

УДК 615.37:616.322–002.2

А. С. Хабаров, В. С. Дергачев, Я. Н. Шойхет, Л. В. Гришина, Ю. А. Сенникова,
В. А. Козлов, С. В. Сенников

ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ ЦИТОКИНЫ У ПОТОМКОВ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ НА СЛЕДЕ ЯДЕРНОГО ВЗРЫВА СЕМИПАЛАТИНСКОГО ПОЛИГОНА, СТРАДАЮЩИХ ИММУНОИНДИКАТОРНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ ЛОР-ОРГАНОВ

Алтайский государственный медицинский университет МЗ РФ, Барнаул
ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск

В настоящей работе было проведено клиническое обследование потомков второго поколения лиц, подвергшихся радиационному воздействию на Семипалатинском полигоне, а также были исследованы основные медиаторы иммунной системы. Установлено, что у потомков второго поколения лиц, облученных на Семипалатинском полигоне, наблюдается достоверное увеличение частоты встречаемости хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Хронические воспалительные заболевания верхних дыхательных путей у потомков, пострадавших в результате деятельности Семипалатинского полигона, сопряжены с изменениями в системе иммунорегуляторных цитокинов и ассоциированы с синдромом иммунной недостаточности. Изменения в системе иммунорегуляторных цитокинов различны у потомков лиц, пострадавших от ионизирующего излучения, и у потомков работников вредного химического производства, что отражает их патогенетическую разнородность и подразумевает проведение дифференцированных иммунореабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: цитокины, воспаление, радиация, тонзиллит

Основными клиническими проявлениями отдаленных последствий радиационных воздействий являются рост различных вторичных иммунодефицитных состояний, развитие оппортунистических инфекций, возрастание процента лиц с аллергическими и аутоиммунными заболеваниями [1, 7, 8]. В патогенезе всех этих заболеваний лежит нарушение процессов пролиферации и дифференцировки клеток кроветворной и иммунной систем, которые регулируются через продукцию иммунорегуляторных медиаторов. Показано, что у лиц, подвергшихся радиационному воздействию, возрастает экспрессия мРНК провоспалительных цитокинов в мононуклеарных клетках периферической крови, а также содержание в сыворотке крови таких медиаторов, как ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и цитокинов Тх1 и Тх2 типов [1, 4, 9]. Нужно отметить, что изменения в экспрессии одного цитокина приводят к изменению в экспрессии других цитокинов и вся цитокиновая сеть приходит в активное состояние, генерируя определенную реакцию иммунной системы на внешний или внутренний стимул. В результате иммунной реакции цитокиновая сеть возвращается к исходному состоянию в уровне продукции цитокинов, или баланс цитокинов достигается на другом качественном и количественном уровне. При этом иммунная система будет функционировать нормально или с преимуществом какой-то одной или нескольких функций, что будет сказываться на особенностях течения различных заболеваний с участием иммунологических меха-

низмов в патогенезе заболевания. От баланса цитокинов зависят как тип иммунного реагирования и эффективность иммунологической реакции, так и процессы пролиферации и дифференцировки клеток в кроветворной и иммунной системе. Поэтому сведения об экспрессии генов и продукции цитокинов могут дать информацию о состоянии иммунной системы и о патологических процессах, в ней происходящих.

В ряде исследований было убедительно показано, что рост иммунопатологических состояний наблюдается не только у жителей Алтайского края, подвергшихся радиационному воздействию, но и у их потомков [1, 8]. Причем у лиц, подвергшихся радиационному воздействию, рост иммунопатологических состояний сопровождается различными нарушениями в иммунной системе и в уровне продукции основных иммунорегуляторных цитокинов [1, 9].

В связи с этим, целью настоящего исследования было как клиническое обследование потомков второго поколения лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате деятельности Семипалатинского полигона, страдающих иммуноиндикаторными болезнями ЛОР-органов, так и изучение состояния системы цитокинов.

В работе были изучены такие цитокины, как фактор некроза опухолей- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ИЛ-6, являющиеся важнейшими медиаторами, регулирующими как пролиферацию и дифференцировку кроветворных предшественников различных рост-

ков гемопоэза, так и реакции клеточного и гуморального иммунитета [2, 3, 10, 11, 13].

Методика. В сентябре – октябре месяце 2001 года проведена экспедиция в Алтайском крае в Ребрихинском районе – с. Ребриха (контрольная группа); в Угловском районе в населенных пунктах с. Беленькое, с. Наумовка и с. Лаптев Лог (второе поколение лиц, подвергшихся радиационному воздействию на следе ядерного взрыва 29 августа 1949 г.); в Славгородском районе – г. Яровое (второе поколение лиц, проживающих в районе крупного производства химических продуктов). Было обследовано триста человек 1982 – 1994 года рождения.

