© Коллектив авторов, 2021

Рыбкина В.Л., Синельщикова О.А., Ослина Д.С., Кириллова Е.Н.,
Азизова Т.В., Адамова Г.В., Жунтова Г.В.

Некоторые субпопуляции лимфоцитов у лиц, подвергшихся внутриутробному облучению

Федеральное государственное унитарное предприятие Южно-Уральский институт биофизики Федерального
медико-биологического агентства, 456780, г. Озерск, Российская Федерация

Резюме

Введение. Известно, что в период внутриутробного развития формирующийся организм особенно чувствителен к неблагоприятным воздействиям. Радиационно-опосредованные иммунологические нарушения играют важную роль в формировании не только ранних, но и отдаленных последствий облучения. В структуре синдромов иммунной недостаточности преобладали аллергический и аутоиммунный синдромы. Наиболее полно изучено состояние иммунитета у лиц, проживавших в бассейне реки Теча и подвергшихся хроническому радиационному воздействию в результате сбросов жидких радиоактивных отходов ПО «Маяк». В отдаленном периоде наблюдения в этой группе лиц зарегистрированы различные нарушения врожденного и адаптивного иммунитета.

Цель настоящего исследования – оценка субпопуляционного состава лимфоцитов у лиц, подвергшихся внутриутробному облучению, в отдаленном периоде после облучения.

Материал и методы. В исследовании проанализированы основные субпопуляции лимфоцитов у 56 человек: 29 лиц, подвергшихся внутриутробному облучению (23 женщины и 6 мужчин), и 27 лиц группы сравнения (25 женщин, 2 мужчин). Возраст обследованных – от 52 до 72 лет. Содержание основных субпопуляций лимфоцитов определяли с помощью проточной цитофлуориметрии.

Результаты. Не выявлено отклонений в абсолютном и относительном содержании субпопуляций лимфоцитов. Установлена тенденция к снижению количества лимфоцитов, экспрессирующих маркер ранней активации CD25 с увеличением суммарной дозы внешнего γ -облучения матери в период беременности.

Обсуждение. Полученные данные о субпопуляционном составе лимфоцитов согласуются с результатами обследования лиц, проживавших в бассейне реки Теча и подвергшихся внутриутробному облучению в результате сбросов жидких радиоактивных отходов ПО «Маяк», в ходе которого также не выявлено изменений субпопуляционного состава лимфоцитов у внутриутробно облученных лиц. Выявленная тенденция к снижению относительного количества лимфоцитов, экспрессирующих маркер ранней активации CD25, у лиц, подвергшихся внутриутробному облучению, с увеличением суммарной поглощенной в костном мозге дозы внешнего γ -излучения в период беременности матери согласуется с результатами экспериментальных исследований.

Заключение. В результате исследования лиц, подвергшихся внутриутробному облучению, не выявлено отклонений в основных субпопуляциях лимфоцитов. Обнаружена тенденция к снижению относительного количества лимфоцитов, экспрессирующих маркер ранней активации CD25 у лиц, подвергшихся внутриутробному облучению, с увеличением суммарной поглощенной в костном мозге дозы внешнего γ -излучения в период беременности матери.

Ключевые слова: субпопуляции лимфоцитов; внутриутробное облучение; радиочувствительность клеток; иммунитет

Статья получена 29.01.2021. Принята в печать 16.03.2021.

Для цитирования: Рыбкина В.Л., Синельщикова О.А., Ослина Д.С., Кириллова Е.Н., Азизова Т.В., Адамова Г.В., Жунтова Г.В. Некоторые субпопуляции лимфоцитов у лиц, подвергшихся внутриутробному облучению. Иммунология. 2021; 42 (3): 261–269. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-261-269>

Финансирование. Настоящее исследование выполнено в рамках Государственного контракта от 15 июля 2019 г. № 11.313.19.2 с Федеральным медико-биологическим агентством «Медико-биологические последствия воздействия хронического облучения на иммуногемопоз» (шифр «Иммуногемопоз-19»).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Рыбкина Валентина Львовна –
доктор медицинских наук,
заведующая лабораторией
радиационной биологии
клинического отдела
ФГУП ЮУРИБФ
ФМБА России, Озерск,
Российская Федерация
E-mail: clinic@subi.su
<https://orcid.org/0000-0001-5096-9774>

Rybkina V.L., Sinel'shchikova O.A., Oslina D.S., Kirillova E.N., Azizova T.V., Adamova G.V., Zhuntova G.V.

Some subpopulations of lymphocytes in individuals exposed to ionizing radiation *in utero*

Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical-Biological Agency, 456780, Ozyorsk, Russian Federation

Abstract

Introduction. It is known that during the period of intrauterine development, the developing organism is especially sensitive to adverse influences. Radiation-mediated immunological disorders play an important role in the formation of not only the early, but also the long-term consequences of radiation. Allergic and autoimmune syndromes predominated in the structure of immune deficiency syndromes. The state of immunity has been studied most fully in persons living in the Techa river basin and exposed to chronic radiation exposure as a result of discharges of liquid radioactive waste from the Mayak Production Association. In the long-term follow-up period, various disorders of innate and adaptive immunity were recorded in this group of individuals.

The aim of this study is to assess the subpopulation composition of lymphocytes in individuals exposed to intrauterine irradiation in the long term after irradiation.

Material and methods. In this work, the main subpopulations of lymphocytes were analyzed. The number of examined individuals was 56: 29 individuals *in utero* exposed to ionizing radiation (23 women and 6 men) and controls (25 women and 2 men). The age of the surveyed was from 52 to 72 years. Main lymphocyte subpopulations were measured using flow cytometry.

Results. There were no deviations in the absolute and relative content of lymphocyte subpopulations. There was a tendency towards a decrease in the number of lymphocytes expressing the marker of early activation CD25 with an increase in the total dose of external γ -irradiation of the mother during pregnancy.

