

НЕИОНИЗИРУЮЩИЕ ИЗЛУЧЕНИЯ

УДК 575.2:577.1:577.2:614.875

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА КЛЕТКИ И СУБКЛЕТОЧНЫЕ СИСТЕМЫ

© 2021 г. В. Г. Артюхов¹, О. В. Башарина^{1,*}

¹ Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

*E-mail: bov-bio@yandex.ru

Поступила в редакцию 23.04.2020 г.

После доработки 24.08.2020 г.

Принята к публикации 28.08.2020 г.

Представлен анализ воздействия УФ-облучения на лимфоциты и кератиноциты человека. Основные эффекты УФ-излучения связаны с изменением передачи сигнала или функционирования сигнальных путей в клетках. В результате изменяется ряд внутриклеточных процессов (синтез белков, метаболизм клетки, запуск программируемой или непрограммируемой клеточной гибели и др.). Рассматривается влияние УФ-облучения на метаболизм клеток, на синтез ряда белков (в том числе регуляция транскрипции активными формами кислорода), на концентрацию кальция в клетке и на кальций-зависимые регуляторные пути, на рецепторный профиль и на запуск механизмов различных форм клеточной гибели. В настоящее время нет единой схемы, описывающей возможные пути реализации энергии УФ-излучения в различных типах клеток. На основании собственных экспериментальных данных и анализа литературы предложена схема, включающая наиболее вероятные события в УФ-модифицированных лимфоцитах в ходе их инкубации. При использовании одинаковой дозы облучения в зависимости от состояния клеток и условий инкубации возможны разные варианты развития событий: гибель путем апоптоза или некроза или же возрастание функциональной активности клеток. Необходимость изучения механизмов реализации УФ-индуцированного клеточного ответа обусловлена как повышением интенсивности УФ-излучения в атмосфере, так и перспективами применения фототерапии.

Ключевые слова: УФ-излучение, лейкоциты, кератиноциты, фотоиндуцированные внутриклеточные процессы, сигнальные пути клетки, механизмы гибели клеток

DOI: 10.31857/S0869803120060144

УФ-свет – это электромагнитное излучение с длинами волн от 400 до 2 нм; этот диапазон условно делят на ближний (400–180 нм) и дальний, или вакуумный (180–2 нм); последний интенсивно поглощается атмосферой. Биологические эффекты УФ-излучения в разных спектральных участках существенно отличаются, поэтому выделяют следующие диапазоны: длинноволновый, УФА (320–400 нм): средневолновый, УФ-В (280–320 нм) и коротковолновый, УФС (180–280 нм). Излучение из диапазона УФА достаточно слабо поглощается атмосферой, поэтому УФ-излучение, достигающее поверхности Земли, в значительной степени содержит УФА и в небольшой доле – УФВ. Поскольку озоновый слой блокирует воздействие УФС-излучения, УФА- (УФА I, 340–400 нм и УФА II, 320–340 нм) и УФВ-излучения (280–320 нм) являются канцерогенными компонентами солнечного света, имеющими отношение к раку кожи человека.

Эффект действия УФ-излучения на клетки зависит от длины волны (т.е. от энергии кванта света), типа клеток, от их исходного состояния (в частности, состояния системы антиоксидантной защиты). В медицине широко используются различные методы светолечения, в том числе и УФ-терапия [1–4]. Излучение УФ-диапазона (в основном УФА и УФВ) обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, улучшает микроциркуляцию крови, нормализует метаболические процессы [5, 6]. Одним из широко распространенных методов терапии является аутотрансфузия УФ-облученной крови (АУФОК). Ведущее место в лечебном эффекте АУФОК принадлежит перестройке иммунной системы организма. Объектами непосредственного воздействия УФ-излучения являются все компоненты крови, в том числе иммунокомпетентные клетки и гуморальные факторы иммунитета.

Фототерапия также с успехом применяется в лечении кожных заболеваний. Так, адьювантная

терапия атопической экземы включает ультрафиолетовое облучение, предпочтительно УФВ- (узкополосная часть – 311 нм) или УФА I-диапазона (340–400 нм) [7]. Отмечается [8], что фототерапия узкополосным ультрафиолетовым излучением с длиной волны 311 нм является оптимальным по эффективности и переносимости видом лечения у детей. УФВ-излучение воздействует в основном на эпидермальные кератиноциты, а также влияет на иммунитет кожи. Однако чрезмерное воздействие УФ-излучения может иметь негативные последствия, такие как эритемные реакции и повреждение глаз в дополнение к его потенциально канцерогенной природе. Международное агентство по изучению рака (IARC) классифицировало солнечное УФ-излучение как канцероген категории 1a (“канцерогенный для человека”) [9]. По этим причинам крайне важно контролировать и количественно оценивать получаемую пациентом дозу облучения, которой должны быть одновременно свойственны и достаточная биологически эффективность, и минимально возможное воздействие на окружающие ткани.

Воздействие на кожу УФ-излучения приводит к ее повреждению и потере защитных свойств. Это состояние называют фотостарением кожи. Ключевым фактором последнего является длительное воздействие солнечного света. Эта проблема является особенно актуальной сейчас в связи с уменьшением толщины озонового слоя и увеличением интенсивности ультрафиолетового излучения (особенно УФВ-диапазона) [10–12].

Воздействие на клетки млекопитающих УФ-излучения не только вызывает повреждение ДНК, приводящее к гибели клеток или мутациям, но и индуцирует специфические клеточные реакции, сигнальные пути, включая активацию ряда транскрипционных факторов. До сих пор пути передачи сигнала, приводящие к активации транскрипции при воздействии УФ-излучения, до конца не изучены. Исследования по выяснению механизма действия УФ-излучения имеют большое значение для медицины, поскольку прогресс в понимании механизмов УФ-индуцированной сигнальной трансдукции может привести к выявлению специфических мишеней для профилактики и контроля рака кожи, улучшению и расширению горизонтов применения АУФОК-терапии и фотодинамической терапии.

ВЛИЯНИЕ УФ-ИЗЛУЧЕНИЯ НА МЕТАБОЛИЗМ КЛЕТОК (НА ПРИМЕРЕ ЛИМФОЦИТОВ)

Воздействие УФ-излучения на клетки запускает протекание в них одновременно нескольких фотохимических реакций: фотомодификация белков в результате фотолиза ароматических ами-

нокислот и серосодержащих групп, пероксидное окисление липидов мембран, фотодеструкция различных коферментов, таких как пиридиннуклеотиды, флавины, кофермент Q, геминные соединения, различные фотоповреждения ДНК и РНК. Фотохимические реакции с участием любого из этих хромофоров отражаются на функционировании клетки в целом.

УФ-свет как модулятор функциональной активности клеток приводит к изменению их метаболизма. Было исследовано влияние УФ-излучения (240–390 нм) в дозах 151 и 755 Дж/м² на функциональные свойства ключевых ферментов метаболизма лимфоцитов крови доноров: лактатдегидрогеназы (ЛДГ), цитохром с оксидазы (ЦО), сукцинатдегидрогеназы (СДГ), Ca²⁺-АТФазы плазматических мембран [13]. Фотоинактивация ферментов непосредственно после облучения, приводящая к снижению количества АТФ в лимфоцитах, сменяется повышением активности исследуемых ферментов в ходе суточной инкубации этих клеток. Динамика изменения активности основных ферментов катаболизма, уровня АТФ в клетке и активности кальциевых насосов в ходе инкубации лимфоцитов, подвергшихся воздействию УФ-излучения, имеет сходный характер. Энергетическое благополучие клетки (уровень АТФ в фотомодифицированных лимфоцитах после инкубации статистически значимо не отличается от исходного) указывает на возможность усиления процессов синтеза ряда белков. В ходе инкубации необлученных клеток синтез митохондриальных ферментов – СДГ и ЦО – не активируется, на что указывает одинаковый уровень активности данных ферментов в отсутствие и присутствии блокатора белкового синтеза – циклогексемида. В то же время в фотомодифицированных клетках отмечается активация синтеза СДГ и ЦО [14].

В ходе суточной инкубации суспензии лимфоцитов активность ключевого фермента гликолиза – гексокиназы – повышается, причем в лимфоцитах, подвергшихся воздействию УФ-излучения (240–390 нм, 151 и 755 Дж/м²), это увеличение более выражено; данное повышение активности фермента не связано с его синтезом в клетке. В облученных лимфоцитах выявлена также активация одного из ключевых ферментов пентозофосфатного пути – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФД), это обусловлено вкладом длинноволнового УФ-излучения ($\lambda_{\max} = 365$ нм); причем в данном процессе основную роль играет синтез исследуемого фермента *de novo* [15]. Аутологичная плазма при инкубировании как нативных, так и фотомодифицированных лимфоцитов снижает интенсивность пероксидного окисления липидов (ПОЛ), что приводит к защите клеток от развития окислительного стресса. При этом в лимфоцитах,

подвергшихся воздействию УФ-излучения, в течение суток восстанавливается внутриклеточный уровень АТФ [14].

