

## ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ СИБИРИ

УДК 612.017.1

**В. И. Коненков, В. А. Труфакин, Е. Л. Гельфгат, В. Ф. Прокофьев, Е. В. Зонова**

### **РОЛЬ ЭТНОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ АДАПТАЦИИ ПОПУЛЯЦИЙ К НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ЭКОЛОГИЧЕСКИМ УСЛОВИЯМ**

НИИ клинической иммунологии СО РАМН  
НИИ физиологии СО РАМН, Новосибирск

При воздействии экстремальных экологических факторов на население регионов компактного проживания в популяции возникают процессы стратификации, т. е. разделения на группы с различным характером приспособительных реакций: резистентный, мобилизационный и декомпенсационный. Характер компенсаторно-приспособительных реакций индивида и формирование определенного типа таких реакций на популяционном уровне во многом определяются генетическими факторами. При радиационных воздействиях характер изменений в иммунной системе у лиц, длительное время проживающих в зоне прохождения облака ядерного взрыва в атмосфере, ассоциируется с рядом аллельных вариантов генов главного комплекса гистосовместимости. Эти данные подтверждены и выявлением межлинейных различий в реакции на радиационное воздействие иммунной системы экспериментальных животных, конкордатных по аллелям генов H-2 комплекса. Население европеоидного и монголоидного происхождения одних и тех же регионов Сибири, располагающихся в неблагоприятных климатогеографических зонах, различается по характеру изменений компенсаторно-приспособительных реакций иммунной системы и по частоте развития иммунопатологических состояний, что также ассоциируется с аллельными вариантами генов HLA-комплекса. Установлено, что частота одного из аллелей гена B22 HLA-комплекса значительно снижена среди представителей коренного монголоидного населения северной Сибири, так же как и среди пришлого европеоидного населения Крайнего Севера, прожившего в неблагоприятных экологических условиях более 10 лет.

**Ключевые слова:** иммунитет, популяционная генетика, радиология, адаптация

При рассмотрении проблемы компенсаторно-приспособительных реакций, как правило, основное внимание исследователей сосредотачивается на организменном уровне, что совершенно логично, т. к. именно организм индивида является основным объектом воздействия неблагоприятных экологических факторов внешней среды и физиологические системы организма человека реализуют весь комплекс ответных реакций на эти возмущающие воздействия [2]. Одной из ведущих физиологических систем, участвующих в этих процессах, несомненно является система иммунитета, ориентированная на элиминацию из внутренней среды как экзогенных чужеродных агентов, так и на поддержание постоянства антигенного состава тканей [4]. При воздействии же экстремальных для организма внешних воздействий, иммунная система не только переходит в состояние напряжения для оптимизации своих гомеостатических функций, но и сама становится объектом патогенного воздействия неблагоприятных факторов среды [5].

Вместе с тем необходимо отметить, что, как правило, неблагоприятные экологические факто-

ры имеют распространенный характер в пределах значительных территорий и их воздействие охватывает значительные группы населения целых регионов.

Следовательно, при воздействии экстремальных экологических факторов на население регионов компактного проживания в популяции возникают процессы так называемой стратификации, т. е. разделения на группы с различным характером приспособительных реакций. При оценке реакции популяции в целом по средним величинам ряда параметров, этот феномен проявляется возрастанием величины дисперсии признаков за счет нарастания числа отклонений от норматива [1]. Можно как минимум выделить три основных типа компенсаторно-приспособительных реакций в популяции: 1 – устойчивый или резистентный, 2 – мобилизационный или компенсационный; и 3 – декомпенсационный.

Первый из них характеризуется высоким уровнем резистентности к возмущающим воздействиям и сохраняет состояние здоровья без активного включения резервных возможностей; второй –

также сохраняет состояние здоровья, но с активацией соответствующих компенсаторных реакций; а третий – не обладает достаточными резервными возможностями и реагирует развитием патологических процессов.

На примере компенсаторных реакций системы иммунитета первый тип характеризуется нормативными значениями всех лабораторных показателей ее состояния; для второго – характерны разнонаправленные сдвиги в спектре лабораторных параметров оценки с преобладанием показателей активации; тогда как для третьего типа характерно преобладание признаков иммунопатологии с развитием реакций иммунодефицитного типа.