Discussion. The obtained data on the subpopulation composition of lymphocytes are consistent with the results of a survey of persons living in the Techa river basin and exposed to intrauterine irradiation because of discharges of liquid radioactive waste from the Mayak Production Association, during which no changes in the subpopulation composition of lymphocytes were detected in prenatally irradiated persons. The revealed tendency towards a decrease in the relative number of lymphocytes expressing the marker of early activation of CD25 in persons exposed to intrauterine irradiation with an increase in the total absorbed dose of external γ -radiation in the bone marrow during the mother's pregnancy is consistent with the results of experimental studies.

Conclusion. As a result of the study of persons exposed to intrauterine irradiation, no abnormalities were found in the main subpopulations of lymphocytes. A tendency towards a decrease in the relative number of lymphocytes expressing the marker of early activation of CD25 in persons exposed to intrauterine irradiation with an increase in the total absorbed dose of external γ -radiation during the mother's pregnancy was found.

Keywords: lymphocyte subpopulations; *in utero* radiation exposure; cell radiosensitivity; immunity

Received 29.01.2021. Accepted 16.03.2021.

For citation: Rybkina V.L., Sinel'shchikova O.A., Oslina D.S., Kirillova E.N., Azizova T.V., Adamova G.V., Zhuntova G.V. Some subpopulations of lymphocytes in individuals exposed to ionizing radiation *in utero*. Immunologiya. 2021; 42 (3): 261–9. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-261-269> (in Russian).

Funding. This study was carried out under the State Contract No. 11.313.19.2 of July 15, 2019 with the Federal Medical-Biological Agency «Medical-Biological consequences of the effects of chronic exposure on immunohemopoiesis» (code «Immunohemopoiesis-19»).

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For correspondence
Valentina L. Rybkina – MD, PhD,
Head of the Laboratory
of Radiation Biology
of the Clinical Department
at the SUBI of the FMBA of Russia,
Ozersk, Russian Federation
E-mail: clinic@subi.su
<https://orcid.org/0000-0001-5096-9774>

Введение

Известно, что в период внутриутробного развития формирующийся организм особенно чувствителен к неблагоприятным воздействиям [1]. В это время радиочувствительность клеток зародыша, эмбриона и плода велика ввиду их более высокой пролиферативной активности [2, 3].

Радиационно-опосредованные иммунологические нарушения играют важную роль в формировании не только ранних, но и отдаленных последствий облучения [4, 5]. Так, у подростков, подвергшихся облучению в период внутриутробного развития после аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), отмечалась тенденция к лимфопении: увеличение числа лимфоцитов, экспрессирующих молекулы адгезии, снижение содержания IgA в сыворотке крови [6, 7]. Результаты наблюдений за лицами, пережившими атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки, свидетельствуют об изменении состояния иммунитета у лиц, подвергшихся внутриутробному облучению: через 20 лет обнаружено нарушение выработки антител и пролиферативной активности Т-лимфоцитов [8]. При обследовании потомков работников предприятия атомной промышленности, подвергавшихся антенатальному облучению, зарегистрированы некоторые сдвиги в иммунном статусе, характеризующиеся снижением активности системы комплемента, увеличением содержания IgG, интерлейкинов (ИЛ)-1 α , ИЛ-4, интерферона- γ и фактора некроза опухолей α в сыворотке крови и количества фагоцитирующих нейтрофилов через 40–45 лет после облучения [9, 10]. В структуре синдромов иммунной недостаточности преобладали аллергический и аутоиммунный [9, 10]. Наиболее полно изучено состояние иммунитета у лиц, проживавших в бассейне реки Теча и подвергшихся хроническому радиационному воздействию в результате сбросов жидких радиоактивных отходов производственного объединения (ПО) «Маяк». В отдаленном периоде наблюдения в этой группе лиц зарегистрированы различные нарушения врожденного и адаптивного иммунитета [11–15].

Сведения о влиянии внутриутробного облучения на состояние иммунитета немногочисленны, причем не все исследования содержат комплексную оценку иммунного статуса. Практически отсутствуют данные о характере зависимости изменений от дозы внутриутробного облучения при различных видах излучения.

В первые годы деятельности первого в Российской Федерации предприятия атомной промышленности ПО «Маяк» вследствие несовершенства технологий некоторые работники подверглись облучению в период беременности и, как следствие, их потомки подверглись внутриутробному облучению.

Цель настоящего исследования – оценка субпопуляционного состава лимфоцитов у лиц, подвергшихся внутриутробному облучению, в отдаленном периоде после облучения.

Материал и методы

Участники исследования. Для исследования были сформированы 2 группы: основная и группа сравнения.

Критерии отбора в основную группу:

- установленный факт внутриутробного облучения на основании профессионального маршрута матери и данных о ее репродуктивном здоровье;
- известные индивидуальные измеренные годовые дозы внешнего γ -облучения матери в период беременности;
- год рождения потомков 1948–1968;
- известный жизненный статус и статус проживания потомка;
- проживание в г. Озерске на момент привлечения к исследованию;
- наличие в медико-дозиметрической базе данных «Клиника» [16] полной медицинской информации и сведений о нерadiационных факторах риска за весь период наблюдения матери и потомка;
- отсутствие профессионального и терапевтического облучения, проживания на загрязненных радионуклидами территориях, участия в ликвидации последствий радиационных аварий у потомков;
- отсутствие установленного диагноза злокачественного новообразования (ЗНО), аллергического и аутоиммунного заболевания, острого или обострения хронического инфекционного заболевания, хронического алкоголизма и злоупотребления алкоголем на момент обследования.

