

УДК 576.385:612.79.015]-046.55

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-01>

## Радиационно-индуцированные изменения свойств и функций фибробластов

Т. Д. Матвеевкова<sup>1</sup>, И. В. Назаренко<sup>2</sup>, А. М. Юрковский<sup>2</sup>, М. Н. Стародубцева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси, г. Гомель, Беларусь

<sup>2</sup>Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

### Резюме

Настоящий обзор посвящен анализу литературы, содержащей экспериментальные и клинические данные о радиационно-индуцированных изменениях соединительной ткани и ее клеточного компонента, для создания общей картины ведущих механизмов развития радиационного фиброза.

В обзоре были проанализированы публикации за временной промежуток 1995–2022 гг., представленные в трех академических базах данных: Scopus, PubMed и Web of Science. В процессе поиска использовались различные комбинации логических операторов (or, and, not) для объединения ключевых слов поиска (ионизирующее излучение, соединительная ткань, фибробласты), чтобы найти соответствующие исследования в академических базах данных.

Развитие радиационного фиброза определяется радиационно-индуцированными изменениями свойств и функций фибробластов. В статье обсуждены основные биологические эффекты облучения фибробластических клеток рентгеновским, гамма- и альфа-излучениями, представлены механизмы радиационно-индуцированной дифференцировки в системе фибробласт/миофибробласт, а также отмечена роль в данном процессе микроокружения соединительной ткани и ассоциированного с митохондриями окислительного стресса. Представленные в обзоре основные экспериментально установленные эффекты и общая схема механизмов нелетального действия ионизирующего излучения на фибробласты способствуют лучшему пониманию механизмов развития радиационно-индуцированного фиброза.

**Ключевые слова:** ионизирующее излучение, соединительная ткань, фибробласты

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию для публикации.

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

**Источники финансирования.** Работа выполнялась в рамках Государственной программы научных исследований «Природные ресурсы и окружающая среда» (3.01, 2021–2025 гг.).

**Для цитирования:** Матвеевкова ТД, Назаренко ИВ, Юрковский АМ, Стародубцева МН. Радиационно-индуцированные изменения свойств и функций фибробластов. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(4):7–17. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-01>

---

## Radiation-induced changes in the properties and functions of fibroblasts

Tatiana D. Matveyenkava<sup>1</sup>, Irina V. Nazarenko<sup>2</sup>, Alexei M. Yurkovskiy<sup>2</sup>,  
Maria N. Starodubtseva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

<sup>2</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

### Abstract

This review is devoted to the analysis of the literature containing experimental and clinical data on radiation-induced changes in connective tissue and its cellular component to create an overall picture of the leading mechanisms of radiation fibrosis development.

The review analyzed publications for the period 1995–2022, presented in three academic databases: Scopus, PubMed and Web of Science. In the search process, various combinations of logical operators (or, and, not) were used to combine search keywords (ionizing radiation, connective tissue, fibroblasts) to find relevant studies in academic databases. The development of radiation fibrosis is determined by radiation-induced changes in the properties and functions of fibroblasts. The article discusses the main biological effects of irradiation of fibroblastic cells with X-ray, gamma and alpha radiation, presents the mechanisms of radiation-induced differentiation in the fibroblast/myofibroblast system, and also notes the role of connective tissue microenvironment and oxidative stress associated with mitochondria in this process. The main experimentally established effects presented in the review and the general scheme of the mechanisms of non-lethal action of ionizing radiation on fibroblasts contribute to a better understanding of the mechanisms of radiation-induced fibrosis development.

**Keywords:** ionizing radiation, connective tissue, fibroblasts

© Т. Д. Матвеевкова, И. В. Назаренко, А. М. Юрковский, М. Н. Стародубцева, 2023

**Author contributions.** All the authors contributed substantially to the research and analysis and to the preparation of the article, and they read and approved the final version for publication.

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

**Funding.** The work was carried out within the framework of the State Scientific Research Program “Natural Resources and Environment” (3.01, 2021–2025).

**For citation:** Matveyenkava TD, Nazarenko IV, Yurkovskiy AM, Starodubtseva MN. Radiation-induced changes in the properties and functions of fibroblasts. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(4):7–17. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-01>

## Введение

Воздействие ионизирующего излучения на соединительную ткань характеризуется многофакторным процессом, одним из проявлений которого является радиационный фиброз [1, 2]. Например, радиационно-индуцированное повреждение легких приводит к легочному фиброзу у 20 % пациентов, получающих торакальную лучевую терапию. Радиационный фиброз представляет собой прогрессирующее фиброзно-склерозирующее поражение тканей с различной клинической симптоматикой в области облучения. Обычно это позднее осложнение лучевой терапии, которое может возникать через недели или даже годы после лечения. Заболевание может поражать опорно-двигательный аппарат, мягкие ткани, нервную ткань и сердечно-легочную систему [3].

Фibroblasts являются наиболее изученными клетками соединительной ткани при исследовании радиационного фиброза. Важными звеньями в процессе развития радиационного фиброза являются активация воспаления, переход фибробластов в хронически активированное состояние и их дифференцировка в миофибробласты. Активированные фибробласты и миофибробласты активируют TGF- $\beta$  клеточный сигнальный путь и производство активных форм кислорода (АФК), что в конечном итоге ведет к накоплению аномально высоких концентраций белка внеклеточного матрикса [4]. Миофибробласты также могут возникать из других типов клеток в процессе дифференцировки или в результате эпителиально- / эндотелиально-мезенхимального перехода. В норме миофибробласты играют важную роль в заживлении ран после травмы. После восстановления внеклеточного матрикса миофибробласты подвергаются апоптозу. Однако раны, которые не заживают должным образом, содержат миофибробласты, образующие келоидный или гипертрофический рубец. Эти миофибробласты не подвергаются апоптозу после заживления и продолжают повреждать ткани и органы, продуцируя избыточное количество белков внеклеточного матрикса. Постоянный характер активированного состояния миофибробластов поддерживается за счет цикла положительной обратной связи по-

средством аутокринной и паракринной передачи сигналов и притока воспалительных клеток [5]. Облучение рыхлой и плотной соединительной ткани индуцирует гибель, активацию или старение фибробластов, что ведет к долгосрочным побочным эффектам, включая воспаление, фиброз и хроническую тканевую дисфункцию [6].

