

Иммунологические особенности нарушений у детей, проживающих в регионах с различным уровнем радионуклидного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС

Л.С. Балева, А.Е. Сипягина, И.Н. Яковлева, Н.М. Карахан, Н.И. Егорова, З.К. Землянская

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва

Immunological characteristics of disorders in children residing in differently radionuclide-contaminated regions after the Chernobyl accident

L.S. Baleva, A.E. Sipyagina, I.N. Yakovleva, N.M. Karakhan, N.I. Egorova, Z.K. Zemlianskaya

Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Представлена оценка субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови детей, проживающих в регионах с различным уровнем радионуклидного загрязнения в различные сроки после аварии на Чернобыльской АЭС. У потомков облученных родителей (детей от родителей, проживающих на радиоактивно-загрязненных территориях с уровнем загрязнения почвы по ^{137}Cs более 1665 kBq/m^2) выявлена активация противоопухолевой защиты, которая характеризуется увеличением числа CD16+ лимфоцитов; активация менее выражена у детей, проживающих на территории с уровнем загрязнения почвы по ^{137}Cs ниже 1665 kBq/m^2 . Зарегистрирована тенденция к снижению количества клеток, вовлеченных в лейкоцитарную активацию с маркером «плюрипотентной активации» (клеток с маркером CD38), пролиферирующих клеток (клеток с маркером CD71) у детей из различных по уровню загрязнения территорий. Практически у всех детей из зон радионуклидной контаминации имеет место увеличение относительного количества клеток с маркером апоптоза (CD95+ лимфоцитов).

Ключевые слова: дети, показатели иммунного статуса, CD-субпопуляции лимфоцитов периферической крови, регионы радионуклидного загрязнения.

The paper estimates the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in children residing in differently radionuclide-contaminated regions in different periods after the Chernobyl accident. The irradiated parents' posterities (children from the parents living in the areas where the soil is polluted with a radioactive ^{137}Cs level above 1665 kBq/m^2) have been found to have antitumor defense activation that is characterized by higher CD16+ lymphocyte counts; the activation is less marked in children residing in the areas with a ^{137}Cs soil contamination level below 1665 kBq/m^2 . There is a tendency towards lower counts of the cells involved in leukocyte activation with a pluripotency marker (cells with the marker CD38) and lower proliferating cells (cells with the marker CD71) in children from differently polluted areas. Virtually all the children from radionuclide-contaminated areas show higher relative counts of cells with an apoptotic marker (CD95+ lymphocytes).

Key words: children; immune status indicators, CD lymphocyte subpopulations, radionuclide-contaminated regions.

До катастрофы на ЧАЭС практически отсутствовал опыт наблюдения иммунных эффектов у пациентов, подвергшихся воздействию малых доз радиации в детском возрасте [1]. Изменения иммунного статуса у таких детей могут не только реализоваться 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 за-

болеваний (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 не подвергавшихся облучению, но являющихся потомками облученных родителей (первое поколение).

Учитывая разнообразный радионуклидный спектр: короткоживущие радиоизотопы йода (^{131}I), долгоживущие изотопы цезия (^{137}Cs) и стронция (^{90}Sr), различные пути поступления радиоизотопов (алиментарный, ингаляционный, трансплацентарный, контактный), различные сроки действия радиационного фактора (острое, хроническое облучение), особенности воздействия радиации в различные периоды онтогенеза (было обращено особое внимание на детей, находившихся в 1986–1987 гг. на этапе вну-

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 3:81–88

Адрес для корреспонденции: Балева Лариса Степановна – д.м.н., проф., зав. отделением радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии РНИМУ им. Н.И.Пирогова Сипягина Алла Евгеньевна – д.м.н., главн. науч. сотр. того же отделения Карахан Наталья Марковна – к.б.н., в.н.с. того же отделения Яковлева Ирина Николаевна – д.м.н., в.н.с. того же отделения Егорова Наталья Ивановна – лаборант-исследователь того же отделения Землянская Зинаида Константиновна – к.м.н., ученый секретарь Института, в.н.с. отдела организации и развития научных исследований и инновационной деятельности того же учреждения 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

триутробного развития), нами были сформированы группы лиц радиационного риска, подлежащие длительному динамическому наблюдению.

