

УДК 613.648.4:616-053.2:612.017

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНЫХ КОГОРТ НАБЛЮДЕНИЯ, ПОДВЕРГШИХСЯ ДЕЙСТВИЮ РАДИАЦИОННОГО ФАКТОРА НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА

© 2011 г. Л. С. Балева^{1*}, И. Н. Яковлева¹, А. Е. Сипягина¹, Н. М. Карахан¹,
Е. Е. Карпеева¹, В. М. Буянкин², В. С. Сускова³

¹Детский научно-практический центр противорадиационной защиты ФГУ “Московский НИИ педиатрии и детской хирургии” Минздравсоцразвития России, Москва

²ГОУВПО “Российский государственный медицинский университет имени Н.И.Пирогова”, Москва

³ФГУ “НИИ трансплантологии и искусственных органов”, Москва

Показаны нарушения и особенности иммунного статуса в зависимости от характера радиационного воздействия в различных когортах радиационного наблюдения в отдаленные сроки после аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), возможная роль этих нарушений в развитии хронической соматической патологии у детей. Лимфопения, нарушения Т-клеточного звена иммунитета в виде снижения числа клеток с маркерами CD3, CD4, CD8 и В-клеточного звена иммунитета в виде снижения числа клеток с маркерами CD10, CD23 зарегистрированы у детей, подвергшихся хроническому комбинированному облучению радиоизотопами ¹³¹I, ¹³⁷Cs, ⁹⁰Sr. У потомков облученных родителей (1-е поколение) (дети ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, дети родителей, проживающих на радиоактивно-загрязненных территориях с различным уровнем загрязнения ¹³⁷Cs) нарушения иммунитета носили иной характер. Изменение абсолютного количества НК-клеток (CD16⁺-лимфоцитов) является общим признаком для всех групп радиационного риска, однако у лиц, подвергшихся непосредственному облучению, зарегистрировано снижение, а у потомков облученных – активация факторов противоопухолевой защиты с характерным увеличением числа CD16⁺-лимфоцитов. Во всех группах радиационного риска зарегистрирована тенденция к снижению количества клеток, вовлеченных в лейкоцитарную активацию с маркером “полипотентной активации” (клеток с маркером CD38), пролиферирующих клеток с маркером CD71) и увеличение относительного количества клеток с маркером готовности к апоптозу (CD95⁺-лимфоцитов). Предложены маркеры иммунных нарушений при радиационном воздействии различных когорт детского наблюдения: молекулы CD4, CD8, CD10, CD23, CD16, CD38, CD71, CD95.

Дети, иммунитет, радиация.

Опыт наблюдений за иммунологическими показателями у пациентов, подвергшихся воздействию малых доз радиации в детском возрасте, до катастрофы на ЧАЭС практически отсутствовал [1]. Особенности формирования иммунного статуса у таких пациентов могут реализоваться не только в иммунодефицитные состояния с последующим развитием или активацией инфекционного процесса (в том числе оппортунистических инфекций) и хронических заболеваний, но и провоцировать канцерогенез. Так, у детей, подвергшихся воздействию радиации, отмечается высокий риск развития злокачественных заболеваний (лимфопролиферативных заболеваний, лейкозов, солидных опухолей), вторичных иммунодефицитных состояний, врожденных аномалий и

пороков развития, может иметь место физиологическая несостоятельность потомства.

Ввиду иммуотропности воздействия радионуклидов представлялось целесообразным проведение комплексного исследования состояния иммунной системы у детей как непосредственно подвергшихся хроническому комбинированному облучению в малых дозах, так и у детей, не подвергавшихся облучению, но являющихся потомками облученных родителей (1 поколение).

Учитывая разнообразный радионуклидный спектр (короткоживущие радиоизотопы йода (¹³¹I) и долгоживущие изотопы цезия (¹³⁷Cs) и стронция (⁹⁰Sr)), различные пути поступления радиоизотопов (алиментарный, ингаляционный, трансплацентарный, контактный), различные сроки действия радиационного фактора (острое, хроническое облучение), особенности воздействия радиации в различные периоды онтогенеза были сформированы группы лиц радиационного

* Адресат для корреспонденции: 125412 Москва, ул. Талдомская, 2, Московский НИИ педиатрии и детской хирургии; тел.: (495) 484-32-17; факс: (495) 483-10-74; e-mail: lbaleva@pedklin.ru.

риска, подлежащие длительному динамическому наблюдению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Работа основана на длительном наблюдении за 133 детьми, отобранными методом сплошной свободной выборки, которым было проведено полное клинико-лабораторное обследование в Детском научно-практическом центре противорадиационной защиты Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

В соответствии с когортной принадлежностью нами были сформированы следующие группы радиационного риска:

I группа ($n = 36$) — дети ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Дети данной группы сами радиационному воздействию не подвергались, облучение связано только с воздействием радиации на отца или мать ребенка. Доза индивидуального облучения родителей наблюдаемых детей оказалась известной у 8 человек и составила в среднем 24.6 ± 1.07 сГр ($1.73-87.6$ сГр). Средний возраст детей на момент обследования составил 10.3 ± 0.78 лет.

II группа ($n = 17$) — дети, подвергшиеся облучению в периоде внутриутробного развития (дети, родившиеся в период с апреля 1986 г. по январь 1987 г.) и продолжающие проживать на радиоактивно-загрязненной территории. Пренатальное облучение этих детей было обусловлено воздействием изотопов ^{131}I , ^{137}Cs , ^{90}Sr , постнатальное можно охарактеризовать как хроническое комбинированное облучение долгоживущими радионуклидами ^{137}Cs и ^{90}Sr . Совместные исследования с НИИ радиационной гигиены Минздрава России (Санкт-Петербург) позволили определить расчетные, индивидуальные дозы облучения *in utero* детей данной группы, составившие $1.3-9.2$ мЗв. Средний возраст детей на момент обследования составила 14.2 ± 0.24 лет.

III группа ($n = 8$) — лица, находившиеся на момент аварии в детском возрасте и проживающие на территории с плотностью загрязнения почвы ^{137}Cs до 555 кБк/м². Средний возраст детей на момент обследования составил 18.2 ± 2.52 лет.

IV группа ($n = 16$) — лица, находившиеся на момент аварии в детском возрасте и проживающие проживать на территории с плотностью загрязнения почвы ^{137}Cs от 555 до 1665 кБк/м². Средний возраст детей на момент обследования составил 19.3 ± 1.38 лет.

Лица III и IV групп родились до аварии на ЧАЭС и подверглись хроническому комбинированному облучению радионуклидами ^{131}I , ^{137}Cs , ^{90}Sr . Радиационная нагрузка на лиц этих групп из всей популяции облученных была максимальной и обусловлена, прежде всего, влиянием ^{131}I в первый год после аварии. По данным прямой дози-

метрии, проведенной нами совместно с сотрудниками НИИ радиационной гигиены Минздрава России в 1986 г., средняя поглощенная доза (ПД) ^{131}I щитовидной железой (ЩЖ) наблюдаемых детей составила 63 ± 1.19 сГр ($2-530$ сГр). ПД ^{131}I ЩЖ менее 2 сГр и более 1000 сГр не зарегистрированы. У 3212 (72.8%) детей ПД ^{131}I ЩЖ находится в пределах $2-75$ сГр, из них у 1910 (43.3%) — в пределах $31-75$ сГр; ПД $76-100$ сГр зарегистрирована у 667 (15.1%), $101-199$ сГр — у 389 (8.8%), более 200 сГр — у 142 (3.2%) человек.