Проведенные исследования показали, что характер компенсаторно-приспособительных реакций индивида и формирование определенного типа таких реакций на популяционном уровне во многом определяется генетическими факторами [3].

Так, установлено, что при радиационных воздействиях характер изменений в иммунной системе у лиц, длительное время проживающих в зоне прохождения облака ядерного взрыва в атмосфере, ассоциируется с рядом аллельных вариантов генов главного комплекса гистосовместимости. Эти данные подтверждены и выявлением межличностных различий в реакции на радиационное воздействие иммунной системы экспериментальных животных, конкордатных по аллелям генов H-2 комплекса.

В результате проведенных исследований, посвященных скринингу последствий радиационных воздействий Семипалатинского полигона в различных регионах Алтайского края, впервые получены данные о значительном снижении частоты встречаемости ряда аллельных вариантов HLA-генов.

Эти результаты свидетельствуют о том, что по прошествии 40 лет после начала радиационного воздействия, произошли существенные изменения, связанные с выбыванием из нее индивидов с определенным генотипом. Такой неслучайный характер изменения популяционной структуры населения может быть связан как с избирательной смертностью носителей определенных аллельных вариантов HLA-генов, так и с их преимущественной миграцией из пораженного региона. Можно предположить, что снижение частоты распространенности отдельных HLA-антигенов или их комбинаций в популяции на протяжении нескольких поколений свидетельствует о том, что обладатели именно этих HLA-антигенов выбыли из процессов воспроизводства в результате радиационных воздействий, т. к. в контрольных регионах Алтайского края этот феномен не выявлен. Накопление других иммуногенетических параметров в популяции жителей облученных территорий Алтая, вероятно, носит с одной стороны компенсационный харак-

тер, а с другой – отражает определенный уровень устойчивости организма их обладателей к радиационным воздействиям.

Проведенные с целью проверки такой гипотезы исследования среди трех поколений жителей наиболее пораженных районов Алтайского края показали, что изменения в частоте встречаемости различных аллелей HLA-генов прослеживаются на протяжении всех трех поколений. Здесь за первое поколение принимались жители поселков, проживающие в них в детородном периоде в момент начала ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне, за второе поколение – их дети, и за третье – их внуки (табл. 1).

Полученные данные не подлежат однозначной трактовке и требуют углубленного анализа в сочетании с оценкой заболеваемости во всех трех поколениях и сопоставления иммуногенетических данных прогностического характера с распространенностью ассоциированных с HLA-антигенами заболеваний. Так, для многих иммуногенетических признаков установлена смена характера отклонений в частоте распространенности. Эти изменения колеблются от накопления признака в популяции относительно контрольной группы до снижения частоты его встречаемости. Возможно, эти изменения связаны не только с миграционными процессами и динамикой избирательной смертности и заболеваемости, но и вовлечением в репродуктивный процесс носителей новых HLA-антигенов за счет мигрантов противоположного пола, не затронутых радиационными воздействиями.

Важным представляется и тот факт, что население всех регионов Алтайского края до начала 90-го года не было информировано о самой возможности проживания в зоне выпадения радиоактивных осадков и, следовательно, на демографические процессы не могли оказать влияния факторы хронического психоэмоционального стресса, радиофобий и т.п., как известно, широко распространенные среди информированных жителей зон радиационных катастроф.

Суммируя полученные данные, можно предположить, что радиационные воздействия оказывают существенное влияние на характер распределения антигенов главного комплекса гистосовместимости человека, которые выявляются не только среди облученных лиц, но и среди их потомков во втором и третьем поколениях. Это может свидетельствовать о том, что HLA-генотип человека оказывает влияние на процессы радиорезистентности индивида и чувствительности к развитию иммунозависимой пострадиационной патологии.

