



Д. А. БАЗИКА, К. М. ЛОГАНОВСЬКИЙ, А. В. КУБАШКО,  
І. М. ІЛЬЄНКО, С. А. ЧУМАК, О. А. БЕЛЯЄВ

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України»,  
Київ

## Стан клітинного імунітету в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС із когнітивними розладами у віддалений період після аварії

**Мета** — визначити особливості змін показників клітинного імунітету в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) з когнітивними розладами у віддалений період після аварії.

**Матеріали і методи.** У віддалений період проведено клініко-діагностичні та імунологічні дослідження у 120 УЛНА на ЧАЕС, опромінених у 1986—1988 рр. дозою в середньому ( $0,65 \pm 0,09$ ) Гр. Усі УЛНА — чоловіки. Середній вік — ( $55,25 \pm 0,59$ ) року. Нейропсихіатричні дослідження проведено у вигляді стандартних неврологічних оглядів та психіатричного інтерв'ю з використанням короткої шкали оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination (MMSE)). Імунофенотипування клітин периферичної крові здійснювали методом проточної цитометрії з використанням панелі моноклональних антитіл, специфічних до CD45/14, CD3/19, CD4/8, CD3/HLA-DR, CD3/16/56-клітин. Розраховували значення співвідношення CD45<sup>+</sup>14<sup>-</sup>/CD45<sup>-</sup>14<sup>+</sup> та імунорегуляторного індексу.

**Результати.** Виявлено тенденцію щодо зниження частки CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>-клітин та відсутність ознак активації natural killer у всіх УЛНА з когнітивним дефіцитом різного ступеня порівняно зі здоровими особами та пацієнтами репрезентативної групи порівняння без радіаційного опромінення в анамнезі. В УЛНА, опромінених дозою понад 0,25 Гр, співвідношення клітин CD45<sup>+</sup>14<sup>-</sup>/CD45<sup>-</sup>14<sup>+</sup> змінювалося залежно від дози та віку. В УЛНА, опромінених дозою 0,25—1,00 Гр, виявлено обернено пропорційні кореляційні зв'язки між рівнем CD3<sup>+</sup>19<sup>-</sup> та CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>-клітин і дозою ( $r_s = -0,716$ ,  $p = 0,0002$  та  $r_s = -0,526$ ,  $p = 0,012$  відповідно), в УЛНА, опромінених дозою понад 1,00 Гр, — сильний зворотний зв'язок між імунорегуляторним індексом та віком ( $r_s = -0,712$ ,  $p = 0,0004$ ).

**Висновки.** Ступінь когнітивних порушень визначається характером органічного ураження головного мозку, яке супроводжується змінами в клітинному імунітеті, притаманними вторинним імунodefіцитним станам, та ознаками імунологічного старіння. Додатковий вплив радіаційного випромінювання та віку в патогенезі психоневрологічних захворювань, які асоціюються з імунodefіцитом, створює умови для порушення когнітивної функції у віддалений період після опромінення.

**Ключові слова:** когнітивний дефіцит, клітинний імунітет, іонізувальне випромінювання.

Частина психоневрологічної патології в структурі захворюваності учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) у віддалений період — значна. На її тяжкість, окрім вікових чинників та чинників довкілля, впливає дозове навантаження [7].

Центральній нервовій системі (ЦНС), і зокрема головному мозку, внаслідок морфофункціональних

особливостей притаманна значна радіочутливість, тому вони — пріоритетна мішень для іонізувального випромінювання (ІВ). Дія останнього активує молекулярно-генетичні, проапоптотичні, дисметаболичні, цитотоксичні механізми, що створює підґрунтя для гальмування нейрогенезу, порушення нейроендокринної регуляції та роботи синергічно пов'язаних основних гомеостатичних систем, зокрема імунологічної, що зумовлює вираженість та характер перебігу захворювань ЦНС. Унаслідок зазначених процесів вичерпуються адаптаційні ре-

© Д. А. Базика, К. М. Логановський, А. В. Кубашко, І. М. Ільєнко,  
С. А. Чумак, О. А. Беляєв, 2015

зерви, прискорюються процеси старіння як окремих систем, так і організму в цілому [5, 9].

Висока радіочутливість окремих субпопуляцій клітин визначає уразливість імунологічної системи щодо ІВ. Доведено, що *in vivo* Т- і В-лімфоцити та «наївні» Т-клітини і клітини пам'яті (CD45<sup>+</sup>RA<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup>RO<sup>+</sup>) мають високу радіочутливість на відміну від natural killer (NK)-клітин (CD3<sup>-</sup>16<sup>+</sup>/56<sup>+</sup>), а клітини Т4<sup>+</sup> зазнають більш суттєвого ушкодження, ніж клітини Т8<sup>+</sup>, що формує ефект передчасного імунологічного старіння. Найчутливіші до дії ІВ — імункомпетентні клітини, які перебувають на етапі диференціації, порівняно з активованими [12].