Важно подчеркнуть, что возраст пациентов III и IV групп на момент аварии колебался от 0 до 18 лет (медиана 3 года). Поскольку динамическое наблюдение было проспективным (от 5 до 18 лет) и предусматривало оценку отсроченных радиационных эффектов, прежде всего канцерогенных, большая часть пациентов за период наблюдения вышла из детского возраста и перешла во взрослую возрастную группу, однако наблюдение за данным контингентом лиц было продолжено.

V группа ($n = 33$) — дети, проживающие на территории с плотностью загрязнения почвы ^{137}Cs до 555 кБк/м². Средний возраст детей на момент обследования составил 7.82 ± 0.55 лет.

VI группа ($n = 16$) — дети, проживающие на территории с плотностью загрязнения почвы ^{137}Cs от 555 до 1665 кБк/м². Средний возраст детей на момент обследования составил 6.44 ± 1.00 лет.

Дети V и VI групп родились после аварии на ЧАЭС от облученных родителей, проживающих на радиоактивно загрязненных территориях (за период 1990 год и более поздние сроки), их постнатальное развитие проходило в условиях хронического комбинированного облучения малыми дозами ^{137}Cs и ^{90}Sr . Воздействию короткоживущих радионуклидов ^{131}I эти дети никогда не подвергались, поэтому имели значительно меньшую дозовую нагрузку по сравнению с детьми III и IV групп.

VII группа ($n = 7$) — дети, эвакуированные на момент аварии из зоны "отчуждения" и "жесткого" контроля. Их облучение можно охарактеризовать как острое, связанное с воздействием радионуклидов ^{131}I , ^{137}Cs , ^{90}Sr . Средний возраст детей на момент обследования составил 14.6 ± 0.65 лет. Обследование в Детском научно-практическом центре противорадиационной защиты этой категории детей было проведено за период $1997-2003$ гг.

VIII группа ($n = 19$) (группа сравнения) — лица, которые никогда не подвергались радиационному воздействию, их родители также не были облучены. Средний возраст детей на момент обследования составил 9.38 ± 1.50 лет.

Для исследования клеточного иммунитета проводили количественную оценку лимфоцитов периферической крови с фенотипическими при-

Таблица 1. Количество CD3⁺-лимфоцитов (общее число Т-лимфоцитов) периферической крови обследованных лиц

Группа	Относительное количество, %		Абсолютное количество, $\times 10^9/\text{л}$	
	$M \pm m$	дисперсия показателя (min–max)	$M \pm m$	дисперсия показателя (min–max)
I ($n = 35$)	64.81 \pm 1.85	35.0–80.6	1.643 \pm 0.143	0.542–3.358
II ($n = 17$)	66.99 \pm 1.55	54.9–78.4	1.406 \pm 0.117	0.867–2.459
III ($n = 8$)	61.99 \pm 4.0	38.6–73.0	1.114 \pm 0.175*	0.696–2.081
IV ($n = 16$)	67.01 \pm 2.76	36.8–79.1	1.039 \pm 0.110**	0.017–1.553
V ($n = 33$)	65.38 \pm 1.83	24.8–80.0	1.889 \pm 0.111	0.886–3.508
VI ($n = 16$)	64.11 \pm 1.65	54.9–73.0	1.923 \pm 0.199	0.902–3.764
VII ($n = 7$)	66.8 \pm 2.69	54.5–75.1	1.070 \pm 0.296*	0.416–2.336
VIII ($n = 19$)	67.31 \pm 1.98	46.8–82.4	1.897 \pm 0.221	0.985–3.813

* $p < 0.05$; ** $p < 0.001$ при сравнении с VIII (контрольной группой).

знаками следующих субпопуляций: CD3⁺; CD4⁺; CD8⁺; CD4⁺/CD8⁺; CD16⁺; CD25⁺; HLA-DR⁺; CD54⁺; CD56⁺; CD11b⁺; CD71⁺; CD10⁺; CD23⁺; CD38⁺; CD95⁺. Определение поверхностных антигенов лимфоцитов осуществляли методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител “Клоноспектр”, производства Научно-производственного объединения “Медбиоспектр” (Россия). Для визуализации флюоресценции использовали ФИТЦ-меченые Fab-фрагменты IgG того же производства. Количественный анализ проб осуществляли на проточном цитофлуориметре. Использовали нормативы субпопуляций лимфоцитов крови у детей, полученные с применением моноклональных антител (“Клоноспектр”, Протокол № 8 от 18.09.2000 г.). Показатели иммунограмм детей, включенных в контрольную группу, не имели достоверных отличий от указанных нормативов.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли на персональном компьютере с применением рядов вариационной статистики и корреляционного анализа. Использовали стандартные пакеты статистических программ Statistica, Excel 7.0. Определение статистической значимости проводили по t -критерию Стьюдента, различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

Для большей информативности и наглядности полученные результаты мы рассматривали не только как самостоятельные значения, но и определяли отношение этих показателей к соответствующему контрольному значению (контрольное значение показателя при этом принималось за 1). Такой подход способствовал стандартизации степени отклонения показателя от возрастной нормы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Абсолютное количество лейкоцитов обследованных в большинстве групп радиационного риска не отличалось от показателей соответствующей возрастной нормы. Лейкопения отмечалась лишь в VII группе (эвакуированные лица).

Тенденция к снижению относительного количества лимфоцитов отмечалась у лиц, родившихся до аварии на ЧАЭС и подвергшихся хроническому комбинированному облучению долгоживущими радионуклидами ¹³⁷Cs и ⁹⁰Sr и короткоживущими радиоизотопами ¹³¹I (III, IV и VII группы радиационного риска). Статистически значимое снижение абсолютного количества лимфоцитов было зарегистрировано в III ($1.793 \pm 0.231 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0.05$); IV ($1.728 \pm 0.114 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0.01$) и VII группах ($1.592 \pm 0.384 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0.05$) по сравнению с контрольной группой ($2.573 \pm 0.297 \times 10^9/\text{л}$). Тенденция к лимфопении (абсолютное число лимфоцитов $2.076 \pm 0.170 \times 10^9/\text{л}$, $p > 0.05$) отмечалась у детей, подвергшихся облучению в периоде внутриутробного развития (II группа).

Как следует из данных, представленных в табл. 1, статистически значимого снижения относительного количества общего числа Т-лимфоцитов (CD3⁺-лимфоцитов) не выявлено ни в одной из групп. Средние значения абсолютного количества CD3⁺-клеток были статистически значимо снижены у пациентов III, IV и VII групп ($p < 0.05$ для III и VII групп; $p < 0.001$ для IV группы).