При изучении особенностей функционирования лимфоцитов больных в ходе острого воспалительного процесса (острый панкреатит) было показано, что активность двух ключевых ферментов кислородного метаболизма – сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и цитохром *c* оксидазы повышена в разной степени: активность СДГ незначительно выше контрольной величины, в то время как активность цитохром *c* оксидазы более чем в 2 раза превышает нормальные значения. Такое изменение активности ферментов может указывать на нарушение функционирования митохондрий. Воздействие УФ-излучения на суспензию лимфоцитов проводили в терапевтическом диапазоне доз (151 и 755 Дж/(м² мин)). После суточной инкубации экспонированных клеток происходит повышение активности СДГ и снижение данного показателя для цитохром *c* оксидазы; это может указывать на нормализацию процесса кислородного дыхания в лимфоцитах после их облучения [16].

УФ-ИНДУЦИРОВАННАЯ АКТИВАЦИЯ ТРАНСКРИПЦИИ

Воздействие УФ-излучения часто приводит к индукции специфических клеточных реакций, включая активацию ряда транскрипционных факторов, например, активатора белка 1 (AP-1) [17] и NF-κB [18]. Активация NF-κB и AP-1 выявлена также при индукции маркеров окислительного стресса, таких как активные формы кислорода (АФК) и гемоксигеназа-1, при истощении содержания клеточного глутатиона [19]. Этот факт указывает на возможный механизм активации транскрипционных факторов с участием АФК, уровень которых повышается при действии УФ-света.

Семейство транскрипционных факторов NF-κB играет решающую роль в пролиферации и выживании лимфоцитов; при злокачественных новообразованиях, персистирующих инфекциях, некоторых аутоиммунных заболеваниях отмечена конститутивная активность NF-κB в лимфоцитах [20]. NF-κB активируется в ответ на поступление сигнала от различных рецепторов, таких как антигенные рецепторы, рецепторы фактора некроза опухоли (TNF), а также интерлейкин-1 (IL-1) и Toll-подобные рецепторы (TLR) [21].

Воздействие УФ-излучения разных диапазонов длин волн (УФ-А, УФ-В и УФ-С) индуцирует транскрипцию многих генов. К таким locus относятся гены, кодирующие факторы транскрипции, протеазы, вирусные белки и др. [22]. Продуктируемые УФ-модифицированными лимфоцитами АФК также могут активировать факторы

транскрипции и стимулировать таким образом синтез ряда белков, в том числе супероксиддисмутазу (СОД) – один из важнейших ферментов антиоксидантной системы. В УФ-модифицированных лимфоцитах активируются также процессы синтеза интерлейкинов – ИЛ-1β и ИЛ-2 [23]. В гене α-субъединицы ИЛ-2 имеются до шести регуляторных элементов, и в индукцию его экспрессии вовлечены такие сигнальные молекулы, как AP-1, NF-κB, ядерный фактор активированных Т-клеток (NFAT) [24].

Известно, что воздействие УФ-излучения (280–320 нм, 50–800 Дж/м²) на кератиноциты приводит в течение нескольких минут к концентрационно-зависимому внутриклеточному образованию H₂O₂ [25].

АФК, особенно супероксидный радикал кислорода и перексид водорода, являются важными сигнальными молекулами. Их производство регулируется гормонально-чувствительными ферментами, такими как сосудистые оксидазы NAD(P)H, а метаболизм координируется антиоксидантными ферментами, такими как СОД, каталаза и глутатионпероксидаза. АФК – это вторичные мессенджеры для активации многочисленных внутриклеточных белков и ферментов, включая рецептор эпидермального фактора роста, Src-киназу, митоген-активированную протеинкиназу p38, Ras и др. сигнальные белки [26, 27]. АФК генерируются в клетках после воздействия УФ-излучения как побочные продукты целого ряда метаболических путей, но существует и специальный механизм их образования, связанный с функционированием в плазматической мембране ферментативного NADPH-оксидазного комплекса. NADPH-комплекс обнаружен в лимфоцитах (помимо моноцитов, макрофагов, нейтрофилов). УФ-излучение может активировать NADPH-оксидазу как в результате прямого действия, так и опосредованно – за счет изменения концентрации кальция в клетке или же влияя на скорость сборки данного комплекса. В результате фотоактивации мембранного NADPH-оксидазного комплекса повышается уровень АФК. Способность АФК к диффузии позволяет им осуществлять межклеточные взаимодействия и изменять микроокружение белковых комплексов и целых сообществ клеток.

После облучения (УФ-излучение) крови и суспензии нейтрофилов в дозе 151 Дж/м² нами обнаружен эффект активации NADPH-оксидазного ферментного комплекса. Выявлено корректирующее действие УФ-света в дозах 75.5 и 151.0 Дж/м² на активность миелопероксидазы в крови доноров [28]. В работе [29] показано, что действие УФА-излучения (320–400 нм) в низких дозах активирует НАДФН-оксидазу (путем активации каталитической субъединицы Nox1), и именно этот

процесс является главным источником АФК в фотомодифицированных кератиноцитах. Блокада синтеза изоформы Nox1 каталитической субъединицы НАДФН-оксидазы с использованием малых интерферирующих РНК (siRNA) предотвращала индуцированное УФА-светом увеличение содержания АФК. Этот факт указывает на то, что АФК, продуцируемые митохондриями или другими источниками, образуются в результате повреждения мембранных структур супероксидным анион-радикалом кислорода, который образуется в НАДФН-оксидазной реакции. Использование siRNA также блокирует УФА-иницированный синтез простагландина E2. Таким образом, именно Nox1 может быть подходящей мишенью для агентов, предназначенных для блокирования повреждения кожи, вызванного УФА-излучением. Механизм активации Nox1 опосредован увеличением концентрации внутриклеточного кальция.

$^1\text{O}_2$, $\text{O}_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot} и H_2O_2 оказывают преимущественно инактивирующее воздействие на уровень цитотоксической активности лимфоцитов по отношению к клеткам асцитной карциномы Эрлиха, синтез IgG, экспрессию рецепторов и поверхностных маркеров: Fc-рецепторов, CD3, CD19, CD56 [30].

Воздействие УФА-излучения на кератиноциты приводит к существенному повышению в них экспрессии MMP-1 — одной из основных матриксных металлопротеиназ, которые расщепляют дермальный коллаген и эластин; с активацией MMP связывают процессы фотостарения кожи [31]. Кератиноциты, подвергшиеся действию УФА-излучения, и IL-1 α стимулируют продукцию MMP-1 в облученных фибробластах, повышая активность MAP-киназы/AP-1. IL-1 может играть важную роль в паракринной активации и чрезмерной деградации дермального коллагена, приводящей к фотостарению кожи [32].

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ УФА-ИЗЛУЧЕНИЯ, ОПОСРЕДОВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЕМ УРОВНЯ КАЛЬЦИЯ В КЛЕТКЕ

В клетках изменение концентрации Ca^{2+} приводит к множеству событий, включая активацию клеточных киназ и фосфатаз, дегрануляцию, регуляцию цитоскелет-связывающих белков, транскрипционный контроль и модуляцию поверхностных рецепторов. Воздействие H_2O_2 , $^1\text{O}_2$ и OH^{\cdot} на лимфоциты способствует повышению в них уровня внутриклеточного кальция [30]. Наличие ионов кальция в среде суспензирования лимфоцитов приводит к повышению количества клеток на ранней и поздней стадиях апоптоза через 6 ч после воздействия H_2O_2 и $^1\text{O}_2$, по срав-

нению с лимфоцитами, модифицированными в бескальциевой среде. Снижение активности Ca^{2+} -АТФазы приводит к повышению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} через 4 ч после облучения лимфоцитов ((240–390 нм, 151 и 755 Дж/м²) [33, 34]. Возрастание концентрации ионов кальция, в свою очередь, может приводить к активации метаболических ферментов и запускать транскрипционные программы. С другой стороны, увеличение внутриклеточного Ca^{2+} вызывает активацию апоптоза при истощении запасов АТФ в клетках [35, 36]. Определение концентрации АТФ в облученных лимфоцитах показало, что через 4 ч после воздействия уровень АТФ снижается, это связано с ингибированием ключевых ферментов окисления глюкозы непосредственно после облучения [13]. Показано, что присутствие каталазы и СОД в физиологических концентрациях при действии УФА-излучения оказывает защитное действие на плазматическую мембрану лимфоцитов и блокирует фотоинактивацию Ca^{2+} -АТФазы. Таким образом, повышение активности Ca^{2+} -АТФазы в облученных лимфоцитах в ходе их суточной инкубации обусловлено в основном синтезом белка *de novo* [33] и направлено на нормализацию внутриклеточного уровня кальция.

Обнаружено снижение уровня каталитической активности ЛДГ, СДГ и глутатионредуктазы лимфоцитов в условиях как дефицита, так и избытка внеклеточного кальция в среде инкубации клеток. Следовательно, при отклонениях концентрации внеклеточного кальция от нормы происходит снижение интенсивности энергетического метаболизма в цитозоле и митохондриях иммунных клеток. Значительное падение уровня активности глутатионредуктазы в средах с дефицитом и избытком кальция по сравнению с нормой приводит к снижению концентрации восстановленного глутатиона [37]. Авторами проведен протокол-цитометрический анализ состояния лимфоцитов периферической крови человека, изучены уровень поврежденности ДНК и содержание в них цитохрома c в динамике развития апоптоза, индуцированного воздействием УФА-излучения (240–390 нм) в дозах 151, 1510 и 3020 Дж/м² [38].

