DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-2-76-85

УДК 616-001.28-036.12:612.017.1

Особенности иммунного статуса у людей, перенесших хронический лучевой синдром, в отдалённые сроки

Аклев А.А.^{1,2}, Долгушин И.И.¹

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Челябинск;

² ФГБУН «Уральский научно-практический центр радиационной медицины»
ФМБА России, Челябинск

Проведён сравнительный анализ показателей системного иммунитета в отдалённом периоде (спустя 65 лет после начала хронического радиационного воздействия) у людей с хроническим лучевым синдромом (ХЛС) и у лиц, облучённых в сопоставимых дозах, того же возраста и пола, но не имевших симптомов ХЛС. Базовые показатели врождённого и адаптивного звеньев иммунной системы исследованы у 61 жителя прибрежных сёл реки Течи, которые перенесли ХЛС в 1950-1960-х годах. Средняя величина дозы на красный костный мозг (ККМ), который являлся критическим органом в отношении развития ХЛС и определял клиническое течение синдрома, у них составила $0,91 \pm 0,08$ Гр, а максимальные значения достигали 2,71 Гр. Группа сравнения подбиралась методом «копия-пара» по полу, возрасту и дозе облучения ККМ. В отдалённые сроки у жителей прибрежных сёл реки Течи, перенесших ХЛС, отмечено снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов ($CD3^+$ -лимфоциты), Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$ -лимфоциты) и Т-киллеров ($CD3^+CD8^+$ -лимфоциты) в периферической крови, а также повышение уровней ИЛ-4 и ФНО α в сыворотке крови. Вышеуказанные изменения свидетельствовали о некотором угнетении клеточного звена адаптивного иммунитета и наличии дисбаланса цитокинов. У людей, ранее перенесших ХЛС, не было диагностировано случаев вторичного иммунодефицита. Можно предположить, что выявленные у них особенности иммунитета могут играть определённую роль в развитии отдалённых радиационных эффектов хронического облучения.

Ключевые слова: хроническое радиационное воздействие, хронический лучевой синдром, река Теча, отдалённые сроки, отдалённые эффекты облучения, радиобиологические эффекты, красный костный мозг, периферическая кровь, врождённый иммунитет, адаптивный иммунитет, цитокины.

Введение

Хронический лучевой синдром (ХЛС) относится к группе редких патологических состояний, обусловленных длительным воздействием ионизирующей радиации на организм в дозах, превышающих пороговые значения для развития тканевых эффектов в критических по радиочувствительности системах (иммунная, кроветворная и нервная) [1]. Случаи ХЛС в нашей стране, в основном, регистрировали в период создания атомной промышленности не только у персонала, но и жителей территорий, подвергшихся аварийному радиоактивному загрязнению [2]. Так, случаи ХЛС были зарегистрированы у жителей прибрежных сёл реки Течи, которые вследствие сбросов в неё радиоактивных отходов ПО «Маяк» подверглись многолетнему комбинированному внешнему и внутреннему γ -облучению. Клинические проявления ХЛС у населения бассейна реки Течи, включая особенности, обусловленные преимущественным облучением кроветворной и иммунной систем за счёт ^{90}Sr , описаны в ряде публикаций [1, 3, 4].

Одним из ранних клинических проявлений синдрома являются нарушения иммунитета, которые регистрировали на фоне угнетения костномозгового кроветворения, нейтропении и

Аклев А.А.* – доц. кафедры, к.м.н. ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России; Долгушин И.И. – зав. кафедрой, академик РАН, профессор. ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

*Контакты: 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64. Тел.: 8-904-301-16-82; e-mail: andrey.akleev@yandex.ru.

