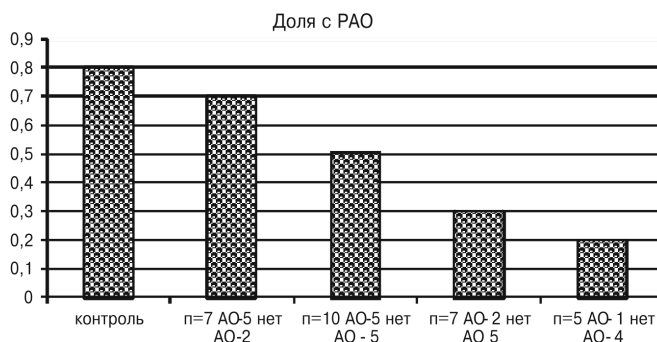


Рис. 1. Изменение доли людей с АО в зависимости от часов полета.

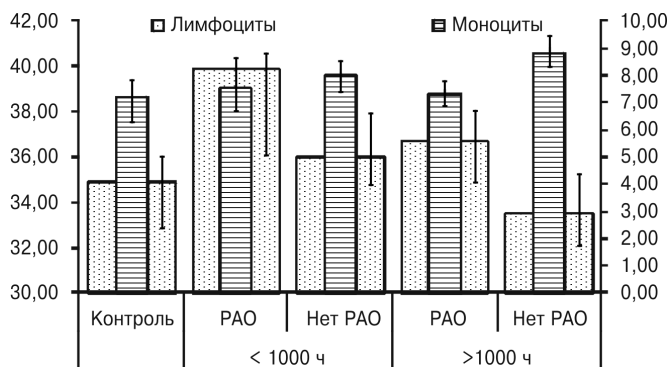


Рис. 2. Количество мононуклеаров в крови летчиков; по осям ординат — абс. значения.

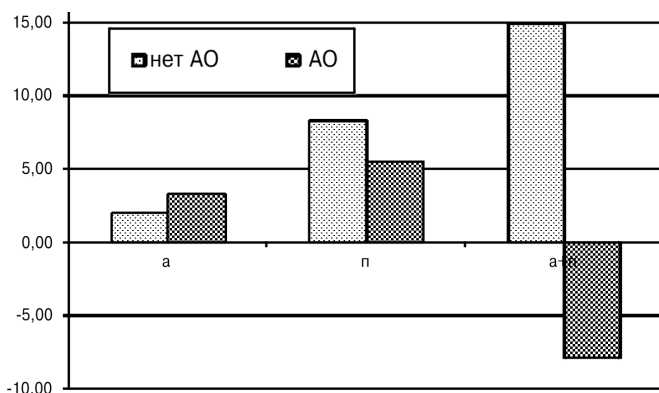


Рис. 3. Соотношение концентраций интерферона в пробах надосадочной жидкости после культивирования клеток при РАО. По оси ординат процент превышения по сравнению с контролем.

эксцизионную и пострепликативную репарацию, и кроме того, индуцирует восстановление двойных разрывов ДНК.

Гамма-интерферон, в свою очередь, оказывает необратимое цитотоксическое действие на трансформированные клетки. Таким образом, количество гамма-интерферона позволяет оценить степень гибели клеток. Содержание гамма-интерферона в культуральной жидкости оценивали с помощью иммуоферментного метода («Bender MedSystems», Австрия). Используемый в опыте ФГА сам по себе является сильным индуктором гамма-интерферона, чем, видимо, объясняются незначительные изменения в условиях действия адаптирующей и повреждающей доз радиации. В то же время двойная доза (0,05+0,5 Гр), несмотря на индивидуальные различия, вызвала разнонаправленные изменения в продукции гамма-интерферона у групп лиц с наличием (-7,92+5,42%) либо отсутствием (14,82+16,67%) адаптивного ответа (рис.3).

Поскольку у доноров с отсутствием адаптивного ответа не происходит достаточной активации механизмов репарации, повышение уровня интерферона, возможно, является гуморальной регуляцией на клеточном уровне, которая стимулируется сохраняющимся уровнем хромосомных aberrаций при 0,5 Гр.