Критерии включения в группу сравнения:

- отсутствие факта внутриутробного, профессионального и терапевтического облучения, проживания на загрязненных радионуклидами территориях, участия в ликвидации последствий радиационных аварий;
- место рождения – г. Озерск (город расположен в непосредственной близости к ПО «Маяк»);
- год рождения лиц группы сравнения 1948–1968;
- возраст лиц группы сравнения соответствует возрасту лиц основной группы (± 1 год) на момент обследования;
- проживание в г. Озерске на момент привлечения к исследованию;
- наличие в медико-дозиметрической базе данных «Клиника» медицинской информации и данных о нерadiационных факторах риска за весь период наблюдения матери и потомка;
- отсутствие установленного диагноза ЗНО, аллергического и аутоиммунного заболевания, острого или обострения хронического инфекционного заболевания, хронического алкоголизма и злоупотребления алкоголем на момент обследования.

Субъекты привлекались к биомедицинским исследованиям только после получения письменного согласия индивидуума на добровольное участие в исследовании в виде подписанного информированного согласия [17]. Одновременно участники исследования подписывали согласие на обработку персональных данных [18]. Ис-

Таблица 1. Характеристика исследованных групп

Показатель		Основная группа (n = 29)	Группа сравнения (n = 27)
Пол	Женский	23 (79,3 %)	25 (92,6 %)
	Мужской	6 (20,7 %)	2 (7,4 %)
Возраст, годы M; Me (Q1; Q3) [ДИ 95,0%]		66,9; 67 (66; 68) [66; 68]	65,2; 67 (62; 69) [62; 69]
Суммарная доза внешнего γ-облучения за период беременности, Гр M; Me (Q1; Q3) [ДИ 95,0%]		0,23; 0,12 (0,15; 0,27) [0,16; 0,26]	
Возраст беременности матери, годы M; Me (Q1; Q3) [ДИ 95,0%]		24,93; 24 (22; 28) [23; 26]	26,93 26 (25; 29) [25; 29]
Курящие: количество, %		8; 27,59	10; 37,04

Примечание. M – среднее; Me – медиана; (Q1; Q3) – 25-й и 75-й перцентили (первый и третий квартиль); ДИ – доверительные интервалы для медианы.

следование одобрено локальным комитетом по этике ЮУрИБФ ФМБА России в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г., протокола Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине 1999 г. и в соответствии со статьями 20, 22, 23 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ (ред. от 21.07.2014).

Рис. 1. Структура хронических заболеваний в изученных группах

I – Инфекционные и паразитарные болезни; II – Новообразования; III – Болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена и иммунитета; IV – Болезни крови; V – Психические расстройства; VI – Болезни нервной системы; VII – Болезни системы кровообращения; VIII – Болезни органов дыхания; IX – Болезни органов пищеварения; X – Болезни мочеполовой системы; XI – Осложнения беременности; XII – Болезни кожи и подкожной клетчатки; XIII – Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани; XIV – Врожденные аномалии; XV – Отдельные состояния, возникшие в перинатальном периоде; XVI – Симптомы, признаки и неточно обозначенные состояния.

Основную группу составили 29 человек: 23 (79,3 %) женщины, 6 (20,7 %) мужчин, подвергшихся внутриутробному облучению; в группу сравнения включены 27 человек: 25 (92,6 %) женщин, 2 (7,4 %) мужчин (в соответствии с описанными выше критериями).

Средний возраст на момент обследования – 66,9 (SD – 1,8) года в основной группе и 65,2 (SD – 5,2) года в группе сравнения.

В исследовании использованы поглощенные в костном мозге (КМ) дозы внешнего γ-излучения дозиметрической системы работников ПО «Маяк» [19]. Средняя суммарная поглощенная в КМ доза внешнего γ-излучения матери за период беременности составила 0,24 (SD – 0,11) Гр.

Цитофлуориметрический анализ. Содержание основных субпопуляций лимфоцитов определяли с помощью проточной цитофлуориметрии. Определялись следующие субпопуляции лимфоцитов: CD3⁺CD45⁺ (Т-лимфоциты), CD3⁺CD4⁺CD45⁺ (Т-хелперы-индукторы), CD3⁺CD8⁺CD45⁺ (цитотоксические Т-лимфоциты), CD3⁺CD16⁺CD45⁺CD56⁺ (натуральные киллеры – НК-клетки), CD3⁺CD16⁺CD45⁺CD56⁺ (НКТ-клетки) CD45⁺CD3⁺CD19⁺CD5⁺ (В-лимфоциты), CD3⁺CD4⁺CD25⁺CD45⁺ (активированные Т-хелперы – ранняя активация лимфоцитов), CD3⁺CD45⁺HLA-DR⁺ (активированные Т-лимфоциты – поздняя активация лимфоцитов). Иммунный статус оценивали методом проточной цитометрии на цитофлуориметре «Navios» (BeckmanCoulter, США) по стандартизированной технологии оценки лимфоцитарного звена иммунитета [20, 21]. Для проведения анализа у индивидуумов отбирали образцы крови объемом 2 мл в пробирки с литий-гепарином. В исследовании использовали следующие конъюгаты моноклональных антител с флуорохромами (BeckmanCoulter, США): CD HLA-DR с PE; CD3/CD16+56 с FITC/PE; CD3-FITC/CD16+CD56-PCD19 с FITC; CD25 с PE, CD4-ECD, CD5 с PC7, CD3 с APC, CD8 с ECD.

Подготовку образцов для цитофлуориметрического анализа проводили следующим образом:

1. Помещали раствор моно- или поликлональных антител, меченных флуорохромом, в количестве 5 мкл в пробирку для цитофлуориметрического анализа (12 × 75 мм).

