**А.А. Аклеев[1,2]**

# ИММУННЫЙ СТАТУС ЧЕЛОВЕКА В ОТДАЛЁННОМ ПЕРИОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

[1] Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск

[2] Уральский научно-практический центр радиационной медицины, Челябинск

Контактное лицо: Аклеев Андрей Александрович, andrey.akleev@yandex.ru

**РЕФЕРАТ**

Цель: Провести комплексную оценку системного иммунитета у лиц, подвергшихся хроническому внешнему γ- и внутреннему (главным образом, за счёт $^{90}$Sr) β-облучению, спустя 60–68 лет после начала хронического радиационного воздействия.

Материал и методы: Исследуемую группу составили 376 облучённых жителей прибрежных сёл реки Течи, максимальные дозы у них приходились на красный костный мозг (ККМ) и достигали 4457,1 мГр, среднее значение дозы составило 1080,8 ± 38,4 мГр. Дозы на тимус и периферические органы иммунной системы были значительно ниже; среднее значение их составляло 65,3 ± 4,9 мГр. Группу «внутреннего контроля» составили 163 индивида, проживавших в тех же административных районах, доза облучения ККМ у которых за 60 лет наблюдения не превышала 70 мГр. Исследование системного (врождённого и адаптивного) иммунитета включало количественное определение основных популяций и субпопуляций иммунокомпетентных клеток в крови, оценку функциональной активности клеток врождённого иммунитета (нейтрофилов и моноцитов), а также определение уровней сывороточных цитокинов и иммуноглобулинов классов A, M, G.

Результаты: У облучённых лиц по сравнению с необлучёнными в отдалённые сроки отмечено более низкое количество лейкоцитов в крови за счёт сниженного содержания нейтрофилов и лимфоцитов, более низкие показатели интенсивности внутриклеточного кислородзависимого метаболизма моноцитов, активация лизосомальной активности нейтрофилов и воспалительные изменения цитокинового спектра сыворотки крови, а именно снижение содержания ИЛ-4 и повышение уровней ФНОα и ИФНγ.

Заключение: В отдалённые сроки у жителей прибрежных сёл реки Течи отмечалась нормализация большинства параметров, характеризующих системный иммунитет. Устойчивое снижение числа нейтрофилов в крови на фоне нормального уровня гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов в сыворотке крови могло свидетельствовать о некоторой несостоятельности пула гемопоэтических стволовых клеток в отдалённые сроки. Наиболее отчётливые особенности иммунитета у облучённых людей касались цитокинового спектра, которые носили воспалительный характер и, с одной стороны, могли быть задействованы в механизмах развития отдалённых эффектов облучения, а с другой, могли оказывать протективный эффект в отношении защиты организма от клеток, несущих сублетальные аномалии.

**Ключевые слова:** *хроническое облучение, красный костный мозг, адаптивный и врождённый иммунитет, цитокины*

**Для цитирования:** Аклеев А.А. Иммунный статус человека в отдалённом периоде хронического радиационного воздействия. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(4):29-35.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-29-35

## Введение

Согласно результатам эпидемиологических исследований, у жителей прибрежных сёл реки Течи в настоящее время регистрируются повышенные радиационные риски лейкозов, злокачественных опухолей и сердечно-сосудистых заболеваний по данным как заболеваемости, так и по смертности [1, 2]. Важно отметить, что избыточный риск вышеуказанной патологии регистрируется в отдалённые сроки после хронического радиационного воздействия, когда наблюдаемые лица достигли возраста 60 и более лет.

Имеются данные, что иммунитет может оказывать существенное влияние на развитие канцерогенных эффектов облучения. Такие данные получены в экспериментах на животных с использованием перевиваемых опухолей [3] и в наблюдениях за людьми, имеющими иммунодефицитные состояния [4]. Исследования на облучённых экспериментальных животных также свидетельствуют о важной роли иммунных механизмов (преимущественно врождённых) в патогенезе канцерогенных эффектов. Известно, что иммунная система характеризуется чрезвычайно высокой радиочувствительностью, а пострадиационные изменения иммунитета длительно сохраняются у облучённых индивидов [4]. Особенно это характерно для лиц, подвергшихся внутреннему облучению в результате депонирования в организме радионуклидов. Наибольшую опасность в отношении угнетения иммуно- и гемопоэза представляют остеотропные радионуклиды ($^{90}$Sr, $^{239}$Pu и др.), которые накапливаются в костной ткани и вызывают длительное облучение красного костного мозга (ККМ), являющегося не только органом закладки и основных стадий развития клеток крови, в том числе иммунокомпетентных, но и выполняющего иммунорегуляторные функции.

Значительно хуже изучена роль иммунных механизмов в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, которая является одной из основных причин смерти трудоспособного населения в развитых странах в настоящее время. Результаты наблюдений за лицами, пережившими атомные бомбардировки в Японии, свидетельствуют о возможном влиянии иммунитета облучённых лиц на развитие у них повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний. В отдалённые сроки у облучённых людей отмечены воспалительные изменения иммунитета, которым отводится определённая роль в повышении радиационного риска опухолевых и сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Принимая во внимание вышесказанное, представляет интерес

комплексное исследование состояния системного иммунитета у жителей прибрежных сёл реки Течи в отдалённом периоде.