Малый объем выборки не позволяет сделать окончательные выводы о зависимости иммунного ответа от индивидуальной чувствительности к радиационным воздействиям, однако выявленные тенденции представляются весьма перспективными для продолжения исследований.

Монотонное снижение частоты встречаемости адаптивного ответа у летчиков, а также корреляционная связь коэффициентов АО, с увеличением часов налета свидетельствуют о том, что у большинства обследованных факторы полета вызывают постепенное истощение адаптивного ресурса. В то же время, удалось выявить единичные случаи выраженного АО при существенных величинах часов налета. Выход значений АО у этих индивидуумов за пределы  $2\sigma$  может быть истолкован как проявление индивидуальной повышенной устойчивости организма к факторам полета.

Заключение о роли цитокинов в развитии того или иного процесса зачастую делается, исходя из уровня этих веществ в плазме или сыворотке крови. Такой подход имеет много положительных аспектов, не последним из которых является возможность быстрого получения и обработки большого количества образцов. Однако опреде-

ление концентрации таким способом отражает системные эффекты цитокинов, включая их взаимодействие друг с другом, гормонами и другими веществами, а также продукцию как иммунными, так и другими клетками (эпителиальными и фибробластами), хотя эти возможности редко принимают во внимание. Таким образом, подобный способ оценки имеет ряд ограничений. На уровень цитокинов в сыворотке влияют рецепторное связывание, температурное разрушение, экскреция с мочой. Поскольку цитокины выделяются по паракринному механизму и их основной задачей является обеспечение межклеточного взаимодействия, определение содержания этих веществ в сыворотке крови может лишь косвенно свидетельствовать о выполнении ими этой ключевой функции [10].

Не вызывает сомнений высокая прогностическая значимость определения уровня цитокинов и продуктов их активности (неоптерина,  $\beta_2$ -микроглобулина, специфических растворимых рецепторов) при ряде заболеваний. Тем не менее, расхождения в абсолютных значениях концентраций цитокинов и других маркеров активации иммунной системы, полученных в разных лабораториях, достигают двух порядков [8]. Следует отметить, что отличия выявлены как при работе с сыворотками, так и с супернатантами, т.е. связаны, видимо, с качеством наборов.

В наших экспериментах, выполненных на супернатантах, изменения носили разнонаправленный характер, что, наряду с абсолютными значениями, находящимися в середине диапазона из данных литературы, позволяет говорить о корректности полученных данных.

### Список литературы

1. Бочков Н.П., Попова Н.А., Катосова Л.Д. и др. Необычайно высокий уровень хромосомной изменчивости в культуре лимфоцитов периферической крови человека // Генетика. — 1999. — Т. 35, №6. — С. 838—841
2. Вейко Н.Н., Еголина Н.А., Радзивил Г.Г., Нурбаев С.Д. Количественное определение повторяющихся последовательностей в геномной ДНК человека. Обнаружение увеличенного количества рибосомных повторов в геномах больных шизофренией (результаты молекулярного и цитогенетического анализов) // Молекулярная биология. — 2003. — Т. 37, №3. — С. 409—419.
3. Македонов Г.П., Цховребова Л.В., Васильева И.М. Радиоадаптивный ответ и антимутагенное действие интерферона в клетках человека имеют общие пути защиты клеток от  $\gamma$ -радиации // Доклады АН. — 1998. — Т. 359, №6. — С. 838—840.
4. Федоренко Б.С. Ворожцова С.В., Герасименко В.Н. и др. Цитогенетические нарушения в клетках экспериментальных животных и человека при действии ускоренных заряженных частиц и космического излучения // Физика элементарных частиц и атомного ядра. — 1999. — Т. 30. — Вып.2. — С. 470—522.
5. Antoschina M.M., Fesenco E.V., Nasonova V.A., Ryabchenko N.I. Adaptive response after preliminary irradiations of human lymphocytes // 27<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Radiation Biology. — 1997. — Vol. 32. — P. 407—408.
6. Cavallo D., Ursini C.L., Carelli G., Iavicoli I. et. al. Occupational exposure in airport personnel: Characterization and evaluation of genotoxic and oxidative effects // Toxicology. — 2006. — Apr. — P. 16—18.
7. David J.T.Jr., J.R. Patterson, C.Velasco-Gonzalez, E.N. Carroll, J. Trinh, D. Edwards, A. Aiyar, B. Finkel-Jimenez, and A.H. Zea. Interferon-Gamma-Induced Nitric Oxide Inhibits the Proliferation of Murine Renal Cell Carcinoma Cells // International Journal of Biological Sciences. — 2012. — Vol. 8, №8. — P. 1109—1120. doi: 10.7150/ijbs.4694
8. Fahey J.L., Aziz N., Spritzler J. et al. Need for external proficiency testing program for cytokines, chemokines, and plasma markers of immune activation // Clin. Diag. Lab. Immunol. — 2000. — Vol. 7, №4. — P. 540—548.