лимфоцитопении. Результаты первых исследований позволили отметить снижение показателей противомикробной резистентности у облучённых людей (повышение доли патогенной микрофлоры кожи и слизистых оболочек, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов крови, лизоцима в слюне и др.). Нарушения со стороны иммунной системы сохранялись многие годы, что определялось длительным облучением красного костного мозга (ККМ) инкорпорированным в костную ткань ^{90}Sr . Так, даже через 10-15 лет после начала облучения в условиях снижения мощности дозы облучения ККМ до 0,02-0,15 Гр/год и ниже сохранялись признаки угнетения иммунитета по тесту аутомикрофлоры кожи, хотя выраженность иммунодепрессии значительно уменьшилась. У большинства пациентов с ХЛС в это время отмечалась нормализация фагоцитарной функции нейтрофилов крови, а у 30% пациентов – её повышение, которое рассматривалось как результат восстановительных процессов. Через 20 лет после начала облучения показатели, характеризующие факторы иммунной системы, в основном, восстановились, но применение нагрузочных тестов с пирогеналом свидетельствовало о снижении их резервных возможностей [1, 5]. Функциональное состояние иммунной системы в отдалённые сроки у лиц, перенесших ХЛС, до настоящего времени остаётся мало исследованным.

Важно отметить, что при дозах, превышающих пороговые значения, причинно-следственная связь между дозой облучения ККМ и развитием ХЛС прослеживалась не всегда. Степень радиационного угнетения иммуно-гемопоеза в условиях хронического облучения определялась не только дозой и мощностью дозы облучения ККМ, но и индивидуальными особенностями организма, направленными на пострadiационное восстановление кроветворения и иммунитета [1-4]. Можно полагать, что жители прибрежных сёл реки Течи, у которых развился ХЛС, обладали более высокой радиочувствительностью по сравнению с людьми аналогичного возраста и пола, облучёнными в сопоставимых дозах, но не имевшими ХЛС в период максимального радиационного воздействия. Данное предположение соответствует современным представлениям о том, что радиочувствительность при хроническом облучении определяется не столько радиационным повреждением клеток критических систем (кроветворная, иммунная и др.), сколько способностью радиочувствительных тканей к восстановлению (включая репарацию сублетальных повреждений). С учётом этого, представляет интерес сравнительный анализ системного иммунитета у людей вышеуказанных групп в период отдалённых последствий хронического облучения человека. Ранее в ряде исследований было показано, что у населения бассейна реки Течи регистрируются повышенные радиационные риски развития злокачественных новообразований, лейкозов и сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Материалы и методы

Известно, что облучение населения прибрежных сёл реки Течи имело хронический характер и определялось как внешним γ -излучением, так и внутренним облучением за счёт радионуклидов, поступивших в организм людей с речной водой и продуктами питания местного производства (молоко, овощи, картофель и др.) [1, 6]. В настоящее исследование включён 61 житель бассейна реки Течи, у которых ранее был диагностирован ХЛС. Группа сравнения формировалась методом «копия-пара» по полу, возрасту (± 3 года), дозе облучения ККМ ($\pm 0,05$ Гр) и включала 61-го облучённого человека, у которых в период максимального радиационного воздействия не был диагностирован ХЛС. Группа сравнения включала жителей прибрежных сёл реки Течи, которые проживали в сходных социально-экономических условиях и имели анало-

гичный характер медицинского обслуживания. В исследуемых группах преобладали женщины (44 человека – 72,1%). Средний возраст на время исследования у лиц, перенесших ХЛС, составил $71,4 \pm 0,9$ лет (возрастной диапазон: 59-90 лет), а в группе сравнения – $72,4 \pm 0,8$ лет (возрастной диапазон: 59-86 лет). Из исследования исключались облучённые люди, имеющие злокачественные новообразования, лейкозы, аутоиммунные и другие заболевания, которые оказывают влияние на иммунитет.

Индивидуальные дозы облучения мягких тканей (МТ), которые аналогичны дозам на тимус, периферические органы иммунной системы, и дозы на ККМ оценивались с использованием дозиметрической системы реки Течи TRDS-2009 [6].