Характеристика детей и методы исследования

Работа основана на длительном наблюдении 133 детей, которым было проведено полное клинико-лабораторное обследование в Детском научно-практическом центре противорадиационной защиты Научно-исследовательского клинического института педиатрии. В соответствии с когортной принадлежностью были сформированы следующие группы радиационного риска:

1-я группа ($n=17$) – дети, подвергшиеся облучению в периоде внутриутробного развития (дети, родившиеся в период с апреля 1986 г. по апрель 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. Медиана возраста детей составила 14 лет (13–16 лет);

2-я группа ($n=33$) – дети, проживающие на территории с плотностью загрязнения почвы ^{137}Cs до 556 кБк/кв.м. Медиана возраста детей составила 7 лет (2–15 лет);

3-я группа ($n=16$) – дети, проживающие на территории с плотностью загрязнения почвы ^{137}Cs от 556 до 1665 кБк/м². Медиана возраста детей – 6 лет (2–15 лет).

Дети 1–3-й группы родились после аварии на ЧАЭС от облученных родителей, проживающих на радиоактивно-загрязненных территориях, их постнатальное развитие проходило в условиях хронического комбинированного облучения малыми дозами ^{137}Cs и ^{90}Sr . Воздействию короткоживущих радиоизотопов ^{131}I подверглись дети 1-й группы во внутриутробном периоде.

Контрольная группа (группа сравнения) – дети, которые не подвергались радиационному воздействию, их родители также не были облучены. Медиана

на возраста обследованных в этой группе составила 10 лет (2–18 лет).

Для исследования клеточного иммунитета проводили количественную оценку лимфоцитов периферической крови с фенотипическими признаками следующих субпопуляций: CD3+; CD4+; CD8+; CD4+/CD8+; CD16+; CD25+; HLA-DR+; CD54+; CD71+; CD10+; CD23+; CD38+; CD95+. Определение поверхностных антигенов лимфоцитов осуществляли методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антисывороток «Клоноспектр», производства научно-производственного объединения «Медбиоспектр» (Россия) к поверхностным антигенам. Для визуализации флюоресценции использовали ФИТЦ-меченные Fab-фрагменты IgG того же производства. Количественный анализ проб осуществляли на проточном цитофлюориметре. Использовали нормативы субпопуляций лимфоцитов крови у детей, полученные с применением моноклональных антисывороток («Клоноспектр», Протокол № 8 от 18.09.2000 г.).

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 рассматривались как самостоятельные значения, а также определялось 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 (CD3+) в обследованных группах радиационного риска в основном совпадало с референтными значениями показателей соответствующей возрастной нормы (табл. 1). Тенденция к снижению относительного количества лимфоцитов ($p > 0,05$) отмечалась у детей, проживающих в регионах с максимальным уровнем загрязнения по сравнению с контрольной группой (см. рисунок).

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

Группа	Относительное количество, %		Абсолютное количество, ($\cdot 10^9/\text{л}$)	
	$M \pm m$	дисперсия показателя (min–max)	$M \pm m$	дисперсия показателя (min–max)
1-я ($n=17$)	66,99 \pm 1,55	54,9–78,4	1,406 \pm 0,117	0,867–2,459
2-я ($n=33$)	65,38 \pm 1,83	24,8–80,0	1,889 \pm 0,111	0,886–3,508
3-я ($n=16$)	64,11 \pm 1,65	54,9–73,0	1,923 \pm 0,199	0,902–3,764
Контроль ($n=19$)	67,31 \pm 1,98	46,8–82,4	1,897 \pm 0,221	0,985–3,813

Статистически значимых различий относительного числа Т-хелперов/индукторов (CD4+ лимфоцитов), также общего числа Т-лимфоцитов в группах обследованных лиц по сравнению с показателями в контрольной группе не выявлено. При этом среднее абсолютное количество Т-хелперов/индукторов во всех группах радиационного риска ниже, чем в контрольной группе ($0,961 \pm 0,141 \cdot 10^9/\text{л}$). Выявленные изменения продемонстрированы на рисунке. Полученные результаты подтверждают факт реакции иммунной системы на действие ионизирующей радиации в отношении лимфоцитов с функцией Т-хелперов/индукторов (CD4+ лимфоцитов) у лиц, облученных в детском возрасте в результате аварии на ЧАЭС.