Статистически значимых отличий относительного числа Т-хелперов/индукторов (CD4⁺-лимфоцитов) в группах обследованных лиц по сравнению с показателями в контрольной группе, также как и для общего числа Т-лимфоцитов, не выявлено. При этом среднее абсолютное количество Т-хелперов/индукторов во всех группах радиационного риска ниже, чем в контрольной

Таблица 2. Количество CD4⁺-лимфоцитов (число Т-хелперов/индукторов) периферической крови у обследованных лиц

Группа	Относительное количество, %		Абсолютное количество, ×10 ⁹ /л	
	<i>M ± m</i>	дисперсия показателя (min–max)	<i>M ± m</i>	дисперсия показателя (min–max)
I (n = 36)	37.55 ± 1.61	20.8–56.9	0.655 ± 0.065	0.167–1.578
II (n = 17)	38.48 ± 1.72	22.2–50.6	0.645 ± 0.055	0.335–1.091
III (n = 8)	32.99 ± 3.18	20.0–49.0	0.489 ± 0.092*	0.139–1.002
IV (n = 16)	38.29 ± 2.04	16.6–52.5	0.592 ± 0.098	0.145–1.702
V (n = 33)	36.11 ± 1.47	16.1–53.8	0.810 ± 0.061	0.143–1.803
VI (n = 16)	36.39 ± 1.90	22.7–51.0	0.783 ± 0.071	0.386–1.351
VII (n = 7)	40.00 ± 1.17	35.1–44.0	0.363 ± 0.132**	0.174–0.974
VIII (n = 19)	36.84 ± 2.60	28.8–53.8	0.961 ± 0.141	0.296–1.881

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ при сравнении с VIII (контрольной группой).

Таблица 3. Количество CD8⁺-лимфоцитов (цитотоксических клеток/супрессоров) периферической крови обследованных лиц

Группа	Относительное количество, %		Абсолютное количество, ×10 ⁹ /л	
	<i>M ± m</i>	дисперсия показателя (min–max)	<i>M ± m</i>	дисперсия показателя (min–max)
I (n = 35)	22.55 ± 1.62	1.3 ± 45.0	0.458 ± 0.076	0.073–1.978
II (n = 17)	25.17 ± 1.94	10.8–42.0	0.433 ± 0.050	0.225–0.963
III (n = 8)	24.46 ± 4.04	3.2–43.0	0.429 ± 0.135	0.022–1.226
IV (n = 16)	22.34 ± 2.58	2.7–43.3	0.319 ± 0.043*	0.034–0.553
V (n = 33)	25.61 ± 1.74	5.6–62.0	0.586 ± 0.051	0.050–1.284
VI (n = 16)	28.18 ± 3.67	12.8–66.0	0.580 ± 0.105	0.240–1.705
VII (n = 7)	23.73 ± 1.31	19.4–28.9	0.265 ± 0.071*	0.107–0.505
VIII (n = 19)	24.43 ± 1.56	8.3–35.0	0.596 ± 0.086	0.264–1.372

* $p < 0.001$ при сравнении с VIII (контрольной группой).

группе ($0.961 \pm 0.141 \times 10^9/\text{л}$), при этом статистически значимые различия получены для III ($0.489 \pm 0.092 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0.05$) и VII ($0.363 \pm 0.132 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0.01$) групп. Полученные результаты (табл. 2) подтверждают факт повреждающего действия ионизирующей радиации в отношении лимфоцитов с функцией Т-хелперов/индукторов (CD4⁺-лимфоцитов) у лиц, непосредственно облученных в детском возрасте в результате аварии на ЧАЭС (III и VII группы).

У лиц IV и VII групп радиационного риска абсолютное количество цитотоксических клеток (CD8⁺-лимфоцитов) было статистически значимо снижено ($p < 0.001$) по сравнению с контрольной группой, а относительное количество этих клеток не отличалось от значений в контрольной группе ($p > 0.05$ для всех групп) (табл. 3). Зарегистрирован чрезвычайно широкий диапазон коле-

баний показателя в I, III, IV и V, VII группах с чрезвычайно низкой нижней границей.

При оценке абсолютного количества CD8⁺-лимфоцитов, также как и числа CD4⁺-клеток, наглядно показано повреждающее действие ионизирующей радиации на лимфоциты с функцией цитотоксических клеток и Т-хелперов/индукторов.

Таким образом, нарушения Т-клеточного звена иммунитета были зарегистрированы у детей тех же групп радиационного риска (III, IV, VII группы), что и в отношении лимфопении, и выразились в снижении абсолютного числа клеток с маркерами CD3, CD4, CD8. Причем, если у детей, подвергшихся пренатальному облучению (II группа), полученные изменения Т-клеточного звена иммунитета отмечены на уровне тенденций, то в группе детей, подвергшихся воздействию ¹³¹I в периоде постнатального развития

Таблица 4. Количество CD16⁺-лимфоцитов (число естественных киллеров) периферической крови у обследованных лиц

Группа	Относительное количество, %		Абсолютное количество, ×10 ⁹ /л	
	<i>M</i> ± <i>m</i>	дисперсия показателя (min–max)	<i>M</i> ± <i>m</i>	дисперсия показателя (min–max)
I (<i>n</i> = 36)	13.22 ± 1.31	3.7–36.7	0.249 ± 0.043	0.013–0.663
II (<i>n</i> = 17)	11.23 ± 1.54	1.8–29.0	0.172 ± 0.042	0.049–0.381
III (<i>n</i> = 8)	13.36 ± 2.19	6.0–24.0	0.200 ± 0.028	0.146–0.236
IV (<i>n</i> = 16)	15.32 ± 1.64	5.6–26.0	0.290 ± 0.060	0.100–0.510
V (<i>n</i> = 33)	13.83 ± 1.13	6.0–29.0	0.439 ± 0.081	0.122–1.332
VI (<i>n</i> = 16)	12.46 ± 1.25	5.5–22.5	0.485 ± 0.125	0.172–1.232
VII (<i>n</i> = 7)	13.80 ± 2.18	6.0–21.1	0.250 ± 0.105	0.071–0.654
VIII (<i>n</i> = 19)	13.51 ± 1.03	7.6–24.8	0.339 ± 0.163	0.011–1.130

(III, IV и VII группы), выявленные нарушения субпопуляций Т-клеток были более выражены (отличия показателей от контроля достоверны). У потомков облученных родителей (I-е поколение) (I, V, VI группы) аналогичных нарушений иммунитета не обнаружено.

Проведенные исследования выявили признаки иммунных нарушений у обследованных лиц различных групп наблюдения, которые могут определяться характером радиационного воздействия. Это позволило предположить радиационный генез выявленных иммунных нарушений и рекомендовать ряд иммунологических показателей к применению в качестве маркеров радиационного воздействия.

Относительное число естественных киллеров, несущих мембранную молекулу CD16, обладающую выраженной цитотоксической активностью, соответствовало нормальному уровню во всех группах радиационного риска. Отмечалась тенденция к снижению абсолютного количества этих клеток в I, II, III, IV и VII группах, т. е. у детей ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, внутриутробно облученных детей, а также у лиц, родившихся до аварии на ЧАЭС и подвергшихся хроническому комбинированному облучению долгоживущими радионуклидами ¹³⁷Cs и ⁹⁰Sr и короткоживущими радиоизотопами йода (табл. 4).

Общим, характерным признаком для всех групп радиационного риска было изменение абсолютного количества CD16⁺-лимфоцитов (табл. 4), что может быть одной из причин снижения противоопухолевого и противовирусного иммунитета у лиц, подвергшихся облучению, и их потомков. У непосредственно облученных лиц (II, III, IV, VII группы радиационного риска) и лиц, подвергшихся опосредованному воздействию радиации (V, VI группы радиационного риска), эти изменения имеют разнонаправленный характер. У потомков облученных, проживающих на радиоактивно загрязненных территориях, зарегистрирована тенденция к увеличению числа CD16⁺-лимфоцитов.

стрирована тенденция к увеличению числа CD16⁺-лимфоцитов.