## Материал и методы

Настоящее исследование проводили спустя 60–68 лет после начала сбросов жидких радиоактивных отходов в реку Течу. Все обследованные лица предварительно подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Как известно, жители прибрежных сёл подверглись продолжительному сочетанному (внешнему γ- и внутреннему) облучению. Одной из главных особенностей облучения этих людей явился неравномерный характер распределения дозы в организме. Так, наибольшие дозы пришлись на ККМ вследствие поступления внутрь организма $^{90}$Sr с речной водой, животной и растительной пищей [1]. Основную исследуемую группу составили 376 жителей прибрежных сёл реки Течи, родившихся до начала радиоактивного загрязнения реки (до 1950 г.). Все они являлись членами когорты реки Течи и длительное время проживали в сёлах, расположенных в бассейне реки.

Для сравнения использовали группу «внутреннего контроля». Эту группу составили также жители прибрежных сёл реки Течи, у которых доза облучения ККМ за 60 лет наблюдения не превышала 70 мГр. Члены группы сравнения (163 человека) проживали в аналогичных социально-экономических условиях и не отличались по характеру медицинского наблюдения от представителей основной группы. Изучаемые группы были близки по полу, возрасту и этнической принадлежности. Среди обследованных людей обеих групп преобладали женщины: 67,8 % (255 человек) в основной группе и 73,6 % (120 человек) в группе сравнения. Средний возраст обследованных людей основной группы на время исследования составил 70,3 ± 0,3 лет (диапазон индивидуальных возрастных значений: 58–88 лет), а в группе сравнения — 69,4 ± 0,5 лет (диапазон: 58–90 лет). Доля лиц тюркской этнической группы (татары и башкиры) составляла в основной группе 54,3 % (204 человека), а в группе сравнения — 56,4 % (92 человека). На долю славян (главным образом, русских) в основной группе приходилось 45,8 % (172 человека), а в группе сравнения — 43,6 % (71 человек).

Индивидуальные значения доз в ККМ и мягких тканях (МТ), которые являются эквивалентом доз на тимус и периферические органы иммунной системы, рассчитывались с использованием дозиметрической системы TRDS-2009 [1]. Динамика мощности дозы на ККМ (рис. 1) и тимус (рис. 2) в группе облучённых лиц типична для аварийного облучения. Из рисунков видно, что максимальные мощности доз наблюдались в 1950–1956 гг. (в особенности, в 1951 г.) [6], а органные дозы в основном сформировались до 1960 г. Обращает внимание, что мощности и накопленные дозы в ККМ были на порядок выше доз в МТ, что было обусловлено депонированием в костной ткани остеотропного $^{90}$Sr. Диапазон доз облучения ККМ был широким и включал малые, промежуточные и большие дозы. Следует отметить, что в группе облучённых людей доля индивидов, имеющих малые и промежуточные дозы (194 человека, 51,6 %) была примерно равна количеству лиц, получивших дозы на ККМ более 1 Гр (182 человека, 48,4 %). Максимальное значение накопленной дозы облучения ККМ достигало 4457,1 мГр, среднее значение составляло 1080,8 ± 38,4 мГр. Среднее значение мощности дозы облучения ККМ на время максимального радиационного воздействия (1951 г.) составило 271,2 ± 10,4 мГр/год.

Дозы на МТ находились, преимущественно, в диапазоне малых: 305 человек (83,1 %) имели дозы до 100 мГр, дозы облучения у остальных обследованных лиц (62 человека, 16,9 %) находились в диапазоне промежуточных и не превышали 500 мГр. Максимальное значение накопленной дозы облучения на МТ достигало 496,6 мГр, среднее значение составляло 65,3 ± 4,9 мГр. Среднее значение мощности дозы об-

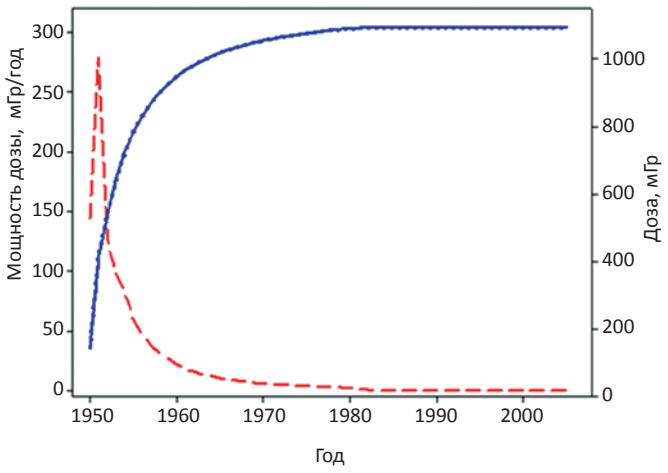


Рис. 1. Динамика средних значений мощности дозы (красная пунктирная линия) и накопленной дозы (синяя сплошная линия) облучения ККМ у облучённых лиц основной группы
Fig. 1. Dynamics of average values of dose rate (red dotted line) and accumulated dose (blue solid line) of red bone marrow irradiation in irradiated individuals of the main group