В целях экспериментальной проверки выдвинутой гипотезы, нами проведено исследование воздействия комбинированного ионизирующего излучения в ранжире доз от 15 до 300 рад на ряд функциональных параметров деятельности иммунной системы мышей линий BALB/c и C57Bl/6,

Таблица 1

**Сравнительная оценка распределения HLA-антигенов в трех поколениях жителей Алтайского края, подвергавшихся радиационным воздействиям**

Частота встречаемости HLA антигенов, в %				
HLA	Контроль	Облученные	Дети облученных	Внуки облученных
A1	23,00	32,22*	28,13	9,38
A3	34,00	18,89*	26,56	43,75
A9	18,00	28,89*	28,13*	15,63
A19	12,00	1,11*	1,56	15,63*
B15	15,00	8,89	4,69*	3,13
B41	2,00	6,67	9,38*	15,63*
Cw2	12,00	24,44*	9,38	18,75
Cw3	29,00	8,89*	10,94*	9,38*
Cw4	41,00	1,11*	0,00*	0,00*
Cw5	15,00	5,56*	1,56*	15,63
DR1	36,00	16,67*	7,81*	15,63*
DR4	20,00	8,89*	6,25*	15,63
DR5	20,00	32,22*	32,81*	43,75*
DR7	32,00	43,33*	54,69*	6,88

Примечание. \* – достоверность различий от контроля –  $p < 0,05$  и выше.

различающихся по ряду аллельных вариантов генов комплекса гистосовместимости H-2.

Проведенные исследования показали, что у мышей линии BALB/c снижение колониеобразующей активности клеток костного мозга после облучения более выражено, чем у мышей линии C57Bl/6. При анализе функциональной активности клеток тонкого кишечника установлено, что у мышей линии C57Bl/6 достоверное снижение активности пролиферации клеток крипт наблюдается при воздействии облучения в дозе 15 рад, тогда как у мышей линии BALB/c аналогичный эффект проявляется лишь при существенном повышении дозы радиационного воздействия до 105 рад.

Обнаружено, что у интактных животных линии BALB/c экспрессия гена интерлейкина-1 в клетках крипт не выявляется, у а мышей линии C57Bl/6 она ингибируется при облучении в дозе 105 рад.

У животных первого поколения от облученных мышей линии BALB/c наблюдается незначительное снижение функциональной активности клеток костного мозга и повышение числа антителообразующих клеток селезенки, в отличие от потомства облученных мышей линий C57Bl/6 и (BALB/c × C57Bl/6)F1. В лимфоидных клетках мышей всех трех поколений потомства отмечено снижение уровня экспрессии интерлейкина-1. Пролиферативная активность клеток крипт эпителия тонкого кишечника у потомства мышей линии C57Bl/6, облученных в низких дозах 15 рад, достоверно снижена, в отличие от потомства облученных животных линии BALB/c и их гибридов первого поколения.

Таким образом, нами выявлены межлинейные различия в реакции животных, оппозитных по аллелям генов H-2 комплекса, на радиационные воздействия, заключающиеся в том, что у животных линии BALB/c наиболее радиочувствительными оказались клетки иммунной системы, тогда как у животных линии C57Bl/6 более чувствительными к облучению оказались эпителиальные клетки тонкого кишечника. Характерно, что у потомства экспериментальных животных обеих линий, не только сохраняются функциональные изменения иммунной и эпителиальных систем, но и сохраняются закономерности преимущественной радиочувствительности, установленные для облученных родителей.

Следовательно, исследование как значительных групп неинформированного населения, так и линейных животных, показало значительный вклад аллельного полиморфизма генов главного комплекса гистосовместимости в характер реакции организма на радиационное воздействие. Вероятно, это влияние проявляется через механизмы контроля генами данного комплекса функционирования основных звеньев иммунной системы, тесно связанных с такими фундаментальными процессами жизнедеятельности, как резистентность, заболеваемость, старение, смертность и репродуктивная способность.

Показано также, что население европеоидного и монголоидного происхождения одних и тех же регионов Сибири (Республика Тыва), располагающихся в неблагоприятных климатогеографических зонах, различается по характеру изменений компенсаторно-приспособительных реакций иммунной системы и по частоте развития иммунопатологических состояний, что также ассоциируется с аллельными вариантами генов HLA комплекса. Наряду с этим среди монголоидного населения Тывы и Казахстана, различающихся по экологической обстановке, выявляется ряд общих закономерностей функционирования иммунной системы и в характере распределения иммуногенетических факторов (табл. 2).