Произведено общее обследование, включающее в себя следующие параметры, объективное обследование всех органов и систем, исследование ЛОР-статуса. Кроме того, определялась концентрация цитокинов электрохемилюминесцентным методом [5] в сыворотке крови и кондиционной среде от мононуклеарных клеток периферической крови (МНК ПК). Для статистической обработки использовался пакет программ «Статистика». Достоверность оценивали с помощью непараметрических критериев Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни.

Результаты. Проведенное клиническое исследование детей 7–12 лет жителей Угловского района, являющихся потомками второго поколения облученных лиц, выявило хроническую инфекционно-воспалительную патологию у 91 ребенка (хронический тонзиллит, аденоиды, хронический аденоидит, хронический бронхит, также выявились синдром вегетативной дистонии, дискинетические расстройства желудочно-кишечного тракта и др.). Хроническая политопная инфекция (2 и более очагов) отмечена у 38 детей. У 37 больных хроническое инфекционно-воспалительное поражение ЛОР-органов ассоциировано с функциональной соматической патологией (синдром вегета-

тивной дистонии, дискинетические расстройства желудочно-кишечного тракта и др.). Изолированное воспалительное поражение верхних дыхательных путей отмечено у 16 детей. Анемия (Hb меньше 110 г/л) – у 21 ребенка.

Клиническое исследование 93 детей 7–12 лет, потомков второго поколения лиц, работающих в условиях химического производства г. Яровое, позволило установить хроническую инфекционно-воспалительную патологию у 73 (67,8%) детей. Хроническая политопная инфекция отмечена у 37 (34,4%) детей, инфекционно-воспалительное поражение верхних дыхательных путей, ассоциированное с функциональной соматической патологией, – у 22 (20,5%) больных и изолированное воспалительное поражение ЛОР-органов – у 14 (13%) пациентов.

В с. Ребриха из 106 детей контрольной группы хронические инфекционно-воспалительные заболевания отмечены у 43 (45,6%) человек. Изолированное поражение ЛОР-органов выявлено у 27 (28,6%) детей. Политопная инфекция – у 16 (15,1%) больных. Анемия установлена у 9 (9,5%) детей.

Таким образом, по данным клинического обследования установлено, что 90% потомков второго поколения облученных, проживающих в Угловском районе, страдают хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями. У 20% детей хронические инфекционно-воспалительные процессы сочетаются с анемией. У потомков второго поколения лиц, работавших в условиях химического производства (г. Яровое), подобная патология отмечается в 67,8% случаев. В контроле (с. Ребриха) – у 45,6% детей.

Результаты исследования продукции цитокинов МНК ПК приведены в табл. 1 и 2. Повышенная продукция провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ФНО-α МНК ПК зарегистрирована у детей из Угловского района и с. Ребриха, что может указывать на наличие у этих детей очагов хрониче-

Таблица 1

Продукция ИЛ-1β МНК ПК детей, проживающих в с. Ребриха, Угловском районе, г. Яровое

Показатели		Населенные пункты		
		Ребриха	Угловский район	Яровое
		n=26	n=43	n=33
Спонтанная, пг/мл	M±m	380,77±196,40 #	233,5±58,47 *^	65,3±52,36 #
	Median	10,9	107	0
	Range	4444,6	2386	1734,6
Стимулированная, пг/мл	M±m	1111,8±299,87	359,9±71,09	1570,0±569,14
	Median	27,1	240	97,2
	Range	5138,4	2303	18362,4

Примечание. Отличие при $p < 0,05$: * – с Ребрихой; # – Угловским районом; ^ – г. Яровое (критерий Манна-Уитни).

Таблица 2

Продукция ФНО- α МНК ПК детей, проживающих в с. Ребриха, Угловском районе, г. Яровое

Показатели		Населенные пункты		
		Ребриха	Угловский район	Яровое
		n=34	n=43	n=33
Спонтанная, пг/мл	M \pm m	98,1 \pm 34,05 ^	36,0 \pm 8,56 ^	6,1 \pm 3,10 *#
	Median	26,1	25,9	0,9
	Range	915,2	382	94,3
Стимулированная, пг/мл	M \pm m	928,5 \pm 106,20 #	443,7 \pm 33,69 *^	823,8 \pm 107,51 #
	Median	934,5	387,4	763,2
	Range	2346,6	949,2	2118,9

Примечание. Отличие при $p < 0,05$: * – с Ребрихой; # – Угловским районом; ^ – г. Яровое (критерий Манна–Уитни).