В обзоре приводится анализ доступных на современный момент данных о радиационно-индуцированных механизмах изменения свойств и функций фибробластов при их облучении ионизирующим излучением, приводящим к изменениям соединительной ткани, включая радиационный фиброз.

### *Основные стадии реакции соединительной ткани на ионизирующее излучение*

Можно выделить несколько характерных стадий развития реакции соединительной ткани на облучение, проявление которых зависит от ряда факторов, таких как тип излучения, доза, мощность дозы и т. д. Дистрофические изменения плотной соединительной ткани, возникающие под действием ионизирующего излучения, последовательно проходят стадию реактивных изменений, стадию потенциально обратимых изменений, стадию необратимых изменений. Ранние радиационно-индуцированные эффекты основаны на снижении пролиферативной активности клеток и сопровождаются воспалительными реакциями. Клеточная радиочувствительность как *in vitro*, так и в тканях снижается по мере увеличения дифференцировки. Следовательно, радиационное облучение преимущественно оказывает влияние на популяцию стволовых клеток тканей, в то время как амплифицирующие клетки и постмитотические клетки обычно остаются незатронутыми. Таким образом, продолжительность ранних радиационно-индуцированных эффектов во времени в значительной степени не зависит от дозы облучения и определяется общим временем обновления клеток, т. е. временем, в течение которого все клетки физиологически обновляются один раз за счет пролиферации стволовых клеток. Возможно полное восстановление тканей благодаря пролиферации выживших клеток в облученных зонах или миграции стволовых клеток

из необлученных зон. Однако с увеличением поглощенной дозы выживает меньшее количество стволовых клеток, и полное восстановление количества клеток и структуры тканей занимает больше времени [7]. Поздние изменения характеризуются фиброатрофическими изменениями. Патогенетические пути развития хронических побочных эффектов более сложны, чем для ранних реакций. Радиационное воздействие на митотические фибробласты запускает их раннюю дифференцировку в постмитотические фиброциты. Следствием этого является существенное увеличение синтеза и отложения коллагенов, что является основой для развития фиброза тканей [2]. Каждой из стадий этого радиационно-индуцированного процесса соответствует свой набор параметров, характеризующий структуру и функциональную активность ткани и ее элементов. Например, при локальном облучении конечности крысы рентгеновским излучением в диапазоне доз до 20 Гр с увеличением дозы имеет место снижение уровня экспрессии фибробластами коллагена IV типа в соединительной ткани (что может быть связано с функциональным истощением и/или гибелью клеток фибробластического дифферона [8]), уменьшение площади клеточных элементов в ткани и изменение формы ядер клеток фибробластического дифферона от преимущественно вытянутых, местами гиперхромных, местами везикулярных (в необлученных тканях), до вытянутых гиперхромных, местами изогнутых и укороченных (при дозе 10 Гр), укороченных, гиперхромных, местами изогнутых и полиморфных (при дозе 20 Гр). Радиационно-индуцированные изменения в структуре и функциях клеток соединительной ткани, обнаруживаемые иммуногистохимическими и гистологическими методами, подтверждаются данными сонографии ткани. Изменения, имеющие место при дозе 10 Гр, аналогичны тем, которые характерны при дистрофических изменениях на стадии реактивных изменений соединительной ткани, а при дозе 20 Гр — аналогичны наблюдаемым на стадии потенциально обратимых изменений [9, 10].

#### *Радиационно-индуцированные ответы фибробластов при действии различных видов ионизирующего излучения*

Ионизирующее излучение, в том числе и излучение, используемое для целей лучевой диагностики и лучевой терапии, разделяют на коротковолновые электромагнитные волны (рентгеновское и гамма-излучения) и потоки частиц (потоки альфа-, бета-частиц, нейтронов, протонов и др.). Подробный обзор выявленных эффектов разных видов ионизирующих излучений на фибробласты представлен в таблице 1 [11–36].

На сегодняшний момент наиболее изученными являются эффекты, вызванные коротковолновыми электромагнитными волнами. Гамма- и рентгеновское излучения вызывают ионизацию вещества посредством фотоэффекта и эффекта Комптона. В зависимости от дозы, мощности и линейной передачи энергии (ЛПЭ) излучения коротковолновое электромагнитное излучение может вызывать разнонаправленные эффекты в клетках. При дозах до 1 Гр коротковолновые электромагнитные волны могут вызывать изменение метаболизма клеток, изменение состава и количества экспрессируемых белков, активировать репарационные процессы в ткани. Вместе с тем, наблюдается также ассоциированные с НАДФН-зависимыми оксидазами повреждения клетки в области низких доз и связанный с ними «эффект свидетеля» для необлученных клеток. В более высоких дозах наблюдается выраженное повреждение молекулы ДНК (кластерное повреждение ДНК, двухцепочечное повреждение ДНК), митохондриально локализованный окислительный стресс и повышение производства АФК, снижение пролиферативного потенциала клеток, дифференцировка в миофибробласты, изменение синтеза коллагенов, уровня аутофагии, появление гигантоядерных клеток и др. Действие потоков частиц на ткани зависит от ЛПЭ. Ионизирующие излучения с высокой ЛПЭ широко используются в лучевой терапии. Хорошо известно, что излучение с высокой ЛПЭ приводит к более низкой выживаемости клеток, чем излучение с более малой ЛПЭ при одной и той же дозе поглощения. Для потоков альфа-частиц обнаружены крупноочаговые кластерные повреждения ДНК в ядре облученных фибробластов, причем данные повреждения репарируются намного медленнее, чем полученные от других видов излучения. Ключевыми участниками данных процессов в клетке являются АФК, производимые клетками в больших количествах после облучения, что инициирует как гибель клеток, так и нарушение процессов репарации. Для потоков бета-частиц, нейтронного и протонного излучения имеется немного опубликованных работ по изучению их действия на фибробласты. Исследователи проявляют большую озабоченность возможными кумулятивными эффектами облучения низкими дозами нейтронного излучения в течение продолжительных периодов времени в условиях космических полетов. Несмотря на существующие данные о влиянии данного типа излучения, полученного на ускорителях частиц, энергия и продолжительность воздействия техно- и космогенного излучения может значительно различаться. Выявлены эффекты торможения пролиферативной активности фибробластов и индуцирование гиперрадиоочувствительности при воздействии низких доз (< 3 сГр).