Таблица 2. Распространенность хронических заболеваний в изученных группах (на 1000 человек)

Класс МКБ-9	Заболевания	Основная группа (n = 29)		Группа сравнения (n = 27)	
		случаи	распростра- ненность	случаи	распростра- ненность
I	Инфекционные и паразитарные болезни	4	138	4	148
II	Новообразования	16	552	9	333
III	Болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена и иммунитета	23	793	17	586
IV	Болезни крови и кроветворных органов	4	138	2	74
V	Психические расстройства	1	34	0	0
VI	Болезни нервной системы и органов чувств	25	862	18	667
VII	Болезни системы кровообращения	25	862	20	741
VIII	Болезни органов дыхания	20	690	16	592
IX	Болезни органов пищеварения	22	759	14	518
X	Болезни мочеполовой системы	20	690	12	444
XI	Осложнения беременности, родов и послеродового периода	0	0	0	0
XII	Болезни кожи и подкожной клетчатки	19	655	11	379
XIII	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	25	862*	15	555
XIV	Врожденные аномалии (пороки развития)	3	103	0	0
XV	Отдельные состояния, возникшие в перинатальном периоде	0	0	0	0
XVI	Симптомы, признаки и неточно обозначенные состояния	12	414*	1	37

Примечание. * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) с группой сравнения.

2. Добавляли в пробирку для цитофлуориметрического анализа (12 × 75 мм) 100 мкл периферической крови.

3. Аккуратно перемешивали при помощи вихревого встряхивателя «BioSan Type Vortex V-1 plus» (Латвия) в течение 1–3 с и инкубировали в защищенном от света месте в течение 40 мин.

4. Проводили лизис эритроцитов при помощи лизирующих растворов VersaLyse Lysing Solution (BeckmanCoulter, США) согласно инструкции фирмы-производителя.

5. Проводили анализ окрашенного образца на проточном цитофлуориметре с использованием ранее подготовленных протоколов.

Статистическая обработка. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10. Для оценки характера распределения параметров использовали метод Колмогорова–Смирнова. Для оценки верности нулевой гипотезы при исследовании субпопуляционного состава лимфоцитов использовали непараметрический критерий Манна–Уитни, при оценке распространенности хронических заболеваний – критерий χ^2 . Для оценки корреляционной зависимости использовали непараметрический ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты

В табл. 1 представлена характеристика исследованных групп. Статистически значимых различий по полу, возрасту, возрасту беременности матерей, проценту курящих не выявлено.

Анализ структуры хронических заболеваний в изучаемых группах на момент взятия крови показал, что первое место занимают болезни системы кровообращения, второе и третье – болезни нервной системы и органов чувств и болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена и иммунитета; четвертое – болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (рис. 1).

Следует отметить, что среди лиц обеих изучаемых групп во II классе болезней (новообразования) зарегистрированы только доброкачественные новообразования, так как лиц со злокачественными заболеваниями в исследуемые группы не включали.

Распространенность хронических заболеваний различных классов статистически значимо не отличалась в исследованных группах, за исключением болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани (класс XIII) и симптомов, признаков и неточно обозначенных состояний (класс XVI) (табл. 2).

Результаты анализа субпопуляционного состава лимфоцитов в изучаемых группах представлены в табл. 3.

В результате исследования установлено, что содержание основных субпопуляций лимфоцитов статистически значимо не различалось между группами. Относительное количество лимфоцитов, экспрессирующих маркер ранней активации CD25, в основной группе имело тенденцию к снижению ($p = 0,054$) по отношению к группе сравнения. Корреляционный анализ позволил установить тенденцию к снижению этого по-

Таблица 3. Субпопуляции лимфоцитов у лиц основной группы и группы сравнения

Показатель	Основная группа (n = 29) M; Me (Q1; Q3) [ДИ 95,0%]	Группа сравнения (n = 27) M; Me (Q1; Q3) [ДИ 95,0%]
Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁻), %	74,8; 73,9 (71; 78,2) [71; 77,9]	72; 72,8 (65,4; 78,6) [66,2; 78,3]
Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁻), ·10 ⁶ /л	1653,7; 1770 (1361; 1967) [1389; 1960]	1740,2; 1567 (1389; 1969) [1429,9; 1934]
Th – хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺), %	49,9; 50,3 (44,7; 55,2) [46,8; 52,7]	49,2; 46,9 (41,4; 57,5) [42,7; 57,3]
Th – хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺), ·10 ⁶ /л	1113,3; 1051 (771; 1347) [782; 1281]	1192,9; 1107,8 (880,9; 1431) [900,2; 1415]
Tc – цитотоксические (CD3 ⁺ CD8 ⁺), %	23; 22,7 (17,8; 27,1) [18,1; 27,1]	22,1; 22 (18,6; 27,5) [18,9; 26,6]
Tc – цитотоксические (CD3 ⁺ CD8 ⁺), ·10 ⁶ /л	505,8; 500 (314; 620) [360; 579]	528,3; 492 (410,4; 623) [420,2; 621]
Иммунологический индекс CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,8; 2,2 (1,7; 2,7) [1,7; 2,7]	2,6; 2,2 (1,6; 2,7) [1,6; 2,6]
НКТ (CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺), %	15,5; 14,7 (9,3; 20,1) [10,3; 19,9]	12,5; 11,6 (6,7; 16,9) [7,1; 15,5]
НКТ (CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺), ·10 ⁶ /л	334,1; 324 (196; 458) [199; 427]	289,1; 232 (153; 415,3) [155,3; 412]
НК (CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺), %	14,3; 14,6 (9,7; 17) [9,8; 17]	16,7; 17,4 (11; 23,3) [12,5; 21,7]
НК (CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺), ·10 ⁶ /л	321,3; 298 (179; 444) [182; 418]	406,1; 387 (246,4; 579,6) [247,5; 536]
В-лимфоциты (CD3 ⁻ CD19 ⁺), %	10,5; 9,8 (7,8; 12) [8,1; 11,4]	10,8; 10,1 (7,5; 12,3) [7,9; 11,7]
В-лимфоциты (CD3 ⁻ CD19 ⁺), ·10 ⁶ /л	228,6; 207 (149; 305) [166; 263]	261,9; 216 (167; 297,7) [178; 287,2]
Т-клетки ранней активации (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD45 ⁺), %	8,7*; 8,6 (8,2; 9,1) [8,2; 9]	9,3; 9,1 (8,6; 9,8) [8,6; 9,6]
Т-клетки ранней активации (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD45 ⁺), ·10 ⁶ /л	192,4; 193 (156; 224) [177; 222]	223,4; 203,9 (173; 262,2) [173,8; 262]
Т-клетки поздней активации (CD3 ⁺ HLA-DR ⁺), %	2,9; 2,7 (2,2; 3,3) [2,3; 3,3]	3,1; 3,3 (2,1; 3,6) [2,1; 3,6]
Т-клетки поздней активации (CD3 ⁺ HLA-DR ⁺), ·10 ⁶ /л	64,3; 61 (42; 83) [43; 69]	71,5; 63 (46; 98,3) [51; 83]

