

**Ю.А. Сенникова, Л.В. Гришина, Е.Л. Гельфгат, Н.Ю. Соловьева,
С.В. Киселев, С.В. Крысов, С.В. Сенников, В.А. Козлов**

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВЛИЯНИЯ МАЛЫХ ДОЗ РАДИАЦИИ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ ЧЕЛОВЕКА

ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск

Изучались частота встречаемости основных иммунопатологических синдромов и состояние иммунной системы, в частности, субпопуляционная структура и пролиферативная активность мононуклеарных клеток периферической крови у жителей Угловского района Алтайского края, проживающих на территории, попавшей под воздействие ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне. Выявлено повышение частоты инфекционного, аутоиммунного, аллергического, гематологического и онкологического синдромов у жителей Угловского района в сравнении с населением Сибири. У лиц, подвергшихся радиационному воздействию, обнаружены изменения субпопуляционной структуры и функциональных свойств иммунокомпетентных клеток периферической крови. Выявлено достоверное увеличение сыровоточных концентраций цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , ИНФ- γ . Наиболее значимые отклонения в иммунной системе обнаружены у жителей населенных пунктов, подвергшихся большему радиационному воздействию. Обсуждается возможная роль иммунных нарушений в формировании иммунопатологических синдромов у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, иммунная система, цитокины, CD-маркеры

Проблема последствий радиационного воздействия на здоровье населения Алтайского края в результате деятельности Семипалатинского полигона приобрела в последнее время особую актуальность. Установлено превышение смертности и распространенности заболеваний среди облученного населения Алтайского края над спонтанным уровнем. Определена зависимость «доза-эффект» для ряда заболеваний [4]. В ответ на экстремальное воздействие радиации развиваются многообразные патологические процессы, затрагивающие различные системы и органы человека. Иммунная система обладает высокой чувствительностью к воздействию ионизирующего излучения [2, 5, 6, 7]. Воздействие ионизирующей радиации сопровождается развитием ряда изменений в иммунной системе на клеточном и субклеточном уровне, а формирующиеся дефекты лежат в основе патогенеза целого ряда заболеваний. К последствиям воздействия на организм ионизирующего облучения относят рост онкологических заболеваний, увеличение частоты аллергических заболеваний, увеличение числа хронических воспалительных заболеваний разной локализации. В патогенезе всех этих заболеваний участвует иммунная система, которая является одной из главных мишеней негативного влияния ионизирующего облучения на организм [2].

Целью настоящей работы явилось изучение отдаленных последствий радиационного воздей-

ствия в малых дозах на состояние иммунной системы человека.

Методика

Исследования проводили в Угловском районе Алтайского края, подвергшемся радиационному воздействию в результате испытания ядерного оружия на Семипалатинском полигоне. Обследованы лица, непосредственно находившиеся на данной территории в период 1949-1962 гг. и проживающие в следующих населенных пунктах: с. Топольное — эффективная эквивалентная доза облучения (ЭЭД) 157,1 сЗв, условно обозначенное нами как 1-я зона; с. Беленькое и с. Наумовка — ЭЭД 121,6 и 122,8 сЗв соответственно, принятые за 2-ю зону; с. Лаптев Лог — ЭЭД 63,3 сЗв, принятое за 3-ю зону. Возраст данных лиц на момент обследования составлял 49-80 лет. В качестве группы сравнения (за исключением распространенности основных иммунопатологических синдромов) использовали данные обследования условно здоровых доноров в возрасте 23-40 лет, проживающих в г. Новосибирске.

Распространенность основных иммунопатологических синдромов (ИПС) изучали при обследовании 132 жителей Угловского района. Была использована разработанная в ГУ НИИ КИ СО РАМН автоматизированная система оценки индивидуального риска иммунопатологических состояний — «АСИРИС» [1], которая позволяет путем обработки на персональном компьютере ре-

зультатов анкетирования определить для каждого индивида обследуемой группы количественную меру выраженности того или иного иммунопатологического синдрома. В качестве контроля использованы результаты обследования 595 человек — жителей различных регионов Сибири соответствующего возраста. Предлагаемая система «АСИ-РИС» позволяет выявить 5 основных типов иммунопатологических синдромов: инфекционный, аллергический аутоиммунный, гематологический, онкологический. С помощью системы «АСИРИС» выявляли различные формы иммунопатологических синдромов, в том числе определенные и вероятные, которые указывают на сформировавшийся патологический синдром по совокупности анамнестических признаков; в случае определенной формы патологического синдрома сведения подтверждены диагнозом. Донозологические и малые формы указывают на наличие ряда симптомов, которые по совокупности не отражают полной клинической картины патологического синдрома.