ских воспалительных заболеваний. В ответ на митоген МНК ПК детей из Угловского района отвечают самым низким увеличением продукции этих медиаторов, что указывает на снижение функциональной активности мононуклеарных клеток у этой группы детей.

При изучении сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов у обследуемого контингента детей было установлено (табл. 3), что уровень ФНО- α выше у детей из Угловского района и с. Ребриха по сравнению с детьми из г. Яровое. Нужно отметить, что уровень спонтанной продукции МНК ПК ФНО- α у этих групп детей также был выше, чем у детей г. Яровое. Концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови достоверно не различалась между группами детей из разных населенных пунктов (табл. 4).

При изучении содержания ИЛ-4 в сыворотке крови установлено, что во всех группах детей концентрация этого медиатора выше, чем концентрация этого цитокина, определяемого в сыворотке у взрослых по литературным и собственным данным [6, 9, 12, 13]. Известно, что баланс цитокинов Тх1 и Тх2 типа в онтогенезе у человека значительно меняется. У детей баланс цитокинов сдвинут в сторону цитокинов Тх2 типа, которым и является ИЛ-4. У взрослых, наоборот, баланс сдвигается в пользу цитокинов Тх1 типа и в пожилом возрасте опять наблюдается сдвиг баланса цитокинов в пользу медиаторов Тх2 типа [12, 14]. В обследуемых группах концентрация ИЛ-4 у детей из Угловского района достоверно ниже, чем у детей с. Ребриха и г. Яровое. Эти отличия несомненно могут найти отражения в характере и особенностях иммунопатологии в этой группе детей.

Выявленное увеличение концентрации провоспалительных цитокинов свидетельствует о системной реакции организма, связанной с активацией системы иммунитета и большой вероятностью хронизации воспалительных процессов, что под-

тверждается данными клинического обследования. Установлено, что 90% обследуемых потомков облученных второго поколения имели хронические воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, протекающие с частыми обострениями и плохо поддающиеся традиционной терапии. Высокий процент хронических воспалитель-

Таблица 3

Содержание ФНО- α в сыворотке крови детей, проживающих в с. Ребриха, Угловском районе, г. Яровое

Показатели	Населенные пункты		
	Ребриха	Угловский район	Яровое
	n=69	n=74	n=93
M \pm m	225,7 \pm 51,54 ^	485,9 \pm 155,88 ^	174,5 \pm 57,07*#
Median	129,5	79,9	22,5
Range	2412,1	8225,2	3728,5

Примечание. Отличие при $p < 0,05$: * – с Ребрихой; # – Угловским районом; ^ – г. Яровое (Median Test).

Таблица 4

Содержание ИЛ-6 в сыворотке крови детей, проживающих в с. Ребриха, Угловском районе, г. Яровое

Показатели	Населенные пункты		
	Ребриха	Угловский район	Яровое
	n=69	n=74	n=93
M \pm m	522,2 \pm 114,61	380,3 \pm 79,15	750,7 \pm 159,84
Median	120,4	52,6	30,7
Range	3823,7	3354,3	7841,4

ных заболеваний может быть обусловлен высоким уровнем сывороточных концентраций провоспалительных цитокинов, а также повышенной их спонтанной продукцией в культуре мононуклеарных клеток периферической крови (табл. 5).

Таблица 5

Содержание ИЛ-4 в сыворотке крови детей, проживающих в с. Ребриха, Угловском районе, г. Яровое

Показатели	Населенные пункты		
	Ребриха	Угловский район	Яровое
	n=69	n=74	n=93
M±m	637,6±106,72 #	530,6±96,90 *^	735,8±112,53 #
Median	300,5	154,7	408,9
Range	3612,8	4074,6	4387,2

Примечание. Отличие при $p < 0,05$: * – с Ребрихой; # – Угловским районом; ^ – г. Яровое (Median Test).

В заключение следует отметить, что наибольшие изменения выявлены у детей второго поколения жителей Угловского района, подвергшихся радиационному воздействию в результате деятельности Семипалатинского полигона. Уровень спонтанной пролиферации МНК ПК и продукции ими таких провоспалительных медиаторов, как ИЛ-1 β и ФНО- α , у детей из Угловского района был максимальным по отношению к аналогичным показателям детей из других районов, что является маркером высокого уровня хронических воспалительных заболеваний в этой группе детей. В то же время в ответ на митоген МНК ПК детей из Угловского района отвечали самым низким увеличением продукции цитокинов, что указывает на снижение функциональной активности этих клеток и может лежать в основе формирования хронических иммунопатологических состояний. У детей лиц, работающих на химкомбинате в г. Яровое, практически не выявлены значительные нарушения в уровне продукции изученных цитокинов. У детей из с. Ребриха, хотя и выявлено увеличение спонтанной продукции МНК ПК провоспалительных цитокинов, но их функциональная активность остается неизменной, так как в ответ на митоген МНК ПК отвечают выраженной продукцией цитокинов.

