

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОАТЕРОГЕННЫХ И АНТИАТЕРОГЕННЫХ ФАКТОРОВ ИММУНИТЕТА У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ ОБЛУЧЕНИЮ

Ослина Д.С., Рыбкина В.Л., Азизова Т.В.

ФГУП «Южно-Уральский институт биофизики», г. Озерск, Россия

**Резюме.** Известно, что в когортах лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения, повышен риск сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время активно исследуется роль иммунной системы в патогенезе атеросклероза. В то же время роль иммуномодулирующего влияния облучения в патогенезе атеросклероза у лиц, подвергшихся облучению, пока недостаточно ясна. Целью данного исследования было изучение влияния ионизирующего излучения на субпопуляции лимфоцитов, играющих роль в патогенезе атеросклероза. Субпопуляции лимфоцитов были исследованы в периферической крови работников, подвергавшихся профессиональному хроническому облучению, и в контрольной группе. В исследование были включены 72 работника российского ядерного предприятия Производственного Объединения «Маяк» (средний возраст  $72,1 \pm 10,9$  лет) и 72 человека контролей (средний возраст  $70,7 \pm 9,2$  лет). Все работники подверглись хроническому сочетанному (внешнему гамма- и внутреннему альфа-) облучению. Средняя суммарная поглощенная в красном костном мозге доза внешнего гамма-излучения составила  $0,750 \pm 0,699$  Гр; средняя суммарная поглощенная в красном костном мозге доза внутреннего альфа-излучения –  $0,072 \pm 0,092$  Гр). Определение относительного и абсолютного количества субпопуляций лимфоцитов (общие Т-клетки, Т-хелперы, Т-цитотоксические, общие В-клетки, НК-клетки и Т-НК-клетки) проведено методом проточной цитофлуориметрии. Выявлено, что у лиц, подвергшихся профессиональному хроническому облучению, по сравнению с контролем статистически значимо ниже абсолютное содержание  $CD3^+CD19^-$  Т-лимфоцитов ( $1658,8 \pm 694,3 \times 10^6/\text{л}$  и  $1988,4 \pm 1045,4 \times 10^6/\text{л}$  соответственно). Относительное содержание  $CD3^+CD4^+$ Т-хелперов и  $CD3^+CD8^+$ Т-цитотоксических лимфоцитов у лиц, подвергшихся профессиональному хроническому облучению, было статистически значимо выше. Относительное содержание Т-хелперов у лиц основной группы составило  $42,4 \pm 8,8\%$ , а у лиц контрольной группы –  $35,3 \pm 8,7\%$ ; относительное содержание Т-цитотоксических лимфоцитов  $27,6 \pm 9,5\%$  и  $23,3 \pm 6,5\%$  соответственно. Выявлена статистически значимая отрицательная корреляция абсолютного содержания Т-лимфоцитов с суммарными поглощенными в красном костном мозге дозами внешнего гамма-излучения (коэффициент корреляции  $r = -0,53565$ ,  $p = 0,000001$ ) и внутреннего альфа-излучения (коэффициент корреляции  $r = -0,54804$ ,  $p = 0,0000006$ ). Наличие корреляционной зависимости от дозы может указывать на связь изменений (снижения абсолютного содержания Т-лимфоцитов) с профессиональным облучением. Полученные данные о повышении относительного содержания хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов позволяют предположить, что специфические антигены вызывают усиленный иммунный ответ при развитии атеросклероза у облученных лиц.

**Ключевые слова:** ионизирующее излучение, профессиональная вредность, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, иммунитет врожденный, иммунитет приобретенный

### Адрес для переписки:

Ослина Дарья Сергеевна  
ФГУП «Южно-Уральский институт биофизики»  
456780, Россия, г. Озерск, Озерское ш., 19.  
Тел.: 8 (35130) 2-91-30.  
Факс: 8 (35130) 7-25-50.  
E-mail: clinic@subi.su

### Address for correspondence:

Oslina Darya S.  
South Ural Institute of Biophysics  
456780, Russian Federation, Ozersk, Ozerskoe highway, 19.  
Phone: 7 (35130) 2-91-30.  
Fax: 7 (35130) 7-25-50.  
E-mail: clinic@subi.su

### Образец цитирования:

Д.С. Ослина, В.Л. Рыбкина, Т.В. Азизова «Результаты исследования проатерогенных и антиатерогенных факторов иммунитета у лиц, подвергшихся хроническому облучению» // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 3. С. 533-540.  
doi: 10.15789/1563-0625-ROS-2160  
© Ослина Д.С. и соавт., 2021

### For citation:

D.S. Oslina, V.L. Rybkina, T.V. Azizova "Results of studying pro- and anti-atherogenic immune factors in the persons chronically exposed to ionising radiation", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2021, Vol. 23, no. 3, pp. 533-540.  
doi: 10.15789/1563-0625-ROS-2160  
DOI: 10.15789/1563-0625-ROS-2160

## RESULTS OF STUDYING PRO- AND ANTI-ATHEROGENIC IMMUNE FACTORS IN THE PERSONS CHRONICALLY EXPOSED TO IONISING RADIATION

Oslina D.S., Rybkina V.L., Azizova T.V.