Примечание. * – $p = 0,054$ (по критерию Манна–Уитни); M – среднее; Me – медиана; (Q1; Q3) – 25-й и 75-й перцентили (первый и третий квартиль); ДИ – доверительные интервалы для медианы.

казателя с увеличением суммарной поглощенной в КМ дозы внешнего γ -излучения матери в период беременности (рис. 2).

Обсуждение

Структура хронической заболеваемости в исследованных группах соответствовала структуре хроничес-

кой заболеваемости в Российской Федерации [22]. Для подтверждения факта повышенной распространенности болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани необходимы дальнейшие исследования с большей статистической мощностью.

Полученные нами результаты согласуются с данными исследования субпопуляционного состава лимфоцитов у внутриутробно облученных лиц, проживавших в бассейне реки Теча и подвергшихся хроническому радиационному воздействию во внутриутробном и постнатальном периоде в результате сбросов жидких радиоактивных отходов ПО «Маяк» [15].

Известно, что активация Т-лимфоцитов и клеточный иммунный ответ модулируется ИЛ-2 посредством связывания с соответствующим поверхностным клеточным рецептором. Высокоаффинные рецепторы представляют собой гетеродимеры, состоящие из полипептидных α -, β - и γ -цепей. Цепь с молекулярной массой 55 кДа, также известная как активирующий Т-клетки антиген или CD25 – это уникальная субъединица высокоаффинного рецептора ИЛ-2. Покоящиеся Т-клетки экспрессируют небольшое количество рецепторов к ИЛ-2, однако при активации их экспрессия быстро возрастает. Часть CD25⁺-Т-клеток – это CD25⁺CD4⁺Foxp3⁺-Т-регуляторные клетки, которые активно поддерживают аутоотолерантность [23, 24]. Снижение числа этих клеток может наблюдаться при врожденных иммунодефицитах [23], аутоиммунных процессах [25, 26], аллергических

Рис. 2. Корреляционная зависимость относительного содержания Т-клеток, экспрессирующих маркер ранней активации CD25, в % от суммарной поглощенной в костном мозге (КМ) дозы внешнего γ -излучения матери в период беременности, Гр

заболеваниях [27], атеросклерозе и артериальной гипертензии [28], лечении иммунодепрессантами [29, 30]. В эксперименте на животных показана радиочувствительность этих клеток к внешнему γ -облучению [31, 32].

Данные о влиянии облучения на $CD3^+CD4^+CD25^-$ -лимфоциты, полученные в настоящей работе, согласуются с результатами экспериментальных исследований [31, 32], но пока их следует интерпретировать с осторожностью. Требуются дальнейшие исследования содержания $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ - и других субпопуляций лимфоцитов, входящих в состав исследованной субпопуляции $CD3^+CD4^+CD25^-$ -Т-клеток, с расширением групп и увеличением статистической мощности исследования.