Мононуклеарные клетки периферической крови (МНК ПК) выделяли стандартно путем центрифугирования гепаринизированной венозной крови в градиенте плотности фиколл-урографина ($\rho=1,082$) (фиколл — Pharmacia Fine Chemical, Швеция, урографин — Schering, Германия) при 1500 оборотов/мин. в течение 40 минут. Клетки, собранные из интерфазы, помещали в силиконизированные пробирки с 6 мл среды RPMI-1640 с 1% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС). Этой средой отмывали клетки 3 раза путем ресуспендирования и последующего центрифугирования при 1000 оборотов/мин. в течение 10 минут.

Культивирование МНК ПК осуществлялось в 24-луночных плоскодонных планшетах (Costar, США). В каждую лунку помещали 1 мл полной культуральной среды (RPMI-1640 с добавлением 10% ЭТС, 100 мкг/мл гентамицина, 2 ммоль/л L-глутамина, 5×10^{-5} моль/л меркаптоэтанол, 20 ммоль/л HEPES, содержащий 1 миллион клеток. Для стимуляции МНК ПК использовали конканавалин А (Sigma, США) в концентрации 10 мкг/мл. Время культивирования — 48 часов при температуре 37 °C во влажной атмосфере с 5% CO₂. Перед сбором кондиционной среды клетки осаждали центрифугированием в планшетах при 1000 оборотов/мин. в течение 10 мин. Собранные пробы хранились при температуре -20 °C до определения в них содержания цитокинов.

Субпопуляционную структуру иммунокомпетентных клеток периферической крови исследовали методом проточной цитофлуориметрии с помощью моноклональных антител. Иммунофенотипирование клеток периферической крови проводили на проточном цитофлюо-

риметре FACSCalibur (Becton Dickinson, США) в программе CellQuest (Becton Dickinson, США). Использовали моноклональные антитела, меченные флюоресцентными метками — фикоэритрином или флуоресцеинизотиоцианатом — для определения экспрессии антигенов CD3, CD4, CD8, CD16, CD20 (МедБиоСпектр, Россия).

Пролиферативную активность мононуклеарных клеток периферической крови определяли стандартным методом. Выделенные МНК ПК культивировали в объеме 150 мкл в круглодонных 96-луночных планшетах (Costar, США) в конечной концентрации $0,15 \times 10^6$ клеток на лунку. Для стимуляции пролиферативного ответа МНК использовали конканавалин А в конечной концентрации 10 мкг/мл. Интенсивность пролиферации оценивали через 72 часа по включению ³H-тимидина в нуклеопротеидные фракции клеток. ³H-тимидин вносили по 1 мКи/лунку за 6 часов до конца культивирования, клетки осаждали на фильтры с помощью прибора Cell Harvester (Flow Laboratories, Великобритания). Подсчет радиоактивности экспериментального материала производили в жидкостном сцинтиляционном счетчике SL-30 (Intertech, Франция). Результаты представили в виде среднего счета (импульсы/мин.) из трех идентичных культур.

Концентрацию цитокинов определяли электрохемилюминесцентным методом при использовании «ORIGEN-Analyser» (IGEN Inc., USA) по методике, описанной ранее [8]. Поликлональные и моноклональные антитела приобретали у фирмы R&D Systems (Великобритания). Для построения калибровочных кривых были использованы рекомбинантные цитокины человека ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 (R&D Systems, Великобритания) и ИФН γ (Thomae-Biberach/Riss, Германия).