South Ural Institute of Biophysics, Ozersk, Russian Federation

**Abstract.** It is well established that cohorts of individuals exposed to ionizing radiation exhibit increased risks for cardiovascular diseases. Currently, the role of immune system in pathogenesis of atherosclerosis is actively studied. Meanwhile, the immunomodulatory effects of irradiation in pathogenesis of atherosclerosis in the persons exposed to ionizing radiation still remain unclear. The aim of this research was to study the effect of ionizing radiation upon lymphocyte subpopulations involved in pathogenesis of atherosclerosis. The lymphocyte subpopulations were studied in peripheral blood of the workers chronically exposed to occupational combined radiation *versus* a control group. The study considered 72 workers of the Russian nuclear production facility, the Mayak Industrial Association (mean age of  $72.1 \pm 10.9$  years), and 72 control individuals (mean age of  $70.7 \pm 9.2$  years). All the workers were chronically exposed to combined radiation (external gamma-rays and internal alpha-particles). The mean cumulative dose absorbed by red bone marrow from external gamma-ray exposure was  $0.750 \pm 0.699$  Gy; the mean cumulative absorbed dose to red bone marrow from internal alpha-particles was  $0.072 \pm 0.092$  Gy. The relative and absolute numbers of lymphocyte subpopulations (total T-cells, T-helpers, T-cytotoxic, total B-cells, NK-cells and T-NK-cells) were detected by flow cytometry. The absolute number of CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>T-lymphocytes was significantly lower in the individuals exposed to chronic irradiation, compared with the controls ( $1658.8 \pm 694.3 \times 10^6/l$  and  $1988.4 \pm 1045.4 \times 10^6/l$ , respectively). The relative number of CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T-helpers and CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T-cytotoxic lymphocytes was significantly higher in individuals exposed to chronic irradiation. Relative number of T-helpers in the main group was  $42.4 \pm 8.8\%$  vs  $35.3 \pm 8.7\%$  in controls; the relative number of T-cytotoxic lymphocytes was  $27.6 \pm 9.5\%$ , and  $23.3 \pm 6.5\%$ , respectively. A significant negative correlation was revealed between absolute number of T-lymphocytes and cumulative absorbed doses to bone marrow from external gamma irradiation (correlation quotient  $r = -0.53565$ ,  $p = 0.000001$ ) and internal alpha sources ( $r = -0.54804$ ,  $p = 0.0000006$ ). This correlation may indicate a relationship between these changes (decreased absolute numbers of T cells) and occupational exposure rates. The increased relative number of T-helpers and cytotoxic T-lymphocytes confirm an assumption that specific antigens may cause an enhanced immune response during the development of atherosclerosis in exposed individuals.

**Keywords:** ionizing irradiation, occupational exposure, cardiovascular disease, atherosclerosis, innate immunity, adaptive immunity

### Введение

Атеросклероз — это заболевание, лежащее в основе наиболее частой патологии коронарных, мозговых, периферических артерий [11, 34]. Тяжелые осложнения атеросклеротического поражения коронарных и мозговых сосудов, такие как инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт, являются наиболее частыми причинами смерти населения всего мира [6, 13, 19].

Ранее атеросклероз рассматривался как заболевание, связанное с накоплением холестерина, вызванное задержкой липопротеинов, содержащих липопротеины низкой плотности (ЛПНП) в интима артерий [29]. Образование бляшек в субэндотелиальном слое интимы больших и средних артерий в конечном итоге заканчивается значительным стенозом, который уменьшает кровоток и вызывает тканевую гипоксию [21].

В настоящее время активно исследуется роль иммунной системы в патогенезе атеросклероза.

Согласно современным представлениям, в патогенезе атеросклероза задействованы клетки как адаптивного, так и врожденного иммунитета. Известно, что атеросклероз сопровождается хроническим, слабовыраженным воспалением, которое привлекает клетки врожденного и адаптивного иммунитета в атеросклеротические бляшки [21]. ЛПНП в интима модифицируются в ходе окислительных реакций с активными формами кислорода (АФК). Привлеченные в очаг воспаления макрофаги захватывают окисленные ЛПНП (оксЛПНП) [20]. Со временем постоянный приток холестерина превышает метаболические возможности макрофагов. Нагруженные холестерином макрофаги превращаются в «пенистые клетки». Предполагается, что загрузка холестерином вызывает ответ миелоидных клеток, сопровождающийся секрецией провоспалительных цитокинов, пролиферацией макрофагов *in situ* и дальнейшим привлечением миелоидных клеток [28]. Миелоидная реакция сопровождается

ется инфильтрацией очага клетками адаптивной иммунной системы, В- и Т-клетками [10, 39]. Увеличение содержания миелодных клеток и лимфоцитов в бляшке коррелирует с клиническими осложнениями и может предрасполагать к будущим тромбозам являющимся [9, 38]. Присутствие Т- и В-клеток в бляшке указывает на то, что в патогенезе атеросклероза участвует аутоиммунный ответ. Таким образом, атеросклероз – это хроническое воспалительное заболевание с аутоиммунным компонентом [16].