Нарушения В-клеточного звена иммунитета были зарегистрированы в виде изменений количества клеток с маркерами CD10, CD23 и носили разнонаправленный характер (табл. 5, 6).

Статистически значимых различий абсолютного количества В-лимфоцитов (и молодых, и зрелых форм) в группах обследованных лиц по сравнению с контрольной группой не отмечалось, за исключением IV группы, где количество пре-В-клеток (CD10⁺-лимфоцитов) (0.039 ± 0.008 × 10⁹/л) и В-клеток (CD23⁺-лимфоцитов) (0.089 ± 0.012 × 10⁹/л) было статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (0.110 ± 0.017 × 10⁹/л и 0.161 ± 0.034 × 10⁹/л, соответственно *p* < 0.05 для обоих показателей). Тенденция к уменьшению абсолютного количества пре-В-клеток (CD10⁺-лимфоцитов) зарегистрирована в III группе (0.066 ± 0.043 × 10⁹/л, *p* > 0.05), а к увеличению — в I (0.265 ± 0.189 × 10⁹/л) и VI (0.186 ± 0.036 × 10⁹/л) группах (*p* > 0.05 для обеих групп); абсолютное же их количество было статистически значимо выше у лиц V группы (0.208 ± 0.026 × 10⁹/л, *p* < 0.01). Объединяющим признаком для лиц I, V и VI групп является то, что все дети родились после аварии от облученных родителей, при этом сами дети радиационному воздействию либо не подвергались (дети ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС — I группа), либо лучевая нагрузка на них была незначительной за счет внутреннего облучения долгоживущими радиоизотопами ¹³⁷Cs и ⁹⁰Sr (V и VI группы).

Таким образом, у лиц, непосредственно облученных в результате аварии в детском возрасте, в отдаленные сроки после катастрофы зарегистрировано угнетение В-клеточного звена иммунитета. У потомков облученных (I-е поколение) наблюдается активация В-клеточного звена иммунной системы. Вероятно, в случаях, когда отмечается угнетение В-клеточного звена иммунитета, происходит уменьшение поступления пре-В-клеток в циркуляцию, что может

Таблица 5. Количество CD10-лимфоцитов (пре-В-лимфоциты) периферической крови у обследованных лиц

Группа	Относительное количество, %		Абсолютное количество, $\times 10^9/\text{л}$	
	$M \pm m$	дисперсия показателя (min-max)	$M \pm m$	дисперсия показателя (min-max)
I ($n = 36$)	10.8 ± 4.62	1-81	0.265 ± 0.189	0.025-1.958
II ($n = 17$)	6.85 ± 1.69	0-16	0.142 ± 0.035	0.000-0.333
III ($n = 8$)	3.68 ± 2.42	0.8-8.5	0.066 ± 0.043	0.014-0.152
IV ($n = 16$)	2.28 ± 0.45	0-4	$0.039 \pm 0.008^*$	0.000-0.069
V ($n = 33$)	7.06 ± 0.87	1-13	$0.208 \pm 0.026^{**}$	0.029-0.382
VI ($n = 16$)	6.23 ± 1.21	2-12	0.186 ± 0.036	0.060-0.359
VII ($n = 7$)	8.85 ± 2.33	5-14	0.141 ± 0.037	0.080-0.223
VIII ($n = 19$)	4.29 ± 0.68	1-7	0.110 ± 0.017	0.026-0.180

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ при сравнении с VIII (контрольной группой).

Таблица 6. Количество CD23⁺-лимфоцитов (В-клетки) периферической крови у обследованных лиц

Группа	Относительное количество, %		Абсолютное количество, $\times 10^9/\text{л}$	
	$M \pm m$	дисперсия показателя (min-max)	$M \pm m$	дисперсия показателя (min-max)
I ($n = 36$)	6.24 ± 1.19	0.5-18.2	0.153 ± 0.029	0.012-0.446
II ($n = 17$)	7.66 ± 1.31	0.9-16.0	0.159 ± 0.027	0.019-0.333
III ($n = 8$)	7.13 ± 2.04	0.6-17.0	0.128 ± 0.037	0.011-0.304
IV ($n = 16$)	5.12 ± 0.70	0.9-11.0	$0.089 \pm 0.012^*$	0.016-0.190
V ($n = 33$)	7.50 ± 1.02	0.3-17.5	0.221 ± 0.030	0.026-0.515
VI ($n = 16$)	6.74 ± 1.37	1.7-14.0	0.202 ± 0.041	0.051-0.419
VII ($n = 7$)	12.77 ± 4.42	5.0-20.3	0.203 ± 0.070	0.080-0.322
VIII ($n = 19$)	6.26 ± 1.33	1.1-17.0	0.161 ± 0.034	0.028-0.437

* $p < 0.05$ при сравнении с VIII (контрольной группой).

вызвать минимальные нарушения гуморального иммунитета. Наличие таких нарушений может быть одной из причин развития хронических воспалительных заболеваний, и не исключено, что именно эти процессы могут служить одним из факторов развития аутоиммунной патологии. Таким образом, количество В-клеток (CD23⁺-лимфоцитов) и, в еще большей степени, пре-В-клеток (CD10⁺-лимфоцитов) можно рассматривать как потенциальный маркер радиационного воздействия.

Статистически значимых различий относительного количества HLA-DR⁺-лимфоцитов, отражающих активацию по крайней мере Т-лимфоцитов у лиц всех групп не выявлено ($p > 0.05$); статистически значимое уменьшение абсолютного количества этих клеток зарегистрировано у лиц II ($0.236 \pm 0.025 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0.05$) и IV групп ($0.223 \pm$

$\pm 0.028 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0.001$) по сравнению с контрольной группой ($0.395 \pm 0.033 \times 10^9/\text{л}$).

Статистически значимых различий относительного и абсолютного количества CD25⁺-лимфоцитов (клеток с рецепторами для IL-2) у детей всех групп наблюдения по сравнению с контрольной группой выявлено не было ($p > 0.05$). Была зарегистрирована однонаправленная тенденция к снижению количества клеток, вовлеченных в лейкоцитарную активацию с маркером "полипотентной активации" (клетки с маркером CD38) (табл. 7) и пролиферирующих клеток (клеток с маркером CD71) (табл. 8).

Так, относительное количество клеток с маркером CD38⁺-лимфоцитов во всех группах радиационного риска было снижено по сравнению со значениями в контрольной группе, но различия

Таблица 7. Количество CD38⁺-лимфоцитов (активированных полипотентных клеток) периферической крови обследованных лиц

Группа	Относительное количество, %		Абсолютное количество, ×10 ⁹ /л	
	$M \pm m$	дисперсия показателя (min–max)	$M \pm m$	дисперсия показателя (min–max)
I (n = 31)	38.18 ± 3.92	2.8–74.3	0.935 ± 0.096	0.069–1.827
II (n = 16)	46.39 ± 4.09	15.2–69.0	0.964 ± 0.085	0.316–1.435
III (n = 8)	48.18 ± 6.13	16.6–67.0	0.862 ± 0.110*	0.288–1.199
IV (n = 16)	37.07 ± 5.55	0.2–62.0	0.641 ± 0.096**	0.012–1.072
V (n = 32)	47.78 ± 3.75	11.1–91.0	1.405 ± 0.110	0.326–2.675
VI (n = 14)	48.73 ± 5.37	13.0–79.0	1.461 ± 0.161	0.309–2.383
VII (n = 7)	28.89 ± 6.12	6.2–56.0	0.459 ± 0.097***	0.098–0.890
VIII (n = 17)	50.79 ± 4.24	25.2–86.0	1.305 ± 0.108	0.108–0.221

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ при сравнении с VIII (контрольной) группой.

