

Изменение гемомикроциркуляции и структурных компонентов иммунитета у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС

Тетенев Ф.Ф.¹, Поровский Я.В.¹, Бодрова Т.Н.¹, Рыжов А.И.¹, Ветлугина Т.П.²

Hemomicrocirculation and immune structural components' changes in Chernobyl accident liquidators

Tetenev F.F., Porovsky Ya.V., Bodrova T.N., Ryzhov A.I., Vetlugina T.P.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН, г. Томск

© Тетенев Ф.Ф., Поровский Я.В., Бодрова Т.Н. и др.

С целью изучить взаимоотношения структурных компонентов иммунитета — морфофункциональных изменений в коже и системной иммунной реакции организма — у ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС в 2000—2002 гг. проведено обследование 49 мужчин — ЛПА, госпитализированных по поводу ишемической болезни сердца, гипертонической болезни. Группа сравнения состояла из 61 мужчины, не подвергавшегося облучению, с аналогичными заболеваниями и факторами риска. Иммунологические данные 106 практически здоровых мужчин использовались в качестве показателей нормы. Биопсия кожи проведена у 24 ЛПА; для морфологического контроля использовалась кожа, полученная при аутопсии 12 мужчин, не подвергавшихся облучению. При иммунологическом исследовании у ЛПА установлено достоверное повышение CD8⁺, циркулирующих иммунных комплексов, снижение CD16⁺, CD72⁺, IgM, поглотительной способности нейтрофилов, в коже наблюдалось продуктивное воспаление сосудов дермы и инфильтрация лимфоцитами. Представленные данные свидетельствуют об участии иммунопатологических процессов в механизмах сосудистых изменений у ЛПА и позволяют рассматривать облучение как самостоятельный фактор риска развития системных сосудистых изменений.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, «малые» дозы, иммунопатологические изменения сосудов.

The aim of the study was to investigate correlation of immunity structural components (morphologic-functional changes in derma and systemic immune reaction) of the organisms of Chernobyl accident liquidators. In 2000—2002, we examined 49 Chernobyl accident liquidators with admitted with coronary artery disease and hypertension. Controls were 61 men who had the same diseases and risk factors but were not under radiation. Immunologic data of 106 practically healthy men is were used normal indices. The derma biopsy was made in 24 Chernobyl accident liquidators; for morphologic control, the skin of 12 autopsy men who were not under radiation. The immunologic study data revealed reliable increase of CD8⁺ and circulating immune complexes, decreased CD16⁺, CD72⁺, IgM, saturation capability of neutrophils; proliferative inflammation of derma vessels and lymphocyte infiltration were seen. All these data show that immune -pathological processes take place in vascular changes mechanisms in these patients and allow to consider radiation as independent risk factor of systemic vascular changes.

Key words: ionizing radiation, vascular immune-pathological changes.

УДК 616-001.2-008.8

Введение

По данным Российского государственного медико-дозиметрического регистра, цереброваскулярные заболевания, эссенциальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца являются основной причиной заболеваемости и смертности в когорте ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС [6]. Вклад «малых» доз ионизирующего излучения в патогенез заболеваний системы кровообращения на данный момент не вполне ясен и

является предметом многочисленных исследований и дискуссий. Такие радиационно-индуцированные изменения у ЛПА возможны, несмотря на сложившееся мнение о радиорезистентности сосудистой системы, и должны рассматриваться не только в связи с известными факторами риска болезней системы кровообращения [2, 3, 31].

Место иммуновоспалительных процессов в сложной системе патологических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний на сегодняшний день окончательно не определено. Хроническое воспаление и аутоиммунные процессы уве-

личивают риск сердечно-сосудистых заболеваний. Показано, например, что при системной красной волчанке у женщин среднего возраста частота инфаркта миокарда и инсульта в 50 раз выше, чем в популяции [33], а при ревматоидном артрите относительный риск инфаркта миокарда у женщин моложе 50 лет увеличивается в 4 раза [35]. Активация аутоантителами клеток эндотелия при аутоиммунной патологии, воспалительные изменения сосудистой стенки способствуют развитию атеросклероза и повышают риск развития кардиоваскулярных заболеваний [7, 26].