Повышенный риск развития сердечнососудистых заболеваний доказан в когортах лиц, подвергшихся воздействию ионизирующих излучений в различных диапазонах доз [4, 5, 23, 32]. Как показали результаты исследований последних десятилетий, ионизирующее излучение является фактором риска, способствующим развитию атеросклероза [2]. Известно также, что хроническое облучение оказывает модифицирующее влияние на состояние иммунитета, однако роль модифицирующего влияния облучения на состояние про- и антиатерогенных факторов иммунитета изучена недостаточно. Известно, что профиль экспрессии цитокинов у лиц, подвергшихся хроническому облучению, носит в основном провоспалительный характер [18, 25]. Данные о содержании цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) противоречивы. В исследованиях выявлено как повышение экспрессии этого кластера дифференцировки, так и снижение этого показателя [1, 3]. Не менее противоречивы результаты исследований содержания Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) у лиц, подвергшихся хроническому облучению. В литературе встречаются данные как о снижении экспрессии CD4<sup>+</sup> на лимфоцитах периферической крови, так и об отсутствии различий в экспрессии этого кластера дифференцировки [12, 14, 33, 35, 36]. Содержание В-лимфоцитов у лиц, подвергшихся хроническому облучению, может быть снижено по сравнению с показателями у лиц, не имевших контакта с источниками ионизирующего излучения, однако в некоторых работах различий в содержании В-лимфоцитов не найдено [26, 30, 33, 35].

Учитывая противоречивый характер имеющихся данных, а также неизученность многих иммунологических факторов у лиц, подвергшихся хроническому облучению, исследование роли иммуномодулирующего влияния облучения в патогенезе атеросклероза остается весьма актуальной задачей. **Целью данного исследования** является изучение влияния ионизирующего излучения на субпопуляции лимфоцитов, играющих роль в патогенезе атеросклероза.

## Материалы и методы

Для оценки состояния про- и антиатерогенных факторов иммунитета были исследованы

две группы. В основную группу были включены лица, подвергавшиеся профессиональному хроническому сочетанному (внешнему гамма- и внутреннему альфа-) облучению, не подвергавшиеся терапевтическому облучению, не проживавшие на загрязненных радионуклидами территориях, не имевшие в анамнезе злокачественных новообразований (ЗНО) и болезней системы кровообращения (БСК). В контрольную группу вошли лица, не подвергавшиеся профессиональному и терапевтическому облучению, не проживавшие на загрязненных радионуклидами территориях, не болевшие ЗНО и БСК. На момент обследования у лиц, включенных в исследование, не было выявлено острых и обострения хронических воспалительных заболеваний. Основные характеристики исследованных групп представлены в таблице 1.

Субпопуляционный состав лимфоцитов определялся методом проточной цитофлюориметрии [27]. Пробы крови брали между 7–9 часами утра натощак из медиальной или латеральной подкожной вены руки. Для взятия венозной крови были использованы вакутейнеры объемом 2 мл с напыленным литий-гепарином. После взятия крови пробирки с образцами аккуратно перемешивали покачиванием не менее 8 раз.

Определение относительного и абсолютного количества субпопуляций лимфоцитов (общие Т-клетки, Т-хелперы, Т-цитотоксические, общие В-клетки, НК-клетки, Т-НК-клетки и активированные Т-клетки) проводили с использованием панели моноклональных антител первого уровня с двухцветной комбинацией флюорохромов (Beckman Coulter, США), в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Для определения состояния клеточного звена иммунитета на одного обследуемого готовили и анализировали 7 пробирок. Анализ полученных образцов проводили на проточном цитометре Fc 500 (Beckman Coulter, США).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Для оценки верности нулевой гипотезы при распределении параметров, близком к нормальному, использовали t-критерий Стьюдента, при распределении значений, отличном от нормального, – непараметрический критерий Манна–Уитни. Для оценки корреляционной зависимости использовали непараметрический ранговый коэффициент корреляции Спирмена [40].