УФА-ИНДУЦИРОВАННАЯ ГИБЕЛЬ КЛЕТОК

С использованием маркеров апоптотической и некротической гибели клеток исследовано действие УФА-света в диапазоне доз 151–3020 Дж/м² на характер гибели лимфоцитарных клеток крови доноров [39]. Показано, что в ходе суточной инкубации фотомодифицированных лимфоцитов (при дозах облучения 151 и 755 Дж/м²) без аутологичной плазмы крови происходит гибель клеток путем рецепторопосредованного апоптоза. Воздействие облучения в высоких дозах (1510 и 3020 Дж/м²) приво-

УФВ-излучение, индуцировало повреждение плазматической мембраны, которое восстанавливалось Ca^{2+} -зависимым лизосомальным экзоцитозом. Лизосомальный экзоцитоз приводил к внеклеточному высвобождению катепсина D и кислой сфингомиелиназы (асмазы). Через 2 ч после облучения (320–400 нм) было обнаружено повышение активности каспазы-8. Лизосомальный экзоцитоз является частью ответа кератиноцитов на УФА-свет и сопровождается катепсин-зависимой активацией каспазы-8. Полученные результаты подчеркивают, что воздействие УФА- и УФВ-излучения приводит к инициации апоптоза через различные сигнальные пути в кератиноцитах, что, по-видимому, обусловлено различными хромофорами этих диапазонов УФА-излучения.

Исследована также УФА-индуцированная гибель Т-лимфоцитов линии Jurkat [42]. Воздействии УФА-С (180–280 нм) света на клетки Jurkat приводило к апоптозу в течение 6 ч после облучения, а предварительная обработка клеток ингибитором каспаз ZVAD блокировала этот процесс. При этом предварительная обработка клеток более селективными ингибиторами каспаз в условиях, эффективно блокирующих деградацию ДНК и ингибирующих процессинг каспаз 3 и 8, оказывала незначительное защитное действие на апоптоз лимфоцитов. Следовательно, существуют различные пути реализации УФА-индуцированного апоптоза в клетках Jurkat, и эта избыточность, по-видимому, обеспечивает гибель клеток при селективном ингибировании каспаз.

Аутофагия – один из способов избавления клеток от ненужных органелл, а также организма от ненужных клеток, что поддерживает клеточный гомеостаз [43]. Выявлено, что уровень мРНК некоторых ключевых генов, контролирующих аутофагию (ULK1, ATG5 и ATG7), значительно снижен в кератиноцитах тех участков кожи, которые подвергаются воздействию солнечного света. УФА-излучение подавляет экспрессию данных генов и, следовательно, аутофагию [44, 45].

Ингибирование протеасомной деградации поврежденных белков и активация формирования аутофагосом являются ранними событиями в вызванном УФА-светом старении фибробластов человека, зависящими от индуцированного накопления активных форм кислорода. Ингибирование аутофагии приводит к гибели клеток путем апоптоза [46].

РЕЦЕПТОРНЫЙ ПРОФИЛЬ УФА-МОДИФИЦИРОВАННЫХ КЛЕТОК

Сигнализация, индуцированная УФА-излучением в клетках млекопитающих, включает в себя два основных пути: один, который инициируется через генерацию фотопродуктов ДНК в ядре, и

второй, который осуществляется независимо от повреждения ДНК и характеризуется активацией мембранных рецепторов.

Исследование ранних и поздних мембранных маркеров активации лимфоцитов назначают для оценки изменений иммунной системы при острых и хронических заболеваниях, для диагностики, прогноза, мониторинга течения заболевания и проводимой терапии. Воздействие УФА-излучения значительно изменяет рецепторный профиль плазматической мембраны клетки. Так, при облучении (280–320 нм) лимфоцитов периферической крови (PBLs) здоровых доноров, а также клеток линии Jurkat (Е6-1) наблюдается быстрое и значительное увеличение экспрессии Fas-рецепторов (CD95) при воздействии света в дозах до 5 Дж/м². Повышенная экспрессия Fas не обусловлена синтезом белка, так как в обработанных циклогексидом клетках также выявлено увеличение Fas после действия на них УФА-излучения. УФА-индуцированная экспрессия Fas-рецептора может служить мишенью стресс-поврежденных клеток для удаления клетками, несущими FasL [47]. Кроме того, как было показано для кератиноцитов линии HaCaT, УФА-излучение может непосредственно индуцировать образование кластеров Fas-рецепторов на поверхности клеток, запуская апоптоз независимо от активации Fas-лиганда [48].

В работе [49] также отмечено повышение выработанности экспрессии CD95-рецепторов на поверхности лимфоцитов периферической крови человека при воздействии УФА-излучения (240–390 нм, 151–755 Дж/м²), но при этом характерная “апоптотная лестница” ДНК на электрофореграммах в условиях эксперимента не была выявлена. Сочетанное действие монооксида углерода и УФА-излучения на лимфоциты крови человека приводит к снижению фоточувствительности мембранных CD95-рецепторов.

В ходе инкубации облученных лимфоцитов (240–390 нм, 151 и 755 Дж/м²) происходит изменение их популяционного и субпопуляционного состава. С помощью метода лазерной проточной цитофлуориметрии выявлено повышение экспрессии CD3, CD19, CD8, CD16, CD25 и CD95 комплексов, обусловленное, главным образом, их синтезом *de novo*, так как при добавлении в исследуемую систему ингибитора белкового синтеза – циклогексимида – уровень экспрессии данных рецепторов значительно снижается [50]. Наряду с увеличением количества цитотоксических лимфоцитов и НК-клеток происходит активация лимфоцитов (увеличение количества CD25+ и CD95+ клеток). Запуск пролиферативного ответа Т-лимфоцитов – многокаскадный процесс, в котором важную роль играет экспрессия Т-клеточного ростового фактора интерлейкина 2 (ИЛ-2) и его рецептора (CD25). Последний экспрессиру-

ется в развивающихся и активированных Т- и В-лимфоцитах. Именно экспрессия CD25 свидетельствует об активации покоящихся Т-лимфоцитов и их вступлении в клеточный цикл. Однако количество CD3+, CD4+ и CD19+-клеток снижается, одновременно повышается количество CD8+-клеток в ходе суточной инкубации лимфоцитов в питательной среде без аутологичной плазмы.

Показано, что уровень экспрессии CD2- и CD11a-молекул межклеточной адгезии в Т-лимфоцитах крови человека после воздействия УФ-излучения в дозах 151–906 Дж/м² не изменяется. Повышение дозы облучения до 1359 Дж/м² приводит к снижению уровня экспрессии CD2-, CD11a- и CD3-маркеров и повышению экспрессии корцепторных CD4- и CD8-молекул Т-клетками [51, 52]. Методами лазерной проточной цитофлуориметрии, непрямой иммунофлуоресценции и флуоресцентных зондов для CD3-, CD4-, CD8-маркеров [53] и CD2-маркеров [54] выявлен УФ-индуцированный кэппинг-эффект, т.е. перераспределение молекул на поверхности иммунокомпетентных клеток с образованием рецепторных кластеров различных типов.

УФ-излучение может индуцировать не только изменение экспрессии, но и различные модификации клеточных рецепторов. Так, в работе [25] показано, что воздействие УФВ-излучения в физиологических дозах на кератиноциты человека приводит к фосфорилированию рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), причем данный эффект опосредован H₂O₂, генерируемым под действием УФ-света. Это подтверждается блокированием фосфорилирования в присутствии каталазы [55]. Таким образом, генерация пероксида водорода, индуцированная в результате воздействия УФ-излучения на кератиноциты человека, участвует в быстром, лиганд-независимом фосфорилировании EGFR и вовлекает H₂O₂ в качестве биологического медиатора активации EGFR и регуляции нисходящего сигнального каскада. Сходные данные получены в работе [55]: воздействие УФ-С вызывает фосфорилирование тирозином EGFR в фибробластах и клетках молочной железы мыши, данный эффект зависит от АФК, в частности, H₂O₂.

ВЛИЯНИЕ УФ-ИЗЛУЧЕНИЯ НА ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ

УФ-излучение затрагивает не только структурно-функциональные свойства рецепторов, но и пути передачи сигнала в клетке. В ряде работ, посвященных влиянию УФ-излучения на кератиноциты, обсуждается MAP-киназный каскад. Так, в работе [57] показано, что воздействие как УФВ-,

так и УФА-излучения приводит к усилению экспрессии циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в клетках эпидермиса кожи человека. При этом основной вклад (70%) вносит свет в диапазоне длин волн 320–350 нм – именно в этом случае наблюдается индукция мРНК и белка ЦОГ-2, а также повышенная продукция простагландина E2 после облучения. Изучение сигнальных путей, связанных с клеточным воспалительным ответом на воздействие УФ-излучения, выявило значительное повышение в облученных кератиноцитах степени фосфорилирования MAP-киназы Akt1 [58], что согласуется с предыдущими исследованиями.