■ Литература

1. ICRP publication 84. International Commission on Radiological Protection. Pregnancy and medical radiation. Ann. ICRP. 2000; 30 (1): 1–43.
2. Ярилин А.А. Радиация и иммунитет. Радиационная биология. Радиоэкология. 1997; 37 (4): 597–603.
3. Ильин Л. А. Радиационная медицина. Москва : АТ; 2004. 992 с.
4. ICRP publication 118. ICRP on tissue reactions /early and late effects of radiation in normal tissues and organs-threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. Ann. ICRP. 2012; 41 (1/2): 1–332. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.icrp.2012.02.001>.
5. UNSCEAR 2006 Report. Effects of ionizing radiation. New York: United Nations. 2009; 2: 1–334.
6. Пальоха Е.А., Саенко А.С., Лекаш И.В., Леонова О. Показатели иммунного статуса у лиц, облученных внутриутробно и в раннем детском возрасте в результате аварии на ЧАЭС. Радиационная биология. Радиоэкология. 2010; 50 (2): 165–170.
7. Балева Л.С., Яковлева И.Н., Сипягина А.Е., Карахан Н.М., Карпеева Е.Е., Буякин Е.Е., Сускова В.С. Клинико-иммунологические нарушения у детей различных когорт наблюдения, подвергшихся действию радиационного фактора на различных этапах онтогенеза. Радиационная биология. Радиоэкология. 2011; 51 (1): 7–19.
8. Finch S.C. A review of immunological and infectious disease studies at ABCC-RERF. Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation. 1981.
9. Вологодская И.А., Окладникова Н.Д. Оценка иммунного статуса персонала ПО «Маяка» и их потомков (F1 и F2 поколение). Гигиенические, дозиметрические и медико-биологические аспекты отдаленных эффектов хронического облучения. Труды и материалы Юбилейной научной конференции. Озерск. 2003; 82–83.
10. Рыбкина В.Л., Жунтова Г.В., Азизова Т.В. Компоненты системы комплемента, иммуноглобулины и цитокины у внутриутробно облученных лиц. Иммунология. 2016; 37 (3): 162–169.
11. Шубик В.М., Кирышкин В.Н., Косенко М.М. Состояние иммунологической реактивности у подростков в отдаленный период после радиационного воздействия. Бюллетень Радиационной Медицины. 1971; 2: 49–54.
12. Аклеев А.В., Киселева М.Ф. Медико-биологические и экологические последствия радиоактивного загрязнения реки Теча. Москва : ФУ Медбиоэкстрем при Минздраве РФ. 2001.
13. Аклеев А.В., Дегтева М.О. Состояние иммунной системы в отдаленные сроки у людей, подвергшихся воздействию продуктов деления урана в антенатальном и раннем постнатальном периодах. Изменения основных иммунологических параметров. Бюллетень Радиационной Медицины. 1985; 3: 96.
14. Шведов В. Л., Аклеев А. В. Состояние иммунитета при хроническом поступлении в организм ^{90}Sr . В кн. Радиобиология стронция-90. Челябинск. 2001.
15. Аклеев А.А. Особенности функционального состояния иммунной системы в отдаленном периоде у лиц, подвергшихся хроническому облучению *in utero*. Российский иммунологический журнал. 2017; 2 (20): 93–96.
16. Azizova T.V., Day R.D., Wald N., Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Sumina M.V., Belyaeva Z.D., Druzhinina M.B., Teplyakov I.I., Semenikhina N.G., Stetsenko L.A., Grigoryeva E.S., Krupenina L.N., Vlasenko E.V. The «clinic» medical-dosimetric database of Mayak production association workers: structure, characteristics and prospects of utilization. Health Physics. 2008; 94 (5): 449–58. DOI: <https://www.doi.org/10.1097/01.HP.0000300757.00912.a2>.
17. Федеральный закон от 21 ноября 2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
18. Федеральный закон от 27 июля 2006 № 152-ФЗ «О персональных данных».
19. Vasilenko E.K., Scherpelz R.I., Gorelov M.V., Strom D.J., Smetanin M.Y. External dosimetry reconstruction for Mayak workers. In: AAHP Special Session Health Physics Society Annual Meeting. Salt Lake City. 2010. Available at: http://www.hps1.org/aaHP/public/AAHP_Special_Sessions/2010_Salt_Lake_City/pm-1.pdf (Accessed 20 March 2018).
20. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян А.А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов»// Российский иммунологический журнал. 2014; 8 (17) (4): 974–92.
21. Зурочка А.В. Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях. Екатеринбург: РИО УрО РАН. 2018. 720 с.
22. Здравоохранение в России. 2019: Стат. сб. Москва : Росстат. 2019. 170 с.
23. Caudy A.A., Reddy S.T., Chatila T., Atkinson J.P., Verbsky J.W. CD25 deficiency causes an immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked-like syndrome, and defective IL-10 expression from CD4 lymphocytes. Journal of allergy and clinical immunology. 2007; 119: 482–7. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.10.007>.
24. Morris J.C., Waldmann T.A. Advances in interleukin 2 receptor targeted treatment. Ann rheum dis. 2000; 59 (Suppl 1): 109–114. DOI: https://www.doi.org/10.1136/ard.59.suppl_1.i109.
25. Liang M., Liwen Z., Yun Z., Yanbo D., Jianping C. The imbalance between Foxp3+Tregs and Th1/Th17/Th22 Cells in Patients with Newly Diagnosed Autoimmune Hepatitis. Journal of Immunology Research. 2018; 2018: 3753081. DOI: <https://www.doi.org/10.1155/2018/3753081>.
26. Yu Q., Xu M., Yu F., Jin Y. CD4 + CD25 + regulatory T cells as a therapeutic target in rheumatoid arthritis. Central-European Journal of Immunology. 2014; 39 (1): 100–3. DOI: <https://www.doi.org/10.5114/cej.2014.42133>.
27. Machura E., Mazur B., Pieniążek W., Karczewska K. Expression of naive/memory (CD45RA/CD45RO) markers by peripheral

blood CD4⁺ and CD8⁺ T cells in children with asthma. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2008; 56 (1): 55–62. DOI: <https://www.doi.org/10.1007/s00005-008-0005-6>.

28. Kasal D.A., Barhoumi T., Li M.W., Yamamoto N., Zdanovich E., Rehman A. et al. T regulatory lymphocytes prevent aldosterone-induced vascular injury. *Hypertension*. 2012; 59: 324–30. DOI: <https://www.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181123>.

29. Secor E.R. Jr., Singha A., Guernsey L.A., McNamara J.T., Zhanb L., Maulik N., Thrall R.S. Bromelain treatment reduces CD25 expression on activated CD4⁺ T cells *in vitro*. *Int. Immunopharmacology*. 2009; 9 (3): 340–346. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.intimp.2008.12.012>.

■ References

1. ICRP publication 84. International Commission on Radiological Protection. Pregnancy and medical radiation. *Ann. ICRP*. 2000; 30 (1): 1–43.

2. Yarilin A.A. Radiation and immunity. *Radiation biology. Radioecology*. 1997; 37 (4): 597–603. (in Russian)

3. Il'in L.A. Radiation medicine. Moscow: AT; 2004. (in Russian)

4. ICRP publication 118. ICRP on tissue reactions/early and late effects of radiation in normal tissues and organs-threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. *Ann. ICRP*. 2012; 41 (1/2): 1–332. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.icrp.2012.02.001>.