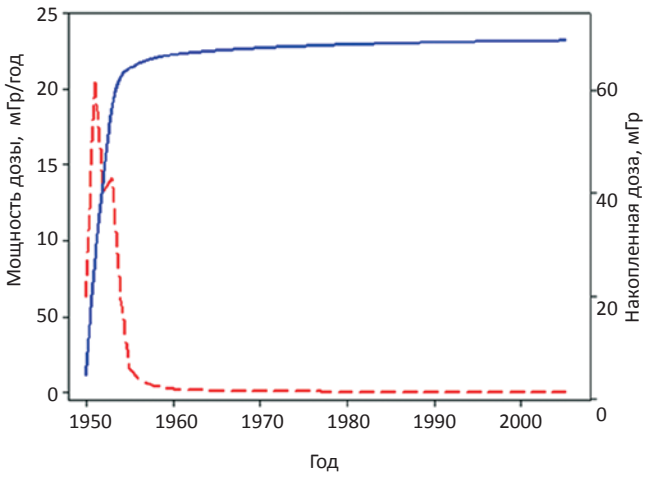


Рис. 2. Динамика средних значений мощности дозы (красная пунктирная линия) и накопленной дозы (синяя сплошная линия) облучения МТ у облучённых лиц основной группы
Fig. 2. Dynamics of average values of dose rate (red dotted line) and accumulated dose (blue solid line) of MT exposure in irradiated individuals of the main group

лучения МТ в периоде максимального радиационного воздействия составило 22,6 ± 2,3 мГр/год.

Исследование системного (врождённого и адаптивного) иммунитета включало определение количества основных популяций и субпопуляций иммунокомпетентных клеток в крови, оценку функциональной активности клеток врождённого иммунитета (нейтрофилов и моноцитов), а также определение уровней сывороточных цитокинов и иммуноглобулинов классов A, M, G. Количество В-лимфоцитов ($CD19^+$ лимфоциты), Т-лимфоцитов ($CD3^+$ лимфоциты), Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$ лимфоциты), Т-киллеров ($CD3^+CD8^+$ лимфоциты), натуральных киллеров ($CD16^+CD56^+$ лимфоциты), натуральных киллеров Т-клеток ($CD3^+CD16^+56^+$ лимфоциты), клеток, демонстрирующих «готовность» к апоптозу ($CD95^+$ лимфоциты) в крови определяли методом проточной цитометрии на проточном цитометре Navios (Beckman Coulter, США) с использованием стандартной панели моноклональных антител против соответствующих CD-рецепторов лейкоцитов (Beckman Coulter, США).

Оценку фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов крови проводили по изучению способности этих клеток поглощать микросферы латекса [7] с дальнейшим расчётом таких показателей, как: активность фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов (доля нейтрофилов или моноцитов, захвативших частицы латекса, от общего числа нейтрофилов или моноцитов), интенсивность фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов (количество поглощённых частиц латекса, содержащихся в 100 фагоцитировавших нейтрофилах или моноцитах), а также фагоцитарное число нейтрофилов и моноцитов (среднее количество микросфер латекса, захваченное одним фагоцитировавшим нейтрофилом или моноцитом). Для определения интенсивности внутриклеточного кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и моноцитов использовали НСТ-тест в спонтанном и индуцированном (после предварительной активации нейтрофилов и моноцитов микрочастицами латекса) вариантах [8].

Функциональный резерв нейтрофилов и моноцитов расчитывали как частное от деления показателей индуцированного и спонтанного НСТ-теста. Показатель функционального резерва клеток более 1 свидетельствовал о наличии резервных возможностей у нейтрофилов и моноцитов. Показатель, равный 1, указывал на снижение адаптационных возможностей этих клеток. В то же время значения показателя менее 1 говорили о резком сокращении и истощении функциональных резервов у нейтрофилов и моноцитов. Для оценки лизосомальной активности нейтрофилов и моноцитов крови использовали стандартный метод с окрашиванием этих клеток акридиновым оранжевым [7]. Количественное определение иммуноглобулинов классов A, M, G в сыворотке крови, а также исследование сывороточного цитокинового профиля (определяли содержание таких цитокинов, как: ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-1RA, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, КСФ-ГМ, КСФ-Г, ФНОα, ИФНα, ИФНγ) проводили методом иммуноферментного анализа (твёрдофазный «сэндвич»-вариант) на автоматическом микропланшетном ИФА-анализаторе Lazurite (DYNEX Technologies, США) с использованием стандартных наборов моноклональных антител (ВЕКТОР-БЕСТ, Россия и eBioscience, США).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью табличного редактора Excel 2010 (Microsoft, США) и пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft, США). Базовая описательная статистика включала в себя расчёт среднего арифметического значения показателей, стандартной погрешности среднего и диапазонов вариабельности показателей. Сравнение исследуемых групп проводили с использованием непараметрических методов статистики путём вычисления U-критерия Манна–Уитни. При этом межгрупповые различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0{,}05$ [9]. Для описания направления и силы связи между показателями иммунитета, статистически значимо различавшимися в сравниваемых группах, и величинами кумулятивной дозы и мощности дозы облучения ККМ и МТ применяли метод непараметрического корреляционного анализа по Спирмену. С целью изучения вида зависимости показателей системного иммунитета, демонстрировавших статистически значимые различия в основной группе и в группе сравнения, от дозиметрических характеристик использовали однофакторный линейный регрессионный анализ.

