

ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ В ОСІБ З ПЕВНИМИ ОСОБЛИВОСТЯМИ ТИРЕОЇДНОГО СТАТУСУ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОГО ОПРОМІНЕННЯ У МАЛИХ ДОЗАХ

Черкаський національний університет ім. Богдана Хмельницького (м. Черкаси)

sokolenko@ukr.net

Дослідження є фрагментами кафедральних науково-дослідних програм, виконаних за замовленням МОН України: «Дослідження впливу вітамінів і їх комплексів на обмінні процеси в організмі та його захисні функції в нормальних фізіологічних умовах та в умовах дії малих доз радіації» (№ державної реєстрації 0101U004466) і «Дослідження впливу окремих вітамінів та їх комплексів на імунізаційні функції організму і обмін вуглеводів у процесі розвитку діабету в нормальних умовах та при дії малих доз радіації» (№ державної реєстрації 0102U007101).

Вступ. Останнім часом набуває актуальності оцінка стану здоров'я студентської молоді. Перехід від шкільної освіти до освіти у вищих навчальних закладах, зазвичай, супроводжується тривалим психоемоційним навантаженням на фоні вимушеної гіподинамії, що, у свою чергу, може призвести до розвитку дезадапційного синдрому у значної частини першокурсників [1]. У випадках, коли стресові чинники набувають для даного контингенту надмірно вираженого і хронічного характеру, вони сприяють виникненню різних форм патології [3]. Особливу увагу варто звертати на студентів, котрі приїхали на навчання з території посиленого радіоекологічного контролю зі щільністю забруднення ґрунтів ізотопами цезію-137 1-5 Кі/км² (IV-ї радіаційної зони, що сформувалася внаслідок аварії на ЧАЕС у 1986 році). Такі особи, навіть змінивши місце проживання, часто споживають продукти, вирощені на забруднених радіонуклідами територіях, тобто, продовжують зазнавати впливу малих доз радіації.

Серед наслідків аварії на ЧАЕС одними з найбільш поширених виділяють деструкцію тканин щитоподібної залози і розвиток тиреоїдних патологій [7,9,14], а також імунізаційні стани [2,5,6]. Відомо, що гормони щитоподібної залози здатні чинити істотний вплив на функції імунної системи, як в умовах *in vitro*, так і в організмі. Така дія спостерігається на рівні окремих імунізаційних клітин, їх популяцій та субпопуляцій. З іншого боку, завдяки наявності на клітинах щитоподібної залози рецепторів до інтерлейкінів, імунні фактори також можуть впливати на функціональну активність тиреоцитів. Тобто, між тиреоїдною та імунною системами існує досить істотна взаємо-

залежність [11,12,16]. Оскільки функції тиреоїдної та імунної системи є взаємообумовленими, є підстави вважати, що радіаційно індукований пресинг однієї системи може відобразитися на ефективності роботи іншої.

Мета дослідження – з'ясувати особливості показників клітинного імунітету у осіб з певними тиреоїдними дисфункціями, котрі зазнали впливу факторів аварії на ЧАЕС.

Об'єкт і методи дослідження. Показники імунного та тиреоїдного статусу оцінювали у 70 студентів з радіаційно незабруднених районів (контроль) та 100 осіб, мешканців Черкаської області, що зазнали впливу факторів аварії на ЧАЕС. Вік обстежених – 18-24 роки. Вміст тироксину (Т4) у сироватці крові досліджували за допомогою тест-набору ріо-т4-іПр (Республіка Білорусь), трийодтироніну (Т3) – ріо-т3-іПр (Республіка Білорусь). Рівень лейкоцитів підраховували в камері Горяєва, лімфоцитів – на основі кров'яного мазка (фарбування за Романовського-Гімзе). Експресію поверхневих антигенів лімфоцитами периферичної крові визначали імунофлуоресцентним методом з використанням моноклональних антитіл до поверхневих маркерів клітин імунної системи LT1, LT3, LT4, LT8, LNK16 та F(ab)₂ – фрагментів овечих антитіл до IgG миші, мічених FITC («Сорбент», Росія). Дані оброблені статистично з допомогою програми Microsoft Excel.

Проведені наукові дослідження відповідають морально-етичним принципам Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964-2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), відповідним положенням ВОЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та законодавства України.