Таблица 1. Эффекты разных видов ионизирующей радиации на фибробласты  
Table 1. The effects of different types of ionizing radiation on fibroblasts

Вид излучения	Доза	Характеристика излучения	Тип клеток	Биологический эффект	Источник
Гамма-излучение	0,5 Гр	<sup>137</sup> Cs, 1 Гр/мин	Первичные фибробласты	Показано, что взаимодействие излучения с генетическим аппаратом клеток вызывает образование преимущественно кластерных очагов повреждений. Поступившее повреждение ДНК ассоциировано с образованием активных форм кислорода внутриклеточными оксидами. Низкие дозы способны вызывать адаптивный ответ, а также повышают радиорезистентность клеток и генетического аппарата в частности	11
	0-6 Гр	<sup>137</sup> Cs	Кожные фибробласты человека		12
	1-8 Гр	2,2 Гр/мин	Первичные фибробласты человека (GM03652 и BJ-фибробласты)		13
	0, 125–2 Гр	1,84 сГр/мин 20 сГр/мин, 86,76 сГр/мин,	Фибробласты человека (RMP-4 и IMR-90); фибробласты мыши (MEF)		14
	40–140 мГр	<sup>137</sup> Cs, 50 мГр/ч и 26,4 Гр/ч	Первичные фибробласты человека (VH10)		15
	0–10 Гр	<sup>137</sup> Cs, 15,22 Гр/мин	Thy-1+ и Thy-1- фибробласты легких мыши		16
	До 6 Гр	<sup>60</sup> Co, 0,37 Гр/мин	Первичные фибробласты человека (F11hT)		17
	7 Гр	<sup>137</sup> Cs, ~2,70 сГр/мин	Фибробласты легких человека		18
	10–20 Гр (фракционноно)	<sup>60</sup> Co, 1,35 Гр/мин	Фибробласты кожи мыши		19
	5–60 Гр	<sup>137</sup> Cs	Линия человеческих эмбриональных фибробластов легких (HFL-1)		20
	75 сГр	<sup>60</sup> Co, 52 сГр/мин	Фибробласты кожи крысы		21

Продолжение таблицы 1  
Continuation of Table 1

Вид излучения	Доза	Характеристика излучения	Тип клеток	Биологический эффект	Источник
Рентгеновское излучение	0,2-2 Гр	0,6 Гр/мин	Фибробласты кожи человека (AG1522)	Характерно повреждение генетического аппарата клетки посредством двуцепочечных разрывов (DSB), в том числе за счет митохондрии-зависимого кислительного стресса. Начальные молекулярно-генетические события характеризуются активацией белков-регуляторов: репарации ДНК (53BP1) и апоптоза (p53). Постлучевые эффекты проявляются в нестабильности генома дочерних облученных клеток, в том числе в образовании гигантоядерных клеток	22
	2 Гр	8 Гр/мин	Фибробласты человека		23
	4 Гр	6 Гр/мин	Фибробласты кожи человека		24
	10 Гр	1 Гр/мин Сравнение с потоком ионов углерода (1 Гр/мин, 6 Гр)	Фибробласты кожи человека		25
	160 Гр	4 Гр/мин на льду	Фибробласты кожи человека (HSF1)		26
	До 10 Гр; 0,3 и 1,5 Гр (фракционно)	0,7 Гр/мин; 0,01 и 0,05 Гр/фракция дважды в день 5 дней в неделю на протяжении 21 дня	Фибробласты легких человека (TIG-3 и MRC-5)		27
	0-16 Гр	2 Гр/мин	Фибробласты десны человека		28
	0,46 и 2,3 Гр	0,01 и 0,05 Гр/фракция дважды в день 5 дней в неделю на протяжении 31 дня	Фибробласты легких человека		29
	До 10 Гр; 0,46 и 2,3 Гр (фракционно)	0,5 Гр/мин; 0,01 и 0,05 Гр/фракция дважды в день 5 дней в неделю на протяжении 31 дня	Фибробласты легких человека (TIG-3 и MRC-5)		30