5. UNSCEAR 2006 Report. Effects of ionizing radiation. New York: United Nations. 2009; 2: 1–334.

6. Pal'oha E.A., Saenko A.S., Lekah I.V., Leonova O. Indicators of immune status in individuals irradiated in utero in early childhood as a result of the Chernobyl accident. *Radiation biology. Radioecology*. 2010; 50 (2): 165–70. (in Russian)

7. Baleva L.S., Jakovleva I.N., Sipjagina A.E., Karahan N.M., Karpeeva E.E., Bujankin E.E., Suskova V.S. Clinic-immunological disorders in children of various observation cohorts exposed to the radiation factor at various stages of ontogenesis. *Radiation biology. Radioecology*. 2011; 51 (1): 7–19. (in Russian)

8. Finch S.C. A review of immunological and infectious disease studies at ABCC-RERF. Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation. 1981.

9. Vologodskaja I.A., Okladnikova N.D. Assessment of the immune status of the personnel of the Mayak production association and their descendants (F1 and F2 generation). Hygienic, dosimetric and biomedical aspects of the long-term effects of chronic exposure. Proceedings and materials of the Anniversary Scientific Conference. Ozersk. 2003: 82–3. (in Russian)

10. Rybkina V.L., Zhuntova G.V., Azizova T.V. Components of the complement system, immunoglobulins and cytokines in prenatally irradiated individuals. *Immunologiya*. 2016; 37 (3): 162–9. (in Russian)

11. Shubik V.M., Kirjushkin V.N., Kosenko M.M. The state of immunological reactivity in adolescents in the long term after radiation exposure. *Bulletin of Radiation Medicine*. 1971; 2: 49–54. (in Russian)

12. Akleev A. V., Kiseleva M. F. Biomedical and environmental effects of radioactive contamination of the Tcha River. Moscow: FU Medbioekstrem pri Minzdruze RF. 2001. (in Russian)

13. Akleev A.V., Degteva M.O. The state of the immune system in the long term in people exposed to uranium decay products in the antenatal and early postnatal periods. Change in basic immunological parameters. *Bulletin of Radiation Medicine*. 1985; 3: 96. (in Russian)

14. Shvedov V.L., Akleev A.V. The state of immunity in chronic intake ⁹⁰Sr. In: *Radiobiology of strontium-90*. Chelyabinsk. 2001. (in Russian)

15. Akleev A.V. Features of the functional state of the immune system in the long term in persons exposed to chronic radiation *in utero*. *Russian Immunological Journal*. 2017; 2 (20): 93–6. (in Russian)

16. Azizova T.V., Day R.D., Wald N., Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Sumina M.V., Belyaeva Z.D., Druzhinina M.B., Teplyakov I.I., Semenikhina N.G., Stetsenko L.A., Grigoryeva E.S., Krupenina L.N., Vlasenko E.V. The «clinic» medical-dosimetric database of Mayak production association workers: structure, characteristics and

30. Zhang Y., McClellan M., Efros L., Shi D., Bielekova B. Dacizumab reduces CD25 levels on T cells through monocyte-mediated trogocytosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014; 20 (2): 156–164. DOI: <https://www.doi.org/10.1177/1352458513494488>.

31. Caoa M., Cabrera R., Xua Y., Liub C., Nelson D. Gamma irradiation alters the phenotype and function of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells. *Cell Biol Int*. 2009; 33 (5): 565–71. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.cellbi.2009.02.007>.

32. Caoa M., Cabrera R., Xu Y., Liu C., Nelson D. Different radiosensitivity of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells and effector T cells to low dose gamma irradiation *in vitro*. *Int. J. Radiat Biol*. 2011; 87 (1): 71–80. DOI: <https://www.doi.org/10.3109/09553002.2010.518208>.

prospects of utilization. *Health Physics*. 2008; 94 (5): 449–58. DOI: <https://www.doi.org/10.1097/01.HP.0000300757.00912.a2>.

17. Federal Law of November 21, 2011 No. 323-FZ «On the Fundamentals of Health Protection of Citizens in the Russian Federation» (as amended on December 22, 2020) (as of January 1, 2021). (in Russian)

18. Federal Law of July 27, 2006 No. 152-FZ «On Personal Data» (with amendments and additions coming into force on March 1, 2021, July 1, 2021). (in Russian)

19. Vasilenko E.K., Scherpelz R.I., Gorelov M.V., Strom D.J., Smetanin M.Y. External dosimetry reconstruction for Mayak workers. In: AAHP Special Session Health Physics Society Annual Meeting. Salt Lake City. 2010. Available at: http://www.hpsl.org/aahp/public/AAHP_Special_Sessions/2010_Salt_Lake_City/pm-1.pdf (Accessed 20 March 2018).

20. Khaidukov S.V., Baidun L.A., Zurochka A.V., Totolyan A.A. Standardized technology «Study of the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytofluorimeters-analyzers». *Russian Journal of Immunology*. 2014; 8 (17) (4): 974–2. (in Russian)

21. Zurochka A.V. Khaidukov S.V., Kudryavtsev I.V., Chereshevnev V.A. Flow cytometry in biomedical research. Yekaterinburg: RIO UB RAS. 2018. 720 p. (in Russian)

22. Healthcare in Russia. 2019: Statistical collection. Rosstat. Moscow: 2019. 170 p. (in Russian)

23. Caudy A.A., Reddy S.T., Chatila T., Atkinson J.P., Verbsky J.W. CD25 deficiency causes an immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked-like syndrome, and defective IL-10 expression from CD4 lymphocytes. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2007; 119: 482–7. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.10.007>.

24. Morris J.C., Waldmann T.A. Advances in interleukin 2 receptor targeted treatment. *Ann rheum dis*. 2000; 59 (Suppl 1): 109–114. DOI: https://www.doi.org/10.1136/ard.59.suppl_1.i109.

25. Liang M., Liwen Z., Yun Z., Yanbo D., Jianping C. The imbalance between Foxp3⁺Tregs and Th1/Th17/Th22 Cells in Patients with Newly Diagnosed Autoimmune Hepatitis. *Journal of Immunology Research*. 2018; 2018: 3753081. DOI: <https://www.doi.org/10.1155/2018/3753081>.