Для статистической проверки гипотез о достоверности различий между группами данных использовали непараметрические критерии Манн-Уитни, Колмогорова-Смирнова, критерий таблицы 2 \times 2, так как исследуемые выборки не подчинялись нормальному распределению. Данные представлены в виде средней и стандартной ошибки средней ($M \pm m$) и в виде медианы (Me) и размаха квартилей.

Результаты

В результате проведенных исследований по системе «АСИРИС» установлено, что различные формы ИПС выявлены у 95,3% обследованных, что достоверно выше в сопоставлении со стандартом, разработанным для населения Сибири (79,6%) (рис. 1А). Частота выявляемости определенных и вероятных иммунопатологических синдромов (58,7%) у жителей Угловского района так-

же оказалась достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). В дальнейшем анализировали частоту встречаемости только определенных и вероятных иммунопатологических синдромов, для которых можно говорить уже о сформированной иммунопатологии.

Анализ структуры иммунопатологических синдромов у жителей Угловского района выявил достоверное повышение частоты встречаемости всех форм ИПС в сравнении с контролем, причем наибольшие значения определяли для аутоиммунного (36,3 %) и инфекционного (23,2%) синдромов (рис. 1В).

В целом можно заключить, что у лиц, непосредственно попавших под след ядерного взрыва августа 1949 г., наблюдается повышение частоты инфекционного, аутоиммунного, аллергического, гематологического и онкологического синдромов в сравнении с населением Сибири. Этот факт может свидетельствовать о наличии дефектов в иммунной системе у обследуемой группы.

Анализ субпопуляционной структуры иммунокомпетентных клеток периферической крови в обследованных группах выявил рост содержания клеток с фенотипом $CD3^+$ с увеличением дозы радиационного воздействия (рис. 2). Статистически значимых изменений в содержании субпопуляции Т-хелперов ($CD4^+$) во всех трех исследуемых зонах не обнаружено. Содержание клеток, экспрессирующих $CD8$, снижено у жителей 1-й зоны в сравнении с содержанием этих клеток у жителей 2-й зоны. Различий в содержании $CD8^+$ -клеток у лиц, проживающих в 3-й зоне, не выявлено.

Содержание $CD16^+$ -клеток периферической крови у обследованных лиц возрастает с увеличением дозы радиационного воздействия. У жителей 1-й зоны эти различия достигают достоверных значений в сравнении с другими обследуемыми

группами.

Изучение содержания $CD20^+$ -клеток в периферической крови у обследуемых лиц из разных зон выявило, что с ростом ЭЭД происходит снижение этого показателя, причем у жителей, проживающих в 1-й зоне (наибольшее значение ЭЭД), этот показатель достоверно снижается в сравнении с группой лиц из 2-й и 3-й зон.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об изменениях субпопуляционной структуры иммунокомпетентных клеток в отдаленные сроки у лиц, подвергшихся влиянию малых доз радиации. Наиболее значимые изменения выявлены в содержании $CD3^+$ - и $CD16^+$ -клеток, количество которых возрастает с увеличением дозы радиационного воздействия, и $CD20^+$ -клеток, для которых прослеживается тенденция к снижению.

Функциональные свойства лимфоцитов оценивали по пролиферативной активности МНК ПК и их способности к продукции иммунорегуляторных цитокинов *in vitro* (ФНО- α , ИЛ-2 и ИЛ-4). Установлено, что пролиферативная активность МНК ПК в ответ на митоген (конканавалин А) повышается с возрастанием дозы радиационного воздействия, причем различия показателя достоверны между всеми зонами (рис. 3). Высшие значения конканавалин А-индуцированной пролиферативной активности зарегистрированы у жителей 1-й зоны (максимальная ЭЭД). Следует отметить, что контрольную группу для обследуемого контингента облученных лиц, возраст которых составляет свыше 49 лет, подобрать практически невозможно, но если показатели пролиферативной активности МНК ПК у обследуемых сравнить с группой условно здоровых доноров (средний возраст 25-30 лет), они оказываются достоверно выше (данные не приводят-