Окончание таблицы 1  
End of Table 1

Вид излучения	Доза	Характеристика излучения	Тип клеток	Биологический эффект	Источник
Альфа-излучение	0,3–3 сГр	$^{238}\text{Pu}$ , 9,9 сГр/мин	Фибробласты кожи человека	Для данного типа излучения характерно образование крупных очагов кластерного повреждения ДНК в клетках, которые способны сохраняться вплоть до 24 ч после облучения. Наблюдается инаktivация процессов останoвки клеточного цикла и последующей репарации геномного аппарата	31
	0,1, 1 и 10 Гр	6,1 МэВ	Фибробласты человека (BJ1-Intert)		32
	56 сГр	$^{241}\text{Am}$ , 0,14 Гр/мин	Эмбриональные фибробласты кожи человека		33
	0,5 Гр	0,75 МэВ/нуклон, ЛПЭ = 125,2 кэВ/лм, 0,08 Гр/мин	Первичные фибробласты	Постлучевые проявления облучения заключаются в воздействии на необлученные клетки посредством «эффекта свидетеля», которое приводит к образованию хромосомных aberrаций и микроядер. Молекулярно-генетические механизмы «эффекта свидетеля» заключаются в активации сигнальных путей с участием p53, p21Waf1, NFκB, а также в развитии окислительного стресса в необлученных клетках через повышенную активность NADPH-зависимых оксидаз	34
	0,5 Гр	Ускоритель частиц (125 кэВ/мкм)	Культура легочных фибробластов человека IMR-90		35
	0,1 сГр – 4 Гр	$^{238}\text{Pu}$ , 9,9 сГр/мин	Фибробласты кожи человека		36

Таким образом, ионизирующее излучение нарушает генетическую стабильность, изменяет процесс дифференцировки фибробластов и их функциональную активность. При этом выраженность и механизмы радиационно-индуцированных процессов варьируют от вида излучения и его характеристик.

**Радиационно-индуцированная трансформация фибробластов в миофибробласты**

Как и любой другой ответ ткани, радиационно-индуцированное изменение соединитель-

ной ткани представляет собой многостадийный процесс с вовлечением большого числа клеток и типов клеток, управляемый межклеточными связями через цитокины и факторы роста, которые появляются во время радиационного ответа каждого участвующего типа клеток. Специфические для фиброза биохимические изменения, такие как накопление коллагена и других белков внеклеточного матрикса, преимущественно основаны на реактивности клеточной системы фибробластов [1].

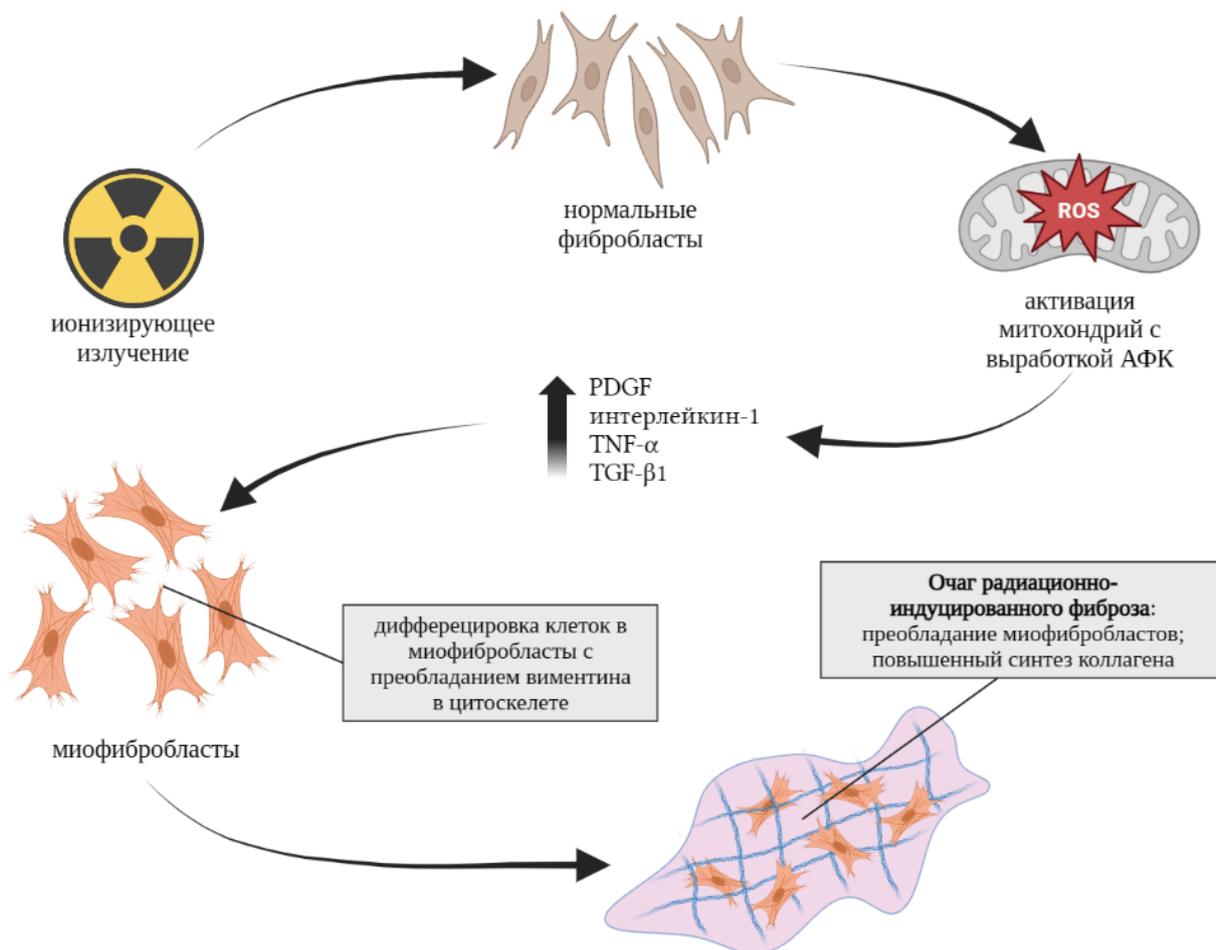


Рисунок 1. Общая схема основных механизмов нелетального действия ионизирующего излучения на фибробласты  
 Figure 1. The general scheme of the basic mechanisms of ionizing radiation non-lethal effect on fibroblasts

Дифференцированные фибробласты — основная клеточная популяция фибробластического дифферона соединительной ткани, обеспечивающая ее морфофункциональную организацию и гомеостаз за счет выполнения ключевых функций: структурной, регуляторной, ремоделяционной, репаративной. Ионизирующее излучение

вызывает дифференцировку фибробластов в миофибробласты (рисунок 1). В течение нескольких часов после радиационного облучения происходит повышенная экспрессия генов, кодирующих факторы роста, таких как PDGF (Platelet-derived growth factor), интерлейкин-1, TNF-α и трансформирующий фактор роста β (TGF-β)1.