В отношении параметров абсолютного количества цитотоксических клеток/супрессоров (CD8+ лимфоцитов) был зарегистрирован широкий диапазон колебаний показателя во 2-й группе с максимально низкими показателями нижней границы референтных значений (табл. 2). Уровень относительного количества CD8+ лимфоцитов во всех группах радиационного риска превышает показатели контрольной группы, причем с наибольшим отклонением в группе с максимальным уровнем радиационного загрязнения (см. рисунок). При оценке абсолютного количества CD8+ лимфоцитов и числа CD4+ клеток наглядно показано повреждающее действие ионизирующей радиации на лимфоциты с функцией цитотоксических клеток/супрессоров и Т-хелперов/индукторов.

Таким образом, нарушения Т-клеточного звена иммунитета были зарегистрированы во всех группах детей, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения, причем это выражалось для Т-клеток с маркерами CD3, CD4, CD8.

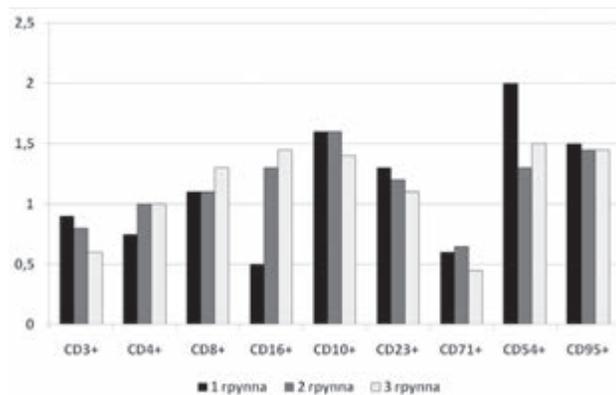
Проведенные исследования выявили признаки иммунных нарушений у обследованных лиц различных групп наблюдения, которые определялись характером и уровнем радиационного воздействия. Это, с одной стороны, позволило обоснованно предположить радиационный генез выявленных нарушений, а с другой, рекомендовать применение ряда иммунологических показателей в качестве маркеров радиационного воздействия.

Относительное число естественных киллеров с поверхностными структурами, обеспечивающими

трансдукцию сигнала «естественный киллер – макрофаг», т.е. активных киллеров (NK-клеток, CD 16+ лимфоцитов), соответствовало нормальному уровню во всех группах радиационного риска. Отмечалась тенденция к снижению абсолютного количества этих клеток у детей 1-й группы, т.е. у внутриутробно облученных (см. рисунок).

Общим, характерным признаком для всех групп радиационного риска было изменение абсолютного количества NK-клеток (CD16+ лимфоцитов), что может являться одной из причин нарушения противоопухолевого и противовирусного иммунитета у лиц, подвергшихся облучению. Причем нарушения противоопухолевого иммунитета у детей представленных групп радиационного риска имеют разнонаправленный характер: у детей 1-й группы (облученных во внутриутробном периоде развития) выявлено угнетение, у детей 2–3-й группы – активация противоопухолевого иммунитета (см. рисунок), наиболее выраженная для детей, проживающих на территориях с максимальным радионуклидного загрязнения. Таким образом, у потомков облученных (детей 2–3-й группы), проживающих на радиоактивно-загрязненных территориях, зарегистрирована тенденция к активации противоопухолевой защиты с характерным увеличением числа CD16+ лимфоцитов.

Нарушения В-клеточного звена иммунитета были зарегистрированы в виде изменений количества клеток с маркерами CD10, CD23 (см. рисунок). Статисти-



Соотношение относительного количества CD-субпопуляций лимфоцитов периферической крови обследованных детей основных и контрольной групп (показатели в контрольной группе приняты за 1).