## Результаты

Результаты исследования проатерогенных и антиатерогенных факторов иммунитета в основной и в контрольной группе представлены в таблице 2. Выявлено, что абсолютное и относи-

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАННЫХ ГРУПП

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF THE STUDIED GROUPS

		Основная группа Main group M; SD [Conf. int. 95%] (Median; min-max)	Контроль Controls M; SD [Conf. int. 95%] (Median; min-max)	p-value*
Количество человек Number of individuals		72	72	
Пол Sex	Женщины (%) Women (%)	37 (51,4)	38 (52,8)	
	Мужчины (%) Men (%)	35 (48,6)	34 (47,2)	
Возраст, лет Age, years		72,1; 10,9 [69,6-74,7] (73,0; 49,0-89,0)	70,7; 9,2 [68,6-72,9] (72,0; 51,0-87,0)	0,3156
Суммарная поглощенная в красном костном мозге внешнего гамма-облучения, Гр Cumulative red bone marrow absorbed gamma-dose from external exposure (Gy)		0,750; 0,699 [0,585-0,914] (0,630; 0,018-2,293)	–	
Суммарная поглощенная в красном костном мозге доза внутреннего альфа-облучения, Гр Cumulative red bone marrow absorbed alpha-dose of internal exposure (Gy)		0,072; 0,092 [0,050-0,094] (0,051; 0,000-0,521)	–	

Примечание. \* – по критерию Манна–Уитни.

Note. \*, by Mann–Whitney criterion.

тельное содержание НК-клеток, Т-НК-клеток, В-лимфоцитов, а также относительное содержание Т-лимфоцитов и абсолютное содержание Т-хелперов и Т-с цитотоксических лимфоцитов в основной группе статистически значимо не отличалось от соответствующих показателей в контрольной группе. Значения всех вышеперечисленных показателей не выходили за пределы референсных значений.

У лиц, подвергшихся профессиональному хроническому облучению, по сравнению с контролем было статистически значимо ниже абсолютное содержание Т-лимфоцитов. При этом и в основной, и в контрольной группе абсолютное содержание Т-лимфоцитов было в рамках референсных значений. Относительное содержание Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов было статистически значимо выше у лиц, подвергшихся профессиональному хроническому облучению, оставаясь в пределах референсных значений (табл. 2).

Для оценки корреляционной зависимости между содержанием Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов в группе работников и суммарной поглощенной в красном костном мозге дозой внешнего гамма- и внутреннего альфа-излучения был использован непара-

метрический ранговый коэффициент Спирмена. Не обнаружено корреляционной зависимости между относительным содержанием Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов в группе работников и суммарной поглощенной в красном костном мозге дозой внешнего гамма- и внутреннего альфа-излучения. Выявлена статистически значимая слабо отрицательная корреляция между абсолютным содержанием Т-лимфоцитов и суммарной поглощенной в красном костном мозге дозой внешнего гамма-излучения (коэффициент корреляции  $r = -0,53565$ ,  $p = 0,000001$ ) и суммарной поглощенной в красном костном мозге дозой внутреннего альфа-излучения (коэффициент корреляции  $r = -0,54804$ ,  $p = 0,0000006$ ).

## Обсуждение

Известно, что Т-клетки присутствуют в очаге атеросклеротического повреждения на всех стадиях его формирования и могут в значительной мере способствовать развитию хронического воспаления в очаге, а также вызывать дестабилизацию атеросклеротической бляшки, которую часто связывают с острыми коронарными событиями. Значительную часть этих Т-клеток составляют CD4<sup>+</sup>Т-хелперы, которые продуцируют IFN $\gamma$ , замедляя деление гладкомышечных клеток

**ТАБЛИЦА 2. ПРОАТЕРОГЕННЫЕ И АНТИАТЕРОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ ИММУНИТЕТА У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ ХРОНИЧЕСКОМУ ОБЛУЧЕНИЮ**