Віддалений період після опромінення характеризується стійкими імунопатологічними станами, дисрегуляцією окремих імунопов'язаних метаболічних ланцюгів та активацією прозапальних механізмів. Японські вчені виявили, що у віддалений період після впливу ІВ в осіб, які пережили атомне бомбардування, порушується Т-клітинний гомеостаз, що супроводжується NO-залежною експресією прозапальних інтерлейкінів, а також порушується баланс між процесами відновлення та смертю «наївних» клітин і клітин пам'яті, що змінює нативну та адаптивну імунорегуляцію [13]. В опромінених осіб з часом спостерігається збереження підвищеної кількості мутантних CD3<sup>+</sup>-клітин у локусі Т-клітинного рецептора, що внаслідок безпосередньої участі CD3-молекули у проліферації Т-лімфоцитів може пояснювати низьку активність CD3<sup>+</sup>-клітин [2]. Деякі дослідники вважають, що зазначені зміни можуть збільшувати ймовірність персистенції інфекційних агентів, розвитку запально-алергійних реакцій та підвищення реактивності мікроглії, яка активує імунну відповідь, подовжуючи таким чином патологічний стан. Окрім того, посилення нейрозапальної реакції негативно впливає на нейрональну пластичність (нейрогенез, морфологію дендритних клітин) та нейросигналювання, що зумовлює розвиток нейродегенеративних, дисметаболічних, імунопатологічних і дисциркуляторних порушень і тяжкість когнітивного дефіциту [10].

Вивчення особливостей змін імунологічної відповіді в УЛНА на ЧАЕС з психоневрологічною патологією залежно від дози опромінення поліпшить розуміння формування радіоцеребральних ефектів.

**Мета роботи** — визначити особливості змін показників клітинного імунітету в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС з когнітивними розладами у віддалений період після аварії.

### Матеріали і методи

Вивчено зміни показників клітинного імунітету в субпопуляціях лімфоцитів периферичної крові у 110 УЛНА на ЧАЕС, опромінені у 1986—1988 рр. Усі УЛНА — чоловіки. Середній вік на момент обстеження — (55,25 ± 0,59) року. УЛНА були рандомізовані з Клініко-епідеміологічного реєстру (КЕР) Наці-

онального наукового центру радіаційної медицини (ННЦРМ) та обстежені у відділі радіаційної психоневрології Інституту клінічної радіології ННЦРМ. Критерієм залучення пацієнтів до груп обстеження була наявність органічних, зокрема симптоматичних, психічних розладів (F00-F09 за МКХ-10).

До контрольної групи залучено 25 практично здорових чоловіків, які не брали участі у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС і не мешкали на контрольованих територіях. Середній вік — (53,48 ± 3,97) року.

Для відокремлення впливу радіаційного чинника сформовано репрезентативну групу порівняння з 22 чоловіків з органічними, зокрема симптоматичними та психічними розладами (F00-F09 за МКХ-10). Середній вік — (50,54 ± 1,06) року.

Обстежені особи контрольної групи та групи порівняння не зазнавали впливу ІВ в анамнезі. Групи сформовано відповідно до вимог Міжнародної федерації клінічної хімії [3].

Для виявлення дозозалежних особливостей змін стану клітинного імунітету обстежених розподілили на групи залежно від дози зовнішнього опромінення, отриманої під час ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС. До групи I залучено 30 осіб із середньою дозою опромінення (0,05 ± 0,01) Гр (0—0,10 Гр), до групи II — 35 осіб із середньою дозою опромінення (0,20 ± 0,01) Гр (0,11—0,25 Гр), до групи III — 23 осіб із середньою дозою опромінення (0,49 ± 0,05) Гр (0,26—1,00 Гр), до групи IV — 22 УЛНА, які перенесли гостру променеву хворобу (ГПХ) 1—3-го ступеня, із середньою дозою опромінення (2,39 ± 0,24) Гр (понад 1,00 Гр).

Нейропсихіатричне обстеження УЛНА проводили у вигляді стандартних неврологічних оглядів і психіатричного інтерв'ю із застосуванням короткої шкали оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination (MMSE)) для скринінгової діагностики рівня когнітивних розладів (28—30 балів — без виражених змін (практично здорові), 24—27 балів — легкий когнітивний дефіцит, ≤ 23 балів — стадія деменції).