По результатам изучения распространенности и структуры форм иммунопатологических синдромов и состояний среди жителей Тывы, в сопоставлении с европеоидными жителями Сибири и Северного Казахстана, выявляется преобладание “определенных” форм иммунопатологии в среднем на 6,24%.

Сравнительное изучение структуры “вероятного” инфекционного синдрома позволяет высказать предположение о том, что развитие синдрома ВИД у коренных и “пришлых” жителей Тывы может происходить на фоне значительно отличающихся типовых иммунопатологических нарушений механизмов противoinфекционной резистентности. На основании анализа клинических форм инфекционного синдрома, можно полагать, что у

Таблица 2

**Сравнительная характеристика встречаемости проявлений вторичного иммунодефицитного синдрома среди лиц различной этнической принадлежности (%)**

Клинические проявления синдрома ВИД	Тывинцы	Казахи
1. Инфекционные заболевания органов дыхания, в том числе:	38,5	35,3
хроническая пневмония	14,4	33,8*
бронхиальная астма	13,7	12,6
хронические бронхиты	37,5	33,3
другие заболевания легких	24,5	26,5
2. Иные локализации хронической инфекции, в том числе:	44,7	40,1
инфекции ЛОР-органов	33,2	25,6*
инфекции женской репродуктивной сферы	18,1	0,4*
инфекции мочевыделительной системы	10,1	14,9*
инфекции кожных покровов	0,7	1,30*
инфекции ЖКТ, кишечный дисбактериоз	18,1	3,0
3. Латентная инфекция, в том числе:	46,2	40,5
торпидное течение инфекционных болезней	41,9	34,7
затяжные хронические инфекционно-воспалительные процессы	36,8	24,9*
бактериально-септические процессы	45,5	40,5
персистирующие вирусные инфекции	30,3	18,47*
хронические микозы	0,7	1,30*

Примечание. \* – достоверность различий от контроля –  $p < 0,05$  и выше.

коренных европеоидных жителей Тывы и жителей Сибири по сравнению с европеоидным населением Тывы и северными казахами, преобладает бактериально-септический тип нарушений иммунного гомеостаза ( $p < 0,01$ ), частыми проявлениями которых оказываются инфекции органов дыхания с частыми бронхитами, лор-органов, женской репродуктивной сферы; желудочно-кишечного тракта с дисбактериозом и синдромом поствирусной астении.

В меньшей степени для этнических тывинцев свойственно формирование хронического вирусоносительства ( $p < 0,05$ ) по сравнению с европеоидами Сибири и этническими казахами, и наименее отличающегося для европеоидов Тывы. Хронические микозы у них наблюдаются реже, чем в других исследованных группах контроля. Это позволяет высказать предположение о том, что под влиянием одних и тех же неблагоприятных экологических факторов у представителей различных этнических групп происходит преимущественное нарушение различных звеньев иммунной системы. При этом преобладающий тип иммунных нарушений, по-видимому, находится под контролем иммуно-

генетических особенностей индивида и популяции.

Данные по распространенности аллергозов могут рассматриваться в качестве другого доказательства наличия этногенетических особенностей развития типовых иммунопатологических процессов у коренных жителей Тывы. Аллергозы подобно ВИД, достоверно чаще, по сравнению с другими регионами Сибири и Казахстана, развиваются в экологических условиях Тывы.

Между тем, у этнических тывинцев их встречаемость снижена относительно европеоидного населения Тывы в отношении лекарственной пищевой аллергии, атопических и контактных дерматитов, аллергической крапивницы и отека Квинке.

При сопоставлении результатов исследования распространенности форм иммунопатологических состояний среди исследуемых этнических групп отмечается наибольший процент хронических латентных инфекций у европеоидов Тывы и Сибири.

Обнаружено достоверно повышение частоты встречаемости синдрома ВИД с ведущим инфекционным синдромом среди коренного монголоидного и пришлого европеоидного населения Тывы. Одной из причин повышенной распространенности ВИД у этнических тывинцев, вероятно, является генетически обусловленное снижение эффективности противoinфекционного иммунитета по сравнению с европеоидным населением Сибири и Тывы.