Таблица 2. Количество CD8+ лимфоцитов (цитотоксических клеток/супрессоров) периферической крови обследованных лиц

Группа	Относительное количество, %		Абсолютное количество ($\cdot 10^9/\text{л}$)	
	$M \pm m$	дисперсия показателя (min–max)	$M \pm m$	дисперсия показателя (min–max)
1-я (n=17)	$25,17 \pm 1,94$	10,8–42,0	$0,433 \pm 0,050$	0,225–0,963
2-я (n=33)	$25,61 \pm 1,74$	5,6–62,0	$0,586 \pm 0,051$	0,050–1,284
3-я (n=16)	$28,18 \pm 3,67$	12,8–66,0	$0,580 \pm 0,105$	0,240–1,705
Контроль (n=19)	$24,43 \pm 1,56$	8,3–35,0	$0,596 \pm 0,086$	0,264–1,372

чески значимых различий абсолютного количества В-лимфоцитов (и молодых, и зрелых форм) в группах обследованных лиц по сравнению с контрольной группой не отмечалось. Абсолютное количество пре-В-клеток (CD10+ лимфоцитов) было статистически выше у лиц 2-й группы ($0,208 \pm 0,026 \cdot 10^9/\text{л}$; $p < 0,01$). Объединяющим признаком для детей 2-й и 3-й групп является то, что они родились после аварии от облученных родителей, при этом лучевая нагрузка на них осуществлялась в основном за счет внутреннего облучения долгоживущими радиоизотопами ^{137}Cs и ^{90}Sr .

Таким образом, у потомков облученных (первое поколение) наблюдаются тенденции, свидетельствующие об активации В-клеточного звена иммунной системы по сравнению с ранее выявленным снижением активности В-клеточного звена иммунитета у непосредственно облученных лиц в сроки апрель 1986 – апрель 1987 гг. [2]. Вероятно, в случаях, когда отмечается угнетение В-клеточного звена иммунитета, происходит уменьшение поступления пре-В-клеток в циркуляцию, что может являться одной из причин развития хронических воспалительных заболеваний, и не исключено, что именно эти процессы могут служить одним из факторов формирования аутоиммунной патологии. Таким образом, количество В-клеток (CD23+ лимфоцитов) и, в еще большей степени, количество пре-В-клеток (CD10+ лимфоцитов) можно рассматривать как потенциальный маркер радиационного воздействия.

Статистически значимых различий относительно количества HLA-DR+ лимфоцитов, отражающих активацию гуморального звена иммунитета, у лиц всех групп не выявлено ($p > 0,05$); статистически значимое уменьшение абсолютного количества этих клеток зарегистрировано у лиц 1-й группы ($0,236 \pm 0,025 \cdot 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой ($0,395 \pm 0,033 \cdot 10^9/\text{л}$).

Статистически значимых различий относительно и абсолютного количества CD25+ лимфоцитов (клеток с рецепторами для интерлейкина-2) у детей всех групп наблюдения по сравнению с контрольной группой выявлено не было ($p > 0,05$), т.е. выраженного угнетения индукции «суммарного иммунного ответа» не отмечалось.

Напротив, была зарегистрирована однонаправленная тенденция к снижению относительного коли-

чества клеток, вовлеченных в лейкоцитарную активацию с маркером «полипотентной активации» (клетки с маркером CD38) и пролиферирующих клеток (клеток с маркерами CD71). Так, относительное количество клеток с маркером «полипотентной активации» (CD38+ лимфоцитов) во всех группах радиационного риска было статистически недостоверно снижено ($p > 0,05$) по сравнению со значениями в контрольной группе. Тенденция к снижению пролиферативной активности лимфоцитов (CD71) отмечалась во всех группах радиационного риска, в большей степени выраженная для детей 3-й группы (табл. 3; см. рисунок).

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 «полипотентной 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. Ранее нами было показано [2], что у большинства детей абсолютное количество лимфоцитов было снижено относительно возрастной нормы.