Показники клітинного імунітету визначали методом проточної цитофлуориметрії у периферичній крові обстежених осіб за допомогою прямого імунофлуоресцентного тесту з використанням комбінацій активаційних та диференційних антигенів: CD45/14, CD3/19, CD4/8, CD3/HLA-DR, CD3/16/56 (BD, США), мічених Fluorescein isothiocyanate та Phycoerythrin флуорохромами за стандартними протоколами. Розраховували значення співвідношення клітин CD45<sup>+</sup>14<sup>-</sup>/CD45<sup>-</sup>14<sup>+</sup>, яке вважають маркером запалення та предиктором канцерогенезу [15] та імунорегуляторний індекс (I<sub>reg</sub>) — CD4<sup>+</sup>/8<sup>+</sup>.

Підрахунок клітин проводили за результатами 3000 подій з використанням проточного цитофлуориметра FACScan (BD, США) при довжині хвилі збудження 488 нм та потужності аргонного лазера 25 мВт. Коефіцієнти електронної компенсації

спектрів флуоресценції становили 0,7 та 18,0% для FL-1 і FL-2 каналів відповідно.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою пакета Statistica 8.0 (StatSoft, Inc.).

Проводили дескриптивний аналіз вибірок з розрахунком середнього значення (M) та стандартної похибки (m) [4]. Порівняння двох незалежних сукупностей здійснювали за непараметричним тестом (U-тест Манна—Уїтні). Характер зв'язку між змінними визначали на підставі розрахунку критерію взаємозв'язку — коефіцієнта кореляції Spearman ( $r_s$ ).

### Результати та обговорення

Клінічний статус УЛНА на ЧАЕС характеризувався поліморбідністю (наявністю від двох до п'яти діагнозів захворювань різних органів та систем одночасно).

У 80 (72,7%) УЛНА (середній вік —  $(54,74 \pm 0,67)$  року, середня доза зовнішнього опромінення —  $(0,63 \pm 0,10)$  Гр) виявлено психічні розлади та/або розлади особистості й поведінки внаслідок ушкодження/дисфункції головного мозку або соматичного захворювання (F06 і F07 відповідно). З них сформовано групу А. У решти УЛНА (середній вік —  $(60,60 \pm 1,29)$  року, середня доза зовнішнього опромінення —  $(0,72 \pm 0,23)$  Гр) встановлено судинну деменцію (F01). Вони утворили групу Б.

За дозовим навантаженням групи достовірно не відрізнялися. Хворі із судинною деменцією були в 1,11 разу ( $p < 0,0001$ ) старшими, ніж УЛНА групи А.

Віковий чинник — головний у формуванні комплексу різноманітних патологічних станів, які характеризуються дисфункцією, пригніченням або виснаженням органів та систем. Це створює підґрунтя для розвитку синдромів дисрегуляції та дизадаптозу з реалізацією стійких патофізіологічних порушень, які змінюють імунорегуляцію і спричи-

няють когнітивні порушення. Тому наявність радіаційного навантаження в анамнезі може виявитися додатковим критерієм розвитку імуносупресивних станів та пов'язаних з ними психоневрологічних відхилень [1]. Ці припущення підтверджуються такими даними: у контрольній групі середня оцінка психічного статусу за MMSE становила  $(8,86 \pm 0,16)$  бала, у групі порівняння —  $(24,50 \pm 0,34)$  бала ( $p < 0,001$  щодо контрольної групи), у групі осіб з когнітивними порушеннями —  $(25,23 \pm 0,11)$  бала ( $p < 0,001$  щодо контрольної групи), у групі осіб із судинною деменцією —  $(20,60 \pm 0,51)$  бала ( $p < 0,001$  щодо контрольної групи, групи порівняння та групи А). Установлено, що наявність психоневрологічного захворювання у разі додаткового впливу поєднання вікового чинника та радіаційного опромінення асоціюється з вираженим когнітивним дефіцитом за шкалою MMSE, який корелював із віком ( $r_s = -0,290$ ,  $p = 0,002$ ).

При дослідженні імунного статусу хворих з порушеннями когнітивної сфери реєстрували зменшення відношення лімфоцитів до нейтрофілів — в 1,34 разу ( $p = 0,013$ ) щодо контрольної групи за рахунок зменшення частки лімфоцитів в 1,13 разу ( $p = 0,014$ ). У групі хворих із судинною деменцією відзначено подібну тенденцію, проте без суттєвої різниці щодо контрольної групи та групи порівняння (табл. 1).