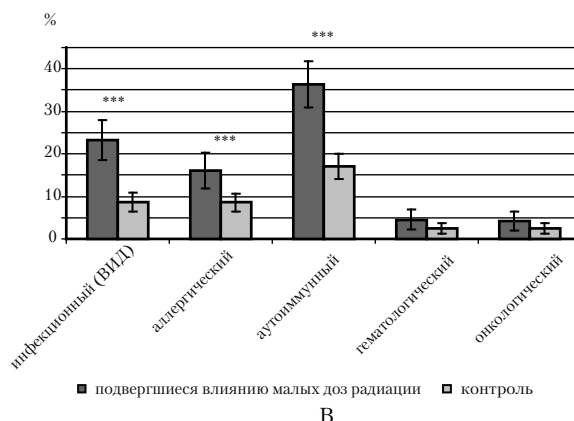
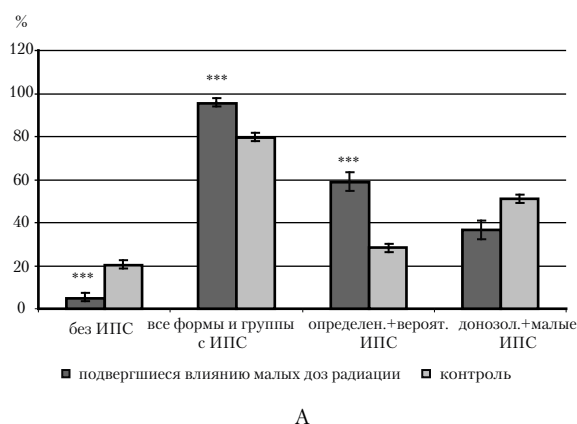


Рис. 1. Распространенность иммунопатологических синдромов (ИПС) у лиц, подвергшихся влиянию малых доз радиации: А — общая характеристика распространенности ИПС;

В — структура ИПС.

Примечание: *** — имеется статистически значимое различие с контрольной группой $p < 0,001$.

Таблица 1

Спонтанная и митогениндуцированная продукция цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови лиц, подвергшихся воздействию малых доз радиации ($M \pm m$)

Продукция цитокинов, пг/мл	1-я зона (n=28)	2-я зона (n=29)	3-я зона (n=24)
ФНО- α спонтанная	215,0 \pm 156,34	643,7 \pm 494,55	1155,0 \pm 471,80
ФНО- α стимулированная	7132,1 \pm 1078,44	6218,6 \pm 957,93	7049,7 \pm 1483,2
ИЛ-4 спонтанная	2399,5 \pm 455,97	913,5 \pm 164,67	606,3 \pm 182,85
ИЛ-4 стимулированная	4119,9 \pm 894,95	1434,3 \pm 294,82	552,6 \pm 162,51
ИЛ-2 спонтанная	218,1 \pm 137,1	231,6 \pm 91,57	603,8 \pm 99,2
ИЛ-2 стимулированная	265,9 \pm 153,27	129,7 \pm 46,78	559,9 \pm 131,55

ся). Полученные результаты свидетельствуют об изменениях в функциональном состоянии МНК ПК. Данный факт находит отражение и в изменении способности иммунокомпетентных клеток к продукции основных иммунорегуляторных цитокинов. Так, во всех обследованных группах конканавалин А стимулировал МНК ПК к мощнейшей продукции ФНО- α (таблица 1) — 6218,6-7132,1 пг/мл, в несколько десятков раз превосходящей показатель в группе условно здоровых доноров (199,0 пг/мл). Эти данные согласуются с данными, полученными ранее, в которых показано, что у жителей Угловского района с увеличением ЭДД возрастает количество лиц с положительной экспрессией мРНК провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО- α , в интактных МНК ПК [3]. Поскольку ФНО- α является маркером воспаления, способность клеток к его гиперпродукции на стимулирующий фактор, несомненно, является предрасположением к хронизации воспалительных процессов.