Результаты сравнительного изучения структуры инфекционного синдрома позволяют высказать предположение, что развитие синдрома ВИД у коренных и “пришлых” жителей Тывы может происходить на фоне значительно различающихся вариантов нарушений механизмов противoinфекционной резистентности: у носителей ВИД-синдрома в группах европеоидного населения Сибири и Тывы достоверно чаще встречается хроническое вирусоносительство и хронические микозы; для этнических тывинцев и европеоидов Тывы на фоне воздействия неблагоприятных экологических факторов характерно повышение встречаемости бактериально-септических процессов и синдрома поствирусной астении.

Заключения о роли этногенетических факторов в эволюционно длительных и краткосрочных процессах адаптации популяций к новым экологическим условиям среды обитания подтверждаются и однонаправленным характером снижения частоты распространения некоторых аллелей генов HLA-комплекса среди коренного и пришлого населения Крайнего Севера. Так нами установлено, что частота одного из аллелей гена B22 HLA-комплекса значительно снижена среди группы пришлого европеоидного населения Крайнего Севера, прожившего в неблагоприятных экологических условиях более 10 лет. Ввиду того, что генотип



этой группы пришлое население формировался случайным образом, причина такого выбывания одного аллельного варианта должна быть связана или с избирательной реиммиграцией носителей этого аллеля, или с их повышенной избирательной смертностью. В любом случае эти данные свидетельствуют о низкой адаптивной возможности обладателей этого генотипа к проживанию в экстремальных экологических условиях. Однако нами установлено, что и среди представителей ряда таких монголоидных народностей Севера, как чукчи, эскимосы и т. п., частота этого аллеля также резко снижена относительно этнического монголоидного контроля. Учитывая, что эти народы появились на Севере в результате неолитической волны миграции, т. е. в эволюционном плане относительно недавно, можно считать, что обладатели этого аллельного варианта также не смогли приспособиться к проживанию в новых экологических условиях и не оставили репродуктивного потомства.

Общим выводом по представленным данным может явиться заключение о важности этногенетической компоненты в развитии компенсаторных реакций человека на изменение экологической ситуации и необходимости учета этого факта в разработке профилактических программ по снижению последствий таких изменений.

#### THE ROLE OF ETHNO-GENETICAL FACTORS IN COMPENSATORY ADAPTIVE PROCESSES OF THE POPULATION HABITUATION TO THE NEGATIVE ECOLOGICAL CONDITIONS

V.I Konenkov, V.A. Trufakin, E.L. Gelfgat, V.F. Prokofiev, E.V. Zonova

The processes of stratification (i. e. division into the groups with the different character of the adaptive reactions: re-

sistant, mobilization, and decompensation) occur under the influence of extremal ecological factors on the population of the compact habitation regions.

The character of the individual compensatory adaptive reaction and the forming of certain type of the reaction on the population level has been in many respects determined by the genetic factors.

Under radiation exposure the character of immune system alterations of the people who live over a long period of time in zone of nuclear explosion cloud passing in atmosphere associates with the series of allelic variants of genes of the main complex of histocompatibility. This data have been confirmed by the revelation of the distinctions between lines in the reaction to radiation exposure of the immune system of the experimental animals concordant to alleles of H-2 complex genes.

The population of the europeoid and mongoloid origin from the same regions of Siberia located in unfavorable climatology zones differ in the character of the changes of compensatory adaptive reactions of immune system and in the frequency of development of immunopathologic condition. This fact also associates with allelic variants of genes of HLA-complex.

It has been determined that the frequency of some allele of B22 gene of HLA complex noticeably reduces among the representatives of the indigenous mongoloid population of northern Siberia as among the newly arrived europeoid population of the Far North who live under the unfavorable ecological condition more than 10 years.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гельфгат Е.Л., Лозовой В.П., Коненков В.И. // Вестник РАМН. 1993. № 8. С. 20–25.
2. Казначеев В.П., Спирин Е.А. Феномен человека: комплекс социоприродных свойств. М., 1980. С. 21–133.
3. Коненков В.И. Медицинская и экологическая иммуногенетика. Новосибирск. 1999. 250 с.
4. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Атауллаханов Р.И. Иммуногенетика и искусственные антигены. М. 1983. 256 с.
5. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М. 1995. 358 с.