Раннее изменение экспрессии генов оказывает глубокое влияние на патофизиологию поздних эффектов облучения. Изменения в экспрессии факторов роста и цитокинов может привести к изменению взаимодействий между типами клеток, участвующих в фиброзной реакции. Например, TGF- $\beta$ 1 стимулирует пролиферацию ранних прогениторных фибробластов и миофибробластов, что может быть одним из начальных шагов в развитии фиброза. Радиационное воздействие индуцирует выработку TGF- $\beta$ 1 фибробластами, что, скорее всего, запускает ускорение процесса окончательной дифференцировки прогениторных фибробластов в постмитотически функционирующие фиброциты, которые продуцируют и откладывают коллаген в больших количествах. Согласно этой модели, TGF- $\beta$ 1, активируемый дозозависимым образом при воздействии радиации, инициирует процесс усиленного синтеза коллагена, который впоследствии стабилизируется за счет аутокринной регуляции CTGF (Connective tissue growth factor). Существуют и другие ранние, менее прямые способы активации TGF- $\beta$ 1: транскрипция гена TGF- $\beta$  запускается ионизирующим излучением посредством стимуляции факторов транскрипции семейства AP-1, а активация TGF- $\beta$ 1 является частью стрессового ответа на повреждение ДНК в дермальных фибробластах. После активации TGF- $\beta$ 1 может связываться со специфическими рецепторами — TGF- $\beta$ 1-рецепторами типов I и II, которые расположены на клеточной мембране. Оба рецептора проявляют серин / треонинкиназную активность. Сначала TGF- $\beta$ 1 связывается с рецептором II типа, а затем и с типом I для образования гетеротетрамерного рецепторного комплекса, который является активной формой TGF- $\beta$ 1-рецептора. Активация рецепторной киназы приводит к первому этапу сигнального пути TGF- $\beta$ 1, который представляет собой фосфорилирование специфических белков Smad, а именно Smad2 и/или Smad3. При фосфорилировании эти два белка могут образовывать комплекс с другим Smad-белком — Smad4. Белковый комплекс способен перемещаться из цитоплазмы в ядро. Внутри ядра активированный Smad-комплекс действует вместе с другими факторами транскрипции как трансактиваторный комплекс для определенных генов-мишеней, которые должны быть активированы в ответ на стимул TGF- $\beta$ 1 [18, 27, 29].

Ионизирующее излучение индуцирует гибель клеток, вызывая летальное повреждение ДНК, что активирует клеточную реакцию на повреждение ДНК (DDR) для восстановления двухцепочечных разрывов ДНК, индуцированных радиацией. Точность репарации повреждений ДНК с вовлечением специальных сигнальных путей

определяет судьбу клеток: дальнейшее старение и апоптоз. Как правило, двойные разрывы ДНК являются сильным стимулом для индукции старения клеток. В норме образовавшиеся при травме миофибробласты погибают апоптотическим механизмом гибели и удаляются из ткани. Однако высокие дозы ионизирующей радиации способствуют сохранению радиационно-индуцированных миофибробластов. В условиях ограниченного роста радиационно-индуцированные миофибробласты появляются при облучении даже в малых дозах, что свидетельствует о сохранении высокого количества миофибробластов при облучении ткани в условиях патологии (при блокировании роста клеток) [37].

#### *Роль митохондрий в развитии радиационно-индуцированного ответа фибробластов*

Радиационное повреждение митохондрий играет ключевую роль в процессе образования миофибробластов. Ионизирующее излучение повреждает митохондрии фибробластов, что ведет к росту производства ими АФК [38]. Чрезмерное производство АФК активирует TGF- $\beta$ , тем самым индуцируя дифференцировку миофибробластов от фибробластов [29]. Ионизирующее излучение может напрямую повреждать митохондриальную ДНК и ядерную ДНК, кодирующую митохондриальные белки, что приводит к ряду функциональных изменений в митохондриальной структуре, активности и функции [39–40]. Радиационное воздействие может привести к избыточной продукции митохондриальных АФК из-за увеличения численности митохондрий и потери целостности/потенциала митохондриальной мембраны [39, 41]. Кроме того, радиационно-индуцированное повреждение митохондрий снижает выработку метаболитов трикарбоновых кислот и вызывает небольшое увеличение метаболизма жирных кислот. Изменение глобального метаболизма и изменение продукции эпигенетических метаболитов или кофакторов хроматин-модифицирующих белков приводит к модификации эпигенома фибробластов [42]. Кроме того, уровни низкомолекулярных антиоксидантов, таких как глутатион и НАД<sup>+</sup>, значительно снижены после облучения.

Имеются данные об изменении кинетики производства АФК митохондриями в зависимости от режима облучения: острого или фракционного. При остром облучении с дозами 1 или 2 Гр производство фибробластами АФК увеличивается во временном отрезке 3–10 ч, а затем восстанавливается до уровня необлученного контроля в течение 24 ч. При фракционном облучении с теми же дозами уровень производства АФК не меняется как минимум в течение 14 дней по-

сле облучения, а после 21 суток увеличивается. Фракционное облучение снижает уровень GSH и приводит к непрерывному образованию АФК митохондриями в течение длительного времени после облучения [38].