Фактически, одной из первых реакций, обнаруживаемых в клетках, подвергшихся воздействию ультрафиолетовых лучей, является фосфорилирование нескольких рецепторов фактора роста по остаткам тирозина. Это фосфорилирование не зависит от УФ-индуцированного повреждения ДНК, но обусловлено ингибированием активности тирозинфосфатаз [22]. Напротив, в более поздних клеточных реакциях на действие УФ-излучения обязательную роль играют повреждения ДНК в транскрибируемых областях генома [59]. Таким образом, ультрафиолетовые лучи поглощаются несколькими молекулами-мишенями, имеющими отношение к клеточной сигнализации, и, по-видимому, при этом стимулируются многочисленные пути передачи сигнала. Совместное действие этих путей устанавливает генетическую программу, которая определяет судьбу облученных клеток.

Эксперименты по энуклеации клеток ясно показали, что часть ответной реакции клеток на УФ-индуцированный стресс осуществляется независимо от повреждения ядерной ДНК и характеризуется кластеризацией поверхностных рецепторов клеток и последующей активацией MAPK [60]. Активация MAPK имеет отношение к УФ-В-индуцированному воспалению кожи и фотоканцерогенезу [61–63]. Таким образом, сигнальные каскады MAP-киназ являются мишенями для УФ-излучения и играют важную роль в регуляции множества УФ-индуцированных клеточных реакций. В обзоре [64] подчеркивается, что клеточный сигнальный ответ зависит от длины волны УФ-света.

В работе [65] отмечается, что реакция клеток (фибробласты) на воздействие УФВ-света включает триптофан в качестве хромофора. Показано, что посредством внутриклеточной генерации фотопродуктов, таких как лиганд арилгидрокарбонатного рецептора (AhR), инициируются сигнальные события, которые передаются ядру и клеточной мембране через активацию цитоплазматического AhR. В частности, активация AhR в результате облучения приводит к транскрипционной индукции цитохрома P450 и интернализации рецептора эпидермального фактора роста

(EGF) с его последующей активацией, это приводит к транскрипционной индукции циклооксигеназы-2. Облучение вызывает транслокацию AhR в ядро и индуцирует транскрипцию AhR-зависимого гена *CYP1A1*.

Облучение фибробластов кожи (УФ-В) вызывает клеточное старение, которое приводит к внешнему старению кожи. В работе [66] рассмотрены молекулярные механизмы, лежащие в основе старения диплоидных фибробластов человека, модифицированных УФ-В излучением. Авторы наблюдали параллельную активацию путей p53/p21WAF1 и p16INK4a/pRb. Активация сигнального пути p53-p21WAF1 ингибирует циклин-зависимую киназу-2 (CDK2), в норме фосфорилирующую белок ретинобластомы (pRb) для активации начала репликации ДНК (начало S-фазы). Ингибирование CDK2 вызывает остановку клеточного цикла в точке перехода G_1-S [67]. Белок p16INK4a представляет собой ингибитор циклин-зависимых киназ и играет важную роль в регуляции клеточного цикла. Этот белок участвует в опосредованном через pRB контроле перехода клетки из фазы G_1 в фазу S, подавляет опухолевый рост; повышенная экспрессия p16INK4a может запускать остановку цикла клеточного деления [68].

Было обнаружено, что сигнализация mTOR была нечувствительна к УФВ-, но чувствительна к УФА-излучению (mTOR – серин-треониновая протеинкиназа млекопитающих, которая в клетке существует как субъединица внутриклеточных мультимолекулярных сигнальных комплексов TORC1 и TORC2). В составе этих комплексов TOR регулирует клеточный рост и выживание, является важнейшим сигнальным регулятором в клетках. Комплекс TORC1 является мишенью иммунодепрессанта рапамицина, это объясняет название белка “мишень рапамицина”. Ингибирование mTOR рапамицином не влияет на серию биологических событий в кератиноцитах, подвергнутых действию УФВ-излучения, включая снижение регуляции VpP (шаперон Grp78), активацию гистона H2A и JNK и расщепление каспазы-3. Это исследование демонстрирует связь между аутофагией и кожными заболеваниями, связанными с воздействием УФ-излучения [44, 45].

Фотостарение кожи вызывается рядом деструктивных факторов, таких как АФК и протеолитические ферменты, которые вызывают повреждение внеклеточного матрикса. Многие клетки иммунной системы, включая нейтрофилы, участвуют в процессе фотостарения. Известно наличие нейтрофилов в коже, подвергнутой воздействию УФ-лучей. Эти нейтрофилы содержат мощные протеолитические ферменты, способные разрушать коллаген и, в частности, эластические волокна [69]. Однако механизм активации нейтрофилов в этих условиях остается неясным.

В работе [70] авторы сосредоточились на анализе способности нейтрофилов высвобождать нейтрофильные внеклеточные ловушки (сети) и роли этих структур в процессе фотостарения. УФА- и УФВ-излучения, достигающие поверхности Земли, могут активировать механизм нетоза. УФ-индуцированный нетоз реализуется гораздо быстрее, чем активированный химическими или биологическими факторами; но во всех случаях инициаторами клеточной смерти являются АФК, известные медиаторы сигнала в нетозе. Антиоксиданты, исследованные в этой работе, такие как N-ацетилцистеин, этамсилат, а также витамин B1 (тиамин), могут успешно ингибировать УФ-индуцированный нетоз и таким образом использоваться в качестве защитных компонентов от негативного воздействия солнечной радиации.

РОЛЬ микроРНК В УФ-ИНДУЦИРОВАННЫХ КЛЕТОЧНЫХ ПРОЦЕССАХ

МикроРНК-опосредованная регуляция клеточного транскриптома является важным эпигенетическим механизмом тонкой настройки регуляторных путей. МикроРНК (miRNA, miR) – это малые некодирующие РНК длиной 18–25 нуклеотидов. В клетках линии HeLa воздействие УФ-излучения (2–8 Дж/м²) вызывает зависящее от клеточного цикла перемещение белкового комплекса Ago2 в стрессовые гранулы и различные изменения экспрессии микроРНК (в частности, повышение экспрессии miR-16). Как изменения экспрессии микроРНК, так и образование стресс-гранул наиболее выражены в первые часы после генотоксического стресса, что позволяет предположить, что опосредованная микроРНК регуляция экспрессии генов включается в клетках раньше, чем регуляция транскрипционных реакций [71]. Клеточной мишенью miR-16 является белок cdc25A, этот белок проявляет эндогенную активность тирозинфосфатазы; микроинъекция анти-cdc25A антител в клетки HeLa вызывает остановку митоза [72].

Экспрессия другой микроРНК, miR-21, значительно повышена при псориазе как в эпидермальных клетках, так и в дермальных Т-клетках. В культивируемых Т-клетках экспрессия miR-21 заметно повышается при активации. Специфическое ингибирование miR-21 увеличивает скорость апоптоза активированных Т-клеток. Эти результаты показывают, что miR-21 подавляет апоптоз в активированных Т-клетках, и, следовательно, чрезмерная экспрессия miR-21 может способствовать развитию Т-клеточного псориазического воспаления кожи [73]. Кроме того, эта микроРНК проявляет выраженные протоонкогенные свойства: показано, что одной из мишеней

miR-21 является белок запрограммированной клеточной смерти (PDCD4) – важный опухолевый супрессор, отрицательный регулятор транскрипционного фактора AP-1 [74, 75]. Действие УФ-излучения вызывает повышение уровня miR-21 в клетках эпидермиса мыши, они выделяют miR посредством экзосом [76].

Таким образом, изменение экспрессии микроРНК при воздействии УФ-излучения на клетки может быть направлено как на подавление опухолевого роста и остановку клеточного цикла, так и наоборот, проявлять канцерогенные свойства; такие данные встречаются в литературе намного чаще. Так, в обзоре [77] обобщены известные основные молекулярно-биологические изменения, вызванные УФ-излучением в коже, которые играют определенную роль в инициации и развитии меланомы.

В обзорной статье [78] авторы подробно анализируют эффекты УФ-излучения, касающиеся регуляции экспрессии генов путем РНК-интерференции с участием микроРНК. На общий набор микроРНК оказывает влияние УФ-свет как А, так и В типа, но при этом каждый диапазон длин волн активирует отдельное подмножество микроРНК [79]. В экспериментах на кератиноцитах человека было показано, что фосфорилирование JNK1/2 (с-Jun N-terminal kinases) по тирозину или белка STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) по серину специфически индуцируется УФВ-светом, в то время как фосфорилирование киназы АКТ по Thr308 индуцируется только УФА-светом. При этом действие и УФА-, и УФВ-излучения приводит к повышенному фосфорилированию ERK 1/2 (extracellular signal-regulated kinase) по тирозину [80]. Таким образом, селективная регуляция сигнальных путей происходит в ответ на кванты ультрафиолетового света с разной энергией. Важно понимать также, что регуляция уровня экспрессии генов в ответ на воздействие УФ-излучения может варьировать в зависимости от типа клетки.