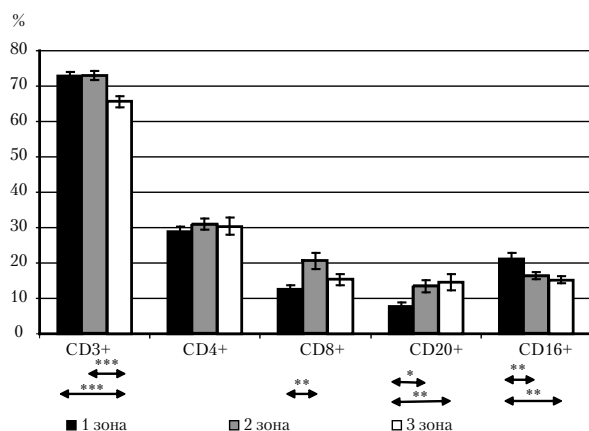


Рис. 2. Субпопуляционная структура иммунокомпетентных клеток периферической крови жителей Угловского района ($M \pm m$).
 \leftrightarrow — статистически достоверное различие между исследуемыми группами при * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

При оценке продукции цитокинов Т-хелперами 1-го (Тх1) и 2-го (Тх2) типов в культуре МНК ПК наблюдается иная картина (таблица 1). Показано, что МНК ПК исследуемых лиц не отвечают на стимуляцию митогеном продукцией цитокинов Тх1 и Тх2, необходимых для формирования полноценного гуморального и клеточного иммунного ответа. Эти изменения функциональных свойств иммунокомпетентных клеток могут приводить к выраженной воспалительной реакции за счет повышенной продукции ФНО- α на антигенные стимулы и к формированию неполноценного гуморального и клеточного иммунного ответа, так как стимуляции продукции цитокинов Тх1 и Тх2 в ответ на митоген не регистрируется.

При исследовании сывороточного уровня цитокинов наиболее выраженные изменения были обнаружены для провоспалительного медиатора ИЛ-1 β (таблица 2). Содержание других провоспалительных цитокинов — ИЛ-6 и ФНО- α — также было повышено в сыворотке крови у всех обследованных.

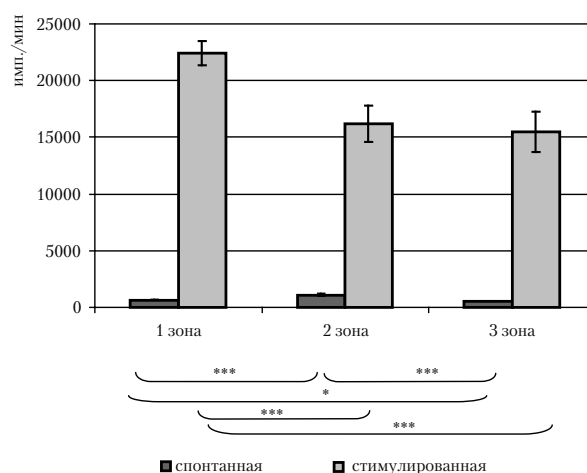


Рис. 3. Спонтанная и митогениндуцированная пролиферативная активность мононуклеарных клеток периферической крови у жителей Угловского района ($M \pm m$).
 Различие с контрольной группой статистически достоверно: ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$. \leftrightarrow — статистически достоверное различие между группами при $p \leq 0,05$.

дованных групп (таблица 2). При этом у людей, подвергшихся большему радиационному воздействию (1-я зона), концентрация ФНО- α в сыворотке крови была наименьшей (медиана 19,6 пг/мл). И наоборот, в группе, подвергшейся меньшему радиационному воздействию (3-я зона), концентрация ФНО- α была наибольшей (медиана 1437,4 пг/мл). Снижение сывороточных концентраций ФНО- α у жителей 1-й зоны совпадает с данными по спонтанной продукции ФНО- α МНК ПК в культуре (таблица 1), которая у жителей 1-й зоны была минимальной. Сывороточный уровень ИЛ-6 у жителей во всех трех зонах достоверно превышал нормальные показатели, но незначительно. Полученные нами результаты согласуются с данными о повышении уровня экспрессии мРНК ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6 в интактных МНК ПК, полученными ранее на этой же группе обследованных [3].

Другой группой важных медиаторов, которые были изучены и от которых в значительной степени зависит развитие иммунной реакции преимущественно по клеточному или гуморальному типу, являются цитокины, продуцируемые клетками Тх1 и Тх2. В норме существует определенный баланс в продукции этих цитокинов, обеспечивающий функционирование различных звеньев иммунной системы. Изменение в профиле продуцируемых цитокинов свидетельствует об активации иммунной системы и при устойчивых изменениях может указывать на формирование иммунопатологических состояний.