Таблица 8. Количество CD71⁺-клеток (пролиферирующие клетки) периферической крови у обследованных лиц

Группа	Относительное количество, %		Абсолютное количество, ×10 ⁹ /л	
	$M \pm m$	дисперсия показателя (min–max)	$M \pm m$	дисперсия показателя (min–max)
I (n = 36)	4.92 ± 0.99	0.3–22.3	0.121 ± 0.024	0.007–0.546
II (n = 17)	4.34 ± 1.03	0.6–9.5	0.090 ± 0.021	0.012–0.188
III (n = 8)	4.15 ± 2.65	1.4–6.9	0.074 ± 0.055	0.025–0.124
IV (n = 16)	5.98 ± 2.69	0.3–28.0	0.103 ± 0.047	0.005–0.484
V (n = 33)	4.62 ± 1.39	0.6–16.5	0.135 ± 0.041	0.018–0.485
VI (n = 16)	3.99 ± 1.04	1.6–13.0	0.120 ± 0.031	0.048–0.390
VII (n = 7)	7.30 ± 2.65	0.4–12.9	0.116 ± 0.042	0.006–0.387
VIII (n = 19)	7.32 ± 3.01	0.9–36.8	0.188 ± 0.077	0.023–0.946

статистически незначимы ($p > 0.05$). Статистически значимое ($p < 0.05$) снижение абсолютного количества этих клеток зарегистрировано в III, IV и VII группах (см. табл. 7). Не исключено, что выявленные состояния можно считать проявлением декомпенсации иммунных функций.

Тенденции к снижению пролиферативной активности лимфоцитов отмечались во всех группах радиационного риска, кроме VII (табл. 8).

Таким образом, другим общим важным признаком иммунных нарушений, характерным для детей всех групп радиационного риска, следует считать наличие аномального иммуногенеза в виде универсальной и однонаправленной тенденции к снижению количества клеток, вовлеченных в лейкоцитарную активацию с маркером “поли-

потентной активации” (клетки с маркером CD38) и пролиферирующих клеток (клеток с маркерами CD71). Цитологический феномен низкой пролиферативной активности лимфоцитов периферической крови был характерен для детей всех групп радиационного риска (у большинства детей абсолютное количество лимфоцитов было снижено относительно возрастной нормы).

У детей практически всех групп радиационного риска отмечалась тенденция к увеличению относительного количества клеток, несущих рецепторы для интегринов и, вероятно, обладающих повышенной способностью к адгезии (CD54⁺-лимфоцитов), хотя статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой зарегистрированы только для II и VII групп (табл. 9).

Таблица 9. Количество CD54⁺-лимфоцитов (число клеток с маркерами адгезии) периферической крови у обследованных лиц

Группа	Относительное количество, %		Абсолютное количество, ×10 ⁹ /л	
	<i>M ± m</i>	дисперсия показателя (min–max)	<i>M ± m</i>	дисперсия показателя (min–max)
I (<i>n</i> = 36)	11.55 ± 3.26	1.2–98.1	0.283 ± 0.080	0.029–2.405
II (<i>n</i> = 17)	14.98 ± 5.04*	1.2–92.0	0.312 ± 0.105	0.025–1.914
III (<i>n</i> = 8)	10.44 ± 2.49	1.0–25.0	0.187 ± 0.045	0.018–0.448
IV (<i>n</i> = 16)	7.66 ± 1.41	0.2–23.8	0.133 ± 0.024	0.003–0.412
V (<i>n</i> = 33)	9.10 ± 1.45	1.0–44.6	0.268 ± 0.043	0.029–1.311
VI (<i>n</i> = 16)	10.98 ± 2.08	1.1–29.4	0.329 ± 0.062	0.033–0.882
VII (<i>n</i> = 7)	12.94 ± 1.95*	7.8–19.2	0.206 ± 0.031	0.124–0.305
VIII (<i>n</i> = 19)	7.47 ± 1.43	0.0–23.6	0.192 ± 0.037	0.000–0.375

* *p* < 0.05 при сравнении с VIII (контрольной) группой.

Таблица 10. Количество CD95⁺-лимфоцитов (клеток с маркерами готовности к апоптозу) периферической крови у обследованных лиц

Группа	Относительное количество, %		Абсолютное количество, ×10 ⁹ /л	
	<i>M ± m</i>	дисперсия показателя (min–max)	<i>M ± m</i>	дисперсия показателя (min–max)
I (<i>n</i> = 26)	31.49 ± 4.16	1.2–65.1	0.772 ± 0.102	0.029–1.595
II (<i>n</i> = 11)	29.32 ± 5.44	4.9–69.6	0.610 ± 0.113	0.102–1.448
III (<i>n</i> = 3)	44.83 ± 9.14*	34.0–63.0	0.802 ± 0.164	0.609–1.128
IV (<i>n</i> = 10)	32.92 ± 8.29	2.0–76.0	0.570 ± 0.143	0.035–1.315
V (<i>n</i> = 20)	27.61 ± 4.42	1.6–68.8	0.812 ± 0.130	0.047–2.023
VI (<i>n</i> = 10)	27.57 ± 8.82	1.6–77.4	0.824 ± 0.266	0.049–2.322
VII (<i>n</i> = 4)	24.53 ± 7.19	5.9–36.4	0.390 ± 0.114	0.094–0.572
VIII (<i>n</i> = 11)	19.51 ± 4.84	2.2–45.3	0.501 ± 0.124	0.057–1.164

* *p* < 0.05 при сравнении с VIII (контрольной) группой.

Это может свидетельствовать как о повышенной токсической активности клеток, так и о незрелости лимфоцитов периферической крови у большинства наблюдавшихся лиц.

У лиц всех групп радиационного риска относительное количество клеток с маркерами готовности к апоптозу (CD95⁺-лимфоцитов) было выше, чем в контрольной группе (табл. 10). Особенно это было характерно для лиц III группы, у которых относительное количество этих клеток статистически значимо (*p* < 0.05) отличалось от значений в контрольной группе. Выявленные закономерности указывают на нарушения иммуногенеза, проявляющиеся увеличением выхода в циркуляцию клеток с готовностью к апоптозу.

Среди причин данного явления можно рассматривать такие, как поступление в циркуляцию клеток, несостоятельных по морфо-функциональному признаку.

Наличие у лиц всех групп радиационного риска тенденции к увеличению количества CD95⁺-лимфоцитов позволяет рассматривать этот показатель как наиболее информативный маркер как прямого, так и опосредованного радиационного воздействия.

Для уточнения причины, приводящей к увеличению относительного количества клеток с маркерами готовности к апоптозу (CD95⁺-лимфоцитов), оценивали корреляции между количеством этих клеток и другими показателями. Статисти-

чески значимая отрицательная корреляционная зависимость между клетками с маркером апоптоза и пролиферирующими клетками (CD71⁺-лимфоцитами) ($r = -0.59$; $p < 0.01$), что, вероятно всего, подтверждает наличие феномена “ускоренного старения” клеток.