Установлено, що у групі осіб, опромінених дозами 0,25—1,00 Гр, порушення співвідношення субпопуляцій лейкоцитарної фракції у бік збільшення частки нейтрофілів на тлі значного зменшення частки лімфоїдних клітин було найбільшим порівняно з рештою груп за винятком групи IV (див. табл. 1). Величина співвідношення  $CD45^{+14^{-}}/CD45^{-14^{+}}$  у цій групі була меншою в 1,62 разу ( $p = 0,0004$ ), ніж у контрольній групі, і в 1,37 разу ( $p = 0,027$ ), ніж у групі порівняння. За результатами кореляційного

Таблиця 1

Субпопуляційний склад лейкоцитів у периферичній крові УЛНА на ЧАЕС залежно від тяжкості психоневрологічних розладів та від дози опромінення

Група	CD45 <sup>+</sup> 14 <sup>-</sup> (лімфоцити), %	CD45 <sup>+</sup> 14 <sup>+</sup> (моноцити), %	CD45 <sup>-</sup> 14 <sup>+</sup> (гранулоцити), %	CD45 <sup>+</sup> 14 <sup>-</sup> /CD45 <sup>-</sup> 14 <sup>+</sup>
Контрольна (n = 21)	48,45 ± 2,26	4,59 ± 0,25	46,89 ± 2,24	1,18 ± 0,17
Порівняння (n = 22)	44,55 ± 2,68	4,34 ± 0,41	50,69 ± 2,70	1,00 ± 0,11
Когнітивні порушення (n = 68)	41,70 ± 1,34 <sup>K</sup>	5,19 ± 0,28	53,12 ± 1,34 <sup>K</sup>	0,88 ± 0,06 <sup>K</sup>
Судинна деменція (n = 30)	43,78 ± 1,87	5,27 ± 0,32	50,32 ± 1,62	0,94 ± 0,08
I (n = 20)	46,26 ± 2,22	5,34 ± 0,49	48,44 ± 2,24	1,05 ± 0,11
II (n = 33)	43,63 ± 2,08	5,08 ± 0,29	50,68 ± 1,88	0,96 ± 0,09
III (n = 22)	38,01 ± 1,92 <sup>KK/П/II</sup>	5,63 ± 0,58	56,37 ± 1,93 <sup>KK/П/II</sup>	0,73 ± 0,09 <sup>KK/П/II</sup>
IV (n = 22)	40,66 ± 2,20 <sup>K</sup>	4,66 ± 0,38	54,72 ± 2,18 <sup>K</sup>	0,79 ± 0,07 <sup>K</sup>

Статистично значуща різниця щодо контрольної групи: <sup>K</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>KK</sup>  $p < 0,001$ .

<sup>П</sup> Статистично значуща різниця щодо групи порівняння:  $p < 0,05$ .

<sup>I</sup> Статистично значуща різниця щодо групи I:  $p < 0,01$ . <sup>II</sup> Статистично значуща різниця щодо групи II:  $p < 0,05$ .

аналізу виявлено, що в усіх УЛНА цей показник незначно, але достовірно обернено пропорційно корелював як із дозою опромінення ( $r_s = -0,220$ ,  $p = 0,031$ ), так і з віком ( $r_s = -0,202$ ,  $p = 0,026$ ), що може бути ознакою імунорегуляторних порушень на тлі активації прозапальних механізмів унаслідок поєднаної дії як радіоіндукованої генно-молекулярної трансформації, так і вікових змін [11].

За результатами аналізу частки Т- та В-лімфоцитів у групах УЛНА на ЧАЕС з когнітивними розладами порівняно з контрольною групою не виявлено суттєвої різниці (табл. 2), проте у групі УЛНА з когнітивним дефіцитом встановлено тенденцію до збільшення частки CD4<sup>+</sup>8-клітин та величини I<sub>reg</sub>, яка в 1,27 разу ( $p = 0,046$ ) перевищувала показник групи порівняння. Це може бути ознакою дисфункції клітин Т-лімфоцитарної ланки внаслідок дії ІВ, що пригнічує їх взаємодію з дендритними клітинами та порушує зв'язки між природженим та набутих імунітетом [14].

Не виявлено зміни вмісту Т- і В-лімфоцитів у периферичній крові УЛНА на ЧАЕС залежно від дози опромінення за винятком обстежених групи ІV, у яких відзначено збільшення частки CD4<sup>+</sup>8-клітин в 1,14 разу ( $p = 0,031$ ) порівняно з контрольною групою (див. табл. 2).

У групі ІІІ частка CD3<sup>+</sup>19- та CD4<sup>+</sup>8-клітин була меншою, ніж у групі І, в 1,10 разу ( $p = 0,049$ ) і в 1,13 разу ( $p = 0,047$ ) відповідно. Рівень В-лімфоцитів та I<sub>reg</sub> мали лише тенденцію до зниження, що, можливо, пов'язано із загальною лімфоцитопенією внаслідок опромінення осіб цієї групи, оскільки у них встановлено тісний обернено пропорційний зв'язок між вмістом CD3<sup>+</sup>19-клітин та дозою ІВ ( $r_s = -0,716$ ,  $p = 0,0002$ ).