У детей групп радиационного риска отмечалась тенденция к увеличению относительного количества клеток с повышенной способностью к адгезии (CD54+ лимфоцитов), хотя статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой зарегистрированы только для 1-й группы (см. рисунок). 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 апоптоза (CD95+ лимфоцитов) было выше, чем в контрольной группе (табл. 4; см. рисунок). Выявленные закономерности указывают на нарушения иммуногенеза, проявляющиеся увеличением выхода в циркуляцию клеток с «запрограммированной гибелью». Среди причин данного явления можно рассматривать такие, как поступление в циркуляцию клеток, несостоятель-

Таблица 3. Количество CD38+ лимфоцитов (активированных полипотентных клеток периферической крови обследованных лиц

Группа	Относительное количество, %		Абсолютное количество ($\cdot 10^9/\text{л}$)	
	$M \pm m$	дисперсия показателя (min–max)	$M \pm m$	дисперсия показателя (min–max)
1-я (n=16)	46,39±4,09	15,2–69,0	0,964±0,085	0,316–1,435
2-я (n=32)	47,78±3,75	11,1–91,0	1,405±0,110	0,326–2,675
3-я (n=14)	48,73±5,37	13,0–79,0	1,461±0,161	0,309–2,383
Контроль (n=17)	50,79±4,24	25,2–86,0	1,305±0,108	0,108–0,221

ных по морфофункциональному признаку, т.е. клетки с маркером CD95 являются либо продуктом аномального иммуногенеза, о чем упоминалось выше, либо их «перепроизводство» обусловлено полноценными клетками, часть из которых оказывается неостребованной в иммунных реакциях. 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 апоптоза (CD95+ лимфоцитов), оценивали корреляции между количеством этих клеток и другими показателями. Полученная статистически значимая отрицательная корреляционная связь ($r=-0,5952$; $p<0,01$) между клетками с маркером апоптоза и пролиферирующими клетками (CD71+ лимфоцитами), вероятнее всего, подтверждает наличие феномена «ускоренного старения» клеток. Однако не исключено, что данный феномен свидетельствует о защитно-компенсаторном механизме, позволяющем ускорить выведение из циркуляции клеток с цитогенетическими и/или функциональными нарушениями.

Данные литературы последних лет свидетельствуют, что ионизирующая радиация, даже при наличии малых доз, вызывает цитогенетические нарушения — повреждения ДНК различного характера: увеличение уровня аберрантных метафаз, аббераций хроматидного типа (одиночные фрагменты), аббераций хромосомного типа (парные фрагменты, дисцентрические, кольцевые хромосомы, транслокации, делеции) [3–7]. Полагаясь на собственные исследования и данные литературы [8], мы вправе предположить, что в дальнейшем, вслед за повреждением ДНК происходит включение защитного механизма, предусматривающего активацию генов Р-53 (специфического онкогена, контролирующего соответствие спектра белков в клетке ее клеточному реестру), арест аномальных клеток (с цитогенетическими нарушениями) в G₁-фазе с последующей индукцией апоптоза. Такой механизм позволяет сохранить клеточный гомеостаз и избежать формирования клон клеток с опухолевой трансформацией, т.е. предупредить развитие онкогенного эффекта как у населения, под-

вергшегося хроническому облучению в малых дозах, так и у потомков облученных (первое—второе поколение). Следует отметить, что лица с наследственным дефектом одного из аллелей гена Р-53, как свидетельствуют данные литературы [8], будут составлять группу риска в отношении развития опухолей.

Образование активных форм кислорода является пусковым механизмом апоптоза, связанным с индукцией FAS/TNF региона (незлокачественный аутоиммунный лимфопрлиферативный синдром). Также в ходе исследований, выполненных И.И. Вотриным и соавт. [9], было показано, что у обследованных детей, проживающих на радиоактивно-загрязненной территории, снижен 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 апоптоза 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. По нашему мнению, потенциальными маркерами иммунотропности радиационного воздействия следует считать следующие антигены: CD4, CD8, CD10, CD23, CD16, CD38, CD71, CD95.