**Результаты и обсуждение**

У облучённых жителей сёл, расположенных в бассейне реки Течи, в отдалённые сроки после хронического радиационного воздействия отмечено более низкое содержание лейкоцитов в крови ($6{,}46 \pm 0{,}09 \times 10^9$/л; $p = 0{,}002$) относительно группы сравнения ($7{,}16 \pm 0{,}21 \times 10^9$/л). Также, в крови представителей основной группы регистрировалось более низкое ($2{,}18 \pm 0{,}04 \times 10^9$/л; $p = 0{,}030$), чем в группе сравнения ($2{,}34 \pm 0{,}06 \times 10^9$/л), абсолютное содержание лимфоцитов.

Основные показатели Т-клеточного иммунитета у лиц основной группы практически не различались с таковыми в группе необлучённых людей. Средние значения и диапазон индивидуальных значений количества основных субпопуляций лимфоцитов ($CD3^+$, $CD3^+CD4^+$ и $CD3^+CD8^+$ лимфоциты) в периферической крови, как и индекс иммунорегуляции CD4/CD8, у представителей основной группы и группы сравнения были сопоставимыми. Обращала на себя внимание тенденция к более высокому абсолютному и относительному содержанию $CD95^+$ лимфоцитов в периферической крови у облучённых лиц, однако статистически значимых различий с группой сравнения выявлено не было. Анализ индивидуальных значений количества лимфоцитов, экспрессирующих рецептор «клеточной смерти», позволил сделать вывод о смещении числа клеток, имеющих «готовность» к апоптозу, у лиц основной группы в сторону больших величин.

Содержание $CD19^+$ лимфоцитов и уровни сывороточных иммуноглобулинов A, G и M в сравниваемых

группах также свидетельствовали об отсутствии изменений гуморального звена иммунной системы у облучённых людей в отдалённые сроки. Вариабельность индивидуальных значений показателей гуморального иммунитета в сравниваемых группах не различалась.

Ранее проведённые исследования показали, что критическим по радиочувствительности ростком кроветворения на протяжении всего периода наблюдения за жителями прибрежных сёл реки Течи был гранулоцитарный росток, пострадиационные изменения со стороны которого сохранялись наиболее длительное время [1]. Сниженное количество лейкоцитов в крови (6,46 ± 0,09 × $10^9$/л; $p$ = 0,002) было, главным образом, обусловлено более низким абсолютным содержанием нейтрофильных гранулоцитов у людей основной группы (3,59 ± 0,07 × $10^9$/л; $p$ = 0,005) относительно группы сравнения (4,07 ± 0,15 × $10^9$/л). Было зарегистрировано некоторое повышение лизосомальной активности нейтрофилов крови у облучённых людей (442,07 ± 12,40 усл. ед.; $p$ = 0,013) по сравнению с группой необлучённых лиц (419,52 ± 9,88 усл. ед.). Не отмечено различий у лиц сравниваемых групп в отношении доли палочко- и сегментоядерных нейтрофилов в крови, а также ядерного индекса сдвига, что не позволило нам сделать вывод о преждевременном старении популяции нейтрофильных гранулоцитов у представителей основной группы.

Состояние системы мононуклеарных фагоцитов у облучённых людей также существенно не отличалось от группы сравнения. Лишь нитросиний тетразолий-тест моноцитов (НСТ-тест) позволил отметить некоторое снижение спонтанной (52,46 ± 0,71 %; $p$ = 0,037 против 55,03 ± 0,81 % в группе сравнения) и индуцированной (51,83 ± 0,68 %; $p$ = 0,039 против 53,61 ± 0,95 % в группе сравнения) метаболической функции моноцитов у облучённых людей в отдалённые сроки. Фагоцитарная функция моноцитов и их лизосомальная активность существенно не отличались у облучённых людей от таковых в группе сравнения.

Не было отмечено различий у лиц сравниваемых групп относительно показателей функционального резерва нейтрофилов и моноцитов по данным НСТ-теста. Вместе с тем, следовало отметить выраженное сокращение функционального резерва этих клеток как в группе облучённых лиц, так и в группе сравнения: доля лиц, имеющих показатель функционального резерва нейтрофильных гранулоцитов менее 1, в основной группе и в группе сравнения составила 54,4 и 58,2 % соответственно, а моноцитов — соответственно 53,2 и 54,1 %.