TABLE 2. PROATHEROGENIC AND ANTIATHEROGENIC IMMUNITY FACTORS IN INDIVIDUALS CHRONICALLY EXPOSED TO IONIZING RADIATION

	<b>Основная группа</b> Main group M; SD [Conf. int. 95%] (Median; min-max)	<b>Контроль;</b> Controls M; SD [Conf. int. 95%] (Median; min-max)	<b>p-value*</b>
<b>НК-клетки, × 10<sup>6</sup>/л</b> NK cells, × 10 <sup>6</sup> /l <b>(CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>)</b> <b>Референсные значения: 123-369</b> Reference range: 123-369	293,7; 207,1 [245,0-342,4] (232,2; 35,0-1054,0)	299; 237,3 [243,3-354,8] (227,2; 37-1448)	0,9300
<b>НК-клетки, %</b> NK-cells, % <b>(CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>)</b> <b>Референсные значения: 9-21</b> Reference range: 9-21	13,2; 8,1 [11,3-15,1] (10,0; 1,7-38,3)	14; 25,9 [7,9-20,1] (9,3; 2,1-224,7)	0,2806
<b>Т-НК-клетки, × 10<sup>6</sup>/л</b> T-NK-cells, × 10 <sup>6</sup> /l <b>(CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>)</b> <b>Референсные значения: 7-165</b> Reference range: 7-165	100,1; 132,4 [69,0-131,2] (64,5; 6,0-780,0)	77,3; 103,7 [52,9-101,6] (50,5; 7,00-838)	0,5745
<b>Т-НК-клетки, %</b> T-NK-cells, % <b>(CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>)</b> <b>Референсные значения: 1-6</b> Reference range: 1-6	4,4; 5,5 [3,1-5,6] (2,8; 0,2-32,5)	2,7; 1,9 [2,3-3,1] (2,2; 0,5-8,8)	0,1542
<b>В-лимфоциты, × 10<sup>6</sup>/л</b> B-cells, × 10 <sup>6</sup> /l <b>(CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>)</b> <b>Референсные значения: 111-376</b> Reference range: 111-376	191,1; 98,3 [168,0-214,2] (170,0; 29,0-472,5)	292,9; 536 [167,0-418,9] (211; 12-4610)	0,0751
<b>В-лимфоциты, %</b> B-cells, % <b>(CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>)</b> <b>Референсные значения: 7-17</b> Reference range: 7-17	8,5; 3,7 [7,6-9,4] (8,4; 1,0-18,1)	9,8; 5,2 [8,6-11,0] (8,9; 0,6-36,3)	0,1555
<b>Т-лимфоциты, × 10<sup>6</sup>/л</b> T-cells, × 10 <sup>6</sup> /l <b>(CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>)</b> <b>Референсные значения: 946-2079</b> Reference range: 946-2079	1658,8; 694,3 [1495,6-1822,0] (1504,0; 756,0-4250,0)	1988,4; 1045,4 [1742,7-2234,1] (1846; 836-9398)	0,0028
<b>Т-лимфоциты, %</b> T-cells, % <b>(CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>)</b> <b>Референсные значения: 61-85</b> Reference range: 61-85	74,7; 11,2 [72,1-77,4] (76,5; 42,9-95,2)	76; 8,6 [74,0-78,1] (75,8; 47,9-91,7)	0,5664
<b>Th, × 10<sup>6</sup>/л</b> Th, × 10 <sup>6</sup> /l <b>(CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>)</b> <b>Референсные значения: 576-1336</b> Reference range: 576-1336	931,0; 358,8 [846,7-1015,3] (895,5; 407,0-2278,7)	903,2; 402,3 [808,7-997,7] (877; 260-3378)	0,6821

Таблица 2 (окончание)  
Table 2 (continued)

	<b>Основная группа</b> Main group M; SD [Conf. int. 95%] (Median; min-max)	<b>Контроль;</b> Controls M; SD [Conf. int. 95%] (Median; min-max)	<b>p-value*</b>
<b>Th, %</b> <b>(CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>)</b> Референсные значения: 35-55 Reference range: 35-55	42,4; 8,8 [40,3-44,5] (44,0; 24,8-60,2)	35,3; 8,7 [33,3-37,4] (34,2; 14,8-57,5)	0,0000
<b>Тс, × 10<sup>6</sup>/л</b> Тс, × 10 <sup>6</sup> /л <b>(CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>)</b> Референсные значения: 372-974 Reference range: 372-974	626,4; 376,9 [537,8-714,9] (558,5; 188,0-2597,0)	638,8; 467 [529,1-748,6] (560,5; 167-3874)	0,8542
<b>Тс, %</b> <b>(CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>)</b> Референсные значения: 19-35 Reference range: 19-35	27,6; 9,5 [25,4-29,9] (27,0; 8,2-49,8)	23,3; 6,5 [21,7-24,8] (23,9; 8,7-41,7)	0,0046

Примечание. \* – по критерию Манна–Уитни.

Note. \*, by Mann–Whitney criterion.

и синтез коллагена [24]. CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>T-клетки в атеросклеротическом очаге инициируют иммунный ответ на пептиды, представленные совместно с МНС-I молекулами, которые экспрессируются на всех ядросодержащих клетках, и МНС-II молекулами на антигенпрезентирующих клетках соответственно. Связывание со специфическим T-клеточным рецептором (TCR), сопровождающееся костимулирующим сигналом от антигенпрезентирующих клеток, активирует T-клетки и вызывает их клональную пролиферацию [37].

CD4<sup>+</sup>T-хелперы осуществляют аутоиммунитет против аполипопротеина В (АроВ) и других антигенов, способствуя выработке антиген-специфических антител [17]. Такой аутоиммунный ответ наблюдается у людей и в моделях атеросклероза (у животных). Экспериментальные данные позволяют предположить, что АроВ-специфичные CD4<sup>+</sup>T-хелперы определяются даже у лиц без клинических проявлений атеросклероза и, вероятно, выполняют атеропротективную функцию. По мере прогрессирования атеросклероза, протективный аутоиммунный ответ превращается в патогенный. Таким образом, адаптивная иммунная система при атеросклерозе может быть про- и противовоспалительной.