Исследование системного иммунитета проводилось в 2014-2017 гг. и включало анализ показателей, характеризующих функциональное состояние адаптивного иммунитета (Т- и В-звеньев иммунной системы), врождённого иммунитета (нейтрофилов, моноцитов, их фагоцитарной, лизосомальной активности, интенсивности внутриклеточного кислородзависимого метаболизма, численности популяций НК- и НКТ-клеток), а также системы сывороточных цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-1RA, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, КСФ-ГМ, КСФ-Г, ФНО α , ИФН α , ИФН γ). Метод CD-типирования также позволил оценить количество клеток, экспрессирующих маркер CD95, который опосредует рецептор-зависимый апоптоз. Численность субпопуляций лимфоцитов оценивали методом проточной цитофлуорометрии на проточном цитометре Navios (Beckman Coulter, США). Определение фагоцитарной и лизосомальной активности нейтрофилов и моноцитов крови проводили по методу И.С. Фрейдлин [7]. Интенсивность внутриклеточного кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и моноцитов оценивали путём постановки НСТ-теста в модификации А.Н. Маянского и М.К. Виксмана [8]. Количественное определение цитокинов в сыворотке крови пациентов проводили методом твёрдофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом микропланшетном анализаторе «Lazurite» (DYNEX Technologies, США).

Первичные данные подвергали статистической обработке с использованием базовых методов описательной статистики: расчёт средних значений показателей, ошибок средних и диапазонов вариабельности индивидуальных значений показателей. Сравнение исследуемых групп проводили путём вычисления U-критерия Манна-Уитни. Нулевая гипотеза об отсутствии различий между сравниваемыми группами отклонялась при $p < 0,05$ и принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий. Статистический анализ результатов проводили с использованием табличного редактора «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «Statistica 10.0».

Результаты и обсуждение

Ранее было показано, что формирование клинических проявлений ХЛС, а также характер его течения и исходы во многом определяются дозами облучения ККМ [1, 2, 9]. Красный костный мозг у жителей прибрежных сёл реки Течи был критическим органом по дозе облучения, которая в значительной мере определялась поступлением в их организм остеотропного ^{90}Sr . Критическими по радиочувствительности костномозговыми клетками являются стволовые кроветворные клетки и клетки-предшественники иммуноцитов. Доза облучения МТ, являющаяся эквивалентом доз облучения тимуса и периферических органов иммунной системы, формиро-

валась преимущественно за счёт внешнего γ -излучения и равномерно распределяющегося в тканях организма ^{137}Cs . Данные, представленные в табл. 1, свидетельствуют, что средние значения максимальной мощности дозы и поглощённой дозы облучения ККМ и МТ у облучённых лиц, имевших в анамнезе ХЛС, и в группе сравнения были одинаковыми. Индивидуальные значения кумулятивной дозы облучения ККМ в сравниваемых группах были существенно выше, чем дозы облучения МТ, и достигали 2,7 Гр. Мощность дозы облучения ККМ в период максимального радиационного воздействия (1951 г.) в обеих группах была также существенно выше годовой дозы на МТ и достигала 0,8 Гр.

Таблица 1

Мощность дозы и поглощённая доза облучения в ККМ и МТ у лиц, перенесших ХЛС, и в группе сравнения

Группа	Мощность дозы облучения ККМ (1951 г.), Гр/год	Мощность дозы облучения МТ (1951 г.), Гр/год	Поглощённая доза облучения в ККМ, Гр	Поглощённая доза облучения в МТ, Гр
ХЛС	0,22±0,02 (0,88)*	0,02±0,01 (0,30)	0,91±0,08 (2,71)	0,05±0,01 (0,41)
Группа сравнения	0,22±0,02 (0,81)	0,02±0,01 (0,25)	0,91±0,08 (2,66)	0,07±0,01 (0,48)

Примечание: в скобках указаны максимальные значения доз.

Средние значения и диапазоны вариабельности индивидуальных значений показателей адаптивного иммунитета у людей, перенесших ХЛС, и в группе сравнения представлены в табл. 2. Статистически значимые отличия у лиц, перенесших ХЛС, относительно группы сравнения, регистрировались только со стороны клеточного звена адаптивного иммунитета. В отдалённые сроки после начала хронического радиационного воздействия у них отмечено снижение средних значений абсолютного количества $\text{CD}3^+$ -лимфоцитов, $\text{CD}4^+$ -лимфоцитов и $\text{CD}8^+$ -лимфоцитов в периферической крови. Степень выраженности снижения числа $\text{CD}4^+$ - и $\text{CD}8^+$ -лимфоцитов была примерно одинаковой и, как результат, их соотношение существенно не отличалось от такового в группе сравнения. Обращал на себя внимание более узкий диапазон вариабельности индивидуальных значений вышеуказанных показателей у лиц, перенесших ХЛС. Функциональное состояние гуморального звена адаптивного иммунитета по основным показателям (количество $\text{CD}19^+$ -лимфоцитов в периферической крови, а также уровни сывороточных иммуноглобулинов классов А, М и G) у облучённых лиц сравниваемых групп статистически значимо не различалось.