Выводы. У потомков второго поколения облученных на следе ядерного взрыва 29 августа 1949 года наблюдается достоверное увеличение частоты встречаемости хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей.

Хронические воспалительные заболевания верхних дыхательных путей у потомков, пострадавших в результате деятельности Семипалатинского полигона, сопряжены с изменениями в системе им-

мунорегуляторных цитокинов и ассоциированы с синдромом иммунной недостаточности.

Изменения в системе цитокиновой регуляции иммунного ответа различны у лиц, пострадавших от ионизирующего излучения, и у потомков работников вредного химического производства, что отражает их патогенетическую разнородность и подразумевает проведение дифференцированных иммунореабилитационных мероприятий.

STUDY OF DESCENDANTS OF SECOND GENERATION OF THE INDIVIDUALS EXPOSED TO RADIATION INTO SEMIPALATINSK RANGE NUCLEAR EXPLOSION TRACE WITH IMMUNE INDICATED DISEASES OF EAR, NOSE AND THROAT

A.S. Khabarov, V.S. Dergachev, Ya.N. Shoikhet, L.V. Grishina, Yu.A. Sennikova, V.A. Kozlov, S.V. Sennikov

The clinical examination of second generation descendants of people exposed to radiation at Semipalatinsk range and their main immune system mediators have been carried out in this study. It has been shown that reliable increase in frequency of upper respiratory tract chronic inflammatory has been observed for the second generation descendants of people exposed to radiation at Semipalatinsk range. This inflammatory is associated with the changes of system of immune regulatory cytokines and syndrome of immunodeficiency. The changes of system of immune regulatory cytokines reflect their pathogenetic heterogeneity and need the differential immune rehabilitation treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иммунная система населения, облученного на следе ядерного взрыва / Шойхет Я.Н., Козлов В.А., Коненков В.И. и др. Барнаул, 2002. 246 с.
2. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы, СПб., 1992. 256 с.
3. Козлов В.А. Клиническая иммунология в клинике внутренних болезней. Новосибирск, 1997. 21 с.
4. Козлов В.А., Сеников С.В., Гуськова Л.В., Сеникова Ю.А. Экспрессия генов основных медиаторов иммунной и кроветворной систем у лиц, подвергшихся радиационному воздействию // Вестник научной программы "Семипалатинский полигон – Алтай". 1995. № 2. С. 58–64.
5. Крысов С.В., Курамин Д.Х., Силков С.А. и др. // Клиническая лабораторная диагностика. 2000 № 12. С. 39–43.
6. Курамин Д.Х., Толоконская Н.П., Силков А.Н. и др. // ЖМЭИ 2001. № 1. С. 57–61.
7. Радиационное воздействие на население Алтайского края ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне / Шойхет Я.Н., Киселев В.И., Лоборев В.М. и др. Барнаул, 1999. 345 с.
8. Сеникова Ю.А., Гришина Л.В., Гельфгат Е.Л. и др. Структура иммунопатологических синдромов и некоторые показатели иммунной системы у жителей Алтайского края, подвергшихся радиационному воздействию в результате деятельности Семипалатинского полигона // Экологическая антропология. Ежегодник. 2001. С. 181–186.
9. Сеникова Ю.А., Гришина Л.В., Соловьева Н.Ю. и др. Цитокины Тх первого и второго типов у лиц, под-

- вергшихся радиационному воздействию в результате деятельности Семипалатинского ядерного полигона // Экологическая антропология. Ежегодник, 2002. С. 195–1.
10. *Dinarello C.A., Cannon J.G., Mier J.W. et al.* Multiple biologically-activities of human recombinant interleukin // *J. Clin. Invest.* 1986. Vol. 77. № 6. P. 1734–1739.
11. *Mosmann R.T., Sad S.* The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more // *Immunology Today*. 1996. Vol. 17. № 3. P. 138–146.
12. *Ohshima Y., Katamura K., Miura M.* Serum levels of interleukin 4 and soluble CD23 in children with allergic Eur *J Pediatr.* 1995. Vol. 154. № 9. P. 723–728.
13. *Sedlacek H.H., Moray T.* Immune reactions. Springer. Berlin. 1995. 581 p.
14. *Shearer G.M.*, Th1/Th2 changes in aging. *Mech Ageing Dev.* 1997. Vol. 94(1–3). P. 1–5.