У групах УЛНА, опроміненіх дозами, меншими ніж 0,25 Гр, та понад 1,00 Гр, частка CD3<sup>+</sup>19- та CD4<sup>+</sup>8-клітин, а також рівень I<sub>reg</sub> мали тенденцію до

збільшення, а в окремих випадках виявлено значуще збільшення щодо групи порівняння, що можна пояснити посиленням виявів активованих імунних механізмів. Проте на тлі відсутності ознак активації CD4<sup>+</sup>8-клітин ці тенденції збільшують ризик виникнення вірусної персистенції, розвитку запально-алергійних реакцій, що негативно впливає на нейроендокринну регуляцію та патогенетичні осередки радіаційного ураження головного мозку і створює підґрунтя для розвитку когнітивного дефіциту [8]. За результатами порівняльного аналізу зміни рівня активованих та цитотоксичних лімфоцитів (ЦТЛ) у периферичній крові УЛНА не виявлено суттєвої різниці щодо контрольної групи (табл. 3). В УЛНА спостерігали лише тенденцію до зниження частки CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>-клітин та незначне збільшення вмісту CD3<sup>+</sup>16<sup>+</sup>/56<sup>+</sup>-клітин порівняно з хворими без радіаційного навантаження в анамнезі, у яких рівень CD3<sup>+</sup>16<sup>+</sup>/56<sup>+</sup>-клітин перевищував в 1,79 разу ( $p = 0,029$ ) контрольний показник.

Рівень ЦТЛ та НК-клітин у периферичній крові УЛНА також не змінювався залежно від дози опромінення та щодо контрольних показників (див. табл. 3). Проте встановлено, що в УЛНА з дозами опромінення 0,25—1,00 Гр частка CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>-клітин обернено пропорційно залежала від дози опромінення ( $r_s = -0,526$ ,  $p = 0,012$ ). Ймовірно, це є ознакою радіаційно-асоційованої недостатності імунологічної відповіді на реакцію запалення, що може спричинити формування хронічних патологічних станів, зокрема когнітивних порушень [16].

Віковий фактор — провідний у порушенні імунорегуляції внаслідок виснаження імунозалежних органів та систем, змін у співвідношенні субпопуляцій імункомпетентних клітин, дискоординації між природженим та набутих імунітетом. Поєднання вікового чинника і чинників довкілля, зокрема

Таблиця 2

Частка основних субпопуляцій Т- та В-лімфоцитів у периферичній крові УЛНА на ЧАЕС залежно від тяжкості психоневрологічних розладів та від дози опромінення

Група	CD3 <sup>+</sup> 19 <sup>+</sup> (В-лімфоцити)	CD3 <sup>+</sup> 19 <sup>-</sup> (Т-лімфоцити)	CD4 <sup>+</sup> 8 <sup>-</sup> (Т-хелпери)	CD4 <sup>+</sup> 8 <sup>+</sup> (Т-супресори)	I <sub>reg</sub> (CD4 <sup>+</sup> /8 <sup>+</sup> )
Контрольна (n = 21)	9,32 ± 0,69	66,87 ± 1,85	37,58 ± 1,69	31,46 ± 1,90	1,34 ± 0,14
Порівняння (n = 22)	7,43 ± 0,17 <sup>к</sup>	68,83 ± 2,30	36,11 ± 1,63	32,45 ± 1,93	1,24 ± 0,12
Когнітивні порушення (n = 78)	9,36 ± 0,52 <sup>п</sup>	67,73 ± 1,20	40,88 ± 1,12 <sup>п</sup>	29,66 ± 1,03	1,57 ± 0,07 <sup>п</sup>
Судинна деменція (n = 30)	8,50 ± 0,79	69,19 ± 1,61	38,49 ± 1,56	32,23 ± 1,46	1,31 ± 0,11
I (n = 20)	8,66 ± 0,73	71,01 ± 0,17	41,65 ± 2,05 <sup>п</sup>	29,95 ± 1,59	1,56 ± 0,13
II (n = 33)	10,46 ± 0,74 <sup>п</sup>	67,98 ± 1,98	39,64 ± 1,73	29,74 ± 1,55	1,51 ± 0,12
III (n = 22)	8,64 ± 1,06	65,52 ± 2,73 <sup>л</sup>	37,00 ± 1,69 <sup>л</sup>	33,14 ± 2,19	1,28 ± 0,13
IV (n = 22)	7,82 ± 0,93	67,11 ± 1,78	42,79 ± 1,60 <sup>к/пп/III</sup>	28,30 ± 1,27	1,64 ± 0,16 <sup>п</sup>

Статистично значуща різниця щодо контрольної групи: <sup>к</sup>  $p < 0,05$ .

Статистично значуща різниця щодо групи порівняння: <sup>п</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>пп</sup>  $p < 0,001$ .

<sup>л</sup> Статистично значуща різниця щодо групи І:  $p < 0,01$ .

<sup>III</sup> Статистично значуща різниця щодо групи ІІІ:  $p < 0,05$ .