Полученные в настоящем исследовании результаты хорошо согласуются с данными экспериментальных исследований. При атеросклерозе у мышей при помощи 2-фотонной микроскопии обнаружено повышенное количество взаимодействий антигенпрезентирующих клеток с CD4<sup>+</sup>T-хелперами в бляшке, особенно в местах скопления холестерина, в результате чего секретируются

провоспалительные цитокины [37]. Кроме того, в лимфоузлах и атеросклеротических бляшках наблюдается увеличение количества созревающих в эффекторные и центральные клетки памяти T-хелперов [17, 37]. С помощью секвенирования TCR установлено олигоклональное происхождение T-клеток в бляшке [22, 31]. Это позволяет предположить, что некоторые антигенспецифические клоны T-клеток активно распространяются в бляшке. Усиленная активация T-клеток сопровождается увеличением дренажа лимфоузлов в пораженной атеросклерозом аорте у старых Аро<sup>e-/-</sup> мышей, и местным и системным провоспалительным ответом, который в дальнейшем усиливается диетой, вызывающей гиперхолестеролемию [7, 8, 24].

Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что в крови лиц, подвергшихся профессиональному хроническому сочетанному (внешнему гамма- и внутреннему альфа-) облучению, статистически значимо снижено абсолютное содержание T-лимфоцитов и статистически значимо повышено относительное содержание T-хелперов и T-цитотоксических лимфоцитов. Наличие корреляционной зависимости от дозы может указывать на связь снижения абсолютного содержания T-лимфоцитов с профессиональным облучением. Полученные данные о повышении относительного содержания хелперов и цитотоксических T-лимфоцитов могут свидетельствовать о том, что специфические антигены вызывают усиленный иммунный ответ при развитии атеросклероза у облученных лиц.