Результати досліджень та їх обговорення. На базі Черкаського національного університету тривалий час працював студентський санаторій-профілакторій «Едем», де проходили медичні огляди та оздоровлення студенти з різноманітними порушеннями у стані здоров'я та особи, віднесені до груп ризику патологій, особливо, у період посиленого психоемоційного навантаження, яким виступає екзаменаційна сесія. Аналіз результатів

медичних оглядів показав, що серед обстежених лише 42% студентів можна віднести до групи здорових (I група здоров'я) та практично здорових (II група здоров'я), тоді як у 58% студентів, спостерігаються виражені чи латентні хронічні захворювання, в результаті їх необхідно рекомендувати до оздоровчо-реабілітаційних заходів. При цьому, серед студентів-чорнобильців відсоток осіб, віднесених до III та IV груп здоров'я, ще вищий – 66%, та відповідно знижене число здорових та практично здорових – 34%. Основний масив різниці серед категорії хворих у групах з забруднених та радіаційно забруднених районів склали особи з певними відхиленнями імунного та тиреоїдного профілю.

Таким чином, у осіб, які приїхали на навчання з території посиленого радіоекологічного контролю, спостерігаються тенденції до погіршення стану здоров'я, що стало підставою для детального вивчення їх імунно-тиреоїдного профілю.

Виявлено, що у мешканців територій, забруднених радіонуклідами, віком 18-24 роки, спостерігається широке варіювання показників концентрації тиреоїдних гормонів (Т3 і Т4) у периферичній крові. За даними показниками обстежені були розділені на групи з еутиреозом, гіпертиреозом і гіпотиреозом. До цих груп увійшли особи без клінічних проявів патології щитоподібної залози.

Встановили, що у обстежених із групи еутиреозу рівень Т3 та Т4 статистично не відрізняється від контролю. В групах з гіпертиреозом показники достовірно вищі від контролю, з гіпотиреозом – достовірно нижчий рівень трийодтироніну (табл.).

Серед обстежених осіб, які мали підвищений рівень Т3 і яких, відповідно, було віднесено до групи з гіпертиреозом, були особи, у яких рівень Т4 знаходився у межах норми. Таких обстежених

ми відносили до групи з гіпертиреозом, ґрунтуючись на тому, що найбільшою ефективністю серед йодованих похідних тироніну, які продукуються щитоподібною залозою, є саме трийодтиронін. За калоригенною дією його ефективність перевищує ефективність Т4 у 8 разів [11].

Ефект провідної ролі Т3 у розвитку імунної відповіді у мешканців територій, забруднених радіонуклідами, підтвердив аналіз основних субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові обстежених. Встановлено, що у обстежених з усіх груп за тиреоїдним статусом, що зазнали хронічного впливу малих доз радіації, спостерігається достовірне зниження, порівняно з контролем, відносного та абсолютного значення Т-лімфоцитів, що експресують пан-Т-клітинні маркери CD3 (маркер функціонально зрілих Т-клітин) та CD5, хелперних Т-лімфоцитів з фенотипом CD4+, природних кілерів з фенотипом CD16+, імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+ (табл.). Причому, у групі гіпертиреозу імуносупресія виражена сильніше, ніж у групі еутиреозу (за абсолютним показником Т-клітин з фенотипом CD3+, абсолютним та відносним показниками лімфоцитів з фенотипом CD16+), а у групі гіпотиреозу – сильніше, ніж при еутиреозі (за відносним та абсолютним показниками лімфоцитів з фенотипами CD3+, CD4+, CD16+, імунорегуляторним індексом CD4+/CD8+) та гіпертиреозі (за абсолютним показником Т-лімфоцитів з фенотипом CD3+, за відносним та абсолютним показниками лімфоцитів з фенотипами CD4+, CD16+, імунорегуляторним індексом CD4+/CD8+) (табл.).

Тобто, найбільш виражені зміни показників клітинного імунітету спостерігаються у групі гіпотиреозу. Таким чином, зниження рівня Т3 призводить до пригнічення рівня функціонально зрілих Т-лімфоцитів, зокрема, за рахунок їх хелперної

Таблиця.

Показники клітинного імунітету та тиреоїдних гормонів у мешканців територій, забруднених радіонуклідами