Таким образом, важнейшим признаком нарушения иммуногенеза, характерным для лиц всех групп радиационного риска, является увеличение выхода в периферическую кровь клеток, несущих рецептор для индукции апоптоза (CD95⁺-лимфоцитов), что может быть трактовано как проявление готовности к апоптозу с параллельным уменьшением пролиферирующих клеток (CD71⁺-лимфоцитов), что, возможно, связано с перепроизводством “неполноценных” клеток и их активным выходом в циркуляцию. По-видимому, это явление следует рассматривать как феномен “раннего старения клеток”, однако не исключено, что имеет место защитный компенсаторный механизм, позволяющий ускорить выведение из циркуляции клеток с цитогенетическими и/или функциональными нарушениями.

Апоптоз — запрограммированная (физиологическая) гибель клеток, происходящая без нарушения целостности клеточной оболочки и без развития воспаления; программа апоптоза направлена на утилизацию старых и наработанных клеток. Данные литературы последних лет свидетельствуют, что ионизирующая радиация, даже при малых дозах, вызывает цитогенетические нарушения (повреждения ДНК различного характера: увеличение уровня аберрантных метафаз, аббераций хроматидного и хромосомного типа (одиночные фрагменты, парные фрагменты, дицентрические, кольцевые хромосомы, транслокации, делеции) [2—6, 20].

Полагаясь на собственные исследования и данные литературы [7], можно в праве предположить, что в дальнейшем, вслед за повреждением ДНК, происходит включение защитного механизма, предусматривающего активацию белка p53, контролирующего целостность геномной ДНК, арест аномальных клеток (с цитогенетическими нарушениями) в G₁-фазе с последующей индукцией апоптоза. Такой механизм, с нашей точки зрения, позволяет сохранить клеточный гомеостаз и избежать формирования клона клеток с опухолевой трансформацией, т.е. предупредить развитие онкогенного эффекта как у населения, подвергшегося хроническому облучению в малых дозах, так и у потомков облученных (1-е поколение).

Ранее, в ряде работ [8] было показано, что у детей, проживающих на радиоактивно загрязненных территориях и страдающих хронической соматической патологией, происходит активизация процесса перекисного окисления липидов. Обра-

зование активных форм кислорода является пусковым механизмом апоптоза. Также в ходе исследований, выполненных И.И. Вотриным, Л.С. Балевой, И.Н. Яковлевой и соавт. [10], было показано, что у 6 из 36 обследованных детей, проживающих на радиоактивно-загрязненной территории, зарегистрирован низкий уровень Са-Mg-зависимой эндонуклеазы лимфоцитов периферической крови. Эндонуклеазы, наряду с сериновыми и цистеиновыми протеазами, клеточными белками семейства ICE, свободными радикалами кислорода, являются важнейшим эффекторным звеном апоптотической гибели клетки. Таким образом, данные литературы и результаты собственных исследований позволяют сделать вывод о том, что высокий уровень готовности к апоптозу у детей, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации, является ответной реакцией организма на облучение, и, вероятно, служит одним из важнейших механизмов, направленных на предупреждение развития онкогенных эффектов в популяции облученных.

Таким образом, полученные данные, несмотря на отсутствие клинически манифестных форм иммунодефицита у наблюдавшихся пациентов, указывают на наличие аномалий ряда звеньев иммунитета у большинства детей групп радиационного риска, как непосредственно, так и опосредованно подвергшихся радиационному воздействию. По нашему мнению, потенциальными маркерами иммуноотропности радиационного воздействия следует считать следующие молекулы: CD4, CD8, CD10, CD23, CD16, CD38, CD71, CD95. В наибольшей степени аномалии различных звеньев иммунитета характерны для детей, подвергшихся острому облучению в момент аварии, которые продолжают проживать на радиоактивно-загрязненной территории и детей ликвидаторов аварии (III, IV, VII и I группы радиационного риска, соответственно).

Ранее проведенные исследования в 1987—1996 гг. показали, что отклонения иммунологических показателей часто не достигали больших величин, но “были достаточно закономерны с традиционной точки зрения” [1, 10]. При этом наряду с ингибирующими выявлялись и стимулирующие эффекты, т.е. воздействие радиации не было однонаправленным. По мнению, высказанному А.А. Яриным [1], выявленные изменения затрагивали в основном популяцию Т-лимфоцитов. Сегодня, спустя почти 25 лет после аварии, по-видимому, следует говорить о полипотентности оказываемого воздействия, поскольку обнаруженные нами изменения касаются не только и не столько Т-лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD25⁺-клеток), сколько “незрелых” клеток, пролиферирующих клеток (CD 71⁺-клеток), предшественников В-лимфоцитов (CD 10⁺-клеток), клеток “полипотентной активации” (CD 38⁺-клеток), а также клеток с маркерами готовности к апоптозу (CD 95⁺-клеток). Кажущиеся противо-

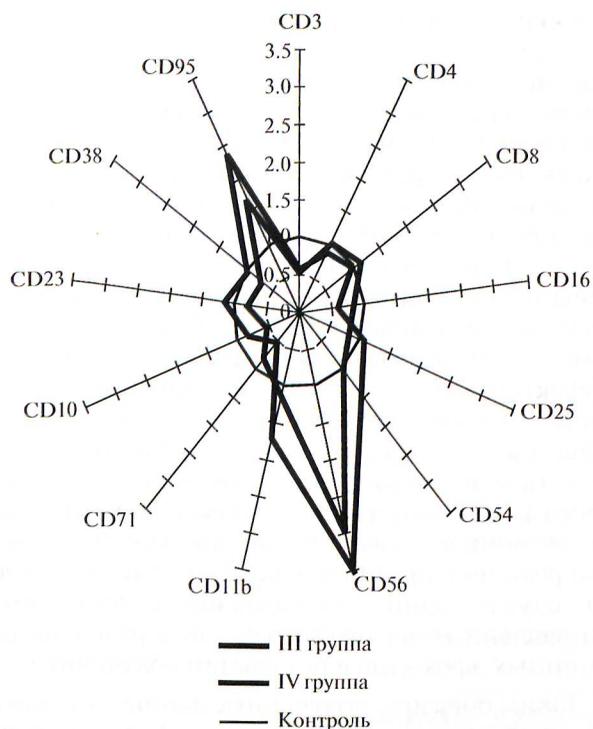


Рис. 1. Графическая характеристика иммунного статуса обследованных лиц, подвергшихся острому облучению радиоизотопами йода на момент аварии и продолжающих проживать на радиоактивно загрязненной территории (III и IV группы радиационного риска).

речия, вероятно, обусловлены многообразием причин радиационного и нерадиационного генеза. Этот факт необходимо учитывать в первую очередь при назначении иммунокорректирующей терапии.

Особого внимания при наблюдении педиатром и иммунологом заслуживают дети с клиническими маркерами иммунной недостаточности (частые острые заболевания, обострения хронической патологии, частые рецидивы персистирующей вирусной инфекции, так называемая группа «часто и длительно болеющих детей»). Клинико-иммунологическая характеристика таких детей, как правило, неоднородна и представлена широким спектром минимальных нарушений иммунитета [11–16]. Важно отметить, что структура хронической патологии у детей групп радиационного риска (I–VII группы) сопоставима с той, что наблюдается у детей группы сравнения, не подвергавшихся воздействию ионизирующей радиации (VIII группа).