Таблиця 3

Частка активованих та цитотоксичних лімфоцитів у периферичній крові УЛНА на ЧАЕС залежно від тяжкості психоневрологічних розладів та від дози опромінення

Група	CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> (Т-лімфоцити з ГКГ)	CD3 <sup>+</sup> 16 <sup>+</sup> /56 <sup>+</sup> (ЦТЛ)	CD3 <sup>-</sup> 16 <sup>+</sup> /56 <sup>+</sup> (НК-клітини)
Контрольна (n = 21)	6,18 ± 1,30	12,64 ± 1,51	5,89 ± 0,96
Порівняння (n = 22)	6,20 ± 1,17	11,56 ± 2,13	10,51 ± 1,45 <sup>к</sup>
Когнітивні порушення (n = 78)	5,93 ± 0,44	13,53 ± 1,00	7,06 ± 0,84 <sup>п</sup>
Судинна деменція (n = 30)	4,82 ± 0,80	10,96 ± 1,12	6,65 ± 1,13 <sup>п</sup>
I (n = 29)	5,43 ± 0,68	12,42 ± 1,46	6,99 ± 1,19
II (n = 34)	6,10 ± 0,76	11,10 ± 1,16	8,21 ± 1,47
III (n = 21)	5,12 ± 0,86	14,62 ± 2,39	6,53 ± 1,15 <sup>п</sup>
IV (n = 22)	5,76 ± 0,90	14,35 ± 1,59	5,36 ± 1,29 <sup>пп</sup>

Статистично значуща різниця щодо контрольної групи: <sup>к</sup> p < 0,05.

Статистично значуща різниця щодо групи порівняння: <sup>п</sup> p < 0,05; <sup>пп</sup> p < 0,001.

ГКГ — головний комплекс гістосумісності.

Таблиця 4

Значення достовірних коефіцієнтів кореляції між показниками клітинного імунітету та віком в УЛНА на ЧАЕС

Група	Пара показників	r <sub>s</sub>	p
Порівняння (n = 22)	CD45 <sup>+</sup> 14 <sup>-</sup> та вік	-0,428	0,008
	CD45 <sup>-</sup> 14 <sup>+</sup> та вік	0,520	0,003
I (n = 29)	CD4 <sup>+</sup> 8 <sup>-</sup> та вік	-0,407	0,029
	CD45 <sup>+</sup> 14 <sup>-</sup> та вік	-0,317	0,012
II (n = 34)	CD45 <sup>-</sup> 14 <sup>+</sup> та вік	0,332	0,008
	CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> та вік	0,363	0,035
III (n = 21)	CD45 <sup>+</sup> 14 <sup>-</sup> та вік	-0,454	0,030
	CD45 <sup>+</sup> 14 <sup>+</sup> та вік	-0,529	0,011
IV (n = 22)	I <sub>рег</sub> та вік	-0,735	< 0,001
	CD4 <sup>+</sup> 8 <sup>-</sup> та вік	-0,628	0,002
	CD4 <sup>-</sup> 8 <sup>+</sup> та вік	0,712	< 0,001

радіаційного чинника, прискорює ці процеси, спричиняючи ефект передчасного старіння, що збільшує ризик органічного ураження мозку з когнітивними та поведінковими ускладненнями [6]. Це підтверджено результатами кореляційного аналізу, які свідчать, що зниження загального рівня лімфоцитів пов'язане із залежними від віку психоневрологічними захворюваннями. При цьому зі збільшенням дозового навантаження виникають обернено пропорційні зв'язки між клітинами імунної регуляції, зокрема Т4<sup>+</sup>-клітинами, та віком, що є ознакою радіаційно пов'язаного розвитку вторинного імунодефіциту на тлі зниження

адаптивної імунної відповіді у цієї категорії постраждалих (табл. 4).

Отримані дані узгоджуються із сучасним уявленням про те, що радіаційне опромінення є тригером вікових імунопатологічних змін та одним із провідних чинників формування так званої імунологічної сенільності. Це створює підґрунтя для розвитку стійких вторинних імунодефіцитних станів, які негативним чином впливають на ЦНС-залежний гомеостаз та формують органічні ураження ЦНС із порушенням когнітивних функцій в опроміненому організмі людини.

### Висновки

В учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС із психоневрологічними розладами у віддалений період після опромінення зафіксовано когнітивний дефіцит на тлі радіаційно-пов'язаного порушення субпопуляційного складу лейкоцитів периферичної крові, яке посилюється з віком.

У групі хворих, опромінених дозами понад 0,25 Гр, виявлено зменшення величини співвідношення CD45<sup>+</sup>14<sup>-</sup>/45<sup>-</sup>14<sup>+</sup> порівняно з іншими групами та виявлено кореляційні зв'язки між дозою опромінення і часткою CD3<sup>+</sup>19<sup>-</sup> та CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>-клітин, що може бути ознакою того, що тривалі імунодепресивні вияви та запальна реакція може бути пов'язані із дією іонізуючого випромінювання.