Показники	Контроль (n = 70)	Еутиреоз (n = 31)	Гіпертиреоз (n = 48)	Гіпотиреоз (n = 21)
Трийодтиронін, Т3, нмоль/л	1,54 ± 0,056	1,56 ± 0,045	2,59 ± 0,068*	0,75 ± 0,031*
Тироксин, Т4, нмоль/л	81,55 ± 5,731	96,04 ± 6,425	127,31 ± 6,251*	78,22 ± 8,314
CD3+, %	65,99 ± 0,512	63,81 ± 0,542*	62,55 ± 0,812*	59,93 ± 1,104*/**
CD3+, x10 ⁹ /л	1,22 ± 0,022	1,11 ± 0,010*	1,06 ± 0,028*/**	0,87 ± 0,031*/**/**
CD5+, %	71,65 ± 0,618	65,32 ± 0,501*	65,52 ± 0,801*	64,99 ± 0,901*
CD5+, x10 ⁹ /л	1,35 ± 0,025	1,11 ± 0,023*	1,09 ± 0,041*	1,08 ± 0,045*
CD4+, %	40,17 ± 0,401	35,45 ± 0,316*	33,99 ± 0,687*	31,25 ± 0,892*/**/**
CD4+, x10 ⁹ /л	0,82 ± 0,011	0,64 ± 0,012*	0,62 ± 0,019*	0,55 ± 0,021**/**/**
CD8+, %	27,62 ± 0,414	27,05 ± 0,415	27,87 ± 0,441	26,87 ± 0,398
CD8+, x10 ⁹ /л	0,50 ± 0,015	0,48 ± 0,012	0,48 ± 0,021	0,47 ± 0,016
CD4+/CD8+	1,68 ± 0,044	1,41 ± 0,022*	1,38 ± 0,041*	1,25 ± 0,042*/**/**
CD16+, %	18,75 ± 0,710	15,21 ± 0,799*	12,85 ± 0,655*/**	10,22 ± 0,729*/**/**
CD16+, x10 ⁹ /л	0,34 ± 0,031	0,25 ± 0,009*	0,20 ± 0,011*/**	0,15 ± 0,013*/**/**

Примітка: * – p < 0,05 показників порівняно з контролем; ** – p < 0,05 показників при гіпертиреозі та гіпотиреозі порівняно з еутиреозом; *** – p < 0,05 показників при гіпотиреозі порівняно з гіпертиреозом.

субпопуляції, котра запускає численні імунологічні реакції [10]. Хоча субпопуляція цитотоксичних Т-лімфоцитів з фенотипом CD8+ не демонструє чіткої залежності від рівня Т3, у реалізації протипухлинного імунітету і знищенні малігнізованих клітин провідна роль належить не їм, а природним кілерам з фенотипом CD16+ [8, 15].

Результати наших досліджень узгоджуються з даними, в яких відмічається пригнічення окремих ланок клітинного імунітету у осіб з тиреоїдними патологіями, зокрема, гіпотиреозом [16]. Відомо, що тиреоїдні гормони здатні стимулювати біосинтетичні процеси в імунокомпетентних клітинах і, відповідно, процес їх проліферації [11]. Іонізуюче випромінювання, викликаючи ураження тиреоцитів, зумовлює дефіцит тиреоїдних гормонів, що, у свою чергу, викликає компенсаторні процеси, які ведуть до гіперпродукції повноцінними клітинами Т3 та Т4. У подальшому, якщо деструктивний вплив продовжується, відбувається поступове виснаження функцій щитоподібної залози, наслідком чого є розвиток периферійного гіпотиреозу [4, 13]. Оскільки найбільш активно проліферуючими клітинами в організмі людини є саме імунокомпетентні, у випадку дефіциту тиреоїдних гормонів логічними є дисфункції з боку Т-клітинного імунітету, зокрема, на рівні імунорегуляторної ланки.

Виражена залежність експресії антигену CD16 від рівня тиреоїдних гормонів свідчить про те, що вони впливають на процеси проліферації та диференціювання не лише тимусозалежних клітин. Зниження рівня протипухлинного захисту

навіть в осіб без клінічних проявів патології щитоподібної залози може бути причиною онкологічних проблем у населення територій, забруднених радіонуклідами.

Серед обстежених нами осіб, котрі зазнали впливу факторів аварії на ЧАЕС і котрі мали відхилення від норми за тиреоїдними гормонами, більшість мали підвищений рівень Т3 та Т4. Можна припустити, що причиною збільшення концентрації трийодтироніну та тироксину у периферичній крові є компенсаторні процеси, які відбуваються у щитоподібній залозі. У той же час достовірно знижений рівень Т-клітин у обстежених осіб з гіпотиреозом може відображати блокування процесів компенсації радіаційно-індукованого ураження тиреоїдної системи.

Висновки

Таким чином, зміни концентрації гормонів щитоподібної залози, зумовлені наслідками радіаційного впливу, відображаються на показниках клітинної ланки імунітету, у тому числі, факторах протипухлинного захисту. Як наслідок, населення радіаційно забруднених районів є групою підвищеного ризику розвитку вірусних, ендокринних та онкологічних захворювань.