Уровень цитотоксических клеток в крови у облучённых лиц представлял особенный интерес ввиду того, что, во-первых, ранее у жителей прибрежных сёл реки Течи отмечалось снижение количества $CD16^+CD56^+$ лимфоцитов в крови [1], во-вторых, хорошо известно, что эти клетки играют ключевую роль в реализации противоопухолевой защиты организма [4]. В настоящей работе было показано, что средние значения числа $CD16^+CD56^+$ и $CD3^+CD16^+56^+$ лимфоцитов в крови у облучённых людей и их индивидуальная вариабельность в период реализации отдалённых канцерогенных эффектов не отличались от таковых у необлучённых людей. У облучённых лиц в отдалённом периоде было отмечено сниженное содержание противовоспалительного ИЛ-4 (4,23 ± 0,30 пг/мл; $p$ = 0,013) в сыворотке крови по сравнению с необлучёнными людьми (5,83 ± 0,52 пг/мл). Кроме того, у представителей основной группы регистрировались значительно более высокие уровни фактора некроза опухоли альфа — ФНОα (4,63 ± 0,18 пг/мл; $p$ = 0,002 против 3,86 ± 0,29 пг/мл в группе сравнения) и одного из центральных Th1-цитокинов — интерферона гамма — ИФНγ (16,19 ± 1,13 пг/мл; $p$ = 0,043 против 11,39 ± 0,91 пг/мл в группе сравнения). Содержание гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов (КСФ-Г и КСФ-ГМ) в сыворотке крови у облучённых людей статистически значимо не отличалось от таковых в группе сравнения. Важно отметить, что несмотря на нормальный уровень факторов роста, стимулирующих рост и дифференцировку преимущественно гранулоцитов и клеток моноцитарно-макрофагального ряда, у облучённых людей в отдалённые сроки сохранялось сниженное количество нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови относительно группы сравнения.

Анализ вариабельности показателей системного иммунитета в отдалённые сроки показал близость диапазонов индивидуальных значений показателей в сравниваемых группах. Данный факт свидетельствовал об отсутствии выраженных изменений иммунитета в отдалённые сроки у людей, подвергшихся хроническому радиационному воздействию с преимущественным облучением ККМ в дозах, превышающих пороговые значения для угнетения гемопоэза (0,4 Гр/год).

Результаты корреляционного анализа зависимости выявленных изменений иммунитета от мощности и дозы облучения ККМ и МТ позволили констатировать отсутствие статистически значимых корреляций по большинству исследованных показателей. Установлено, что абсолютное число лимфоцитов в крови ($R$ = 0,11; $p$ = 0,036) и показатели спонтанного НСТ-теста моноцитов ($R$ = 0,13; $p$ = 0,018) слабо положительно коррелировали с мощностью дозы облучения ККМ. В то же время отмечена слабая положительная корреляционная связь показателей спонтанного НСТ-теста моноцитов ($R$ = 0,12; $p$ = 0,027) с накопленной дозой облучения ККМ. По данным линейного регрессионного анализа, зависимость абсолютного количества лимфоцитов в крови от мощности дозы облучения ККМ в периоде максимального радиационного воздействия действительно имела слабый положительный характер. С другой стороны, регрессионный анализ не позволил отметить статистически значимой зависимости показателей спонтанного НСТ-теста моноцитов от мощности и накопленной дозы облучения ККМ.

Исследования последствий радиоактивного загрязнения реки Течи рассматриваются как чрезвычайно важные для надёжной оценки медицинских последствий хронического облучения населения.

Ранее проведённые исследования показали, что иммунные реакции на облучение жителей прибрежных сёл регистрировались достаточно рано и сохранялись в течение 30 лет после начала облучения [10, 11]. Долговременные изменения проявлялись в признаках угнетения Т-клеточного иммунитета (снижение экспрессии антигенов дифференцирующихся Т-лимфоцитов и показателей реакции бластной трансформации Т-лимфоцитов), естественной цитотоксичности (снижение содержания натуральных киллеров в крови) и наличии признаков иммунологического дисбаланса. В отдалённом периоде (43–48 лет после начала облучения) статус гемопоэза и иммунитета был в норме у большинства облучённых индивидов, однако у части облучённых лиц всё ещё отмечалась повышенная частота хромосомных аберраций и мутантных $CD3^-CD4^+$ Т-лимфоцитов в периферической крови [12]. В периферической крови в отдалённые сроки также регистрировалась повышенная доля TCR-мутантных Т-клеток [13].

Особенности иммунного статуса у жителей прибрежных сёл реки Течи регистрировались на фоне лейкопении и нейтропении. У обследованных людей, особенно у лиц, перенесших хронический лучевой синдром, длительно сохранялась задержка созревания гранулоцитов [14, 15]. Можно предположить, что непрерывное многолетнее облучение ККМ, вызванное инкорпорацией $^{90}Sr$ в костной ткани, определяло столь длительный радиационный эффект. Наиболее поздно восстановление гемопоэза и иммунитета отмечалось у людей, облучённых в наибольших дозах, а также у индивидов, подвергшихся воздействию *in utero* или в раннем постнатальном периоде [11].