## Заключение

Основываясь на результатах анализа современных данных о радиационно-индуцированных изменениях в фибробластах и соединительной ткани, в целом, можно сделать вывод о том, что ионизирующее излучение индуцирует процесс преждевременной терминальной дифференцировки клеточной системы фибробласты/миофибробласты, одним из основных механизмов которого является активация TGF- $\beta$ 1-зависимого сигнального пути с вовлечением митохондриаль-

но-зависимого синтеза АФК. Это приводит к зависимому от дозы и режимов облучения накоплению постмитотических фиброцитов, для которых характерно увеличение синтеза интерстициальных коллагенов, а также к изменению взаимодействия в клеточной системе фибробластов соединительной ткани, ведущих к ее фиброзу.

Проведенный обзор работ, посвященных радиационно-индуцированному фиброзу, способствует, на наш взгляд, более полному представлению о возможных негативных долгосрочных эффектах ионизирующего излучения в отношении соединительной ткани. Данная информация может быть полезна специалистам для оценки возможных рисков использования ионизирующего излучения в диагностических и терапевтических целях.

## Список литературы / References

- Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol.* 2008 Jan;214(2):199-210. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.2277>
- Straub JM, New J, Hamilton CD, Lominska C, Shnyder Y, Thomas SM. Radiation-induced fibrosis: mechanisms and implications for therapy. *Journal of cancer research and clinical oncology.* 2015;141:1985-1994. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00432-015-1974-6>
- Purkayastha A, Sharma N, Sarin A, Bhatnagar S, Chakravarty N, Mukundan H, et al. Radiation fibrosis syndrome: The evergreen menace of radiation therapy. *Asia-Pacific journal of oncology nursing.* 2019;6(3):238-245. DOI: [https://doi.org/10.4103/apjon.apjon\\_71\\_18](https://doi.org/10.4103/apjon.apjon_71_18)
- Chatterjee A, Kosmacek EA, Oberley-Deegan RE. MnTE-2-PyP treatment, or NOX4 inhibition, protects against radiation-induced damage in mouse primary prostate fibroblasts by inhibiting the TGF-beta 1 signaling pathway. *Radiat Res.* 2017;187(3):367-381. DOI: <https://doi.org/10.1667/RR14623.1>
- Bomb R, Heckle MR, Sun Y, Mancarella S, Guntaka RV, Gerling IC, et al. Myofibroblast secretome and its auto-/paracrine signaling. *Expert review of cardiovascular therapy.* 2016;14(5):591-598. DOI: <https://doi.org/10.1586/14779072.2016.1147348>
- Kosmacek EA, Oberley-Deegan RE. Adipocytes protect fibroblasts from radiation-induced damage by adiponectin secretion. *Scientific reports.* 2020;10(1):1-12. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69352-w>
- Dörr W, Schmidt M. Normal Tissue Radiobiology. *Comprehensive Biomedical Physics.* 2014;7:75-95. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53632-7.00805-4>
- Юрковский А.М. Патологический континуум при пояснично-крестцовых лигаментозах: сопоставления данных сонографических и гистологических исследований. *Проблемы здоровья и экологии.* 2020;(4):57-65. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2020-17-4-8>
- Yurkovskiy AM, Achinovich SL. Pathological continuum in lumbosacral ligamentosis: comparison of data from sonographic and histological studies. *Problems of Health and Ecology.* 2020;66(4):57-65. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2020-17-4-8>
- Назаренко ИВ, Юрковский АМ, Ачинович СЛ, Веялкина НН. Радиационно-индуцированный патологический континуум при дистрофических изменениях ахилловых сухожилий крыс: пилотное исследование. *Новости медико-биологических наук.* 2022;22(3):188-193.
- Yurkovskiy AM, Nazarenko IV, Achinovich SL, Veyalkina NN. Radiation-induced pathological continuum in dystrophic changes in the Achilles tendons of rats: an experimental study. *News of Biomedical Sciences.* 2022;22(3):188-193. (In Russ.).
- Юрковский А.М., Назаренко И.В., Ачинович С.Л., Веялкина Н.Н. Радиационно-индуцированная модель дистрофических изменений мышечно-сухожильного перехода у биологических моделей: пилотное исследование. *Проблемы здоровья и экологии.* 2022;19(2):90-98. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-11>
- Yurkovskiy AM, Nazarenko IV, Achinovich SL, Veyalkina NN. A radiation-induced model of dystrophic changes in the myotendinous junction in biological models: a pilot study. *Health and Ecology Issues.* 2022;19(2):90-98. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-11> (In Russ.).
- Antonelli F, Campa A, Esposito G, Giardullo P, Belli M, Dini V, et al. Induction and Repair of DNA DSB as Revealed by H2AX Phosphorylation Foci in Human Fibroblasts Exposed to Low- and High-LET Radiation: Relationship with Early and Delayed Reproductive Cell Death. *Radiation Research.* 2015;183(4):417-431. DOI: <https://doi.org/10.1667/RR13855.1>
- Kobashigawa S, Kashino G, Suzuki K, Yamashita S, Mori H. Ionizing Radiation-Induced Cell Death Is Partly Caused by Increase of Mitochondrial Reactive Oxygen Species in Normal Human Fibroblast Cells. *Radiation Research.* 2015;183(4):455-464. DOI: <https://doi.org/10.1667/RR13772.1>
- Weyemi U, Redon CE, Aziz T, Choudhuri R, Maeda D, Parekh PR, et al. Inactivation of NADPH oxidases NOX4 and NOX5 protects human primary fibroblasts from ionizing radiation-induced DNA damage. *Radiation research.* 2015;183(3):262-270. DOI: <https://doi.org/10.1667/RR13799.1>
- Zhao Y, Zhong R, Sun L, Jia J, Ma S, Liu X. Ionizing radiation-induced adaptive response in fibroblasts under both monolayer and 3-dimensional conditions. *PLoS One.* 2015;10(3):e0121289. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121289>
- Hauptmann M, Haghdoost S, Gomolka M, Sarioglu H, Ueffing M, Dietz A, et al. Differential response and priming dose effect on the proteome of human fibroblast and stem cells induced by exposure to low doses of ionizing radiation. *Radiation research.* 2016;185(3):299-312. DOI: <https://doi.org/10.1667/RR14226.1>
- Keng PC, Phipps R, Penney DP. In vitro radiation sensitivity of mouse lung fibroblasts isolated by flow cytometry.