При анализе содержания цитокинов, продуцируемых Тх1, показано, что концентрация ИЛ-2 в сыворотке крови обследованных жителей Угловского района достоверно выше в сравнении с показателями контрольной группы (таблица 2). У лиц из населенных пунктов с различной ЭЭД изменения содержания ИЛ-2 в сыворотке крови

имеют сходный характер. Уровень ИФН- γ (таблица 2) в сыворотке крови жителей Алтайского края достоверно увеличен в 1-й, 2-й зонах и в совокупности групп в целом в сравнении с группой условно здоровых доноров.

Изучение содержания ИЛ-4 (таблица 2) в сыворотке крови жителей Угловского района Алтайского края обнаружило увеличение концентрации цитокина у всей группы обследованных. При исследовании содержания ИЛ-4 в сыворотке крови лиц, проживающих в отдельных населенных пунктах, в 1-й и 3-й зонах выявлено достоверное увеличение показателя. Во 2-й зоне значение медианы ниже, чем у здоровых доноров, но большой размах квартилей свидетельствует о повышенном значении уровня ИЛ-2 у значительного процента обследуемых. Содержание ИЛ-10 в сыворотке крови жителей Алтайского края, подвергшихся радиационному воздействию, как в целом, так и отдельно по населенным пунктам, достоверно увеличено, что аналогично характеру изменений, выявленных для других изученных цитокинов (таблица 2).

Заключение

Таким образом, на фоне повышенной распространенности иммунопатологических синдромов нами выявлен ряд изменений количественных и функциональных свойств иммунокомпетентных клеток у обследованных. У лиц, подвергшихся радиационному воздействию, наблюдается повышенная пролиферативная активность мононуклеарных клеток и продукция ФНО- α в ответ на митоген, в то же время продукция цитокинов Тх1 и Тх2 (ИЛ-2 и ИЛ-4) практически не меняется или даже снижается после активирующего стимула.

В сыворотке крови лиц, подвергшихся радиационному воздействию, выявлено увеличение содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β ,

Таблица 2

Содержание цитокинов в сыворотке крови лиц, подвергшихся воздействию малых доз радиации

Цитокины, пг/мл	Здоровые доноры (n=17)	1-я зона (n=38)	2-я зона (n=36)	3-я зона (n=31)	1-я, 2-я, 3-я зоны (n=105)
ИЛ-1 β	7,6 (20,7)***	2449,1 (29851,5)***	1338,2 (5078,9)***	786,2 (6479,6)**	1204,6 (9785,6)***
ФНО- α	21,5 (38,5)	19,6 (243,9)*	1043,9 (11467,8)***	1437,4 (5029,7)***	280,5 (3270,5)***
ИЛ-6	5,7 (59,6)	9,5 (85,9)*	16,4 (108,2)*	36,2 (1193,7)*	6,6 (91,8)*
ИЛ-2	5,8 (19,4)	119 (316,6)*	171 (21)*	220,5 (40)*	180 (107)*
ИФН- γ	0 (19)	18,9 (423,3)***	16,9 (570,4)*	0 (172,2)	12,1 (332,6)**
ИЛ-4	6,7 (37,5)	42,7 (371,7)*	1,3 (581,1)*	57,5 (308,5)*	35,0 (391,3)*
ИЛ-10	14,3 (58,7)	130,5 (46)***	191,0 (204,0)***	250,0 (47,5)***	178,0 (118)***

Примечание: *** — имеется достоверное отличие с группой условно здоровых доноров $p < 0,001$, ** — $p < 0,01$; * $p < 0,05$. Данные представлены в виде: медиана (размах квартилей)

ИЛ-6 и ФНО- α , причем наиболее значимые изменения обнаружены для ИЛ-1 β . Также выявлено повышение содержания цитокинов, продуцируемых как Тх1 (ИЛ-2 и ИНФ- γ), так и Тх2 (ИЛ-4, ИЛ-10), что свидетельствует об активации иммунной системы. Это повышение не столь выражено, как для провоспалительных цитокинов и в определенной степени может быть следствием повышения провоспалительных медиаторов, высокий уровень которых приводит к изменению баланса цитокинов и установлению его на другом, более высоком уровне. С другой стороны, повышенный уровень цитокинов Тх1 и Тх2 типа в сыворотке крови жителей Угловского района сопровождается ростом частоты встречаемости таких иммунопатологических синдромов, как инфекционный, аллергический, аутоиммунный, в формировании которых участвуют как механизмы клеточного, так и гуморального иммунитета, которые как раз и регулируются изученными нами цитокинами.