ПОВРЕЖДЕНИЯ ДНК ПРИ УФ-ОБЛУЧЕНИИ КЛЕТОК

Повреждения ДНК могут активировать ее репарацию, изменять регуляцию клеточного цикла и запускать апоптоз. Ответ на повреждение ДНК включает регуляцию экспрессии генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях. Клеточные реакции на УФ-индуцированное повреждение ДНК также регулируются на посттранскрипционном уровне с участием микроРНК.

Поглощение УФ-квантов ДНК приводит к димеризации пиримидиновых оснований и образованию двух основных фотопродуктов – циклобутанпиримидиновых димеров и пиримидин-(6-4)-

пиримидиновых фотопродуктов. Последовательность УФ-индуцированного повреждения ДНК была исследована в специально разработанной ДНК-плазмиде. Показано, что две гексануклеотидные последовательности, 5'-GСТС*АС (где С* – обрыв сайта) и 5'-ТАТТ*АА являются наиболее высокоинтенсивными участками УФ-повреждения ДНК [81, 82].

Степень и тип УФ-индуцированного повреждения ДНК сильно зависят от длины волны УФ-излучения и от типа клеток. Кератиноциты более устойчивы к летальному воздействию УФ-излучения и более эффективно удаляют циклобутанпиримидиновые димеры, чем фибробласты [83]. УФ-повреждения ДНК устраняются в основном путем эксцизионной репарации нуклеотидов. Предполагается, что устойчивость циклобутанпиримидиновых димеров ДНК в транскрибируемых последовательностях вызывает апоптоз в фибробластах, но не в кератиноцитах. При этом Т-лимфоциты, подвергшиеся воздействию УФВ-света широкого спектра ($\lambda_{\max} = 312$ нм), в 20 раз более чувствительны, чем фибробласты нормальных доноров [84]. Авторы сравнили образование димеров тиминциклобутана и пиримидин-(6-4)-пиримидона после действия УФС- (254 нм) и УФВ-излучений. УФВ-индуцированная гибель фибробластов, по-видимому, связана с образованием дипиримидинового фотопродукта, в то время как гибель лимфоцитов опосредуется повреждением ДНК, не связанным с образованием димеров (происходит разрыв нитей). Лимфоциты доноров с пигментной ксеродермой (с нарушенной репарацией ДНК) демонстрируют меньшее количество разрывов ДНК и повышенную гибель после воздействия УФВ-излучения по сравнению с таковыми здоровых доноров. Следовательно, важную роль в гибели клеток, в частности, лимфоцитов, играет состояние систем репарации ДНК, которые также подвержены действию УФ-излучения.

Методом ДНК-комет был исследован уровень повреждения ДНК в лимфоцитах человека после их облучения (240–390 нм) в диапазоне доз 151–3020 Дж/м². Выявлена фрагментация ДНК через 20 ч после облучения лимфоцитов. Однонитевые разрывы ДНК были обнаружены сразу после воздействия УФ-света (1510 и 3020 Дж/м²) на клетки, при этом степень повреждения повышалась и достигала максимума через 6 ч после модификации клеток [37, 85], что указывает на нарушения в системах репарации ДНК в УФ-модифицированных лимфоцитах.

УФА-индуцированные АФК-зависимые повреждения ДНК в кератиноцитах быстро восстанавливаются и имеют низкую мутагенность, в отличие от УФВ-индуцированных повреждений,

которые репарируются медленнее и приводят к мутациям и гибели клеток [86].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффекты, вызываемые воздействием УФ-излучения, зависят не только от длины волны и дозы облучения, но и от типа клеток. Степень УФ-индуцированного стресса и защита от него определяются как внутриклеточными, так и межклеточными молекулярными взаимодействиями.

В УФВ-области поглощают белки (преимущественно их ароматические аминокислотные остатки) и, в меньшей степени, нуклеиновые кислоты, поэтому первичные фотохимические реакции связаны именно с модификацией молекул этих биополимеров. Кроме того, УФ-излучение может оказывать косвенное действие на биомолекулы путем повышения уровня АФК (и, как следствие, — активацией ПОЛ). УФА-индуцированные изменения структурно-функционального состояния белков могут быть опосредованы накоплением АФК в среде, а также поглощением квантов света восстановленными пиридиннуклеотидами, флавинами, железопорфиринами и влиянием их фотохимических продуктов на структуру биомолекул. В зависимости от того, какие именно компоненты модифицированы в той или иной клетке, запускаются различные сигнальные пути, которые и приводят к реализации клеточного ответа.

Транскрипционные факторы, контролирующие активность генов немедленного ответа, активируются протеинкиназами, принадлежащими к группе пролин-зависимых протеинкиназ, непосредственно после действия УФ-излучения. Одной из первых клеточных реакций, обнаруживаемых в облученных клетках, является фосфорилирование нескольких рецепторов фактора роста в остатках тирозина. Это фосфорилирование не зависит от УФ-индуцированного повреждения ДНК. Напротив, для поздних клеточных реакций на действие УФ-излучения можно продемонстрировать обязательную роль повреждения ДНК в транскрибируемых областях генома [22]. Таким образом, УФ-излучение поглощается несколькими молекулами-мишенями, релевантными для клеточной сигнализации, и, по-видимому, в результате активируются многочисленные пути передачи сигнала. Совместное действие этих путей устанавливает генетическую программу, определяющую судьбу клеток, подвергшихся воздействию ультрафиолетового излучения.

Более полное понимание рассматриваемых в статье фотоиндуцированных внутриклеточных процессов, зависимости клеточного ответа от параметров УФ-излучения, от типа клетки, от состояния ее антиоксидантной системы даст возможность их регуляции. Последнее особенно

важно для предотвращения канцерогенеза и фотостарения кожи, а также для более широкого и эффективного применения УФ-терапии в клинической практике.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2020–2022 гг., проект № FZGU-2020-0044.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карандашов В.И., Петухов Е.Б., Зродников В.С. Фототерапия. М.: Медицина, 2001. 392 с. [Karandashov V.I., Petuhov E.B., Zrodnikov V.S. Fototerapiya. M.: Medicina, 2001. 392 p. (In Russian)]
2. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T. et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2018. V. 32. № 5. P. 657–682. <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>
3. Jarrett P., Scragg R. A short history of phototherapy, vitamin D and skin disease // Photochem. Photobiol. Sci. 2017. V. 16. № 3. P. 283–290. <https://doi.org/10.1039/c6pp00406g>
4. Бякин С.П., Пиксин И.Н., Федосейкин И.В. и др. Трансфузиологические операции в клинической медицине. М.: Наука, 2006. 268 с. [Byakin S.P., Pikhin I.N., Fedosejkin I.V. et al. Transfuziologicheskie operacii v klinicheskoy medicine. M.: Nauka, 2006. 268 p. (In Russian)]
5. Маркевич П.С., Алехнович А.В., Кисленко А.М. и др. Применение ультрафиолетового излучения в современной медицине (обзор литературы) // Воен.-мед. журн. 2019. Т. 340. № 3. С. 30–36. [Markevich P.S., Alekhnovich A.V., Kislenco A.M. et al. Primenenie ul'trafiolotovogo izlucheniya v sovremennoj medicine (obzor literatury) // Voенно-medicinskij zhurnal. 2019. V. 340. № 3. P. 30–36. (In Russian)]
6. Власов А.П., Заривчацкий М.Ф., Куданкин Р.М. и др. Оптимизация детоксикационной терапии в экстренной хирургии // Пермский мед. журн. 2015. Т. 32. № 1. С. 6–11. [Vlasov A.P., Zarivchackij M.F., Kudankin R.M. et al. Optimizaciya detoksikacionnoj terapii v ekstrennoj hirurgii // Permskij medicinskij zhurnal. 2015. V. 32. № 1. P. 6–11. (In Russian)]
7. Grimes D.R., Robbins C., O'Hare N.J. Dose modeling in ultraviolet phototherapy // Med. Phys. 2010. V. 37. № 10. P. 5251–5257.
8. Турбовская С.Н., Круглова Л.С., Корчажкина Н.В. Узкополосная (311 нм) фототерапия хронических дерматозов у детей // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. 2016. Т. 15. № 2. С. 60–65. [Turbovsckaya S.N., Kruglova L.S., Korchazhkina N.B. Uzkopolosnaya (311 nm) fototerapiya hronicheskikh dermatozov u detej // Fizioterapiya, bal'neologiya, reabilitaciya. 2016. V. 15. № 2. P. 60–65. (In Russian)]