Известно, что представление об иммунопатологии возникло на основе клинических и экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что иммунная система обеспечивает не только поддержание гомеостаза, но и в результате иммунных ответов на различные по происхождению, специфичности и массивности антигены может формировать иммунопатологические реакции, инициирующие аутоиммунные, аллергические и прочие сдвиги гомеостаза. Предметом иммунопатологии является исследование нарушений иммунного ответа на различных его этапах: презентации, активации, пролиферации, дифференцировки и элиминации антигенов. Объектом исследования служат транзиторные или необратимые, клинически значимые поражения, отражающие изменения в клетках, органах и тканях под влиянием антител, иммунных комплексов и иммунокомпетентных клеток или секретируемых ими гуморальных факторов — цитокинов.

Считается, что облучение резко ускоряет и учащает отдаленную сосудистую патологию [10]. Л. Поповым впервые был выделен аллергический васкулит, вызванный лучистой энергией [14]. В современной классификации системных васкулитов приводится вторичный радиационный васкулит [12]. В настоящее время исследователи полагают, что при васкулитах в развитии повреждения сосудов одновременно участвуют несколько иммунопатологических механизмов, определяющих их клинические особенности [11, 25]. Персистенция повреждающего фактора часто сочетается с нарушением нормальных механизмов, ограничивающих выраженность воспалительных реакций, приводя к хронизации воспаления [9].

При воздействии ионизирующего излучения нарушения в организме касаются в первую очередь наиболее чувствительных систем и органов: системы крови, а значит, клеточного и гуморального иммунитета, и кожи — периферического органа иммунной системы [22]. Кожа является самым

большим органом человека и представлена двумя сторонами: одна — эктодермального происхождения — обращена наружу, к внешней среде, а другая — мезенхимального — обращена к внутренней среде и наиболее удобна для оценки радиобиологических эффектов [13]. Сосуды дермы с определенной осторожностью также могут быть использованы как своеобразное «окно» с целью изучения микроциркуляторного русла, как этому служат клиницистам микрососуды бульбарной конъюнктивы, слизистая оболочка полости рта, дистальный отдел толстой кишки, частично капилляры ногтевого ложа. Являясь высокоорганизованным периферическим органом иммунной системы, кожа обладает необходимым составом иммунокомпетентных клеток (кератиноциты, лимфоциты, макрофаги, клетки Лангерганса, тканевые базофилы и др.), кооперирующихся между собой как с помощью комплементарных структур на их поверхности, так и при участии иммунорегуляторных цитокинов. Это дает возможность коже осуществлять ряд важных для организма физиологических функций: распознавание и элиминацию антигенного материала, внетимусную дифференцировку незрелых клеток в Т-лимфоциты и другие, т.е. осуществлять некоторые иммунопатологические процессы самостоятельно, *in situ* [5, 21].

Исследованию иммунной системы у ЛПА посвящено достаточно много работ. Однако не удалось найти сообщений, в которых одновременно проведено морфологическое исследование кожи и оценено состояние основных параметров адаптивного и врожденного иммунитета. Особенно актуальным представляется изучить взаимоотношения локальных и системных иммунных реакций, т.е. структурных компонентов иммунитета (морфофункциональных изменений в коже и системной иммунной реакции организма) у ЛПА.