9. Gupta P., Su Z., Lebedeva I.V. et al. mda-7/IL-24: Multifunctional cancer-specific apoptosis-inducing cytokine // *Pharmacol. Therap.* — 2006. — Vol. 11, №3. — P. 596–628.

10. Jason J., Archibald L.K., Nwanyanwu O.C. et al. Comparison of serum and cell-specific cytokines in humans // *Clin. Diag. Lab. Immunol.* — 2001. — Vol. 8, №6. — P. 1097–1103.

11. Kaffman A., O'Shea E.K. Regulation of nuclear localization: a key to a door // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* — 1999. — Vol. 15. — P. 291–339.

12. Kawabe S., Nishikawa T., Munshi A. Adenovirus-mediated mda-7 gene expression radiosensitizes non-small lung cancer cells via TP53-independent mechanisms // *Molec. Ther.* — 2002. — Vol. 6. — P. 637–644.

13. Lillemeier B.F., Koster M., Kerr I.M. STAT1 from the cell membrane to the DNA // *EMBO J.* — 2001. — Vol. 20, №10. — P. 2508–2517.

14. Mortazavi S.M.J., Mozdarani H. The search for a possible optimum adapting dose under the optimum irradiation time scheme in cultured human lymphocytes // *International Journal of Low Radiation.* — 2006. — Vol. 3, №1. — P. 74–82.

15. Radiation Exposure and High-Altitude Flight, NCRP Commentary. — 12. — 1995.

16. Yacoub A., Mitchell C., Lister A. et al. Melanoma differentiation-associated 7 (interleukin 24) inhibits growth and enhances radiosensitivity of glioma cells in vitro and in vivo // *Clin. Cancer Res.* — 2003. — Vol. 9. — P. 3272–3281.

Поступила 18.01.2015

## References

1. Bochkov N.P., Popova N.A., Katosova L.D. and al. Extraordinarily high level of chromosomal variability in culture human peripheral blood lymphocytes // *Genetika.* — 1999. — Vol. 35, №6. — P. 838–841. (in Russian)

2. Vejko N.N., Egolina N.A., Radzivil G.G., Nurbaev S.D. Quantitative determination of repetitive sequences in human genomic DNA. Detection of an increased amount of ribosomal repeats in the genomes of patients with schizophrenia (the results of molecular and cytogenetic analysis) // *Molekuljarnaja biologija.* — 2003. — T. 37, №3. — S. 409–419.

3. Makedonov G.P., Tskhovrebova L.V., Vasil'eva I.M., Zasukhina G.D. Radioadaptive response and antimutagenic effect of interferon have common pathways of cell protection against gamma radiation // *Dokl Akad. Nauk.* — 1998. — Vol. 359, №6. — P. 838–840. (in Russian)

4. B.S. Fedorenko, Iu.I. Voronkov, G.P. Snigireva, V.A. Shevchenko, S.V. Druzhinin, Iu.A. Akatov, V.V. Tsetlin Influence of space

flight factors on astronauts' health in short-term and distant periods after space flights // *Radiats. Biol. Radioecol.* — 2002. — Vol. 42, №6. — P. 765–768.

5. Antoschina M.M., Fesenco E.V., Nasonova V.A., Ryabchenko N.I. Adaptive response after preliminary irradiations of human lymphocytes // 27<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Radiation Biology. — 1997. — Vol. 32. — P. 407–408.

6. Cavallo D., Ursini C.L., Carelli G., Iavicoli I. et al. Occupational exposure in airport personnel: Characterization and evaluation of genotoxic and oxidative effects // *Toxicology.* — 2006. — Apr. — P. 16–18.