9. *El Ghissassi F., Baan R., Straif K. et al.* A review of human carcinogens – part D: radiation // *Lancet Oncol.* 2009. V. 10. № 8. P. 751–752. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70213-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70213-x)
10. Environmental effects and interactions of stratospheric ozone depletion, UV radiation, and climate change: 2018 assessment (Editorial) // *Photochem. Photobiol. Sci.* 2019. V. 18. P. 601. <https://doi.org/10.1039/C8PP90066C>
11. *Bais A.F., Bernhard G., McKenzie R.L. et al.* Ozone-climate interactions and effects on solar ultraviolet radiation // *Photochem. Photobiol. Sci.* 2019. V. 18. № 3. P. 602–640. <https://doi.org/10.1039/c8pp90059k>
12. *Lucas R.M., Yazar S., Young A.R. et al.* Human health in relation to exposure to solar ultraviolet radiation under changing stratospheric ozone and climate // *Photochem. Photobiol. Sci.* 2019. V. 18. № 3. P. 641–680. <https://doi.org/10.1039/c8pp90060d>
13. *Артюхов В.Г., Земченкова О.В., Башарина О.В. и др.* Особенности метаболизма УФ-облученных лимфоцитов // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2011. Т. 51. № 2. С. 252–257. [*Artyukhov V.G., Zemchenkova O.V., Basharina O.V. et al.* Osobennosti metabolizma UF-obluchennykh limfocitov // *Radiacionnaya biologiya. Radioekologiya.* 2011. V. 51. № 2. P. 252–257. (In Russian)]
14. *Башарина О.В., Земченкова О.В., Артюхов В.Г.* Защитное действие аутологичной плазмы от развития окислительного стресса в УФ-облученных лимфоцитах крови доноров // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2012. Т. 52. № 6. С. 602–607. [*Basharina O.V., Zemchenkova O.V., Artyukhov V.G., Zashchitnoe dejstvie autologichnoj plazmy ot razvitiya okislitel'nogo stressa v UF-obluchennykh limfocitakh krovi donorov // Radiacionnaya biologiya. Radioekologiya.* 2012. V. 52. № 6. P. 602–607. (In Russian)]
15. *Башарина О.В., Земченкова О.В., Артюхов В.Г. и др.* Особенности функционирования ключевых ферментов метаболических путей в УФ-модифицированных лимфоцитах донорской крови // *Вестн. ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация.* 2018. № 4. С. 59–65. [*Basharina O.V., Zemchenkova O.V., Artyukhov V.G. et al.* Osobennosti funkcionirovaniya klyuchevykh fermentov metabolicheskikh putej v UF-modificirovannykh limfocitakh donorskoj krovi // *Vestnik VGU. Seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya.* 2018. № 4. P. 59–65. (In Russian)]
16. *Башарина О.В., Артюхов В.Г., Коробкина И.А. и др.* Исследование активности митохондриальных ферментов лимфоцитов здоровых доноров и больных острым панкреатитом в условиях УФ-облучения // *Вестн. ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация.* 2018. № 2. С. 75–80. [*Basharina O.V., Artyukhov V.G., Korobkina I.A. et al.* Issledovanie aktivnosti mitochondrial'nykh fermentov limfocitov zdorovykh donorov i bol'nykh ostrym pankreatitom v usloviyah UF-oblucheniya // *Vestnik VGU. Seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya.* 2018. № 2. P. 75–80. (In Russian)]
17. *Huang R.P., Wu J.X., Fan Y. et al.* UV activates growth factor receptors via reactive oxygen intermediates // *J. Cell. Biol.* 1996. V. 133. № 1. P. 211–220. <https://doi.org/10.1083/jcb.133.1.211>
18. *Schulze-Osthoff K., Los M., Baeuerle P.* Redox signaling by transcription NF-κB and AP-1 in lymphocytes // *Biochem. Pharmacol.* 1995. V. 50. P. 735–741. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(95\)02011-z](https://doi.org/10.1016/0006-2952(95)02011-z)
19. *Korashy H.M., El-Kadi A.O.* The role of redox-sensitive transcription factors NF-κB and AP-1 in the modulation of the Cyp1a1 gene by mercury, lead, and copper // *Free Radic. Biol. Med.* 2008. V. 44. № 5. P. 795–806. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.11.003>
20. *Gronzona P., Bucher P., Schulze-Osthoff K. et al.* NF-κB activation in lymphoid malignancies: genetics, signaling, and targeted therapy // *Biomedicines.* 2018. V. 6. № 2. pii: E38. <https://doi.org/10.3390/biomedicines6020038>
21. *Kaileh M., Sen R.* NF-κB function in B lymphocytes // *Immunol. Rev.* 2012. V. 246. P. 254–271. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2012.01106.x>
22. *Bender K., Blattner C., Knebel A. et al.* UV-induced signal transduction // *J. Photochem. Photobiol.* 1997. V. 37. № 1–2. P. 1–17. [https://doi.org/10.1016/s1011-1344\(96\)07459-3](https://doi.org/10.1016/s1011-1344(96)07459-3)
23. *Башарина О.В., Артюхов В.Г., Савостина И.Е.* Влияние УФ-света на синтез некоторых белков лимфоцитами // *Иммунология.* 2009. Т. 30. № 3. С. 152–154. [*Basharina O.V., Artyukhov V.G., Savostina I.E.* Vliyanie UF-sveta na sintez nekotorykh belkov limfocitami // *Immunologiya.* 2009. V. 30. № 3. P. 152–154. (In Russian)]
24. *Kim H.P., Leonard W.J.* The basis of TCR-mediated regulation of the IL-2 receptor alpha chain gene: role of widely separated regulatory elements // *EMBO J.* 2002. V. 21. № 12. P. 3051–3059. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdf321>
25. *Peus D., Vasa R.A., Meves A. et al.* H₂O₂ is an important mediator of UVB induced EGF-receptor phosphorylation in cultured keratinocytes // *J. Investigat. Dermatol.* 1998. V. 110. P. 966–971. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1998.00210.x>
26. *Griendling K.K., Sorescu D., Lassegue B. et al.* Modulation of protein kinase activity and gene expression by reactive oxygen species and their role in vascular physiology and pathophysiology // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.* 2000. V. 20. № 10. P. 2175–2185. <https://doi.org/10.1161/01.atv.20.10.2175>
27. *Reth M.* Hydrogen peroxide as second messenger in lymphocyte activation // *Nature Immunol.* 2002. V. 3. № 12. P. 1129–1134. <https://doi.org/10.1038/ni1202-1129>
28. *Артюхов В.Г., Искусных А.Ю., Башарина О.В. и др.* Влияние УФ-облучения на функциональную активность нейтрофилов крови доноров // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2005. Т. 139. № 3. С. 291–293. [*Artyukhov V.G., Iskusnykh A.Yu., Basharina O.V., et al.* Effect of UV irradiation on functional activity of donor blood neutrophils // *Bulletin of Ex-*