Материал и методы

Под наблюдением находились три группы. В 1-ю (основную) вошли 49 мужчин в возрасте 39—54 года (средний возраст 44,5 года), принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в конце 1986 г., в 1987 и 1988 гг. и проходивших обследование в клинике пропедевтики внутренних болезней Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск) через 14—16 лет после аварии. Большинство обследованных в ходе ликвидации последствий аварии выполняли работы по дезактивации внутренних помещений третьего энергоблока, зданий, прилегающих к четвертому энергоблоку, и находились на террито-

рии Чернобыльской АЭС 1,5—4 мес. Индивидуальная дозиметрия проводилась у 42 ЛПА, доза внешнего излучения составила 4—26 сГр, у остальных неизвестна. При обследовании в клинике ишемическая болезнь сердца (ИБС) — стенокардия напряжения 1—2-го функционального класса диагностирована у 24 человек, у 17 она сочеталась с гипертонической болезнью, у 25 гипертоническая болезнь протекала без сопутствующей патологии.

Вторую группу (группа сравнения) составил 61 мужчина в возрасте от 43 до 52 лет (средний возраст 46,1 года), не подвергавшийся облучению, имеющий одинаковые с ЛПА профессии, образ жизни и, соответственно, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также аналогичные заболевания сердечно-сосудистой системы (ИБС у 28 человек, гипертоническая болезнь — у 33). Цель создания этой группы — исключить самостоятельное влияние соматической патологии, факторов риска на изучаемые характеристики.

Третья группа (контрольная) была сформирована из 106 практически здоровых мужчин в возрасте от 34 до 45 лет (средний возраст 41,7 года), не подвергавшихся профессионально радиационному облучению. Их иммунологические показатели служили в качестве контроля.

Иммунологические методы исследования. Количество лейкоцитов, лимфоцитов, популяций лимфоцитов с использованием моноклональных антител к антигенам CD16⁺, CD72⁺ в лимфоцитотоксическом тесте, к антигенам CD4⁺, CD8⁺ определяли иммунофлюоресцентным методом (Петров Р.В. и соавт., 1992), концентрацию иммуноглобулинов — методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) — методом селективной преципитации с полиэтиленгликолем 6000 (Haskova V. и соавт., 1978). Показатели системы элиминации ЦИК оценивались по фагоцитарной активности нейтрофилов — процентному содержанию фагоцитирующих клеток (фагоцитарный индекс (ФИ)) и поглотительной способности (фагоцитарное число (ФЧ)) клеток в отношении частиц латекса (Петров Р.В. и соавт., 1992).

Морфологические методы исследования. Биопсия проводилась в участках внешне не измененной кожи задней по-

верхности голени у 24 ЛПА основной группы в условиях хирургической клиники с согласия пациентов. Срезы кожи толщиной 5—7 мкм, залитые в парафин, после депарафинирования окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону. Морфофункциональное состояние кожи оценивали с помощью гистометрических критериев. Проводили измерение толщины эпидермиса, клеточного и рогового слоев. Использование в гистометрических критериях измерения клеточного слоя — всех ядродержащих клеток — позволило наиболее полно судить о функциональной активности в условиях радиационного воздействия [13]. В дерме определяли количество кровеносных сосудов в расчете на 1 мм², обращали внимание на признаки нарушений кровообращения, наличие воспалительных и дистрофических изменений.

В качестве контроля использовали кожные лоскуты, взятые у 12 скоропостижно скончавшихся лиц аналогичного возраста без аутолитических изменений, смерть которых наступила после травмы, несовместимой с жизнью. Род их профессиональной деятельности и место проживания исключали воздействие радиации. У пятерых, по данным амбулаторных карт, отмечались эпизоды повышения артериального давления. Исключались случаи, при которых после полного судебно-медицинского и гистологического исследования обнаруживалась существенная сопутствующая патология.

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета программ Statistica. Результаты представлены как $M \pm m$, где M — среднее значение, m — ошибка среднего. Для сравнения средних величин двух групп использовался непараметрический критерий Колмогорова—Смирнова. В каждой процедуре статистического анализа уровень значимости p принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований было установлено, что через 14—16 лет после выхода из зоны повышенного радиационного фона в группе ЛПА среднее количество лейкоцитов в периферической крови было больше такового во 2-й и 3-й группах (таблица).