## Список литературы / References

1. Аклеев А.В., Овчарова Е.А. Иммунный статус людей, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, в отдаленные сроки // Медицинская радиология и радиационная безопасность, 2007. Т. 52, № 3. С. 5-9. [Akleev A.V., Ovcharova E.A. Immune status of people chronically exposed to long term irradiation. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety*, 2007, Vol. 52, no. 3, pp. 5-9. (In Russ.)]
2. Рыбкина В.Л., Азизова Т.В. Влияние ионизирующего излучения на развитие атеросклероза // Радиационная биология. Радиоэкология, 2016. Т. 56, № 1. С. 44-55. [Rybkina V.L., Azizova T.V. The effect of ionizing radiation on the development of atherosclerosis. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology*, 2016, Vol. 56, no. 1, pp. 44-55. (In Russ.)]
3. Шойхет Я.Н., Козлов В.А., Труфакин В.А. Т. 1. Иммунный статус населения в зоне влияния ядерных испытаний // Иммунный статус населения, проживающего в районах экологического неблагополучия. Барнаул: Азбука, 2007. 185 с. [Shoikhet Ya.N., Kozlov V.A., Trufakin V.A. Vol. 1. The immune status of the population under the influence of nuclear tests / The immune status of the population living in areas of ecological disadvantage]. Barnaul: Azbuka, 2007. 185 p.
4. Azizova T.V., Grigoryeva E.S., Batistatou E., Wakeford R., Liu H., de Vocht F., Agius R.M., McNamee R. An Assessment of Radiation-Associated Risk of Mortality from Circulatory Disease in the Cohorts of Mayak and Sellafield Nuclear Workers. *Radiat. Res*, 2018, Vol. 189, no. 4, pp. 371-388.
5. Azizova T.V., Muirhead C.R., Moseeva M.B., Grigoryeva E.S., Vlasenko E.V., Hunter N., Haylock R.G., O'Hagan J.A. Ischemic heart disease in nuclear workers first employed at the Mayak PA in 1948-1972. *Health. Phys.*, 2012, no. 103, pp. 3-14.
6. Braunwald E. The treatment of acute myocardial infarction: The past, the present, and the future. *Eur. Heart. J. Acute Cardiovasc. Care*, 2012, Vol. 1, no. 1, pp. 9-12.
7. Caligiuri G., Nicoletti A., Zhou X., Tornberg I., Hansson G.K. Effects of sex and age on atherosclerosis and autoimmunity in apoE-deficient mice. *Atherosclerosis*, 1999, Vol. 145, no. 2, pp. 301-308.
8. Centa M., Prokopec K.E., Garimella M.G., Habir K., Hofste L., Stark J.M., Dahdah A., Tibbitt C.A., Polyzos K.A., Gisterå A., Johansson D.K., Maeda N.N., Hansson G.K., Ketelhuth D.F.J., Coquet J.M., Binder C.J., Karlsson M.C.I., Malin S. Acute loss of apolipoprotein e triggers an autoimmune response that accelerates atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2018, Vol. 38, no. 8, pp. 145-148.
9. Finn A.V., Nakano M., Narula J., Kolodgie F.D., Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2010, Vol. 30, no. 7, pp. 1282-1292.
10. Galkina E., Kadl A., Sanders J., Varughese D., Sarembock I.J., Ley K. Lymphocyte recruitment into the aortic wall before and during development of atherosclerosis is partially l-selectin dependent. *J. Exp. Med.*, 2006, Vol. 203, no. 5, pp. 1273-1282.
11. Gallino A., Aboyans V., Diehm C., Cosentino F., Stricker H., Falk E., Schouten O., Lekakis J., Amann-Vesti B., Siclari F., Poredos P., Novo S., Brodmann M., Schulte K.-L., Vlachopoulos C., de Caterina R., Libby P., Baumgartner I. Non-coronary atherosclerosis. *Eur. Heart J.*, 2014, Vol. 35, no. 17, pp. 1112-1119.
12. Godekmerdan A., Ozden M., Ayar A., Gursu M.F., Ozan A.T., Serhatlioglu S. Diminished cellular and humoral immunity in workers occupationally exposed to low levels of ionizing radiation. *Arch. Med. Res.*, 2004, Vol. 35, no. 4, pp. 324-328.
13. Herrington W., Lacey B., Sherliker P., Armitage J., Lewington S. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease. *Circ. Res.*, 2016, Vol. 118, no. 4, pp. 535-546.
14. Hrycek A., Czernecka-Micinska A., Klucinski P., Badowski R. Peripheral blood lymphocytes and selected serum interleukins in workers operating X-ray equipment. *Toxicol. Lett.*, 2002, Vol. 132, no. 2, pp. 101-107.
15. Jonasson L., Holm J., Skalli O., Bondjers G., Hansson G.K. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis*, 1986, Vol. 6, no. 2, pp. 131-138.
16. Kobiyama K., Ley K. Atherosclerosis. *Circ. Res.*, 2018, Vol. 123, no. 10, pp. 1118-1120.
17. Koltsova E.K., Garcia Z., Chodaczek G., Landau M., McArdle S., Scott S.R., von Vietinghoff S., Galkina E., Miller Y.I., Acton S.T., Ley K. Dynamic T cell-apc interactions sustain chronic inflammation in atherosclerosis. *J. Clin. Invest.*, 2012, Vol. 122, no. 9, pp. 3114-3126.
18. Konemann S., Bolling T., Malath J. Time and dose-dependent changes of intracellular cytokine and cytokine receptor profile of Ewing tumour subpopulations under the influence of ionizing radiation. *Int. J. Radiat. Biol.*, 2003, Vol. 79, no. 11, pp. 897-909.
19. Kruk M.E., Gage A.D., Joseph N.T., Danaei G., Garcia-Saiso S., Salomon J.A. Mortality due to low-quality health systems in the universal health coverage era. A systematic analysis of amenable deaths in 137 countries. *Lancet*, 2018, no. 392, pp. 2203-2212.
20. Ley K., Miller Y.I., Hedrick C.C. Monocyte and macrophage dynamics during atherogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2011, Vol. 31, no. 7, pp. 1506-1516.
21. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 2002, no. 420, pp. 868-874.
22. Lin Z., Qian S., Gong Y., Ren J., Zhao L., Wang D. Deep sequencing of the T cell receptor beta repertoire reveals signature patterns and clonal drift in atherosclerotic plaques and patients. *Oncotarget*, 2017, no. 8, pp. 99312-99322.