Результаты настоящего исследования показали, что через 60–68 лет после начала хронического радиационного воздействия большинство показателей, характеризующих адаптивный и врождённый иммунитет у жителей прибрежных сёл реки Течи, нормализовались. Полученные данные свидетельствовали о полном восстановлении Т-клеточного иммунитета и естественной цитотоксичности. Факторы врождённого иммунитета, которые обеспечивают противоопухолевый иммунитет (нейтрофильные гранулоциты, моноциты и цитотоксические лимфоциты), также демонстрировали достаточную состоятельность: их количественные показатели, большинство функциональных параметров и показатели функционального резерва нейтрофилов и моноцитов (по данным НСТ-теста) в отдалённые сроки не отличались от таковых в группе необлучённых лиц аналогичного возраста.

Важно подчеркнуть, что снижение количества нейтрофилов в периферической крови сохраняется до настоящего времени (через 60 и более лет после начала хронического облучения). Снижение количества нейтрофилов в отсутствие изменений уровня факторов роста в сыворотке крови могло свидетельствовать о снижении потенциала гемопоэтических стволовых клеток у облучённых лиц в отдалённые сроки. Действительно, ранее проведённые исследования у работников ПО «Маяк» показали, что при высоких дозах хронического облучения даже в отдалённые сроки не происходит полного восстановления численного состава нейтрофилов в периферической крови вследствие гипоплазии ККМ [16].

Вариабельность иммунологических показателей у жителей прибрежных сёл реки Течи существенно не отличалась от таковой в группе сравнения.

Вместе с тем, даже через 60 и более лет после начала облучения выявлены некоторые особенности иммунитета. Так, повышение лизосомальной активности нейтрофилов крови у облучённых лиц, по-видимому, имело компенсаторный характер и было направлено на активизацию переваривающей способности нейтрофильных гранулоцитов в условиях их количественного снижения. Некоторая супрессия НСТ-редуцирующей способности моноцитов периферической крови у облучённых лиц и отсутствие таковых изменений со стороны нейтрофилов могли быть объяснены тем, что внутриклеточный кислородзависимый метаболизм является наиболее радиочувствительной функцией фагоцитов [17], в то же время радиочувствительность моноцитов существенно выше таковой у нейтрофилов [18].

В отдалённые сроки у жителей прибрежных сёл реки Течи отмечены провоспалительные изменения цитокинового спектра сыворотки крови (снижение содержания ИЛ-4, повышение ФНОα и ИФНγ). Известно, что ИЛ-4 подавляет секрецию моноцитами и макрофагами ФНОα. Возможно, что вследствие снижения уровня сывороточного ИЛ-4 у облучённых людей в отдалённые сроки происходит повышение уровня провоспалительного ФНОα. В свою очередь, ИФНγ рассматривается в настоящее время как центральный цитокин, продуцируемый Т-хелперами 1 типа ($CD3^+CD4^+$ лимфоциты), обеспечивающий многостороннюю регуляцию Т-клеточного иммунного ответа посредством влияния на транскрипционную активность многих генов [19]. Вышеуказанные изменения, по мнению ряда исследователей, могут иметь значение для развития как канцерогенных, так и сердечно-сосудистых заболеваний (прежде всего ишемической болезни сердца) [20]. К сожалению, в ранее проведённых исследованиях цитокиновый спектр не исследовался и на данный момент времени невозможно оценить динамику выявленных изменений. С другой стороны, наблюдаемое явление может иметь приспособительный характер для облучённых людей. Так, известно, что основными клетками-продуцентами ФНОα являются активированные $CD3^+CD8^+$ лимфоциты, $CD16^+CD56^+$ клетки, $CD3^+CD16^+56^+$ лимфоциты, а также моноциты/макрофаги. Молекула ФНОα, связываясь с рецептором CD95, обеспечивает трансдукцию сигнала внутрь клетки-мишени на каскад каспаз, запуская тем самым программу апоптоза.

Таким образом, благодаря повышению содержания ФНОα, в тканях организма может происходить постоянная элиминация клеток (в том числе иммунокомпетентных), несущих сублетальные мутации, сформировавшиеся в результате повреждения пула

гемопоэтических стволовых клеток в период максимального радиационного воздействия (1950–1956 гг.). Действительно, по результатам ранее проведённых исследований нами было высказано предположение о сохранении в отдалённые сроки сублетальных аномалий в нейтрофилах периферической крови [21]. В настоящем исследовании в группе облучённых лиц также имелась тенденция к увеличению доли лимфоцитов крови, экспрессирующих рецептор CD95.

Не было зарегистрировано чёткой корреляции выявленных изменений иммунитета в отдалённые сроки после начала облучения с мощностью дозы и поглощённой дозой на ККМ и МТ. Обнаруженные зависимости имели слабый характер, что, по-видимому, было обусловлено определяющим влиянием комплекса нерадиационных факторов на состояние здоровья облучённых лиц пожилого возраста.