Неоднородность характера изменений иммунограмм детей различных групп радиационного риска, по нашему мнению, обусловлена принципиальными различиями радиационных характеристик каждой из групп радиационного риска (разнообразие радионуклидного спектра, дли-

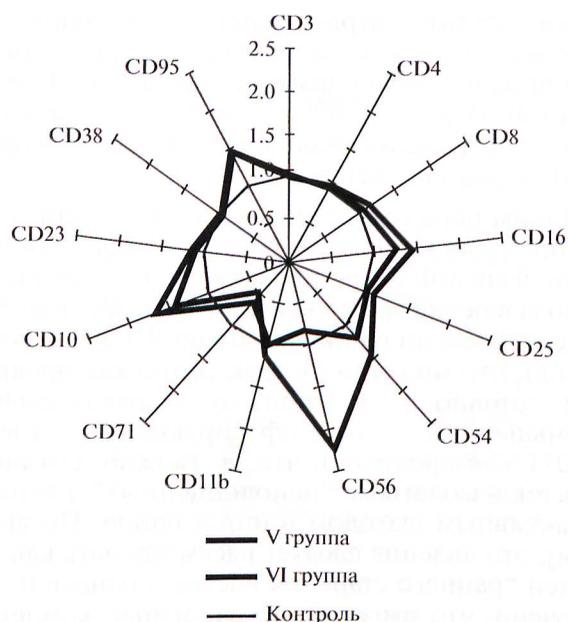


Рис. 2. Графическая характеристика иммунного статуса обследованных лиц, рожденных от облученных родителей и проживающих на радиоактивно загрязненной территории (V и VI группы радиационного риска).

тельность радиационного воздействия, различия величины и мощности дозы и пр.).

Доказательством этой точки зрения может служить наличие аналогичных по форме, но различных по степени изменений иммунограмм у детей III и IV групп (рис. 1), т. е. у детей с одинаковым характером радиационного воздействия, но разной степенью интенсивности (дети проживают на территории с разной плотностью загрязнения – до 555 кБк/м² и 555–1665 кБк/м²). При этом, чем больше плотность загрязнения почвы радиоизотопом ¹³⁷Cs, тем в большей степени изменены параметры иммунограмм у детей. Таким образом, дети, проживающие на радиоактивно загрязненных территориях, нуждаются в комплексном клинико-лабораторном обследовании и неоднократном, подробном исследовании иммунологического профиля с целью уточнения необходимости проведения рациональной иммунокоррекции.

Значительное сходство отмечается также в иммунограммах детей, рожденных от облученных родителей и продолжающих проживать на радиоактивно загрязненной территории (V и VI группы радиационного риска) (рис. 2).

Изменения иммунограмм (рис. 1 и 2) носят совершенно различный характер. Если для иммунограмм лиц, составляющих III и IV группы, характерен дефицит большинства функциональных субпопуляций лимфоцитов, то для иммунограмм лиц V и VI групп количественного дефицита ни

одной субпопуляции клеток-эффекторов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD25⁺-клеток) не зарегистрировано.

Выявлены лишь два признака, характерных для всех четырех (III, IV, V и VI) групп радиационного риска: уменьшение числа пролиферирующих клеток (CD71⁺-клеток) и увеличение количества клеток с маркерами готовности к апоптозу (CD95⁺-клетки). Степень выраженности признаков в четырех группах различна.

Важным моментом, на который следует обратить особое внимание и который не всегда учитывается педиатрами и клиническими иммунологами, наблюдающими детей, подвергшихся радиационному воздействию, является повышенная вероятность развития у них опухолевого процесса. Известно, что нарушения различных звеньев иммунитета являются одним из патогенетических механизмов формирования злокачественных новообразований. Особая роль в развитии опухолей отводится дефициту естественных киллеров (НК-клеток) и различным нарушениям фагоцитарной функции [13, 15, 16].

Хотя у детей наблюдаемых групп радиационного риска нами не было выявлено выраженных признаков иммунодефицитных состояний, у подавляющего большинства из них имелись минимальные нарушения иммунитета (низкий уровень естественных киллеров – НК-клеток). Мы полагаем, что подобные изменения можно рассматривать как фактор риска формирования злокачественных новообразований у данного контингента больных. Однако эти предположения требуют дальнейшего углубленного исследования и доказательств.

Известно, что иммуносупрессорные воздействия также могут являться неблагоприятным фоном, на котором повышается вероятность развития опухолей. Показано уменьшение абсолютного количества Т-хелперов/индукторов (CD4⁺-лимфоцитов). Наибольшего внимания с этой точки зрения заслуживают дети, которые подверглись хроническому комбинированному облучению долгоживущими радионуклидами ¹³⁷Cs и ⁹⁰Sr и короткоживущими радиоизотопами ¹³¹I йода (III и IV группы).

Точка зрения о иммуносупрессивном воздействии, высказанная нами, полностью совпадает с данными, представленными А.А. Ярилыным [1], которые свидетельствовали об увеличении числа активированных клеток, а также об изменении концентрации α1-тимозина, повышении титров аутоантител, реагирующих с эпителием тимуса. Автором предложена гипотетическая схема формирования Т-клеточного иммунодефицита под влиянием уровня гормонов тимуса, вызываемого действием малых доз облучения.

Выявленные нарушения субпопуляционного состава лимфоцитов, в том числе активированных клеток, указывают и на повышение вероятности развития аутоиммунных заболеваний.

С нашей точки зрения, гипотеза “порогового прорыва в стимуляции аутоантител к эпителиальным клеткам” может быть применена к развитию аутоиммунных процессов в облученном организме вообще, и в ЩЖ, в частности. В ходе исследований, выполненных Л.С. Балевой и соавт. [17] и И.Н. Яковлевой [18], было показано, что через 10 лет после аварии на ЧАЭС наблюдался рост злокачественных новообразований и аутоиммунных заболеваний ЩЖ у пациентов, облученных в детском возрасте. При этом не исключена взаимосвязь между этими заболеваниями. Обоснования значительного увеличения риска развития именно аутоиммунных заболеваний и опухолей приводятся также в исследовании И.В. Орадовской [19].

Таким образом, иммунные нарушения, обусловленные действием радиации, могут служить триггерным механизмом развития опухолей и аутоиммунных заболеваний, прежде всего, ЩЖ. Поскольку перечисленные иммунные нарушения рассматриваются в качестве предпосылок для неопластических и аутоиммунных процессов, то дети ликвидаторов аварии на ЧАЭС, дети, облученные внутриутробно, а также дети, подвергшиеся острому облучению в момент аварии и продолжающие проживать на радиоактивно загрязненной территории (I, II, III, IV и VII группы), составляют группы риска по формированию этой патологии.

ВЫВОДЫ

1. Во всех группах радиационного риска в отдаленные сроки после аварии на ЧАЭС зарегистрированы нарушения иммунного статуса. Показаны особенности этих нарушений, определяемые характером радиационного воздействия.
2. К иммунным маркерам радиационного воздействия следует отнести следующие молекулы: CD4, CD8, CD10, CD23, CD16, CD38, CB71, CD95.
3. Наибольшие аномалии различных звеньев иммунитета зарегистрированы у детей, подвергшихся хроническому комбинированному облучению радиоизотопами ¹³¹I, ¹³⁷Cs, ⁹⁰Sr, а также у детей ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (III, IV, VII и I группы радиационного риска).
4. У детей, подвергшихся хроническому комбинированному облучению радиоизотопами ¹³¹I, ¹³⁷Cs, ⁹⁰Sr, зарегистрированы проявления депрессии Т-клеточного звена иммунитета (снижение абсолютного числа клеток с маркерами CD3, CD4, CD8) и В-клеточного звена (снижение ко-

личества клеток с маркерами CD10, CD23), дефицит абсолютного количества NK-клеток (CD16⁺-лимфоцитов).