Уже ранние исследования, в том числе проведенные нами в 1987–1996 гг., показали, что отклонения иммунологических параметров часто не достигали больших величин, но «были достаточно закономерны с традиционной точки зрения» [1, 2, 11]. При этом, наряду с ингибирующими, выявлялись и стимулирующие эффекты, т.е. воздействие радиации не было однонаправленным. По мнению А.А. Ярилина [1], выявленные последствия радиационного воздействия

Таблица 4. Количество CD95+ лимфоцитов (клеток с маркерами апоптоза) периферической крови обследованных лиц

Группа	Относительное количество, %		Абсолютное количество ($\cdot 10^9/л$)	
	$M \pm m$	дисперсия показателя (min–max)	$M \pm m$	дисперсия показателя (min–max)
1-я (n=11)	29,32±5,44	4,9–69,6	0,610±0,113	0,102–1,448
2-я (n=20)	27,61±4,42	1,6–68,8	0,812±0,130	0,047–2,023
3-я (n=10)	27,57±8,82	1,6–77,4	0,824±0,266	0,049–2,322
Контроль (n=11)	19,51±4,84	2,2–45,3	0,501±0,124	0,057–1,164

затрагивают в основном популяцию Т-лимфоцитов. Сегодня, спустя 28 лет после аварии на ЧАЭС, по-видимому, следует говорить о полипотентности оказываемого воздействия, поскольку обнаруженные нами изменения касаются не только, и не столько Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD25+), сколько «незрелых» клеток, пролиферирующих клеток (CD 71+), предшественников В-лимфоцитов (CD10+ клеток), клеток «полипотентной активации» (CD 38+), а также клеток с маркерами апоптоза (CD 95+). Кажущиеся противоречия, вероятно, обусловленные многообразием причин радиационного и нерадиационного генеза, необходимо учитывать при назначении иммунокорректирующей терапии.

В особом внимании при наблюдении педиатром и иммунологом нуждаются 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 [10–13].

Неоднородность характера изменений иммунограмм детей различных групп радиационного риска, по нашему мнению, обусловлена имеющимися различиями радиационных характеристик каждой группы: длительность 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 2-й и 3-й групп, т.е. у детей с одинаковым характером радиационного воздействия, но разной степенью интенсивности (дети проживают на территории с разной плотностью загрязнения почвы по ^{137}Cs : до 556 кБк/м² и от 556 до 1665 кБк/м². При этом чем больше плотность загрязнения почвы радионуклидом ^{137}Cs , 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 иммунного профиля с целью уточнения необходимости проведения рациональной иммунокоррекции.

Изменения иммунограмм, представленных на рисунке, свидетельствуют, что у детей 2–3-й группы количественный дефицит ни одной субпопуляции клеток-эффекторов (CD3+, CD4+, CD8+, CD25+) не зарегистрирован. Однако выявлено уменьшение числа пролиферирующих клеток (CD71+) и увеличение количества клеток с маркерами апоптоза (CD95+).

Важным моментом, на который следует обратить особое внимание – повышенная вероятность развития у детей опухолевого процесса. Известно, что на-

рушения различных звеньев иммунитета являются одним из патогенетических механизмов формирования злокачественных новообразований. Показано, что у детей с клиническими проявлениями иммунодефицитных состояний вероятность развития неопластических процессов значительно выше, чем у здоровых детей. Особая роль в развитии опухолей отводится дефициту естественных киллеров (NK-клеток) и различным нарушениям фагоцитарной функции [12–14]. У подавляющего большинства обследованных нами детей имелись минимальные нарушения иммунитета (в частности, низкий уровень естественных киллеров – NK-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 наблюдения.

Известно, что иммуносупрессорные воздействия также могут являться неблагоприятным фоном, на котором повышается вероятность развития опухолей. Показано уменьшение абсолютного количества Т-хелперов/индукторов (CD4+ лимфоцитов). Точка зрения на иммуносупрессивное воздействие, высказанная нами, полностью совпадает с данными, представленными А.А. Ярилыным [1], которые свидетельствовали об увеличении числа активированных клеток, а также об изменении концентрации α_1 -тимолина, повышении титров аутоантител, реагирующих с эпителием тимуса. Автором предложена гипотетическая схема формирования Т-клеточного иммунодефицита под влиянием снижения 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 щитовидной железе, в частности. В ходе исследований, выполненных Л.С. Балевой, И.Н. Яковлевой и соавт. [2, 15, 17], было показано, что через 10 лет после аварии на ЧАЭС наблюдался рост случаев злокачественных новообразований и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у пациентов, облученных в детском возрасте. При этом не исключена взаимосвязь указанных заболеваний. Обоснования значительного увеличения риска развития именно аутоиммунных заболеваний и опухолей также приводятся в исследовании И.В. Орадовской [17].