### Заключение

В отдалённые сроки у жителей прибрежных сёл реки Течи, подвергшихся многолетнему радиационному воздействию с преимущественным облучением ККМ (максимальные поглощённые дозы достигали 4457,1 мГр), отмечалась нормализация большинства основных параметров, характеризующих системный иммунитет. Однако результаты настоящего исследования свидетельствовали о наличии некоторых изменений иммунитета в период реализации отдалённых медицинских последствий (канцерогенные эффекты и сердечно-сосудистые заболевания). По данным функциональных тестов, сохраняющееся снижение числа нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови у облучённых людей было достаточно хорошо компенсировано. Вместе с тем, устойчивое снижение содержания нейтрофилов в крови на фоне нормального уровня таких факторов роста, как КСФ-Г и КСФ-ГМ, могло свидетельствовать о снижении потенциала костномозговых гемопоэтических стволовых клеток. Наиболее отчётливые особенности иммунитета у облучённых людей касались цитокинового спектра (снижение в сыворотке крови содержания ИЛ-4, повышение ФНОα и ИФНγ), которые носили воспалительный характер и, с одной стороны, могли быть задействованы в механизмах развития таких отдалённых эффектов как злокачественные опухоли, лейкозы и ишемическая болезнь сердца, а, с другой, могли оказывать протективный эффект в отношении защиты организма от клеток, несущих сублетальные аномалии и имеющих высокий потенциал злокачественной трансформации.

Radiation Medicine Medical Radiology and Radiation Safety. 2020. Vol. 65. No. 4. P. 29–35

## Immune Status of a Man Long after Chronic Radiation Exposure

**A.A. Akleyev[1,2]**

[1] Southern-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia
[2] Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russa
E-mail: andrey.akleev@yandex.ru

**ABSTRACT**

Purpose: Assessment of major parameters of the system immunity in 376 Techa riverside residents affected by external γ- and internal (mainly due to $^{90}Sr$) irradiation 60–68 years after the onset of exposure.

Material and methods: The study involved 376 residents of the settlements located in the basin of the Techa River which was contaminated due to releases of liquid radioactive waste of Mayak Production Association. Red bone marrow received the largest doses that reached 4457.1 mGy, mean dose value was 1080.8 ± 38.4 mGy. Doses to the thymus and peripheral organs of the immune system in the exposed individuals were much lower; mean dose value was 65.3 ± 4.9 mGy. The study of the systemic immunity included the analysis of the parameters that characterize functional status of adaptive and innate immunity, as well as of the cytokine system.

Results: Pro-inflammatory changes of the cytokines spectrum (decrease of IL-4 in blood serum, increase of TNFα and IFNγ) were observed in exposed people with a background of involution changes.

Conclusion: Persistent reduction in the number of neutrophils in blood against normal levels of granulocyte colony-stimulating and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in blood serum could be indicative of certain inefficiency of hematopoietic stem cell pool. The most distinct features of immunity in exposed persons concerned the cytokine spectrum which were inflammatory in nature and on the one hand could be involved in the mechanisms of development of long-term effects of radiation and on the other could have a protective effect on the protection of the body from cells carrying sublethal abnormalities.

**Key words:** *chronic exposure, red bone marrow, adaptive and innate immunity, cytokines*

**For citation:** Akleyev AA. Immune Status of a Man Long after Chronic Radiation Exposure. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(4):29-35 (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-4-29-35

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Аклеев АВ, Аклеев АА, Андреев СС, и др. Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи. Под ред. А.В. Аклеева. Челябинск: Книга. 2016. 390 с. [Akleyev AV, Akleyev AA, Andreev CC, et al. Consequences of radioactive contamination of the Techa River. Akleyev AV (ed). Chelyabinsk. 2016. 390 p. (In Russ.)].
2. Krestinina LY, Davis FG, Schonfeld S, Preston DL, Degteva M, Epifanova S, et al. Leukaemia incidence in the Techa River Cohort: 1953–2007. Br J Cancer. 2013;109:2886-93.
3. ICRP Publication 118. Early and late effects of radiation in normal tissues and organs — threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. Pergamon Press. Oxford. 2012:322.