Из табл. 3 и 4 видно, что существенных изменений со стороны большинства показателей врождённого иммунитета у облучённых лиц, имевших в анамнезе ХЛС, не отмечалось. В отдалённые сроки у них зарегистрировано лишь повышение показателей лизосомальной активности нейтрофильных гранулоцитов (ЛАН), тогда как суммарная лизосомальная активность нейтрофилов не отличалась от таковой в группе сравнения. У лиц, перенесших ХЛС, в отдалённые сроки также не было выявлено каких-либо особенностей со стороны системы мононуклеарных фагоцитов относительно группы сравнения.

Таблица 2

Средние ($M \pm m$) значения показателей адаптивного иммунитета у лиц, перенесших ХЛС, и в группе сравнения

Показатели	Люди, перенесшие ХЛС n=61	Группа сравнения n=61	p
Лимфоциты, %	34,31 $\pm$ 1,20 (11-54)*	35,95 $\pm$ 1,29 (16-60)	
Лимфоциты, 10^9 /л	2,00 $\pm$ 0,09 (0,82-3,58)	2,27 $\pm$ 0,09 (0,86-4,47)	
CD3 ⁺ -лимфоциты, %	66,91 $\pm$ 1,06 (54,2-86,3)	67,97 $\pm$ 1,51 (36,8-85,3)	
CD3 ⁺ -лимфоциты, $\cdot 10^9$ /л	1,21 $\pm$ 0,07 (0,54-2,13)	1,56 $\pm$ 0,09 (0,39-3,30)	0,005
CD4 ⁺ -лимфоциты, %	42,32 $\pm$ 1,08 (20,3-57,6)	41,84 $\pm$ 1,25 (19,4-57,9)	
CD4 ⁺ -лимфоциты, $\cdot 10^9$ /л	0,76 $\pm$ 0,04 (0,33-1,37)	0,96 $\pm$ 0,06 (0,17-1,88)	0,009
CD8 ⁺ -лимфоциты, %	20,88 $\pm$ 1,20 (8,4-42,5)	23,27 $\pm$ 1,19 (8,9-43,6)	
CD8 ⁺ -лимфоциты, $\cdot 10^9$ /л	0,38 $\pm$ 0,03 (0,10-0,99)	0,54 $\pm$ 0,04 (0,16-1,34)	0,003
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,36 $\pm$ 0,16 (0,8-5,38)	2,06 $\pm$ 0,13 (0,72-3,55)	
CD95 ⁺ -лимфоциты, %	4,25 $\pm$ 1,01 (0,03-24,2)	4,40 $\pm$ 0,93 (0,3-27,33)	
CD95 ⁺ -лимфоциты, $\cdot 10^9$ /л	0,076 $\pm$ 0,018 (0,001-0,398)	0,096 $\pm$ 0,020 (0,001-0,477)	
CD19 ⁺ -лимфоциты, %	10,67 $\pm$ 0,82 (2,7-28,4)	10,76 $\pm$ 0,77 (1,7-36,0)	
CD19 ⁺ -лимфоциты, $\cdot 10^9$ /л	0,19 $\pm$ 0,02 (0,04-0,42)	0,23 $\pm$ 0,02 (0,04-0,54)	
IgA, г/л	2,42 $\pm$ 0,21 (0,24-6,62)	2,85 $\pm$ 0,22 (0,50-9,00)	
IgG, г/л	12,92 $\pm$ 1,19 (2,18-40,86)	17,75 $\pm$ 1,23 (0,02-38,06)	
IgM, г/л	1,19 $\pm$ 0,12 (0,11-5,00)	1,45 $\pm$ 0,14 (0,07-5,29)	

Примечание: в скобках указан диапазон индивидуальных значений показателей.