Перспективи подальших досліджень

Отримані дані свідчать про необхідність подальшого моніторингу стану здоров'я мешканців територій, забруднених радіонуклідами, зокрема, вивчення ролі динаміки тиреоїдного статусу в активності гуморальної ланки імунітету та системи фагоцитозу.

Література

1. Добромислова О. Г. Физиолого-гигиенические проблемы здоровья студентов / О. Г. Добромислова, В. Т. Маймулов // Гигиена и санитария. – 1991. – № 3. – С. 42-45.
2. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: учебное пособие / Г. Н. Дранник. – Одесса: Астропринт, 1999. – 604 с.
3. Хаитов Р. М. Иммуниетет и стресс / Р. М. Хаитов, В. П. Лесков // Рос. Физиол. Ж. – 2001. – Т. 87, № 8. – С. 1060-1072.
4. Childhood thyroid diseases around Chernobyl evaluated by ultrasound examination and fine needle aspiration cytology / M. Ito, S. Yamashita, K. Ashizawa [et al.] // Thyroid – 1995. – V. 5. – P. 365-368.
5. Diminished cellular and humoral immunity in workers occupationally exposed to low levels of ionizing radiation / A. Godekmerdan, M. Ozden, A. Ayar [et al.] // Arch. Med. Res. – 2004. – V. 35. – P. 324-328.
6. Effect of ionizing radiation on development process of T-cell population lymphocytes in Chernobyl children / M. R. Sajjadih, L.V. Sheikh, V. B. Kuznetsova [et al.] // Iran. J. Radiat. Res. – 2009. – V. 7. – P. 127-133.
7. Eheman C. R. Autoimmune thyroid disease associated with environmental thyroidal irradiation / C. R. Eheman, P. Garbe, R. M. Tuttle // Thyroid – 2003. – V. 13. – P. 453-464.
8. Finlay D. Metabolism, migration and memory in cytotoxic T cells / D. Finlay, D. A. Cantrell // Nat. Rev. Immunol. – 2011. – V. 11. – P. 109-117.
9. ¹³¹I dose-dependent thyroid autoimmune disorders in children living around Chernobyl / E. V. Vykhovanets, V. P. Chernyshov, I. I. Sluvkin [et al.] // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1997. – V. 84. – P. 251-259.
10. Isolated receptor binding domains of HTLV-1 and HTLV-2 envelopes bind Glut-1 on activated CD4+ and CD8+ T cells / S. Kinet, L. Swainson, M. Lavanya [et al.] // Retrovirology – 2007. – V. 4. – P. 31.
11. Klein J. R. Characterization of a novel set of resident intrathyroidal bone marrow-derived hematopoietic cells: potential for immune-endocrine interactions in thyroid homeostasis / J. R. Klein, H. C. Wang // J. Exp. Biol. – 2004. – V. 207, #1. – P. 55-65.
12. Klein J. R. The immune system as a regulator of thyroid hormone activity / J. R. Klein // Exp. Biol. Med. – 2006. – V.231, #3. – P. 229-236.
13. Post-Chernobyl increased prevalence of humoral thyroid autoimmunity in children and adolescents from a moderately iodine-deficient area in Russia / F. Vermiglio, M. G. Castagna, E. Lo. Volnova [et al.] // Thyroid. – 1999. – V. 9. – P. 781-786.
14. Prevalence of thyroid autoantibodies in children and adolescents from Belarus exposed to the Chernobyl radioactive fallout / F. Pacini, T. Vorontsova, E. Molinaro [et al.] // Lancet – 1998. – V. 352. – P. 763-766.
15. Sun J. C. Natural killer cells remember: An evolutionary bridge between innate and adaptive immunity? / J. C. Sun, L. L. Lanier // European Journal of Immunology – V. 39, #8. – P. 2059-2064.
16. Wang H. C. Immune function of thyroid stimulating hormone and receptor / H. C. Wang, J. R. Klein // Crit. Rev. Immunol. – 2001. – V. 21, #4. – P. 323-337.

УДК 577.3+612.017:612.118+616.514

ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ В ОСІБ З ПЕВНИМИ ОСОБЛИВОСТЯМИ ТИРЕОЇДНОГО СТАТУСУ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОГО ОПРОМІНЕННЯ У МАЛИХ ДОЗАХ

Соколенко В. Л.