*International journal of radiation oncology, biology, physics.* 1995;31(3):519-523.

DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)00340-Q](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)00340-Q)

17. Sándor N, Schilling-Tóth B, Kis E, Fodor L, Mucsányi F, Sáfrány G, et al. TP53inp1 gene is implicated in early radiation response in human fibroblast cells. *International journal of molecular sciences.* 2015;16(10):25450-25465.

DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms161025450>

18. Judge JL, Owens KM, Pollock SJ, Woeller CF, Thatcher TH, Williams JP, et al. Ionizing radiation induces myofibroblast differentiation via lactate dehydrogenase. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology.* 2015;309(8):L879-L887.

DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00153.2015>

19. Jagetia GC, Rajanikant GK, Rao SK. Evaluation of the Effect of Ascorbic Acid Treatment on Wound Healing in Mice Exposed to Different Doses of Fractionated Gamma Radiation. *Radiation Research.* 2003;159(3):371-380.

DOI: [https://doi.org/10.1667/0033-7587\(2003\)159\[0371:eoteoa\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1667/0033-7587(2003)159[0371:eoteoa]2.0.co;2)

20. Carnevali S, Mio T, Adachi Y, Spurzem JR, Striz I, Romberger DJ, et al. Gamma radiation inhibits fibroblast-mediated collagen gel retraction. *Tissue and Cell.* 2003;35(6):459-469.

DOI: [https://doi.org/10.1016/s0040-8166\(03\)00072-7](https://doi.org/10.1016/s0040-8166(03)00072-7)

21. Jabbari N, Farjah GH, Ghadimi B, Zanjani H, Heshmatian B. Acceleration of skin wound healing by low-dose indirect ionizing radiation in male rats. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences.* 2017;33(8):385-393.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2017.05.013>

22. Almahwasi AA, Jaynes JC, Merchant MJ, Bradley DA, Regan PH. Delayed persistence of giant-nucleated cells induced by X-ray and proton irradiation in the progeny of replicating normal human fibroblast cells. *Radiation Physics and Chemistry.* 2017;137:163-168.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2016.02.030>

23. Flunkert J, Maierhofer A, Ditttrich M, Müller T, Horvath S, Nanda I, et al. Genetic and epigenetic changes in clonal descendants of irradiated human fibroblasts. *Experimental Cell Research.* 2018;370(2):322-332.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.06.034>

24. Nuta O, Somaiah N, Boyle S, Chua MLK, Gothard L, Yarnold J, et al. Correlation between the radiation responses of fibroblasts cultured from individual patients and the risk of late reaction after breast radiotherapy. *Cancer Letters.* 2016;374(2):324-330.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.02.036>

25. Prevost V, Sichel F, Pottier I, Leduc A, Lagadu S, Laurent C. Production of early and late nuclear DNA damage and extracellular 8-oxodG in normal human skin fibroblasts after carbon ion irradiation compared to X-rays. *Toxicology in Vitro.* 2018;52:116-121.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2018.06.004>

26. Brammer I, Herskind C, Haase O, Rodemann HP, Dikomey E. Induction and repair of radiation-induced DNA double-strand breaks in human fibroblasts are not affected by terminal differentiation. *DNA repair.* 2004;3(2):113-120.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2003.10.006>

27. Shimura T, Ando T, Narao M, Sasatani M, Kamiya K, Ushiyama A. Mechanism of turnover or persistence of radiation-induced myofibroblast in vitro. *Cell Cycle.* 2020;19(23):3375-3385.

DOI: <https://doi.org/10.1080/15384101.2020.1848063>

28. Zhuang X, Zhou B. Exosome secreted by human gingival fibroblasts in radiation therapy inhibits osteogenic differentiation of bone mesenchymal stem cells by transferring miR-23a. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2020;131:110672.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110672>

29. Shimura T, Sasatani M, Kawai H, Kamiya K, Kobayashi J, Komatsu K, et al. Radiation-Induced Myofibroblasts Promote

Tumor Growth via Mitochondrial ROS-Activated TGF $\beta$  Signaling TGF $\beta$  Pathway-Mediated Acquisition of Myofibroblasts. *Molecular Cancer Research.* 2018;16(11):1676-1686.

DOI: <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-18-0321>

30. Shimura T, Nakashiro C, Fujiwara K, Shiga R, Sasatani M, Kamiya K, et al. Radiation affects glutathione redox reaction by reduced glutathione peroxidase activity in human fibroblasts. *Journal of Radiation Research.* 2022;63(2):183-191.

DOI: <https://doi.org/10.1093/jrr/rrab122>

31. Azzam EI, De Toledo SM, Spitz DR, Little JB. Oxidative metabolism modulates signal transduction and micronucleus formation in bystander cells from  $\alpha$ -particle-irradiated normal human fibroblast cultures. *Cancer research.* 2002;62(19):5436-5442.