Таблица 3

Средние значения ($M \pm m$) показателей, характеризующих систему нейтрофильных гранулоцитов, у лиц, перенесших ХЛС, и в группе сравнения

Показатели	Люди, перенесшие ХЛС n=61	Группа сравнения n=61	p
Лейкоциты, 10^9 /л	5,90 $\pm$ 0,20 (2,97-10,30)*	6,41 $\pm$ 0,21 (3,43-13,40)	
Нейтрофилы, %	54,70 $\pm$ 1,37 (24-79)	53,08 $\pm$ 1,39 (33-80)	
Нейтрофилы, 10^9 /л	3,25 $\pm$ 0,15 (1,26-6,49)	3,44 $\pm$ 0,17 (1,30-9,78)	
АФН, %	5,02 $\pm$ 0,46 (1,0-17,0)	4,39 $\pm$ 0,39 (1,0-13,0)	
ИФН, усл. ед.	11,47 $\pm$ 1,31 (1,0-42,0)	11,37 $\pm$ 1,98 (1-95)	
Фагоцитарное число, усл. ед.	2,23 $\pm$ 0,17 (1,0-8,25)	2,31 $\pm$ 0,22 (1,0-9,0)	

Показатели	Люди, перенесшие ХЛС n=61	Группа сравнения n=61	p
НСТ нейтрофилов спонтанный, %	49,11±2,14 (9,0-83,0)	50,48±1,87 (22,0-84,0)	
НСТ нейтрофилов индуцированный, %	46,86±1,73 (22,0-79,0)	46,79±1,87 (22,0-83,0)	
ЛАН, усл. ед.	493,04±24,27 (194-816)	420,45±14,77 (214-762)	0,018
СЛАН, 10 ⁹ /л	15,27±1,24 (2,82-45,17)	14,48±0,91 (4,71-46,76)	

Примечание: в скобках приведён диапазон индивидуальных значений показателей; АФН – активность фагоцитоза нейтрофилов; ИФН – интенсивность фагоцитоза нейтрофилов; НСТ-тест – тест с нитросиним тетразолием; ЛАН – лизосомальная активность нейтрофилов; СЛАН – суммарная лизосомальная активность нейтрофилов.

Таблица 4

Средние значения ($M \pm m$) показателей, характеризующих систему мононуклеарных фагоцитов и цитотоксические клетки, у лиц, перенесших ХЛС, и в группе сравнения

Показатели	Люди, перенесшие ХЛС n=61	Группа сравнения n=61
Моноциты, %	6,72±0,39 (1-15)*	6,67±0,43 (1-16)
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,39±0,03 (0,09-0,99)	0,42±0,03 (0,04-1,20)
АФМ, %	5,56±0,50 (1,0-16,0)	4,58±0,41 (1,0-14,0)
ИФМ, усл. ед.	12,17±1,41 (1-43)	9,77±1,24 (1-48)
Фагоцитарное число, усл. ед.	2,11±0,15 (1,0-6,83)	2,09±0,18 (1,0-10,25)
НСТ моноцитов спонтанный, %	51,51±1,91 (9-82)	52,07±1,74 (20-83)
НСТ моноцитов индуцированный, %	50,70±1,88 (7-79)	51,74±1,74 (26-87)
ЛАМ, усл. ед.	307,13±13,45 (71-520)	312,79±11,26 (77-455)
СЛАМ, 10 ⁹ /л	1,11±0,09 (0,21-2,87)	1,27±0,10 (0,07-3,82)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ -лимфоциты, %	17,59±1,11 (6,2-38,3)	17,99±1,21 (3,4-48,1)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ -лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,34±0,04 (0,08-0,92)	0,41±0,03 (0,05-1,07)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ -лимфоциты, %	6,73±0,80 (1,6-23,5)	5,72±0,57 (0,3-20,6)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ -лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,12±0,02 (0,03-0,47)	0,14±0,02 (0,01-0,61)

Примечание: в скобках приведён диапазон индивидуальных значений показателей; АФМ – активность фагоцитоза моноцитов; ИФМ – интенсивность фагоцитоза моноцитов; НСТ-тест – тест с нитросиним тетразолием; ЛАМ – лизосомальная активность моноцитов; СЛАМ – суммарная лизосомальная активность моноцитов.