- perimental Biology and Medicine. 2005. V. 139. № 3. P. 313–315. (In Russian)]
29. Valencia A., Kochevar I.E. Nox1-based NADPH oxidase is the major source of UVA-induced reactive oxygen species in human keratinocytes // J. Investigat. Dermatol. 2008. V. 128. P. 214–222. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700960>
 30. Наквасина М.А., Попова Л.И., Лидохова О.В. и др. Модуляция структурно-функциональных свойств лимфоцитов человека в условиях воздействия активных форм кислорода // Бюл. эксперим. Биологии и медицины. 2018. Т. 166. № 10. С. 475–481. [Nakvasina M.A., Artyukhov V.G., Popova L.I. et al. Modulation of structural and functional properties of human lymphocytes by reactive oxygen species // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019. V. 166. № 4. P. 481–486. (In Russian)]
 31. Bonamigo R.R., Dornelles S.I. Dermatology in public health environments: a comprehensive textbook. New York: Springer, 2018.
 32. Wang X.Y., Bi Z.G. UVB-irradiated human keratinocytes and interleukin-1 α indirectly increase MAP kinase/AP-1 activation and MMP-1 production in UVA-irradiated dermal fibroblasts // Chin. Med. J. (Engl). 2006. V. 119. № 10. P. 827–831.
 33. Земченкова О.В., Артюхов В.Г., Башарина О.В. и др. Активность Ca²⁺-АТФазы плазматических мембран фотомодифицированных лимфоцитов в присутствии ферментов антиоксидантной защиты // Вестн. ВГУ Серия: Химия. Биология. Фармация. 2011. № 2. С. 92–96. [Zemchenkova O.V., Artyukhov V.G., Basharina O.V. et al. Aktivnost' Ca²⁺-ATFazy plazmaticheskikh _erona_e fotomodificirovannykh limfocitov v prisutstvii fermentov antioksidantnoj zashchity // Vestnik VGU. Seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya. 2011. № 2. P. 92–96. (In Russian)]
 34. Земченкова О.В., Артюхов В.Г., Башарина О.В. и др. О регуляции уровня АТФ в УФ-облученных лимфоцитах // Вестн. ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2011. № 1. С. 80–84. [Zemchenkova O.V., Artyukhov V.G., Basharina O.V., et al. O regulyacii urovnya ATF v UF-obluchennykh limfocitah // Vestnik VGU. Seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya. 2011. № 1. P. 80–84. (In Russian)]
 35. Hajnoczky G., Davies E., Madesh M. Calcium signaling and apoptosis // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2003. V. 304. № 3. P. 445–454.
 36. Orrenius S., Zhivotovsky B., Nicotera P. Regulation of cell death: the calcium-apoptosis link // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2003. V. 4. № 7. P. 552–565. <https://doi.org/10.1038/nrm1150>
 37. Наквасина М.А., Гюнненен М.А., Колтаков И.А. и др. Исследование влияния экзогенного кальция на структурно-функциональное состояние лимфоцитов человека // Вестн. ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2016. № 4. С. 67–72. [Nakvasina M.A., Gyunnenen M.A., Koltakov I.A., et al. Issledovanie vliyaniya ekzogennoho kal'ciya na strukturno-funkcional'noe sostoyanie limfocitov cheloveka // Vestnik VGU. Seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya. 2016. № 4. P. 67–72. (In Russian)]
 38. Наквасина М.А., Трубицына М.С., Соловьева Е.В. и др. Пути реализации апоптоза лимфоцитов человека, индуцированного УФ-излучением // Биофизика. 2012. Т. 57. № 4. С. 631–640. [Nakvasina M.A., Trubitsina M.S., Solovieva E.V. et al. Ways of apoptosis development in human lymphocytes, induced by UV-irradiation // Biophysics. 2012. V. 57. № 4. P. 477–484. (In Russian)]
 39. Артюхов В.Г., Земченкова О.В., Башарина О.В. и др. Апоптоз и некроз лимфоцитов, индуцированные ультрафиолетовым облучением в присутствии аутологичной плазмы // Цитология. 2014. Т. 56. № 1. С. 77–83. [Artyukhov V.G., Basharina O.V., Zemchenkova O.V. et al. Apoptosis and necrosis induced by ultraviolet radiation in the presence of autologous plasma // Cell and Tissue Biology. 2014. V. 8. № 3. P. 213–219. (In Russian)]
 40. Наквасина М.А., Токмакова Е.В., Ефремова Д.С. и др. Иницирующие каспазы-8 и -12 в процессах реализации отдельных стадий УФ-индуцированного апоптоза лимфоцитов человека // Радиационная биология. Радиоэкология. 2018. Т. 58. № 5. С. 511–516. [Nakvasina M.A., Tokmakova E.V., Efremova D.S. et al. Iniciruyushchie kaspazy-8 i -12 v processah realizacii otdel'nykh stadij UF-inducirovannogo apoptoza limfocitov cheloveka // Radiacionnaya biologiya. Radioekologiya. 2018. V. 58. № 5. P. 511–516. (In Russian)]
 41. Appelqvist H., Wäster P., Eriksson I. et al. Lysosomal exocytosis and caspase-8-mediated apoptosis in UVA-irradiated keratinocytes // J. Cell. Sci. 2013. V. 126. P. 5578–5584. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(03\)00238-2](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(03)00238-2)
 42. Scoltock A.B., Cidlowski J.A. Activation of intrinsic and extrinsic pathways in apoptotic signaling during UV-C-induced death of Jurkat cells: the role of caspase inhibition // Exp. Cell. Res. 2004. V. 297. № 1. P. 212–223. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2004.03.025>
 43. Chun Y., Kim J. Autophagy: An Essential Degradation Program for Cellular Homeostasis and Life // Cells. 2018. V. 7. № 12. pii: E278. <https://doi.org/10.3390/cells7120278>
 44. Chen X., Li L., Xu S., et al. Ultraviolet B radiation down-regulates ULK1 and ATG7 expression and impairs the autophagy response in human keratinocytes // J. Photochem. Photobiol. B: Biology. 2018. V. 178. P. 152–164.
 45. Xu S., Li L., Li M. et al. Impact on Autophagy and Ultraviolet B Induced Responses of Treatment with the mTOR Inhibitors Rapamycin, Everolimus, Torin 1, and pp242 in Human Keratinocytes // Oxid. Med. Cell Longev. 2017. Epub. 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/5930639>
 46. Cavinato M., Koziet R., Romani N. et al. UVB-Induced senescence of human dermal fibroblasts involves impairment of proteasome and enhanced autophagic activity // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. 2017. V. 72. № 5. P. 632–639. https://doi.org/10.1093/_erona/glw150
 47. Caricchio R., Reap E.A., Cohen P.L. Fas/Fas ligand interactions are involved in ultraviolet-B-induced human

- lymphocyte apoptosis // *J. Immunol.* 1998. V. 161. № 1. P. 241–251.
48. *Aragane Y., Kulms D., Metzger D. et al.* Ultraviolet light induces apoptosis via direct activation of CD95 (Fas/APO-1) independently of its ligand CD95L // *J. Cell. Biol.* 1998. V. 140. № 1. P. 171–182. <https://doi.org/10.1083/jcb.140.1.171>
49. *Артюхов В.Г., Путинцева О.В., Тюнина О.И. и др.* Исследование структурно-функциональных признаков (индикаторов) апоптоза лимфоцитов крови человека в условиях воздействия монооксида углерода и ультрафиолетового (УФ)-света // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2014. Т. 54. № 3. С. 297–304. [*Artyukhov V.G., Putintseva O.V., Tyunina O.I. et al.* Issledovanie strukturno-funkcional'nykh priznakov (indikatorov) apoptoza limfocitov krovi cheloveka v usloviyakh vozdejstviya monooksida ugleroda i ul'trafiioletovogo (UF)-sveta // *Radiacionnaya biologiya. Radioekologiya.* 2014. V. 54. № 3. P. 297–304. (In Russian)]
50. *Артюхов В.Г., Башарина О.В., Земченкова О.В. и др.* Влияние УФ-света на субпопуляционный состав и экспрессию мембранных маркеров лимфоцитов крови человека // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2016. Т. 56. № 1. С. 73–80. [*Artyukhov V.G., Basharina O.V., Zemchenkova O.V. et al.* Vliyaniye UF-sveta na subpopulyatsionnyj sostav i ekspressiyu membrannykh markerov limfocitov krovi cheloveka // *Radiacionnaya biologiya. Radioekologiya.* 2016. V. 56. № 1. P. 73–80. (In Russian)]
51. *Артюхов В.Г., Путинцева О.В., Дубова С.М. и др.* Изменения уровня экспрессии ряда поверхностных молекул лимфоцитов крови человека в условиях УФ-облучения их суспензий // *Мед. иммунология.* 2013. Т. 15. № 4. С. 361–368. [*Artyukhov V.G., Putintseva O.V., Dubova S.M. et al.* Izmeneniya urovnya ekspressii ryada poveryhnostnykh molekul limfocitov krovi cheloveka v usloviyakh UF-oblucheniya ih suspenzij // *Medicinskaya immunologiya.* 2013. V. 15. № 4. P. 361–368. (In Russian)]
52. *Артюхов В.Г., Путинцева О.В., Дубова С.М.* Уровень экспрессии некоторых адгезивных молекул интактными и УФ-облученными Т-лимфоцитами крови человека // *Мед. иммунология.* 2009. Т. 11. № 1. С. 79–84. [*Artyukhov V.G., Putintseva O.V., Dubova S.M.* Uroven' ekspressii nekotorykh adgezivnykh molekul intaktnymi i UF-obluchennymi T-limfocitami krovi cheloveka // *Medicinskaya Immunologiya.* 2009. V. 11. № 1. P. 79–84. (In Russian)]
53. *Артюхов В.Г., Путинцева О.В., Брагина В.А. и др.* Флуоресцентные методы в исследовании УФ-индуцированных изменений структурно-функционального состояния лимфоцитов крови человека // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2012. Т. 153. № 6. С. 891–895. [*Artyukhov V.G., Putintseva O.V., Bragina V.A. et al.* Fluorescent methods in the study of UV-induced changes in structural and functional state of human blood lymphocytes // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2012. V. 153. № 6. P. 908–912. (In Russian)]
54. *Артюхов В.Г., Путинцева О.В., Дубова С.М. и др.* Изменение уровня экспрессии CD2-рецепторов т-лимфоцитами крови человека под действием УФ-света // *Иммунология.* 2012. Т. 33. № 1. С. 6–10. [*Artyukhov V.G., Putintseva O.V., Dubova S.M. et al.* Izmeneniye urovnya ekspressii CD2-receptorov t-limfocitami krovi cheloveka pod dejstviem UF-sveta // *Immunologiya.* 2012. V. 33. № 1. P. 6–10. (In Russian)]
55. *Peus D., Meves A., Vasa R.A. et al.* H₂O₂ is required for UVB-induced EGF receptor and downstream signaling pathway activation // *Free Radic. Biol. Med.* 1999. V. 27. № 11–12. P. 1197–202. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(99\)00198-7](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(99)00198-7)
56. *Huang R., Wu J., Fan Y. et al.* UV activates growth factor receptors via reactive oxygen intermediates // *J. Cell. Biol.* 1996. V. 133. № 1. P. 211–220. <https://doi.org/10.1083/jcb.133.1.211>
57. *Mahns A., Wolber R., Stab F. et al.* Contribution of UVB and UVA to UV-dependent stimulation of cyclooxygenase-2 expression in artificial epidermis // *Photochem. Photobiol. Sci.* 2004. V. 3. P. 257–262. <https://doi.org/10.1039/b309067a>
58. *He Y.Y., Council S.E., Feng L. et al.* UVA-induced cell cycle progression is mediated by a disintegrin and metalloprotease/epidermal growth factor receptor/AKT/Cyclin D1 pathways in keratinocytes // *Cancer Res.* 2008. V. 68. P. 3752–3758. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6138>
59. *Blattner C., Bender K., Herrlich P. et al.* Photoproducts in transcriptionally active DNA induce signal transduction to the delayed U.V.-responsive genes for collagenase and metallothionein // *Oncogene.* 1998. V. 16. № 22. P. 2827–2834. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1201827>
60. *Devary Y., Rosette C., DiDonato J.A. et al.* NF-kappa B activation by ultraviolet light not dependent on a nuclear signal // *Science.* 1993. V. 261. № 5127. P. 1442–1445. <https://doi.org/10.1126/science.8367725>
61. *El-Abaseri T.B., Fuhrman J., Trempus C. et al.* Chemoprevention of UV light-induced skin tumorigenesis by inhibition of the epidermal growth factor receptor // *Cancer Res.* 2005. V. 65. № 9. P. 3958–3965. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-2204>
62. *Bourcier C., Jacquelin A., Hess J. et al.* p44 mitogen-activated protein kinase (extracellular signal-regulated kinase 1)-dependent signaling contributes to epithelial skin carcinogenesis // *Cancer Res.* 2006. V. 66. № 5. P. 2700–2707. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-3129>
63. *Katsanakis K.D., Owen C., Zoumpourlis V.* JNK and ERK signaling pathways in multistage mouse carcinogenesis: studies in the inhibition of signaling cascades as a means to understand their in vivo biological role // *Anticancer Res.* 2002. V. 22. № 2A. P. 755–759.
64. *Bode A.M., Dong Z.* Mitogen-activated protein kinase activation in UV-induced signal transduction // *Science's STKE.* 2003. V. 167. RE2. <https://doi.org/10.1126/stke.2003.167.re2>