Наслідки опромінення, які асоціюються з виявами імунологічної дизрегуляції у віддалений період після опромінення, поряд з віковим чинником і чинниками довкілля, створюють додаткові умови для формування психоневрологічних розладів, які безпосередньо пов'язані з функціонуванням когнітивної сфери.

## Література

1. Бебешко В. Г., Бази́ка Д. А., Романенко А. Ю., Логановський К. М. Радіологічні та медичні наслідки Чорнобильської катастрофи // Журн. АМН України. — 2011. — Т. 17 (2). — С. 132—138.
2. Бебешко В. Г., Базы́ка Д. А., Логановский К. Н. Биологические маркеры ионизирующих излучений // Укр. мед. часопис. — 2004. — № 1 (39), I—II. — С. 85—104.
3. Громашевська Л. Л. Про норми біохімічних показників: поняття, залежність від методів дослідження та інших факторів // Лаб. діагностика. — 2001. — № 2. — С. 61—62.
4. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
5. Логановський К. Н. Влияет ли ионизирующая радиация на головной мозг человека? // Укр. мед. часопис. — 2009. — № 3 (71), V-VI. — С. 56—69.
6. Логановський К. М. Нейропсихіатричні наслідки Чорнобильської катастрофи: сучасний стан доказів // Укр. мед. часопис. — 2008. — № 6 (68), XI—XII. — С. 44—51.
7. Логановський К. М., Нопреєнко О. К., Чупровська Н. Ю. та ін. Нейропсихіатричні ефекти в УЛНА на ЧАЕС // Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції / За ред. О. Ф. Возіанова, В. Г. Бебешка, Д. А. Бази́ки. — К.: ДІА, 2007. — С. 250—262.
8. Семке В., Иванова С. Хроника запрограммированной смерти клеток при психоневрологической патологии // Междуна. неврол. журн. — 2006. — Т. 5, № 1. — С. 5—8.
9. Степаненко І. В. Клініко-неврологічні, імунологічні та метаболічні зміни при енцефалопатії внаслідок радіаційного впливу: Дис. ...д-ра мед. наук 14.01.15 / Київська медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. — К., 2004. — 407 с.
10. Corona A. W., Fenn A. M., Godbout J. P. Cognitive and behavioral consequences of impaired immunoregulation in aging // J. Neuroimmun. Pharmacol. — 2012. — Vol. 7, N 1. — P. 7—23.
11. Demaria S., Formenti S. C. Radiation as an immunological adjuvant: current evidence on dose and fractionation // Front Oncol. — 2012. — Vol. 2, art.153. — P. 1—7.
12. Effect of ionizing radiation on immune system United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation // UNSCEAR. — 2006. — Vol. 2. — Scientific Annexes C, D and E. — 219 p.
13. Hayashi T., Morishita Y., Khattree R. et al. Evaluation of systemic markers of inflammation in atomic-bomb survivors with special reference to radiation and age effects // FASEB J. — 2012. — Vol. 26 (11) — P. 4765—4773.
14. Mand K., Glasow A., Paape D., Hildebrand G. Effects of ionizing radiation on the immune system with special emphasis on the interaction of dendritic and T cells // Front Oncol. — 2012. — Vol. 2, art. 102. — P. 1—9.
15. McNamara M. G., Templeton A. J., Maganti M. et al. Neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic factor in biliary tract cancer // Eur. J. Cancer. — 2014. — Vol. 50, N(9). — P. 1581—1589.
16. Siegel S. D., Antoni M. H., Fletcher M. A. et al. Impaired natural immunity, cognitive dysfunction, and physical symptoms in patients with chronic fatigue syndrome: preliminary evidence for a subgroup? // J. Psychosom. Res. — 2006. — Vol. 60, N 6. — P. 559—566.

Д. А. БАЗИКА, К. М. ЛОГАНОВСКИЙ, А. В. КУБАШКО,  
И. М. ИЛЬЕНКО, С. А. ЧУМАК, О. А. БЕЛЯЕВ

ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», Киев

## Состояние клеточного иммунитета у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС с когнитивными расстройствами в отдаленный период после аварии

**Цель** — определить особенности изменений показателей клеточного иммунитета у участников ликвидации последствий аварии (УЛПА) на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) с когнитивными расстройствами в отдаленный период после аварии.