Исследование цитокинового спектра позволило отметить в отдалённые сроки у облучённых людей, имевших ХЛС, повышение уровней ИЛ-4 и ФНО α в сыворотке крови (табл. 5). В то же время, содержание сывороточных факторов роста КСФ-ГМ и КСФ-Г, а также ИФН α и ИФН γ у них соответствовало таковому в группе облучённых в сопоставимых дозах людей, но не имев-

ших ХЛС. Полученные результаты позволили говорить о дисбалансе в системе цитокинов в отдалённые сроки у людей, которые проявляли повышенную радиочувствительность в период максимального радиационного воздействия (1950-1956 гг.). Известно, что ИЛ-4, который продуцируется, главным образом, активированными $CD4^+$ -лимфоцитами (Т-хелперы 2 типа), тучными клетками и эозинофилами, регулирует рост и дифференцировку В-лимфоцитов в В-клетки памяти и плазмocyты, процессы биосинтеза и секреции последними иммуноглобулинов, а также подавляет воспалительную реакцию [10]. Повышение уровней сывороточного ИЛ-4 у людей, перенесших ХЛС, было зарегистрировано на фоне снижения абсолютного количества в периферической крови $CD4^+$ -лимфоцитов. Хотя показано, что ИЛ-4 подавляет дифференцировку Т-хелперов 1 типа, провоспалительную активность макрофагов и секрецию ими цитокинов, у лиц с ХЛС не отмечалось снижения содержания ИФН γ , ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-6 в сыворотке крови, а уровень ФНО α был даже повышен. В отличие от ИЛ-4, ФНО α , который синтезируется моноцитами, макрофагами и $CD8^+$ -лимфоцитами, стимулирует продукцию ими ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН γ и обладает плеiotропным провоспалительным действием. Кроме того, ФНО α , связываясь с рецептором CD95, экспрессирующимся на мембранах старых, повреждённых и опухолевых клеток, обуславливает их рецептор-зависимый апоптоз. Важно отметить, что нарушения регуляции ФНО α у человека ассоциированы со злокачественными новообразованиями [11].

Таблица 5

Средние ($M \pm m$) значения содержания цитокинов в сыворотке крови у лиц, перенесших ХЛС, и в группе сравнения

Показатель	Люди, перенесшие ХЛС n=59	Группа сравнения n=59	p
ИЛ-1 α , пг/мл	0,68 $\pm$ 0,20 (0,07-1,90)	0,93 $\pm$ 0,13 (0,06-1,95)	
ИЛ-1 β , пг/мл	56,75 $\pm$ 21,09 (0,04-833,35)*	48,41 $\pm$ 13,05 (0,06-480,0)	
ИЛ-1RA, пг/мл	185,75 $\pm$ 55,95 (76,44-371,10)	359,94 $\pm$ 152,65 (43,75-1836,92)	
ИЛ-2, пг/мл	11,76 $\pm$ 1,40 (0,38-35,50)	11,88 $\pm$ 2,57 (0,01-112,55)	
ИЛ-4, пг/мл	6,71 $\pm$ 0,99 (0,28-35,99)	3,99 $\pm$ 0,70 (0,14-23,94)	0,002
ИЛ-6, пг/мл	15,00 $\pm$ 5,90 (0,10-340,30)	14,47 $\pm$ 5,98 (0,02-345,00)	
ИЛ-8, пг/мл	7,31 $\pm$ 1,66 (0,19-60,71)	10,61 $\pm$ 4,23 (0,14-195,90)	
ИЛ-10, пг/мл	9,96 $\pm$ 2,33 (0,24-122,03)	11,28 $\pm$ 1,62 (0,22-65,27)	
ИЛ-17, пг/мл	3,09 $\pm$ 0,83 (0,17-5,52)	2,63 $\pm$ 0,34 (0,85-5,21)	
КСФ-ГМ, пг/мл	2,65 $\pm$ 0,80 (0,25-8,03)	2,55 $\pm$ 0,50 (0,08-9,72)	
КСФ-Г, пг/мл	5,10 $\pm$ 1,10 (1,25-15,32)	5,25 $\pm$ 0,91 (0,02-20,60)	
ФНО α , пг/мл	6,18 $\pm$ 0,48 (0,71-21,92)	4,25 $\pm$ 0,42 (0,03-16,79)	0,001
ИФН α , пг/мл	4,70 $\pm$ 0,96 (0,58-15,35)	6,04 $\pm$ 0,81 (0,08-21,02)	
ИФН γ , пг/мл	19,58 $\pm$ 3,16 (0,16-128,00)	16,09 $\pm$ 3,10 (0,15-146,65)	

Примечание: в скобках приведён диапазон индивидуальных значений показателей.