4. UNSCEAR. Biological mechanisms of radiation actions at low doses. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. United Nations. New York. 2012.
5. Hayashi T, Morishita Y, Kubo Y, Kusunoki Y, Hayashi I, Kasagi F, et al. Long-term effects of radiation dose on inflammatory markers in atomic bomb survivors. Am J Med. 2005;118(1):83-6.
6. Глаголенко ЮВ, Дрожко ЕГ, Мокров ЮГ, и др. Восстановление параметров источника сбросов жидких радиоактивных отходов радиохимического производства в р. Теча. Сообщение 1. Разработка методики и основные результаты. Вопросы радиационной безопасности. 2008. Спец. вып. С. 76-91. [Glagolenko YuV, Drozhko YeG, Mokrov YuG, Rovnyi SI, Stukalov PM, Ivanov IA, et al. Reconstruction of the source parameters of the releases of liquid radioactive waste of the radiochemical plant into the Techa River. Report 1. Method development and main results. Issues of Radiation Safety. Special issue. 2008:76-91. (In Russ.)].
7. Тотолян АА, Фрейдлин ИС. Клетки иммунной системы. СПб.: Наука. 2000. 231 с. [Totolyan AA, Freidlin IS. Immune system cells. 2000:231. (In Russ.)].
8. Маянский АН, Виксман МК. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: Методические рекомендации. Казань. 1979. 11 с. [Mayansky AN, Wiksman MK. Method of assessment of functional activity of human neutrophils using nitroblue tetrazolium reduction test. Methodical recommendations. Kazan. 1979:11. (In Russ.)].
9. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера. 2002. 312 с. [Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Using the STATISTICA application package. Moscow. 2002: 312. (In Russ.)].
10. Медико-биологические и экологические последствия радиоактивного загрязнения реки Теча. Под ред. АВ Аклеева, МФ Киселева. М.: Медбиоэкстрем. 2001. 531 с. [Medical-biological and ecological impacts of radioactive contamination of the Techa river. Edited by Akleyev AA, Kisselyov MF. Moscow. 2001:531. (In Russ.)].
11. Аклеев АВ, Косенко ММ. Обобщение результатов многолетнего изучения иммунитета у населения, подвергшегося облучению. Иммунология. 1991;6:4-10. [Akleyev AV, Kossenko MM. Generalization of the results of long-term study of immunity in the population exposed to radiation. Immunology. 1991;6:4-10. (In Russ.)].
12. Akleyev AV, Veremeyeva GA, Silkina LA, Vozilova AV. Long term hemopoiesis and immunity status after chronic radiation exposure of red bone marrow in humans. CEJOEM. 1999; 5(2):113-29.
13. Akleev AV, Veremeeva GA, Kyoizumi S. Long-term effects of chronic radiation exposure on the level of somatic mutations in peripheral blood cells. Radiat. Biol. Radioecol. 1998;38(4):573-85.
14. Akleyev AV, Kossenko MM, Silkina LA, Degteva MO, Yachmenyov VA, Awa A, et al. Health effects of radiation incidents in the Southern Urals. Stem Cells. 1995;1:58-68.
15. Akleyev AV. Chronic radiation syndrome. Springer. 2014:410.
16. Пестерникова ВС, Окладникова НД. Оценка костномозгового кроветворения у больных хронической лучевой болезнью через 40 лет наблюдения. Вопросы радиационной безопасности. 2004;4:41-5. [Pesternikova VS, Okladnikova ND. Assessment of bone marrow hematopoiesis in patients with chronic radiation sickness after 40 years of observation. Issues of Radiation Safety. 2004;4:41-5. (In Russ.)].
17. Гребенюк АН, Антушевич АЕ, Беженарь ВФ, и др. Нейтрофил и экстремальные воздействия. — СПб: Изд-во ВМА. 1998. 216 с. [Grebenyuk AN, Antushevich AE, Bejenar VF, Bovtushko VG, Kutsenko SA, Legeza VI, et al. Neutrophil and Extreme Effects. 1998. 216. (In Russ.)].
18. Жербин ЕА, Чухловин АБ. Радиационная гематология. М.: Медицина. 1989. 176 с. [Jerbin EA, Chukhlovin AB. Radiation Hematology. Moscow. 1989. 176. (In Russ.)].
19. Луцкий АА, Жирков АА, Лобзин ДЮ, Рао М, и др. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа. Журнал инфектологии. 2015;7(4):10-22. [Lutckii AA, Zhirkov AA, Lobzin DY, Rao M, Alekseeva LA, Maeurer M, et al. Interferon-γ: biological function and application for study of cellular immune response. Journal Infectology. 2015;7(4):10-22. (In Russ.)].
20. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-74.
21. Аклеев АА. Апоптоз нейтрофилов у жителей прибрежных сел реки Теча в отдаленные сроки после хронического радиационного воздействия. Российский иммунологический журнал. 2015 Aug;2(2):3-5. [Akleyev AA. Neutrophil apoptosis among the residents of the Techa riverside villages in a long-term period of a chronic radiation exposure. Russ J Immunol. 2015 Aug;2(2):3-5. (In Russ.)].

**Финансирование.** Работа выполнена по контрактам № 27.501.14.2 от 25.02.2014 г. и № 27.501.17.2 от 22.08.2017 г. в рамках федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2008 год и на период до 2015 года» и «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 годы и на период до 2030 года».

**Financing.** The work was performed under contracts No. 27.501.14.2 dated 25.02.2014 and No. 27.501.17.2 dated 22.08.2017 under the Federal target program «Ensuring nuclear and radiation safety for 2008 and for the period up to 2015» and «Ensuring nuclear and radiation safety for 2016-2020 and for the period up to 2030».

**Благодарности**. Автор выражает глубокую благодарность зав. отделом «База данных "Человек"» Н.В. Старцеву за помощь в формировании исследуемых групп и старшему лаборанту лаборатории молекулярно-клеточной радиобиологии Н.П. Литвиненко за техническое сопровождение лабораторных исследований.

**Gratitudes**. The author expresses deep gratitude to N. V. Startsev the head of department «Database "Man"» for assistance in forming the study groups and senior laboratory assistant of the laboratory of molecular cell radiobiology N. P. Litvinenko for technical support of laboratory research.

**Поступила**: 14.08.2020. **Принята к публикации**: 21.08.2020.
**Article received**: 14.08.2020. **Accepted for publication**: 21.08.2020.