Результаты иммунологического исследования ЛПА (1-я группа), группы сравнения (2-я группа) и контрольной группы здоровых лиц (3-я группа) ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n = 49)	2-я группа (n = 61)	3-я группа (n = 106)	p между группами		
				1—2-й	1—3-й	2—3-й
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л	6,24 ± 0,26	5,53 ± 0,23	5,69 ± 0,14	0,042	0,043	н. д.
Лимфоциты, %	32,42 ± 1,35	34,71 ± 1,10	34,17 ± 0,95	н. д.	н. д.	н. д.
Лимфоциты, абс.	2,02 ± 0,12	1,88 ± 0,09	1,91 ± 0,06	н. д.	н. д.	н. д.
CD4 ⁺ , %	30,06 ± 0,75	32,27 ± 2,35	38,86 ± 1,19	н. д.	< 0,001	< 0,001
CD4 ⁺ , абс.	0,60 ± 0,04	0,52 ± 0,07	0,81 ± 0,04	н. д.	0,001	0,001

CD8 ⁺ , %	18,08 ± 0,70	13,91 ± 1,66	23,22 ± 1,21	н. д.	0,005	< 0,001
CD8 ⁺ , абс.	0,35 ± 0,03	0,28 ± 0,05	0,48 ± 0,03	н. д.	0,007	< 0,001
CD4/CD8	1,76 ± 0,07	1,82 ± 0,15	1,54 ± 0,06	н. д.	0,031	0,044
CD16 ⁺ , %	7,18 ± 0,69	9,45 ± 0,63	10,29 ± 0,74	0,017	0,009	н. д.
CD16 ⁺ , абс.	0,14 ± 0,02	0,18 ± 0,01	0,20 ± 0,01	0,029	0,001	н. д.
CD72 ⁺ , %	8,82 ± 0,65	10,84 ± 0,65	10,35 ± 0,67	0,032	н. д.	н. д.
CD72 ⁺ , абс.	0,19 ± 0,02	0,21 ± 0,02	0,20 ± 0,01	0,432	н. д.	н. д.
IgM, г/л	1,48 ± 0,09	1,89 ± 0,10	1,32 ± 0,07	0,003	н. д.	н. д.
IgG, г/л	15,34 ± 0,76	17,04 ± 0,71	15,60 ± 0,54	н. д.	н. д.	н. д.
IgA, г/л	2,38 ± 0,13	2,36 ± 0,12	2,08 ± 0,11	н. д.	н. д.	н. д.
ЦИК, усл. ед.	151,02 ± 8,31	110,13 ± 6,06	103,98 ± 3,89	< 0,001	< 0,001	н. д.
ФИ, %	73,87 ± 1,60	70,80 ± 2,14	67,80 ± 1,23	н. д.	0,005	н. д.
ФЧ	6,48 ± 0,29	11,63 ± 0,50	13,62 ± 0,96	н. д.	< 0,001	н. д.

Примечание. н. д. — различия не достоверны.

Различий относительного и абсолютного содержания среднего количества лимфоцитов у обследуемых в 1-й группе в сравнении с данными 2-й и 3-й групп не отмечалось. В группе ЛПА абсолютное и относительное количество субпопуляций лимфоцитов CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺ было достоверно меньше, чем в контрольной группе, при отсутствии достоверных изменений количества CD72⁺-лимфоцитов. В то же время в отличие от группы сравнения у ЛПА отмечено достоверное снижение CD16⁺ и CD72⁺ при неизменном количестве CD4⁺ (субпопуляция Т-хелперов).

При исследовании гуморального звена иммунитета у ЛПА отмечались снижение IgM по сравнению со 2-й группой и отсутствие достоверно значимых отличий в уровнях IgG, IgA по сравнению с данными 2-й и 3-й групп. Уровень ЦИК — динамичный показатель активности иммунокомплексного воспаления у ЛПА — значительно превышал значения групп сравнения и контроля. Относительное содержание фагоцитирующих клеток у ЛПА было достоверно выше показателей контрольной группы при достоверном снижении их поглотительной способности.