32. Ponnaiya B, Jenkins-Baker G, Bigelow A, Marino S, Geard CR. Detection of chromosomal instability in  $\alpha$ -irradiated and bystander human fibroblasts. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* 2004;568(1):41-48.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2004.06.045>

33. Yin X, Tian W, Wang L, Wang J, Zhang S, Cao J, et al. Radiation quality-dependence of bystander effect in unirradiated fibroblasts is associated with TGF- $\beta$ 1-Smad2 pathway and miR-21 in irradiated keratinocytes. *Scientific Reports.* 2015;5(1):11373.

DOI: <https://doi.org/10.1038/srep11373>

34. Antonelli F, Campa A, Esposito G, Giardullo P, Belli M, Dini V, et al. Induction and Repair of DNA DSB as Revealed by H2AX Phosphorylation Foci in Human Fibroblasts Exposed to Low- and High-LET Radiation: Relationship with Early and Delayed Reproductive Cell Death. *Radiation Research.* 2015;183(4):417-431.

DOI: <https://doi.org/10.1667/RR13855.1>

35. Ghandhi SA, Yaghoobian B, Amundson SA. Global gene expression analyses of bystander and alpha particle irradiated normal human lung fibroblasts: Synchronous and differential responses. *BMC Med Genomics.* 2008;1(63):14.

DOI: <https://doi.org/10.1186/1755-8794-1-63>

36. Azzam EI, De Toledo SM, Waker AJ, Little JB. High and low fluences of  $\alpha$ -particles induce a G1 checkpoint in human diploid fibroblasts. *Cancer Research.* 2000;60(10):2623-2631.

37. Chen Z, Cao K, Xia Y, Li Y, Hou Y, Wang L, et al. Cellular senescence in ionizing radiation. *Oncology reports.* 2019;42(3):883-894.

DOI: <https://doi.org/10.3892/or.2019.7209>

38. Shimura T, Sasatani M, Kamiya K, et al. Mitochondrial reactive oxygen species perturb AKT/cyclin D1 cell cycle signaling via oxidative inactivation of PP2A in lowdose irradiated human fibroblasts. *Oncotarget.* 2016;7(3):3559.

DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6518>

39. Yamamori T, Sasagawa T, Ichii O, Hiyoshi M, Bo T, Yasui H, et al. Analysis of the mechanism of radiation-induced upregulation of mitochondrial abundance in mouse fibroblasts. *Journal of radiation research.* 2017;58(3):292-301.

DOI: <https://doi.org/10.1093/jrr/rw113>

40. Shimura T, Sasatani M, Kawai H, Kamiya K, Kobayashi J, Komatsu K, et al. A comparison of radiation-induced mitochondrial damage between neural progenitor stem cells and differentiated cells. *Cell cycle.* 2017;16(6):565-573.

DOI: <https://doi.org/10.1080/15384101.2017.1284716>

41. Mapuskar KA, Flippo KH, Schoenfeld JD, Riley DP, Strack S, Hejleh TA, et al. Mitochondrial superoxide increases age-associated susceptibility of human dermal fibroblasts to radiation and chemotherapy. *Cancer research.* 2017;77(18):5054-5067.

DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-0106>

42. Pannkuk EL, Laiakis EC, Fornace Jr, AJ, Fatanmi OO, Singh VK. A metabolomic serum signature from nonhuman primates treated with a radiation countermeasure, gamma-tocotrienol, and exposed to ionizing radiation. *Health physics.* 2018;115(1):3.

DOI: <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000000776>

**Информация об авторах / Information about the authors**

**Матвеенкова Татьяна Дмитриевна**, младший научный сотрудник лаборатории устойчивости биологических систем, ГНУ «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9445-5513>

e-mail: [matveenkova.san@mail.ru](mailto:matveenkova.san@mail.ru)

**Назаренко Ирина Вячеславовна**, к.м.н., доцент, декан медико-диагностического факультета, доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1086-1675>

e-mail: [irisha\\_n.91@mail.ru](mailto:irisha_n.91@mail.ru)

**Юрковский Алексей Михайлович**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-183X>

e-mail: [yurkovsky@mail.ru](mailto:yurkovsky@mail.ru)

**Стародубцева Мария Николаевна**, д.б.н., доцент, профессор кафедры медицинской и биологической физики, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; главный научный сотрудник лаборатории устойчивости биологических систем, ГНУ «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8516-0884>

e-mail: [marysta@mail.ru](mailto:marysta@mail.ru)

**Tatiana D. Matveyenkava**, Junior Researcher at the Laboratory of Stability of Biological Systems, Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9445-5513>

e-mail: [matveenkova.san@mail.ru](mailto:matveenkova.san@mail.ru)

**Irina V. Nazarenko**, Candidate of Medical Sciences, Dean of the Faculty of Medicine and Diagnostics, Associate Professor of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy with course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1086-1675>

e-mail: [irisha\\_n.91@mail.ru](mailto:irisha_n.91@mail.ru)

**Alexei M. Yurkovskiy**, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-183X>

e-mail: [yurkovsky@mail.ru](mailto:yurkovsky@mail.ru)

**Maria N. Starodubtseva**, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Professor at the Department of Medical and Biological Physics, Gomel State Medical University, Chief Researcher at the Laboratory of Stability of Biological Systems, Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8516-0884>

e-mail: [marysta@mail.ru](mailto:marysta@mail.ru)

**Автор, ответственный за переписку / Corresponding author**

**Матвеенкова Татьяна Дмитриевна**

e-mail: [matveenkova.san@mail.ru](mailto:matveenkova.san@mail.ru)

**Tatiana D. Matveyenkava**

e-mail: [matveenkova.san@mail.ru](mailto:matveenkova.san@mail.ru)

*Поступила в редакцию / Received 28.06.2023*

*Поступила после рецензирования / Accepted 30.08.2023*

*Принята к публикации / Revised 22.11.2023*