Таким образом, иммунные нарушения, обусловленные действием радиации, могут являться триггерным механизмом развития опухолей и аутоиммунных заболеваний, прежде всего щитовидной железы. Поскольку перечисленные нарушения рассматриваются

в качестве предпосылок для неопластических и аутоиммунных процессов, то дети, облученные внутриутробно, а также дети, продолжающие проживать на радиоактивно-загрязненной территории, составляют группы риска по формированию такой патологии.

Выводы

Во всех группах радиационного риска в отдаленные сроки после аварии на ЧАЭС зарегистрированы нарушения иммунного статуса. Наибольшие аномалии различных звеньев иммунитета выявлены у детей, подвергшихся хроническому комбинированному

облучению радиоизотопами ^{131}I (в интранатальном периоде), ^{137}Cs , ^{90}Sr (в постнатальном периоде).

У детей, рожденных от облученных родителей и продолжающих проживать на радиоактивно-загрязненной территории, отмечена активация противоопухолевой защиты с характерным увеличением числа CD16+ лимфоцитов.

Общим признаком изменения иммуногенеза у детей групп радиационного риска является: уменьшение числа пролиферирующих клеток (CD71+ клеток) и увеличение количества клеток с маркерами апоптоза (CD95+ клетки).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ярилин А.А. Иммунологические нарушения у пострадавших от последствий Чернобыльской аварии и анализ их природы. В кн.: Последствия Чернобыльской катастрофы: Здоровье человека. Под ред. Е.Б. Бурлаковой. М 1996; 68–96. (Yarilin A.A. Immunologic disturbances in persons suffered as the result of Chernobyl accident and analyzing of it's origin. In book "The consequences of Chernobyl catastrophe: Humans health. Ed. by E.B. Burlakova, Moscow 1996; 68–96.)
2. Балева Л.С., Яковлева И.Н. Особенности иммунитета у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующей радиации в детском возрасте. Вopr gematol/onkol i immunopatol v pediatrii 2006; 5: 1: 22–31. (Baleva L.S., Yakovleva I.N. The immunologic particularities in persons, suffered from low doses radiation in childhood. Vopr gematol/onkol i immunopatol v pediatrii 2006; 5: 1: 22–31.)
3. Сипягина А.Е. Радиочувствительность к малым дозам ионизирующего излучения у детей как основа развития соматических заболеваний: Автореф. дис... д-ра мед. наук. М 2003; 47. Avtoref. dis... d-ra med. nauk. Moscow 2003; 47.)
4. Бондаренко Н.А. Состояние здоровья детей облученных внутриутробно в различные сроки после аварии на Чернобыльской АЭС, проживающих на территории, подвергшейся воздействию радионуклидов и способы снижения негативных последствий радиационного воздействия: Автореф. дис... канд. мед. наук. М 2005; 25. (Bondarenko N.A. Health state of children radiation-exposed in utero, living in the regions radionuclide-polluted and opportunities for negative radiation consequences minimization. Avtoref. dis... kand. med. nauk. Moscow 2005; 25.)
5. Яковлева И.Н., Сусков И.И., Балева Л.С., Шилин Д.Е. Дисгеномные эффекты у пациентов, подвергшиеся воздействию различных доз радиойода в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Материалы III Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М 2004; 400. (Yakovleva I.N., Suskov I.I., Baleva L.S., Shilin D.E. Disgenomic effects in patients having been exposed with different radio-iodine doses as the result of Chernobyl accident. Materials of the III Russian congress «Update Technologies in pediatric and children surgery». Moscow 2004; 400.)
6. 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. Ленинград 1988; 51. (Vorobtsova I.E. The influence of parents X-irradiation on the physiological status and cancerogenic risk in F1- offspring of different types of organisms: Avtoref. dis. ... d-ra biol. nauk. Leningrad 1988; 51.)
7. Сусков И.И., Кузьмина Н.С. Проблема индуцированной геномной нестабильности в детском организме в услови-
- ях длительного воздействия малых доз радиации. Радиационная биология Радиоэкология 2001; 41: 5: 606–614. (Suskov I.I., Kuz'mina N.S. The problem of induces genomic instability in child's organism in conditions of prolonged low doses irradiation. Zh. Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya 2001; 41: 5: 606–614.)
8. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз). М: Медицина 2001; 483. (Lushnikov E.F., Abrosimov A.Yu. Cell's death (apoptosis). M: Meditsina 2001; 483.)
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. Методические рекомендации. М 1995; 9. (Votrin I.I., Khodarev N.N., Baleva L.S., Yakovleva I.N. New high sensitive test-system basing on DNA-enzymes in lymphoproliferate diseases in risk patients from the regions with high X-radiation. Methodological recommendations. Moscow 1995; 9.)
10. Бучнева Н.Н. Роль персистентной герпетической и хламидийной инфекции в хронизации соматических заболеваний у детей, проживающих в территориях, загрязненных радионуклидами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1999; 24. (Buchneva N.N. The role of persistent herpes and chlamydia infection in somatic disease's chronization in children living in radionuclide-polluted regions: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow 1999; 24.)
11. Вельтищев Ю.Е. Становление и развитие иммунной системы у детей. Иммунная недостаточность. Иммунные диатезы. Лекции для врачей. М: МНИИП и ДХ Минздрава РФ 1998; 79. (Vel'tishchev Yu.E. The immune system formation in children. Immune insufficiency. Immune disturbances. Lectures for medicines. M: MNIIP i DKh Minzdrava RF 1998; 79.)
12. 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; 51. (Terletskaia R.N. Chronic lung diseases and there treatment in children radiation-exposed as a result of Chernobyl accident: Avtoref. dis. ...d-ra med. nauk. Moscow 2003; 51.)
13. Вельтищев Ю.Е., Длин В.В. Развитие иммунной системы. Иммунная недостаточность у детей. Лекции для врачей. М: МНИИП и ДХ Росздрава 2005; 78. (Vel'tishchev Yu.E., Dlin V.V. Development of immune system. Immune insufficiency in children Lectures for medicines. Moscow: MNIIP i DKh Roszdrava 2005; 78.)
14. Галактионов В.Г. Иммунология. М: РИЦ МДК 2000; 381. (Galaktionov V.G. Immunology. M: RITs MDK 2000; 381.)