65. *Fritsche E., Schaefer C., Calles Ch. Et al.* Lightening up the UV response by identification of the arylhydrocarbon receptor as a cytoplasmatic target for ultraviolet B radiation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. V. 104. № 21. P. 8851–8856.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0701764104>
66. *Greussing R., Hackl M., Charoentong P. et al.* Identification of microRNA-mRNA functional interactions in UVB-induced senescence of human diploid fibroblasts // *BMC Genomics.* 2013. V. 14. № 224.
<https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-224>
67. *Романов В.С., Поспелов В.А., Поспелова Т.В.* Ингибитор циклин-зависимых киназ p21Waf1: современный взгляд на роль в клеточном старении и онкогенезе // *Биохимия.* 2012. Т. 77. № 6. С. 701–712. [*Romanov V.S., Pospelov V.A., Pospelova T.V.* Cyclin-dependent kinase inhibitor p21Waf1: Contemporary view on its role in senescence and oncogenesis // *Biochemistry (Moscow).* 2012. V. 77. № 6. P. 575–584. (In Russian)]
68. *Wolfel T., Hauer M.* A p16INK4a-insensitive CDK4 mutant targeted by cytolytic T lymphocytes in a human melanoma // *Science.* 1995. V. 269. № 5228. P. 1281–1284.
69. *Rijken F., Bruijnzeel P.L.* The pathogenesis of photoaging: the role of neutrophils and neutrophil-derived enzymes // *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2009. V. 14. № 1. P. 67–72.
<https://doi.org/10.1038/jidsymp.2009.15>
70. *Zawrotniak M., Bartnicka D., Rapala-Kozik M.* UVA and UVB radiation induce the formation of neutrophil extracellular traps by human polymorphonuclear cells // *J. Photochem. Photobiol. B: Biology.* 2019. V. 196. P. 111511.
<https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019>
71. *Pothof J., Verkaik N.S., van Icken W. et al.* MicroRNA-mediated gene silencing modulates the UV-induced DNA-damage response // *EMBO J.* 2009. V. 28. P. 2090–2099.
<https://doi.org/10.1038/emboj.2009.156>
72. *Galaktionov K., Beach D.* Specific activation of cdc25 tyrosine phosphatases by B-type cyclins: evidence for multiple roles of mitotic cyclins // *Cell.* 1991. V. 67. № 6. P. 1181–1194.
73. *Meisgen F., Xu N., Wei T. et al.* miR-21 is up-regulated in psoriasis and suppresses T cell apoptosis // *Exp. Dermatol.* 2012. V. 21. № 4. P. 312–314.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2012.01462.x>
74. *Allgayer H.* Pcd4, a colon cancer prognostic that is regulated by a microRNA // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2010. V. 73. № 3. P. 185–191.
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2009.09.001>
75. *Talotta F., Cimmino A., Matarazzo M.R. et al.* An auto-regulatory loop mediated by miR-21 and PDCD4 controls the AP-1 activity in RAS transformation // *Oncogene.* 2009. V. 28. № 1. P. 73–84.
<https://doi.org/10.1038/onc.2008.370>
76. *Melnik B.C.* miR-21 : an environmental driver of malignant melanoma // *J. Transl. Med.* 2015. V. 13. P. 202.
<https://doi.org/10.1186/s12967-015-0570-5>
77. *Emri G., Tosaki A., Janka E. et al.* Ultraviolet radiation-mediated development of cutaneous melanoma: an update // *J. Photochem. Photobiol. B: Biology.* 2018. V. 185. P. 169–175.
<https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.06.005>
78. *Рукша Т.Г., Сергеева Е.Ю., Палкина Н.В. и др.* МикроРНК как регуляторы эффектов ультрафиолетового излучения в клетках кожи // *Цитология.* 2016. Т. 58. № 10. С. 733–743. [*Ruksha T.G., Sergeeva E.Yu., Palkina N.V. et al.* MikroRNK kak regulatory effektorov ul'trafiolietovogo izlucheniya v kletkah kozhi // *Citologiya.* 2016. V. 58. № 10. P. 733–743. (In Russian)]
79. *Kraemer A., Chen I.P., Henning S. et al.* UVA and UVB irradiation differentially regulate microRNA expression in human primary keratinocytes // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 12. e 83392.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083392>
80. *Syed D.N., Afaq F., Mukhtar H.* Differential activation of signaling pathways by UVA and UVB radiation in normal human epidermal keratinocytes (dagger) // *Photochem. Photobiol.* 2012. V. 88. № 5. P. 1184–1190.
<https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2012.01115.x>
81. *Khoe C.V., Chung L.H., Murray V.* The sequence specificity of UV-induced DNA damage in a systematically altered DNA sequence // *J. Photochem. Photobiol. B: Biology.* 2018. V. 183. P. 88–100.
<https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.04.023>
82. *Chung L.H., Murray V.* An extended sequence specificity for UV-induced DNA damage // *J. Photochem. Photobiol. B: Biology.* 2018. V. 178. P. 133–142.
<https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.10.034>
83. *D'Errico M., Lemma T., Calcagnile A. et al.* Cell type and DNA damage specific response of human skin cells to environmental agents // *Mutat. Res.* 2007. V. 614. № 1–2. P. 37–47.
<https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2006.06.009>
84. *Arlett C.F., Lowe J.E., Harcourt S.A. et al.* Hypersensitivity of human lymphocytes to UV-B and solar irradiation // *Cancer Res.* 1993. V. 53. № 3. P. 609–614.
85. *Артюхов В.Г., Трубицына М.С., Наквасина М.А. и др.* Фрагментация ДНК лимфоцитов человека в динамике развития апоптоза, индуцированного воздействием УФ-излучения и активных форм кислорода // *Цитология.* 2011. Т. 53. № 1. С. 61–67. [*Artyukhov V.G., Trubitsyna M.S., Nakvasina M.A. et al.* DNA fragmentation of human lymphocytes in dynamics of development of apoptosis induced by action of UV radiation and reactive oxygen species // *Cell and Tissue Biology.* 2011. V. 5. № 2. P. 127–135. (In Russian)]
86. *Lisby S., Gniadecki R., Wulf H.C.* UV-induced DNA damage in human keratinocytes: quantitation and correlation with long-term survival // *Exp. Dermatol.* 2005. V. 14. № 5. P. 349–355.
<https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2005.00282.x>

Modern Ideas about the Mechanisms of Action of Ultraviolet Radiation on Cells and Subcellular Systems

V. G. Artyukhov^a and O. V. Basharina^{a,#}

^a *Voronezh State University, Voronezh, Russia*

[#] *E-mail: bov-bio@yandex.ru*

The analysis of the effect of UV radiation on human lymphocytes and keratinocytes is presented. The main effects of UV irradiation are related to changes in signal transmission or the functioning of signaling pathways in cells. As a result, a number of intracellular processes change (protein synthesis, cell metabolism, triggering programmed or non-programmed cell death, etc.). The article discusses the influence of UV irradiation on cell metabolism, on the synthesis of several proteins (including transcription regulation by active forms of oxygen), the concentration of calcium in the cell and the calcium-dependent regulatory way, on receptor profile and to run different ways of cell death. Currently, there is no unified scheme describing possible ways to realize the energy of UV radiation in different types of cells. Based on our own experimental data and literature analysis, we have proposed a scheme that includes the most likely events in UV modified lymphocytes during their incubation. When using the same radiation dose, depending on the state of cells and incubation conditions, different scenarios are possible: death by apoptosis or necrosis, or an increase in the functional activity of cells. The need to study the mechanisms of implementation of UV-induced cellular response is due to both an increase in the intensity of UV radiation in the atmosphere and the prospects for the use of phototherapy.

Keywords: UV radiation, white blood cells, keratinocytes, photoinduced intracellular processes, cell signaling pathways, mechanisms of cell death