Обнаруженные у ЛПА иммунологические изменения свидетельствуют об особенностях механизмов формирования иммунопатологии при облучении. В 1-й группе по сравнению со здоровыми лицами выявлен дисбаланс клеточных субпопуляций: уменьшение количества эффекторного цитотоксического потенциала — CD8⁺, а также по сравнению с группой больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы дополнительно уменьшение количества CD16⁺ — натуральных киллеров и CD72⁺ — субпопуляции дифференцированных В-лимфоцитов. Повышение ЦИК свидетельствует о воспалительном компоненте иммунокомплексного характера и нарушении процессов элиминации иммунных комплексов. Накопление ЦИК отражает нарушение работы систем на

разных этапах, в частности активности макрофагов печени и селезенки, поглотительной и ферментативной активности циркулирующих лейкоцитов периферической крови, установленной в ходе исследования.

Анализ биопсийного материала кожи показал, что у ЛПА наибольшие изменения проявляются в эпидермисе, микроциркуляторном русле и характеризуются наличием воспалительной лимфоцитарной инфильтрации дермы. Толщина эпидермиса в группе ЛПА составила в среднем (0,042 ± 0,005) мм, в контрольной — (0,025 ± 0,001) мм ($p < 0,05$). Утолщение эпидермиса происходило за счет увеличения ядросодержащего и рогового слоев. Величина ядросодержащего слоя составила в среднем (0,037 ± 0,005) мм, рогового — (0,004 ± 0,0006) мм, в контрольной группе соответственно (0,024 ± 0,001) и (0,0014 ± 0,0001) мм ($p < 0,05$ и $p < 0,01$). Увеличение ядросодержащего слоя с развитием пролиферативного гиперкератоза свидетельствовало о повышении его функциональной активности. Стенки большинства артерий малого калибра, артериол, капилляров были несколько утолщены, их просвет сужен, что является следствием набухания и пролиферации эндотелия, утолщения стенок за счет склероза и плазматического пропитывания, а также различной степени выраженности лимфоцитарной инфильтрации. В большинстве артериол отмечались явления продуктивного панваскулита. Лимфоцитарная инфильтрация отмечалась также периваскулярно и вокруг придатков кожи. Количество сосудов в расчете на 1 мм² существенно не отличалось от средних значений контроля. В трех случаях в сосудах дермы отмечалось набухание эндотелия и его пролиферация при отсутствии инфильтрации сосудистой стенки пришлыми клеточными элементами.

В биоптатах кожи, используемых в качестве контроля, изменений в эпидермисе не выявлено, стратификация слоев не нарушена, структура обычная. В сосочковом слое вокруг капилляров определялись единичные лимфоциты. В четырех случаях в некоторых артериолах наблюдались слабо выраженные явления плазматического пропитывания. Набухание и пролиферация клеток сосудистой стенки, воспалительная инфильтрация отсутствовали.

У ЛПА при морфологическом исследовании сосудов микроциркуляторного русла кожи и эндомиокарда правого желудочка, выполненном в НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск), также диагностирована системная микроангиопатия [16], протекавшая в некоторых случаях с явлениями продуктивно-деструктивного васкулита микрососудов дермы.

Известно, что развитие аутоиммунного процесса зависит от доминирующих иммунных механизмов. Это могут быть преимущественно реакции, связанные с выработкой антител, провоспалительных цитокинов, активацией цитотоксических лимфоцитов и нарушением в системе апоптоза. Клиническая картина при аутоиммунном процессе определяется природой аутоантигена [21].