5. У детей, рожденных от облученных родителей и продолжающих проживать на радиоактивно загрязненной территории (1-е поколение) (V и VI группы радиационного риска), депрессии T- и B-клеточных звеньев не зарегистрировано, отмечено увеличение числа CD16⁺-лимфоцитов.

6. Общим для всех групп радиационного риска является: уменьшение числа пролиферирующих клеток (CD71⁺-клеток) и увеличение количества клеток с маркерами готовности к апоптозу (CD95⁺-клетки).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ярилин А.А.* Иммунологические нарушения у пострадавших от последствий Чернобыльской аварии и анализ их природы // Последствия Чернобыльской катастрофы: Здоровье человека / Под ред. Е.Б. Бурлаковой. М., 1996. С. 68–96.
2. *Сипягина А.Е.* Радиочувствительность к малым дозам ионизирующего излучения у детей как основа развития соматических заболеваний: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.
3. *Бондаренко Н.А.* Состояние здоровья детей облученных внутриутробно в различные сроки после аварии на Чернобыльской АЭС, проживающих в территории, подвергшейся воздействию радионуклидов и способы снижения негативных последствий радиационного воздействия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
4. *Яковлева И.Н., Сусков И.И., Балева Л.С., Шилин Д.Е.* Дисгенотипные эффекты у пациентов, подвергшихся воздействию различных доз радиойода в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Матер. III Рос. конгресса “Современные технологии в педиатрии и детской хирургии”. М., 2004. С. 400.
5. *Воробцова И.Е.* Влияние облучения родителей на физиологическую полноценность и риск канцерогенеза у потомства первого поколения организмов разных видов: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Л., 1988.
6. *Сусков И.И., Кузьмина Н.С.* Проблема индуцированной геномной нестабильности в детском организме в условиях длительного воздействия малых доз радиации // Радиационная биология. Радиоэкология. 2001. Т. 41. № 5. С. 606–614.
7. *Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю.* Гибель клетки (апоптоз). М.: Медицина, 2001. С. 192.
8. *Бучнева Н.Н.* Роль персисгентной герпетической и хламидийной инфекции в хронизации соматических заболеваний у детей, проживающих в территориях, загрязненных радионуклидами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999.
9. *Вотрин И.И., Ходарев Н.Н., Балева Л.С., Яковлева И.Н.* // Новая высокочувствительная тест-система на основе ДНК-ферментов в диагностике лимфопролиферативных заболеваний, в том числе у лиц группы риска из регионов с повышенной радиацией (Метод. рекомендации № 95/107). М., 1995. С. 12.
10. *Вельтищев Ю.Е.* Становление и развитие иммунной системы у детей. Иммунная недостаточность: Иммунные диатезы. (Лекции для врачей). М.: “МНИИП и ДХ Минздрава РФ”, 1998. С. 79.
11. *Терлецкая Р.Н.* Хронические заболевания легких и их лечение у детей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.
12. *Вельтищев Ю.Е., Длин В.В.* Развитие иммунной системы: Иммунная недостаточность у детей (Лекции для врачей). М.: “МНИИП и ДХ Росздрава. Российский вестник перинатологии и педиатрии. Приложение”, 2005. С. 78.
13. *Галактионов В.Г.* Иммунология. М.: Изд-во МГУ, 1998. С. 480.
14. *Балева Л.С., Терлецкая Р.Н., Соха Л.Г.* Использование рибомунилы при хронических заболеваниях органов дыхания у детей, проживающих в условиях радиационного воздействия // Вопр. совр. педиатрии. 2003. Т. 2. № 2. С. 22–24.
15. *Яковлева И.Н.* Заболевания щитовидной железы у детей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС (эпидемиология, патогенез, обоснование тактики лечения, профилактика): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008.
16. *Яковлева И.Н., Балева Л.С.* Особенности иммунитета у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующей радиации в детском возрасте // Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2006. Т. 5. № 1. С. 22–31.
17. *Балева Л.С., Сипягина А.Е., Яковлева И.Н.* Анализ качества оказания медицинской помощи больным, оперированным по поводу рака щитовидной железы, проживающим в областях Российской Федерации, загрязненных радионуклидами в результате аварии на Чернобыльской АЭС (Информационное письмо). М.: Минздрав РФ, 1998. С. 15.
18. *Яковлева И.Н.* Медико-демографическая оценка последствий аварии на Чернобыльской АЭС для здоровья детского населения Брянской области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998.
19. *Орадовская И.В.* Иммунологический мониторинг контингента лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Итоги 10-летнего наблюдения. Концепция радиогенного иммунологического синдрома // Последствия Чернобыльской катастрофы: Здоровье человека / Под ред. Е.Б. Бурлаковой. М., 1996. С. 96–130.
20. *Сусков И.И., Кузьмина Н.С., Сускова В.С. и др.* Индивидуальные особенности трансгенерационной геномной нестабильности у детей ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (цитогенетические и иммунологические показатели) // Радиационная биология. Радиоэкология. 2008. Т. 48. № 3. С. 278–286.

Поступила в редакцию
05.07.2010

Clinical Immunological Disorders in Children From Various Observation Cohorts Subject to Radiation Factor at Various Oncogenesis Stages

L. S. Baleva¹, I. N. Yakovleva¹, A. E. Sipyagina¹, N. M. Karakhan¹, E. E. Karpeeva¹,
V. M. Buyankin², V. S. Suskova³

¹ Children's Research and Practical Centre for Radiation Protection FSE "MRI for Pediatrics and Children's Surgery" of Ministry of Public Health and Social Development RF, Moscow, 125412 Russia; e-mail: lbaleva@pedklin.ru

² State Educational Institution of Higher Education (SEIHE) "N.I. Pirogov Russian State Medical University", Moscow

³ FSE "Research Institute for Transplantology and Artificial Organs", Ministry of Public Health and Social Development, RF, Moscow

The immune status disorders and features depending on the radiation impact type in various cohorts of radiation observations long after the Chernobyl (CNPP) disaster and the possible role of these disorders in development of chronic somatic pathology in children are shown. Lymphocyte depletion, T-cell immunity component disorders in the form of cell contraction with CD3, CD4, CD8 markers and the B-cell immunity component disorders in the form of reducing the quantity of CD10, CD23 marker cells were observed in children subject to combined chronic irradiation by ¹³¹I, ¹³⁷Cs, ⁹⁰Sr radionuclides. The descendants of irradiated parents (the 1st generation; children of the Chernobyl accident consequences liquidators, children of the citizens of radiation contaminated territories with various ¹³⁷Cs levels) had immunity disorders of different type. A change in the total amount of NK-cells (CD16⁺-lymphocytes) is the general sign for all radiation risk groups; however, people subject to direct radiation impact demonstrated reduction of the antitumor protection potency, whereas descendants of irradiated ones demonstrated its activation with typically increasing number of CD16⁺-lymphocytes. In all radiation risk groups, a tendency to reduction of a number of cells involved in the leukocytal activation with the "pluripotential activation" marker (CD38 marker cells), proliferating cells (CD71 marker cells) and the increase of relative amount of cells with apoptosis marker (CD95⁺-lymphocytes). Immune disorder markers under the radiation impact in various cohorts of children's observation are suggested: antigens: CD4, CD8, CD10, CD23, CD16, CD38, CD71, CD95.