23. Little M.P., Azizova T.V., Bazyka D., Bouffler S.D., Cardis E., Chekin S., Chumak V.V., Cucinotta F.A., de Vathaire F., Hall P., Harrison J.D., Hildebrandt G., Ivanov V., Kashcheev V.V., Klymenko S.V., Kreuzer M., Laurent O., Ozasa K., Schneider T., Tapio S., Taylor A.M., Tzoulaki I., Vandoolaege W.L., Wakeford R., Zablotska L.B., Zhang W., Lipshultz S.E. Systematic review and meta-analysis of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation and estimates of potential population mortality risks. *Environ. Health Perspect.*, 2012, no. 120, pp. 1503-1511.
24. Maganto-Garcia E., Tarrío M.L., Gracie N., Bu D.X., Lichtman A.H. Dynamic changes in regulatory T cells are linked to levels of diet-induced hypercholesterolemia. *Circulation*, 2011, Vol. 124, no. 2, pp. 185-195.
25. Matsumura S., Wang B., Kawashima N. Radiation induced CXCL16 release by breast cancer cells attracts effector T cells. *J. Immunol.*, 2008, Vol. 181, no. 5, pp. 3099-3107.
26. McKinnon W. Chronic stress, leukocyte subpopulations, and humoral response to latent viruses. *Health Psychol.*, 1989, Vol. 8, no. 4, pp. 389-402.
27. Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Haylock R.G., Phillipson M.A., Willcock T., Berridge G.L., Zhang W. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. *Br. J. Cancer*, 2009, no. 100, pp. 206-212.
28. Nahrendorf M. Myeloid cell contributions to cardiovascular health and disease. *Nat. Med.*, 2018, Vol. 24, no. 4, pp. 711-720.
29. Nordestgaard B.G. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ. Res.*, 2016, Vol. 118, no. 4, pp. 547-563.
30. Okunieff P., Chen Y., Maguire D.J., Huser A.K. Molecular markers of radiation-related normal tissue toxicity. *Cancer Metastasis Rev.*, 2008, Vol. 27, no. 3, pp. 363-374.
31. Paulsson G., Zhou X., Tornquist E., Hansson G.K. Oligoclonal T cell expansions in atherosclerotic lesions of apolipoprotein e-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2000, Vol. 20, no. 1, pp. 10-17.
32. Rajaraman P., Doody M.M., Yu C.L., Preston D.L., Miller J.S., Sigurdson A.J., Freedman D.M., Alexander B.H., Little M.P., Miller D.L., Linet M.S. Incidence and mortality risks for circulatory diseases in US radiologic technologists who worked with fluoroscopically guided interventional procedures 1994-2008. *Occup. Environ. Med.*, 2016, no. 73, pp. 21-27.
33. Rees G.S., Daniel C.P., Morris S.D., Whitehouse C.A., Binks K., MacGregor D.H., Tawn E.J. Occupational exposure to ionizing radiation has no effect on T- and B-cell total counts or percentages of helper, cytotoxic and activated T-cell subsets in the peripheral circulation of male radiation workers. *Int. Radiat. Biol.*, 2004, Vol. 80, no. 7, pp. 493-498.
34. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *New Engl. J. Med.*, 1999, no. 340, pp. 115-126.
35. Rybkina V.L., Bannikova M.V., Adamova G.V., Azizova T.V., Dörr H., Scherthan H. Immunological markers of chronic occupational radiation exposure. *Health Physics*, 2018, Vol. 115, no. 1, pp. 108-113.
36. Serhatlioglu S., Ogur E., Ozan A.T., Gursu F., Godekmerdan A., Ayar A. Biochemical and immunological effects of ionizing radiation in radiology staff members. *Tani. Girisim. Radyol.*, 2004, Vol. 10, no. 2, pp. 97-102.
37. Steinman R.M. Decisions about dendritic cells: Past, present, and future. *Annu. Rev. Immunol.*, 2012, no. 30, pp. 1-22.
38. Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J., de Bruyne B., Cristea E., Mintz G.S., Mehran R., McPherson J., Farhat N., Marso S.P., Parise H., Templin B., White R., Zhang Z., Serruys P.W. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *New Engl. J. Med.*, 2011, Vol. 364, no. 3, pp. 226-235.
39. Winkels H., Ehinger E., Vassallo M., Buscher K., Dinh H.Q., Kobiyama K., Hamers A.A.J., Cochain C., Vafadarnejad E., Saliba A.-E., Zernecke A., Pramod A. B., Ghosh A. K., Michel N.A., Hoppe N., Hilgendorf I., Zirluk A., Hedrick C.C., Ley K., Wolf D. Atlas of the immune cell repertoire in mouse atherosclerosis defined by single-cell RNA-sequencing and mass cytometry. *Circ. Res.*, 2018, Vol. 122, no. 12, pp. 1675-1688.
40. Zar J.H. Biostatistical analysis. New Jersey, Prentice Hall, 1999. 663 p.

---

**Авторы:**

**Ослина Д.С.** – младший научный сотрудник лаборатории радиационной биологии ФГУП «Южно-Уральский институт биофизики», г. Озерск, Россия

**Рыбкина В.Л.** – д.м.н., заведующий лабораторией радиационной биологии ФГУП «Южно-Уральский институт биофизики», г. Озерск, Россия

**Азизова Т.В.** – к.м.н., заведующий клиническим отделом ФГУП «Южно-Уральский институт биофизики», г. Озерск, Россия

---

**Authors:**

**Oslina D.S.**, Junior Research Associate, Laboratory of Radiobiology, South Ural Institute of Biophysics, Ozersk, Russian Federation

**Rybkina V.L.**, PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory of Radiobiology, South Ural Institute of Biophysics, Ozersk, Russian Federation

**Azizova T.V.**, PhD (Medicine), Head, Clinical Department, South Ural Institute of Biophysics, Ozersk, Russian Federation

---

Поступила 23.11.2020  
Принята к печати 20.04.2021

---

Received 23.11.2020  
Accepted 20.04.2021