**Материалы и методы.** В отдаленный период проведены клинико-диагностические и иммунологические исследования у 120 УЛПА на ЧАЭС, облученных в 1986—1988 гг. дозой в среднем  $(0,65 \pm 0,09)$  Гр. Все УЛПА — мужчины. Средний возраст —  $(55,25 \pm 0,59)$  года. Нейропсихиатрические исследования проведены в виде стандартных неврологических обследований и психиатрического интервью с использованием короткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination (MMSE)). Иммунофенотипирование клеток периферической крови осуществляли методом проточной цитометрии с использованием панели моноклональных антител, специфических к CD45/14, CD3/19, CD4/8, CD3/HLA-DR, CD3/16/56-клеткам. Рассчитывали значение соотношения клеток CD45<sup>+</sup>14<sup>-</sup>/CD45<sup>+</sup>14<sup>+</sup> и иммунорегуляторного индекса.

**Результаты.** Выявлена тенденция относительно снижения доли CD3 HLA-DR-клеток и отсутствие признаков активации natural killer у всех УЛПА с когнитивным дефицитом разной степени по сравнению со здоровыми лицами и пациентами репрезентативной группы сравнения без радиационного облучения в анамнезе. У УЛПА, облученных дозой свыше 0,25 Гр, соотношение клеток CD45<sup>+</sup>14<sup>-</sup>/CD45<sup>+</sup>14<sup>+</sup> изменялось в зависимости от дозы и возраста. У УЛПА, облученных дозами 0,25—1,00 Гр, выявлены обратно пропорциональные корреляционные связи между уровнем CD3<sup>+</sup>19<sup>-</sup> и CD3<sup>+</sup>HLA-DR-клеток и дозой ( $r_s = -0,716$ ,  $p = 0,0002$  и  $r_s = -0,526$ ,  $p = 0,012$  соответственно), у УЛПА, облученных дозой свыше 1,00 Гр, — сильная обратная связь между иммунорегуляторным индексом и возрастом ( $r_s = -0,712$ ,  $p = 0,0004$ ).

**Выводы.** Степень когнитивных нарушений определяется характером органического поражения головного мозга, которое сопровождается изменениями в клеточном иммунитете, присущими вторичным иммунодефицитным состояниям, и признаками иммунологического старения. Дополнительное влияние радиационного излучения и возраста в патогенезе психоневрологических заболеваний, которые ассоциируются с иммунодефицитом, создает условия для нарушения когнитивной функции в отдаленный период после облучения.

**Ключевые слова:** когнитивный дефицит, клеточный иммунитет, ионизирующее облучение.

D. A. BAZYKA, K. M. LOGANOVSKYI, A. V. KUBASHKO,  
I. M. ILJENKO, S. A. CHUMAK, O. A. BELYAEV  
SI «National Research Center for Radiation Medicine, NAMS of Ukraine», Kyiv

## Cellular immunity state in Chernobyl NPP accident consequences liquidators with cognitive disorders in long-time period after the accident

**Objective** — to determine the features of cellular immunity indexes changes in Chernobyl NPP accident consequences liquidators (CACL) with cognitive disorders in long-time period after the accident.

**Methods and subjects.** 120 CACL underwent the clinical and immunologic examination who were irradiated in 1986—1988 in dose ( $0.65 \pm 0.09$ ) Gy. All CACL were male. Mean age was ( $55.25 \pm 0.59$ ) years. Neuropsychiatric examinations were conducted by means of standard neurological examinations and psychiatric examination with Mini-Mental State Examination (MMSE). Immunophenotyping of peripheral blood cells was carried out by means of flow cytometry with panel of monoclonal antibodies specified to CD45/14, CD3/19, CD4/8, CD3/HLA-DR, CD3/16/56-cells. The ratio of CD45<sup>+</sup>14<sup>-</sup>/CD45<sup>-</sup>14<sup>+</sup> cells and immune regulator index was calculated.

**Results.** There was defined the tendency for CD3 HLA-DR cells number reduction and absence of natural killers activation in all CACL comparing with healthy persons without irradiation. CACL irradiated with the dose more 0.25 Gy had CD45<sup>+</sup>14<sup>-</sup>/CD45<sup>-</sup>14<sup>+</sup> cells ratio changed with age and dose; those irradiated with 0.25—1.00 Gy had inverse ratio of CD3<sup>+</sup>19<sup>-</sup> and CD3<sup>+</sup>HLA-DR-cells and dose ( $r_s = -0.716$ ,  $p = 0.0002$  and  $r_s = -0.526$ ,  $p = 0.012$  accordingly); those irradiated with more than 1.00 Gy had strong inverse ratio of immune regulator index and age ( $r_s = -0.712$ ,  $p = 0.0004$ ).

**Conclusions.** The cognitive disorders extend is defined with the character of organic brain damage which is accompanied with cellular immune changes specific for secondary immune deficiency state and immune aging. Additional irradiation affect and age in psycho neurological pathogenesis, which are associated with immune deficiency, cause cognitive disorders in long-time period after irradiation.

**Key words:** cognitive disorder, cellular immunity, ionizing irradiation.