26. Yu Q., Xu M., Yu F., Jin Y. CD4 + CD25 + regulatory T cells as a therapeutic target in rheumatoid arthritis. *Central-European Journal of Immunology*. 2014; 39 (1): 100–3. DOI: <https://www.doi.org/10.5114/cej.2014.42133>.

27. Machura E., Mazur B., Pieniążek W., Karczewska K. Expression of naive/memory (CD45RA/CD45RO) markers by peripheral blood CD4⁺ and CD8⁺ T cells in children with asthma. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2008; 56 (1): 55–62. DOI: <https://www.doi.org/10.1007/s00005-008-0005-6>.

28. Kasal D.A., Barhoumi T., Li M.W., Yamamoto N., Zdanovich E., Rehman A. et al. T regulatory lymphocytes prevent aldosterone-induced vascular injury. *Hypertension*. 2012; 59: 324–30. DOI: <https://www.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181123>.

29. Secor E.R. Jr., Singha A., Guernsey L.A., McNamara J.T., Zhanb L., Maulik N., Thrall R.S. Bromelain treatment reduces CD25 expression on activated CD4⁺ T cells *in vitro*. *Int. Immunopharmacology*. 2009; 9 (3): 340–6. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.intimp.2008.12.012>.

30. Zhang Y., McClellan M., Efros L., Shi D., Bielekova B. Dacizumab reduces CD25 levels on T cells through monocyte-mediated trogocytosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014; 20 (2): 156–64. DOI: <https://www.doi.org/10.1177/1352458513494488>.

31. Caoa M., Cabrera R., Xua Y., Liub C., Nelson D. Gamma irradiation alters the phenotype and function of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells. *Cell. Biol. Int.* 2009; 33 (5): 565–71. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.cellbi.2009.02.007>.

32. Caoa M., Cabrera R., Xu Y., Liu C., Nelson D. Different radiosensitivity of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells and effector T cells to low dose gamma irradiation *in vitro*. *Int. J. Radiat. Biol.* 2011; 87 (1): 71–80. DOI: <https://www.doi.org/10.3109/09553002.2010.518208>.

Сведения об авторах

Рыбкина Валентина Львовна – д-р мед. наук, зав. лаб. радиационной биологии клинического отдела ФГУП ЮУриБФ ФМБА России, Озерск, Российская Федерация
E-mail: clinic@subi.su
<https://orcid.org/0000-0001-5096-9774>

Синельщикова Ольга Александровна – мл. науч. сотр. лаб. радиационной биологии клинического отдела ФГУП ЮУриБФ ФМБА России, Озерск, Российская Федерация
E-mail: clinic@subi.su
<https://orcid.org/0000-0001-6635-1717>

Ослина Дарья Сергеевна – мл. науч. сотр. лаб. радиационной биологии клинического отдела ФГУП ЮУриБФ ФМБА России, Озерск, Российская Федерация
E-mail: clinic@subi.su
<https://orcid.org/0000-0003-4757-7969>

Кириллова Евгения Никитовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. клинического отдела ФГУП ЮУриБФ ФМБА России, Озерск, Российская Федерация
E-mail: clinic@subi.su
<https://orcid.org/0000-0001-7849-6622>

Азизова Тамара Васильевна – канд. мед. наук, зам. директора по науке, зав. клиническим отделом ФГУП ЮУриБФ ФМБА России, Озерск, Российская Федерация
E-mail: clinic@subi.su
<https://orcid.org/0000-0001-6954-2674>

Адамова Галина Владимировна – науч. сотр. лаб. радиационной биологии клинического отдела ФГУП ЮУриБФ ФМБА России, Озерск, Российская Федерация
E-mail: clinic@subi.su
<https://orcid.org/0000-0002-8776-4104>

Жунтова Галина Вадимовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. клинического отдела ФГУП ЮУриБФ ФМБА России, Озерск, Российская Федерация
E-mail: clinic@subi.su
<https://orcid.org/0000-0003-4407-3749>

Authors' information

Valentina L. Rybkina – MD, PhD, Head of the Lab. of Radiation Biology of the Clinical Department at the SUBI of the FMBA of Russia, Ozersk, Russian Federation
E-mail: clinic@subi.su
<https://orcid.org/0000-0001-5096-9774>

Olga A. Sinel'shchikova – Junior Researcher of the Lab. of Radiation Biology of the Clinical Department at the SUBI of the FMBA of Russia, Ozersk, Russian Federation
E-mail: clinic@subi.su
<https://orcid.org/0000-0001-6635-1717>

Dar'ya S. Oslina – Junior Researcher of the Lab. of Radiation Biology of the Clinical Department at the SUBI of the FMBA of Russia, Ozersk, Russian Federation
E-mail: clinic@subi.su
<https://orcid.org/0000-0003-4757-7969>

Evgeniya N. Kirillova – PhD, Leader Researcher of the Clinical Department at the SUBI of the FMBA of Russia, Ozersk, Russian Federation
E-mail: clinic@subi.su
<https://orcid.org/0000-0001-7849-6622>

Tamara V. Azizova – PhD, Deputy Director for Science, Head of the Clinical Department of the SUBI of the FMBA of Russia, Ozersk, Russian Federation
E-mail: clinic@subi.su
<https://orcid.org/0000-0001-6954-2674>

Galina V. Adamova – Researcher of the Lab. of Radiation Biology of the Clinical Department at the SUBI of the FMBA of Russia, Ozersk, Russian Federation
E-mail: clinic@subi.su
<https://orcid.org/0000-0002-8776-4104>

Galina V. Zhuntova – PhD, Leader Researcher of the Clinical Department at the SUBI of the FMBA of Russia, Ozersk, Russian Federation
E-mail: clinic@subi.su
<https://orcid.org/0000-0003-4407-3749>