Анализ вариабельности показателей системного иммунитета в сравниваемых группах показал близость диапазонов индивидуальных значений. Данный факт свидетельствовал об отсутствии выраженных изменений в системе иммунитета у облучённых лиц, что говорило об отсутствии у них признаков вторичного иммунодефицита.

Заключение

Результаты сравнительного анализа системного иммунитета у хронически облучённых лиц в сопоставимых дозах, перенесших ХЛС и не имевших симптомов ХЛС, демонстрируют, что индивидуальная радиочувствительность человека может иметь существенное значение не только для развития ХЛС, но и для формирования отдалённых эффектов облучения. Спустя 65 лет после начала хронического радиационного воздействия у лиц, проживающих в населённых пунктах береговой зоны реки Течи и перенесших ХЛС, в периферической крови отмечены более низкие значения абсолютного количества $CD3^+$ -лимфоцитов, $CD4^+$ -лимфоцитов и $CD8^+$ -лимфоцитов, а также повышение уровней ИЛ-4 и ФНО α в сыворотке крови по сравнению с людьми аналогичного возраста и пола, облучёнными в сопоставимых дозах. Вышеуказанные изменения свидетельствовали о некотором угнетении клеточного звена адаптивного иммунитета и наличии дисбаланса цитокинов. Однако, ни в одном случае не было диагностировано вторичного иммунодефицита у людей, ранее перенесших ХЛС. Можно предположить, что выявленные особенности иммунитета могут играть определённую роль в развитии отдалённых радиационных эффектов.

Авторы благодарят заведующего отделом Базы данных «Человек» ФГБУН УНПЦ РМ Н.В. Старцева за помощь в формировании исследуемых групп. Работа выполнена по контракту № 27.501.14.2 от 25.02.2014 г. в рамках ФЦП «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2008 год и на период до 2015 года».

Литература

1. **Akleyev A.V.** Chronic radiation syndrome. Berlin-Heidelberg: Springer, 2014. 410 p.
2. **Varabanova A., Baranov A., Bushmanov A., Guskova A.** Radiation effects in man. M: Медицина, 2008. 149 с.
3. **Алексеева О.Г., Вялова Н.А., Гребенева А.А., Иванов В.А., Киреев П.М., Шамордина А.Ф.** Клиника хронической лучевой болезни, вызванной продуктами деления урана //Бюллетень радиационной медицины. 1962. № 1а. С. 108-112.
4. **Алексеева О.Г., Вялова Н.А., Гребенева А.А., Иванов В.А., Киреев П.М., Северин С.Ф., Спрингиш В.Н., Шамордина А.Ф.** Динамическое наблюдение за состоянием здоровья людей, подвергшихся воздействию продуктов деления урана //Бюллетень радиационной медицины. 1963. № 1а. С. 47-52.
5. **Аклеев А.В., Косенко М.М.** Обобщение результатов многолетнего изучения иммунитета у населения, подвергшегося облучению //Иммунология. 1991. № 5. С. 163-175.
6. Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи /под ред. А.В. Аклеева. Челябинск: Книга, 2016. 390 с.
7. **Фрейдлин И.С.** Методы изучения фагоцитирующих клеток при оценке иммунного статуса человека: учебное пособие. Ленинград, 1986. 37 с.
8. **Маянский А.Н., Вискман М.К.** Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: методические рекомендации. Казань, 1979. 11 с.
9. **Байсоголов Г.Д.** Некоторые вопросы патогенеза изменений в системе крови в различные периоды хронической лучевой болезни //Бюллетень радиационной медицины. 1961. № 1а. С. 75-85.
10. **Хаитов Р.М.** Физиология иммунной системы. М: ВИНТИ, 2005. 375 с.
11. **Locksley R.M., Killeen N., Lenardo M.J.** The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology //Cell. 2001. V. 104, N 4. P. 487-501.