7. David J.T.Jr., J.R. Patterson, C.Velasco-Gonzalez, E.N. Carroll, J. Trinh, D. Edwards, A. Aiyar, B. Finkel-Jimenez, and A.H. Zea. Interferon-Gamma-Induced Nitric Oxide Inhibits the Proliferation of Murine Renal Cell Carcinoma Cells // *International Journal of Biological Sciences.* — 2012. — Vol. 8, №8. — P. 1109–1120. doi: 10.7150/ijbs.4694

8. Fahey J.L., Aziz N., Spritzler J. et al. Need for external proficiency testing program for cytokines, chemokines, and plasma markers of immune activation // *Clin. Diag. Lab. Immunol.* — 2000. — Vol. 7, №4. — P. 540–548.

9. Gupta P., Su Z., Lebedeva I.V. et al. mda-7/IL-24: Multifunctional cancer-specific apoptosis-inducing cytokine // *Pharmacol. Therap.* — 2006. — Vol. 11, №3. — P. 596–628.

10. Jason J., Archibald L.K., Nwanyanwu O.C. et al. Comparison of serum and cell-specific cytokines in humans // *Clin. Diag. Lab. Immunol.* — 2001. — Vol. 8, №6. — P. 1097–1103.

11. Kaffman A., O'Shea E.K. Regulation of nuclear localization: a key to a door // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* — 1999. — Vol. 15. — P. 291–339.

12. Kawabe S., Nishikawa T., Munshi A. Adenovirus-mediated mda-7 gene expression radiosensitizes non-small lung cancer cells via TP53-independent mechanisms // *Molec. Ther.* — 2002. — Vol. 6. — P. 637–644.

13. Lillemeier B.F., Koster M., Kerr I.M. STAT1 from the cell membrane to the DNA // *EMBO J.* — 2001. — Vol. 20, №10. — P. 2508–2517.

14. Mortazavi S.M.J., Mozdarani H. The search for a possible optimum adapting dose under the optimum irradiation time scheme in cultured human lymphocytes // *International Journal of Low Radiation.* — 2006. — Vol. 3, №1. — P. 74–82.

15. Radiation Exposure and High-Altitude Flight, NCRP Commentary. — 12. — 1995.

16. Yacoub A., Mitchell C., Lister A. et al. Melanoma differentiation-associated 7 (interleukin 24) inhibits growth and enhances radiosensitivity of glioma cells in vitro and in vivo // *Clin. Cancer Res.* — 2003. — Vol. 9. — P. 3272–3281.

Received 18.01.2015

## Cellular-metabolic reactions in the serum blood of pilots depending on the number of flying hours

Alchinova I.B.

FSBSI «Institute of General Pathology and Pathophysiology», Moscow, Russia

*Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) is a pleiotropic cytokine with antiproliferative and immunomodulatory activities that are crucial for the regulation of immune responses. We examined a group of military pilots. The examinees were divided into 3 subgroups: ground personnel (9 persons, control group), 17 pilots with <1000 h flight time, and 12 pilots with >1000 h flight time. No differences in IFN- $\alpha$  serum content after induction by NDV virus were detected. The quality of reparation is in many respects genetically determined; therefore, we used peripheral blood lymphocytes from pilots for in vitro detection of a radioadaptive response (RAR), which was evaluated by the number of chromosome aberrations. The adaptive response was observed in 7 individuals of the control group (78%), in 10 pilots who had <1000 flight hours (59%), and in 4 pilots having >1000 flight hours (33%). The examined individuals were divided into 2 groups depending on the presence of RAR, and IFN- $\gamma$  production after radiation was measured. It was shown that at doses 0.05 Gy or 0.5 Gy no differences between groups were detected. Exposure with these doses sequentially in 48 h interval resulted to differently directed changes: lymphocytes of individuals with RAR produced more IFN- $\gamma$  than before while cells of persons without RAR made it less. The quality of adaptive mechanisms evaluated by RAR may be useful for estimation of individual sensitivity to radiation during radiotherapy in oncology and in prediction of professional risk.*

**Key words:** individual sensitivity, interferon- $\gamma$ , flight factors, radioadaptive response