Отсутствие клинических проявлений поражения кожи у обследованных ЛПА делает проблематичным отнесение выявленного продуктивного васкулита дермы к кожному ангииту либо проявлениям системного васкулита. В то же время известно, что сосуды кожи могут вовлекаться в патологический процесс при любой форме ангиита или рассматриваться как проявление системного васкулита [11]. Наличие визуально интактной кожи является весьма веским аргументом в пользу вторичного вовлечения в процесс эпидермиса.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в изучении васкулитов, патогенетические механизмы, лежащие в их основе, расшифрованы далеко не полностью. Решение этой проблемы осложняется разнообразием нозологических форм васкулитов и тем, что, хотя биопсию включают в диагностический алгоритм, ее проведение затруднено из-за деонтологических соображений. Проведенные рядом авторов исследования позволили разработать концепцию патогенеза васкулитов, основанную на повреждении сосудистой стенки ЦИК [25, 27, 28]. Изучение роли ЦИК при других патологических состояниях выявило универсальное значение этого феномена, направленного на быстрое и эффективное удаление из организма потенциально патогенных субстанций. Повышение концентрации ЦИК наблюдается практически при всех формах васкулитов, и их уровень может слабо коррелировать с клиническими проявлениями [11, 30]. Объ-

яснение этим различиям даны в работах, где установлены отличия во влиянии ЦИК на систему гуморального иммунитета через FcR-рецепторы на мембранах иммунокомпетентных клеток [11, 29].

Радиобиологическими методами установлено, что митотическая гибель лимфоцитов в связи с нерепарируемыми изменениями ДНК наблюдается при дозах более 1 Гр, интерфазная апоптотическая гибель — при 0,5 Гр, т.е. при дозах, превышающих зарегистрированные у ЛПА в данном исследовании [18, 21].

Иммунорфологическими исследованиями показано, что инфильтрирующие кожу лимфоциты представляют собой гетерогенную популяцию с различными функциональными свойствами, способствуют пролиферативной активности, цитотоксическому действию или деятельности, свойственной натуральным киллерам [22, 32]. Определение природы конкретных сигнальных молекул, приводящих к активации Т-клеток и усиливающих прилипание активированных лимфоцитов к эпителиальным клеткам, является самостоятельной и нелегкой задачей [8]. Наиболее вероятными кандидатами, способными формировать контакты кератиноцитов с Т-клетками и ингибировать их пролиферацию, являются «супрессорные» молекулы типа CTLA-4 [24] или FcγRII [23].

В настоящее время показано, что иммунологические структуры кожи вместе с микроциркуляторным руслом могут участвовать в формировании афферентного звена иммунного ответа [5, 36, 37]. В барьерных тканях организма Т_H1-лимфоциты находятся в непосредственном контакте с эпителиальными клетками, и изменение Т-лимфоцитарной активности может быть причиной дисбаланса в системе точной регуляции, отмены механизмов толерантности как к эндо-, так и к экзоантигенам, приводя к инициации воспаления и нарушению функции эндотелия [8, 17, 36]. Вероятно, инициированная «малыми» дозами ионизирующего излучения альтерация системного микроциркуляторного русла вызывает в коже *in situ* нарушение структурного и функционального состояния FcR-рецепторов. Тем самым запускается аутоиммунный процесс, приводящий к нарушению механизмов отрицательной селекции — выбраковки аутоиммунных клонов при развитии лимфоцитов, дефициту регуляторных клеток, избыточному накоплению антител в нерастворимых иммунных комплексах по типу иммунокомплексной патологии (гиперчувствительность III типа), нарушению фагоцитоза — элиминации ЦИК макрофагами.

Клиническое значение выявленных изменений подтверждает высказанные ранее опасения в связи с недостаточ-

ным опытом прогнозирования патологии у ЛПА при отсутствии первичной лучевой реакции [4]. С.Н. Александров приводит клинический случай — развитие радиогенной язвы через 7—10 лет после лучевой терапии. В течение нескольких лет кожа продолжала оставаться внешне нормальной — прогрессирование развития альтернатив на субклиническом уровне [1].