Immune status of persons with CRS at later time points

Akleyev A.A.^{1,2}, Dolgushin I.I.¹

¹ South Ural State Medical University Ministry of Health RF, Chelyabinsk;

² Urals Research Center for Radiation Medicine, FMBA of Ministry of Health RF, Chelyabinsk

The article presents analysis of the systemic immunity in people with chronic radiation syndrome (CRS) in 65 years after the onset of chronic radiation exposure. The main parameters of adaptive and innate immunity were studied in 61 Techa Riverside residents suffered from CRS in the 1950-1960s. Mean absorbed dose to red bone marrow (RBM), the critical organ for CRS development, which determined the syndrome clinical course, was 0.91 ± 0.08 Gy, and maximum values reached 2.71 Gy. The comparison group was formed using the «copy-pair» method according to sex, age and dose to RBM. At later points the Techa Riverside residents with CRS demonstrated a decrease of absolute number of CD3+, CD4+, and CD8+ T-cells in the peripheral blood as well as an increase of IL-4 and TNF- α levels in blood serum. The above mentioned changes testified about some suppression of a cellular component of immune system and cytokine imbalance. No cases of secondary immunodeficiency were diagnosed in people previously suffered from CRS. It can be assumed that the detected peculiarities of immunity can play a certain role in the development of late radiation effects.

Key words: *chronic radiation exposure, chronic radiation syndrome, Techa River, later time points, late radiation effects, radiobiological effects, red bone marrow, peripheral blood, innate immunity, adaptive immunity, cytokines.*

Akleyev A.A.* – Assoc. Prof., C. Sc., Med., SUSMU, URC RM; **Dolgushin I.I.** – Head of Dep., Member of RAS, Prof., SUSMU.

*Contacts: 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454092, Russia. Tel.: +7 904-301-16-82; e-mail: andrey.akleev@yandex.ru.

References

1. **Akleyev A.V.** Chronic radiation syndrome. Berlin-Heidelberg, Springer, 2014. 410 p.
2. **Barabanova A., Baranov A., Bushmanov A., Guskova A.** Radiation effects in man. Moscow, Medicine, 2008. 149 p.
3. **Alekseyeva O.G., Vyalova N.A., Grebenyova A.A., Ivanov V.A., Kireyev P.M., Shamordina A.F.** Clinical presentation of chronic radiation syndrome resulting from uranium fission products. *Byulleten' radiatsionnoj meditsiny – Bulletin of Radiation Medicine*, 1962, no. 1a, pp. 108-112. (In Russian).
4. **Alekseyeva O.G., Vyalova N.A., Grebenyova A.A., Ivanov V.A., Kireyev P.M., Severin S.F., Springish V.N., Shamordina A.F.** Dynamic follow-up of the exposed persons health affected by uranium fission products. *Byulleten' radiatsionnoj meditsiny – Bulletin of Radiation Medicine*, 1963, no. 1a, pp. 47-52. (In Russian).
5. **Akleyev A.V., Kosenko M.M.** Summary of long study of immunity of the exposed population. *Immunologiya – Immunology*, 1991, no. 5, pp. 163-175. (In Russian).
6. *Consequences of radioactive contamination of the Techa River.* Ed.: A.V. Akleyev. Chelyabinsk, Kniga, 2016. 400 p. (In Russian).
7. **Freydlin I.S.** Methods of phagocyte studies when assessing human immunity status: textbook. Leningrad, 1986. 37 p. (In Russian).
8. **Mayansky A.N., Viksman M.K.** Evaluation method of human neutrophil function activity by restoring reaction of nitro blue tetrazolium. Methodological guidelines. Kazan, 1979. 11 p. (In Russian).
9. **Baysogolov G.D.** Certain issues of pathogenesis of changes in blood at different stages of chronic radiation disease. *Byulleten' radiatsionnoj meditsiny – Bulletin of Radiation Medicine*, 1961, no. 1a, pp. 75-85. (In Russian).
10. **Khaitov R.M.** Physiology of immune system. Moscow, VINITI, 2005. 375 p. (In Russian).
11. **Locksley R.M., Killeen N., Lenardo M.J.** The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell*, 2001, vol. 104, no. 4, pp. 487-501.