15. *Балева Л.С., Терлецкая Р.Н., Соха Л.Г.* Использование рибомунилы при хронических заболеваниях органов дыхания у детей, проживающих в условиях радиационного воздействия. *Вопр соврем педиат* 2003; 2: 2: 22–24. (Baleva L.S., Terletskaia R.N., Sokha L.G. Ribomunyl using in treatment of chronic lung diseases in children living in the radioactive influence conditions. *Vopr sovrem pediat* 2003; 2: 2: 22–24.)
16. *Балева Л.С., Сипягина А.Е., Яковлева И.Н., Терлецкая Р.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 1998; 12. (Baleva L.S., Sipyagina A.E., Yakovleva I.N., Terlitskaya R.N., Analyzing a quality of medical help in patients having undergone operations regarding to thyroid cancer, living in RF regions radionuclide-polluted as the result of Chernobyl accident. Information letter. Moscow 1998; 12.)
17. *Орадовская И.В.* Иммунологический мониторинг контингента лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Итоги 10-летнего наблюдения. Концепция радиогенного иммунологического синдрома. В кн.: Последствия Чернобыльской катастрофы: Здоровье человека. Под. ред. Е.Б. Бурлаковой. М 1996; 96–130. (Oradovskaya I.V.. Immunological monitoring in persons, having took part in liquidation of Chernobyl catastrophe. The results of 10-years monitoring. The conception of radiogenic immunological syndrome. In book: The consequences of Chernobyl catastrophe: Humans health.. Ed. by E.B. Burlakova. M 1996; 96–130.)

Поступила 28.01.15