Необходимо отметить особенности радиационной обстановки на промплощадке Чернобыльской АЭС в конце 1986 г. и в 1987 г. Поглощенные дозы β -облучения были выше, чем γ -облучения [34]. Отличительной чертой действия внешнего β -облучения на кожу является выраженная тканевая реакция, которой не наблюдается при действии редкоизионизирующего излучения. Изменения в коже выявлены и описаны ранее у всех ЛПА, участвовавших в уборке территории, снятии грунта, дезактивации станции [15]. Часть ЛПА облучались инкорпорированными радионуклидами [20]. Длительное депонирование радионуклидов в легких, региональных лимфатических узлах, наличие пылевых частиц в альвеолярных макрофагах могут также обуславливать специфику иммунологических проявлений у ЛПА [19].

Таким образом, полученные данные позволяют считать реальным участие иммунопатологических процессов в воспалительном повреждении сосудов микроциркуляторного русла, механизмах развития васкулопатий — структурных системных сосудистых изменений.

Выводы

Проведенное исследование свидетельствует, что у ЛПА на Чернобыльской АЭС поражение «малыми» дозами ионизирующего излучения приводит к комплексу иммунологических изменений в крови и иммуноморфологических изменений в коже, обуславливающему развитие иммунопатологических изменений с формированием рецидивирующего характера воспаления микроциркуляторного русла дермы, которое, вероятно, на определенном этапе приобретает свойства антигенов. Это приводит к клеточно-цитокиновому дисбалансу, нарушению клиренса ЦИК, хронизации и появлению аутоиммунного компонента воспаления. Очевидно, что облучение малыми дозами ионизирующего излучения вызывает нарушение межклеточных иммунных отношений, структуры антигенспецифических рецепторов Т-лимфоцитов, возникновение иммунных патологических связей, снижение врожденных факторов иммунитета и может выступать как самостоятельный повреждающий фактор, так и обуславли-

вать «подготовленность» артерий системного микроциркуляторного русла к воздействию факторов риска нерадиационной природы.

Литература

1. Александров С.Н. Связь между ранними и поздними изменениями в нормальных тканях при антибластомной терапии // Мед. радиология. 1979. Т. XXIV. № 12. С. 33—36.
2. Бьчковская И.Б., Степанов Р.П., Кирик О.В. Некоторые новые аспекты проблемы радиочувствительности малообновляющихся тканей // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2003. Т. 48. № 6. С. 5—17.
3. Воробьев Е.Н., Степанов Р.П. Ионизирующее излучение и кровеносные сосуды. М.: Энергоатомиздат, 1985. 296 с.
4. Гуськова А.К. Основные этапы формирования отечественной радиационной медицины: клинические аспекты // Мед. радиология. 1993. Т. 38. № 8. С. 40—45.
5. Зимица И.В., Лопухин Ю.М., Арион В.Я. Кожа как иммунный орган: клеточные элементы и цитокины // Иммунология. 1994. № 1. С. 8—13.
6. Иванов В.К., Максютков М.А., Чекин С.Ю. и др. Риски цереброваскулярных заболеваний среди ликвидаторов аварии на ЧАЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2005. Т. 45. № 3. С. 261—270.
7. Лесков В.П., Затевахин И.И. Роль иммунной системы в патогенезе атеросклероза // Ангиология и сосудистая хирургия. 2005. Т. 11. № 2. С. 9—14.
8. Лиупиньш Д.Я., Никонова М.В., Шарова Н.И., Ярилин А.А. Функциональные последствия взаимодействия активированных Т-лимфоцитов крови человека с эпителиальными клетками кожи и респираторного тракта // Иммунология. 2003. № 4. С. 208—212.
9. Маянский Д.Н. Проблемы хронического воспаления в современной патофизиологии // Пат. физиология и эксперим. терапия. 1994. № 2. С. 51—55.
10. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. М.: Медицина, 1991. 464 с.
11. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга, 1999. 616 с.
12. Окороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Витебск: Белмедкнига, 1998. Т. 2. 237 с.
13. Осанов Д.П. Дозиметрия и радиационная биофизика кожи. М.: Энергоатомиздат, 1990. 232 с.
14. Попов Л. Синтетическая дерматология. Малоизвестные болезни и синдромы. София, 1963. 359 с.
15. Поровский Я.В., Рьжов А.И., Тетенев Ф.Ф. Отдаленные морфофункциональные изменения в коже ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // Радиационная биология. Радиоэкология. 2005. Т. 45. № 1. С. 119—123.
16. Таранов С.В., Карташова С.С. Морфологическая характеристика изменений микроциркуляторного русла у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС по данным биопсии эндомиокарда и кожи: Сборник методических материалов. Томск, 1999. С. 48—52.
17. Фрейдлин И.С., Шейнин Ю.А. Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и продуцентов цитокинов // Мед. иммунология. 2001. Т. 3. № 4. С. 499—514.

18. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М.: Изд-во ВНИРО, 1995. 380 с.
19. Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Вуазен К. Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Грантъ, 1998. 272 с.
20. Шишмарев Ю.Н., Алексеев Г.И., Никифоров А.М. и др. Клинические аспекты последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Радиобиология. 1992. Т. 32. № 3. С. 323—332.
21. Ярилин А.А. Основы иммунологии: Учебник. М.: Медицина, 1999. 608 с.
22. Ярилин А.А. Радиация и иммунитет. Вмешательство ионизирующих излучений в ключевые иммунные процессы // Радиационная биология. Радиозоология. 1999. Т. 39. № 1. С. 181—189.
23. Arosa F.A. CD8, CD28 T-cells: certainties and uncertainties of a prevalent human T-cell subset // Immunol. Cell Biol. 2002. V. 80. P. 1—13.
24. Alegre M.L., Frauwirth K.A., Thompson C.B. T-cell regulation by CD28 and CTL-4 // Nature Rev. Immunology. 2001. V. 1. P. 220—228.
25. Bacon P.A. Aetiopathogenesis of vasculitis // Hellen. J. Rheumatol. 1992. V. 4 (Suppl. 6). P. 187—194.
26. Bijl M. Endothelial activation, endothelial dysfunction and premature atherosclerosis in systemic autoimmune diseases // Neth. J. Med. 2003. V. 61. P. 273—277.
27. Davies K.A. Immune complex and diseases // Eur. J. Intern. Med. 1992. V. 3. P. 95—108.
28. Del Prete G., Maggi E., Romagnani S. Human Th 1 and Th 2 cells: functional properties, mechanism of regulation and role in diseases // Lab. Invest. 1994. V. 70. P. 299—306.
29. Heyman B. The immune complex: possible ways of regulating the antibody response // Immunol. Today. 1990. V. 11. P. 310—313.
30. Jordan J.M., Allen N.B., Pizzo S.V. Defective release of tissue plasminogen activator in systemic and cutaneous vasculitis // Amer. J. Med. 1987. V. 82. P. 397—400.
31. Law M.F. Radiation-induced vascular injury and its relation to late effects in normal tissues // Advanc. Rad. Biol. 1981. V. 9. P. 37—73.
32. Liu C.C., Young L.C.H., Young J.D.F. Lymphocyte-mediated cytotoxicity and disease // New Engl. J. Med. 1996. V. 335. P. 1615—1659.
33. Manzi S., Wasko M.C.M. Inflammation-mediated rheumatic disease and atherosclerosis // Ann. Rheum. Dis. 2000. V. 59. P. 321—324.
34. Osanov D.P. The evaluation of the irradiation levels of the skin lenses and gonads for Chernobyl liquidators // Radiat. Prot. dosim. 1997. V. 74. № 4. P. 235—238.
35. Pasceri V., Yeh E.T.H. A Tale of two diseases. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis // Circulation. 1999. V. 100. P. 2124—2126.
36. Pober J.S., Cotran R.S. Cytokines and endothelial cell biology // Physiol. Rev. 1990. V. 70. P. 427—451.
37. Streinlein J.W. Skin-associated lymphoid tissue (SALT): original and functions // J. Invest. Dermatol. 1983. V. 80. P. 12—16.

Поступила в редакцию 10.09.2006 г.