

МУТАЦИИ В ГЕНАХ Т-КЛЕТОЧНОГО РЕЦЕПТОРА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ОБЛУЧЁННЫХ ЛЮДЕЙ

Аклеев А. А.^{1,2}, Блинова Е. А.^{2,3}, Долгушин И. И.¹

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; ²ФГБУН «Уральский научно-практический центр радиационной медицины» ФМБА России; ³ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», Челябинск, Россия

В отдалённые сроки у облучённых лиц с повышенным уровнем TCR-мутаций отмечалось увеличение содержания в крови NK-CTL, активация лизосомальной активности нейтрофилов, повышение уровней сывороточного IL-1α на фоне снижения IL-2 и GM-CSF.

Ключевые слова: радиация, TCR-мутации, иммунный статус

Иммунная система является одной из наиболее радиочувствительных в организме человека. Известно, что реакции клеток и тканей на облучение связаны не только с цитотоксическим действием радиации, но также обусловлены разнообразными функциональными ответами клеток и тканей на облучение. Последнее более характерно для малых доз ионизирующей радиации и хронического облучения с низкой мощностью дозы [1].

В ряде современных работ показано, что у облучённых лиц даже в отдалённые сроки после облучения регистрируется повышенный уровень мутаций в генах Т-клеточного рецептора (T-cell receptor, TCR) лимфоцитов [2]. Аналогичные результаты отмечались в отдалённые сроки и у жителей прибрежных сёл реки Теча, которые подверглись хроническому аварийному облучению [3]. Вероятно, радиационно-индуцированные мутации в TCR-генах могут нарушать функции как самих Т-лимфоцитов, так и других иммунокомпетентных клеток, поскольку комплекс TCR/CD3, осуществляя распознавание антигенных детерминант, играет важную роль в формировании не только Т-клеточного ответа, но и ответов других иммунокомпетентных клеток, активность которых координируется Т-хелперами. Однако, до настоящего времени не получено доказательств того, что радиационно-индуцированные TCR-мутации могут ин-

дуцировать вторичные иммунодефицитные состояния, в том числе спустя длительное время после облучения.

Целью нашего исследования было изучение особенностей иммунного статуса в отдалённые сроки у хронически облучённых лиц, имеющих повышенный уровень TCR-мутаций.

В исследование включено 66 жителей прибрежных сёл реки Теча, которая была загрязнена жидкими радиоактивными отходами химкомбината «Маяк» в период 1949-1956 гг. Максимальные дозы облучения красного костного мозга (ККМ) достигали 9 Гр. Значительный вклад в формирование дозы внёс остеотропный β-излучающий радионуклид ⁹⁰Sr, который, аккумулируясь в костной ткани, способствовал многолетнему облучению центрального органа иммуногенеза – ККМ. Группа обследованных лиц (66 человек) была сформирована на основе медико-дозиметрической Базы данных Уральского научно-практического центра радиационной медицины ФМБА России (УНПЦ РМ ФМБА России) и включала 45 (68,2 %) женщин и 21 (31,8 %) мужчину, средний достигнутый возраст которых на время обследования составил 70,4±0,8 лет (возрастной диапазон от 60 до 84 лет). Основную группу составили 29 облучённых лиц, у которых отмечался повышенный уровень TCR-мутаций в лимфоцитах периферической крови. Группа сравнения была сопоставима с исследуемой группой по

достигнутому возрасту, полу (превалировали лица женского пола) и включала 37 жителей прибрежных сёл реки Теча, проживавших в сходных социально-экономических условиях, но частота мутаций в генах TCR лимфоцитов у которых не превышала спонтанный уровень TCR-мутаций для жителей Уральского региона.

Исследование состояния TCR проводилось методом проточной цитометрии с использованием упрощённого протокола анализа CD3⁺CD4⁺ клеток. Мутантными считались Т-лимфоциты, не экспрессировавшие на мембране рецептор CD3. Исследование системного иммунитета предполагало количественную оценку содержания в крови клеток с фенотипами: CD19⁺, CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD16⁺CD56⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺, CD95⁺; определение функциональной активности нейтрофилов и моноцитов крови (исследовались фагоцитарная, лизосомальная активность, интенсивность внутриклеточного кислородзависимого метаболизма), а также уровней сывороточных цитокинов (IL-1 β , 1 α , 1RA, 2, 4, 6, 8, 10, 17, GM-CSF, G-CSF, TNF- α , IFN- α , IFN- γ). Для оценки интенсивности апоптоза лимфоцитов периферической крови применялся метод TUNEL.

В отдалённые сроки после начала облучения у лиц с повышенным уровнем TCR-мутаций не было отмечено каких-либо особенностей в состоянии Т- и В-звеньев адаптивного иммунитета. Абсолютное и относительное содержание CD3⁺CD16⁺CD56⁺ клеток в крови, а также показатели лизосомальной активности нейтрофилов были статистически значимо выше в основной группе. Характер выявленных изменений позволил предположить, что изменения вышеуказанных параметров врождённого иммунитета, скорее всего, имели компенсаторный характер и направлены на элиминацию мутантных клеток, повреждения в которых не были репарированы. У лиц основной груп-

пы регистрировалось повышение содержания IL-1 α в сыворотке крови при снижении уровней IL-2 и GM-CSF. Необходимо заметить, что, несмотря на низкий уровень сывороточного GM-CSF, число нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов в периферической крови у людей с повышенной частотой мутаций в генах TCR не отличалось от такового в группе сравнения. Количество CD95⁺ лейкоцитов, находящихся в стадии готовности к апоптозу, а также интенсивность апоптоза лимфоцитов в сравниваемых группах не отличались. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что TCR-мутантные лимфоциты, скорее всего, элиминируются не посредством апоптоза, а благодаря цитотоксическому действию клеточных факторов врождённого иммунитета.

Благодарности: авторы благодарят старшего лаборанта лаборатории радиационной генетики УНПЦ РМ Н. П. Литвиненко за большую помощь в проведении иммунологических методов исследования, а также заведующего отделом Базы данных «Человек» УНПЦ РМ Н. В. Старцева за помощь в формировании исследуемых групп.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ICRP Publication 118. Early and late effects of radiation in normal tissues and organs – threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. Annals of the ICRP. Elsevier. 2012, 322 p.
2. Смирнова С. Г., Орлова Н. В., Замулаева И. А., Саенко А. С. Мутации по локусу Т-клеточного рецептора у людей в отдалённые сроки после острого и пролонгированного облучения. Радиационная биология. Радиоэкология. 2002, 42 (6), 624-627.
3. Blinova E. A., Veremyeva G. A., Akleyev A. V. Apoptosis of peripheral blood lymphocytes and mutations in the gene of the T-cell receptor in survivors of chronic radiation exposure. Health Physics. 2012, V. 3, No. 1., 58-60.

MUTATIONS IN THE GENES OF T-CELL RECEPTOR AND THE FUNCTIONAL STATE OF THE IMMUNE SYSTEM IN IRRADIATED PERSONS

Akleyev A. A.^{1,2}, Blinova E. A.^{2,3}, Dolgushin I. I.¹

¹Southern-Urals State Medical University of the RF Ministry of Public Health; ²Urals Research Center for Radiation Medicine of the FMBA of Russia; ³Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

Among the exposed persons with elevated levels of TCR-mutations increase in levels of NK-CTL, activation of lysosomal activity of neutrophils, increase of serum IL-1 α with depression of IL-2 and GM-CSF were observed.

Key words: radiation, TCR-mutations, immune status