Можно заключить, что у жителей всех обследованных населенных пунктов, подвергшихся радиационному воздействию в результате деятельности Семипалатинского полигона, выявлены изменения как количественных, так и функциональных параметров иммунокомпетентных клеток периферической крови, причем наиболее значимые отклонения обнаружены у жителей населенного пункта с максимальным значением ЭЭД. Выявленные изменения в субпопуляционной структуре и функциональных свойствах иммунокомпетентных клеток и уровне цитокинов, безусловно, лежат в основе регистрируемого роста частоты встречаемости иммунопатологических синдромов и свидетельствует о глубоких изменениях в иммунной системе.

The distant consequence of low radiation doses influence on human immune system

J.A. Sennikova, L.V. Grishina, E.L. Gelfgat, N.Yu. Solovyeva, S.V. Kisselev, S.V. Krysov, S.V. Sennikov, V.A. Kozlov

The prevalence of primary immunopathologic syndromes and immune system status (subpopulation structure, proliferation activity of PBMC, cytokine production) in population of the Altai region, which exposed to nucleic testing of Semipalatinsk Test Site were studied. We discovered that preva-

lence of infection, autoimmune, allergic, haematologic and oncologic syndromes in the investigated population were increased in comparison with siberian population. The modifications of subpopulation structure and functional properties of peripheral blood immunocompetent cells were found in the persons exposed to radiation influence. We are determined significant increase serum levels of IL-1, -2, -4, -6, -10, TNF- α , IFN- γ . These modifications positively correlate with value of radiation dose. The possible role of immune disorders in the immunopathologic syndromes formed in the persons, which exposed to low dose rate radiation.

Литература

1. Гельфгат Е.Л. Методика автоматизированной оценки индивидуального риска иммунопатологических состояний (тест АСИРИС): Метод. разработка / Е.Л. Гельфгат, М.Ю. Тузов, В.И. Коненков. — Новосибирск, 1990. — 36 с.
2. Иммунная система населения, подвергшегося радиационному воздействию на следе ядерного взрыва / Я.Н. Шойхет, В.А. Козлов, В.И. Коненков и др. — Барнаул. — 2000. — 179 с.
3. Козлов В.А. Экспрессия генов основных медиаторов иммунной и кроветворной систем у лиц, подвергшихся радиационному воздействию / В.А. Козлов, Л.В. Гуськова, Ю.А. Сенникова // Вестник научной программы «Семипалатинский полигон — Алтай». — 1995. — № 2. — С. 58-64.
4. Радиационное воздействие на население Алтайского края ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне / Я.Н. Шойхет, В.И. Киселев, В.М. Лоборев и др. — Барнаул. — 1999. — 345 с.
5. Шарецкий А.Н. Влияние малых доз ионизирующей радиации на тимусзависимый гуморальный иммунный ответ и поликлональную активацию В-лимфоцитов / А.Н. Шарецкий, Б.П. Суринов, М.Р. Абрамова // Радиационная биология. Радиозэкология. — 2000. — Т. 40. — № 2. — С. 168-172.
6. Dainiak N. Hematologic consequences of exposure to ionizing radiation // Exp. Hematol. — 2002. — Vol. 30. — P. 513-528.
7. Modification of immune response by low dose radiation: role of apoptosis / B. Shankar, S. Premachandran, S.D. Bharambe et al. // Immunology Lett. — 1999. — Vol. 68. — P. 237-245.
8. Quantitative analysis of human immunoregulatory cytokines by electrochemiluminescence method / S.V. Sennikov, S.V. Krysov, T.V. Injelevskaya et al. // J. Immun. Methods. — 2003. — Vol. 275. — № 1-2. — P. 81-88.