Резюме. Вивчали особливості показників клітинного імунітету у осіб з різними відхиленнями тиреоїдного статусу, котрі зазнали впливу факторів аварії на ЧАЕС. Виявили, що найбільш виражені зміни показників клітинного імунітету спостерігаються в групі з гіпотиреозом. Зокрема, для них відмічено істотне зниження абсолютної та відносної кількості лімфоцитів з фенотипами CD3+, CD4+, CD16+, а також імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+. Як наслідок, населення радіаційно забруднених районів є групою підвищеного ризику розвитку вірусних, ендокринних і онкологічних захворювань.

Ключові слова: аварія на ЧАЕС, тиреоїдні гормони, клітинний імунітет.

УДК 577.3+612.017:612.118+616.514

ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТЧНОГО ІМУНІТЕТА У ЛИЦ С ОПРЕДЕЛЕННЫМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ В МАЛЫХ ДОЗАХ

Соколенко В. Л.

Резюме. Изучали особенности показателей клеточного иммунитета у лиц с различными отклонениями в тиреоидном статусе, подвергшихся воздействию факторов аварии на ЧАЭС. Обнаружили, что наиболее выраженные изменения показателей клеточного иммунитета наблюдаются в группе гипотиреоза. В частности, для них отмечено существенное снижение абсолютного и относительного количества лимфоцитов с фенотипами CD3+, CD4+, CD16+, а также иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+. Как следствие, население радиационно-загрязненных районов являются группой повышенного риска развития вирусных, эндокринных и онкологических заболеваний.

Ключевые слова: авария на ЧАЭС, тиреоидные гормоны, клеточный иммунитет.

UDC 577.3+612.017:612.118+616.514

CELLULAR IMMUNITY INDICES IN PEOPLE WITH CERTAIN THYROID STATUS CHARACTERISTICS UNDER CONDITIONS OF LOW DOSES OF CHRONIC RADIATION EXPOSURE

Sokolenko V. L.

Abstract. Thyroid hormones are able to exert a significant influence on immune system and its functions, both in vitro, and at the level of the whole body. This influence occurs at the level of separate immunocompetent cells, their populations and subpopulations. On the other hand, the presence of receptors to interleukins on thyroid cells provides the influence of immune factors on the functional activity of thyrocytes. Thus, there is a fairly significant interdependence between thyroid and immune systems. We studied the connection between indices of thyroid and immune systems among people who were exposed to Chernobyl accident factors.

The level of thyroxine (T4) in blood serum was studied using a test-kit «rio-t4-iPr» (Belarus), and the level of triiodothyronine (T3) – with test-kit «rio-t3-iPr» (Belarus). Expression of surface antigens by peripheral blood lymphocyte was determined with immunofluorescence method with the usage of monoclonal antibodies to surface markers of immune cells LT1, LT3, LT4, LT8, LNK16 and F(ab)₂ – fragments of sheep antibody to mouse IgG labeled with FITC («Sorbent», Moscow). Indices of immune and thyroid status were evaluated in 70 people from radiation free areas (control group) and 100 people, residents of Cherkasy region, who were affected by the Chernobyl accident. Age of examined is 18-24 years. According to the results examined people were divided into groups with euthyroidism, hyperthyroidism and hypothyroidism. We have found that examined people from radiation contaminated areas who belong to euthyroidism group have T3 and T4 level not statistically different from control group. In groups with hyperthyroidism rates are significantly higher than in the control group, in groups with hypothyroidism – significantly lower level of triiodothyronine can be seen. The most pronounced changes of cellular immunity can be observed in the group with hypothyroidism. In particular, here we noted the most significant reduction in absolute and relative number of lymphocytes with phenotypes CD3+, CD4+, CD16+, and immunoregulatory index CD4+/CD8+.

Thus reducing T3 level leads to inhibition of functionally mature T-lymphocytes, particularly through their helper subpopulation, which runs many immunological reactions. Although subpopulation of cytotoxic T-lymphocytes with CD8+ phenotype does not show a clear dependence on T3 level, the leading role in the implementation of antitumor immunity and in destroy of malignant cells belongs not to them, but to natural killer cells with phenotype CD16+. Reduction of antitumor protection cell level even in patients without clinical signs of thyroid pathologies can cause cancer among people living in the areas contaminated by radionuclides.

Most of the examined patients who were exposed to Chernobyl accident factors and who had abnormalities on thyroid hormones, had higher level of T3 and T4. We can assume that the reason for increasing the concentration of triiodothyronine and thyroxine in peripheral blood are compensatory processes that occur in the thyroid. At the same time, significantly reduced level of T cells in examined patients with hypothyroidism may reflect blocking of compensation processes of radiation-induced destruction in thyroid system.

Thus, we have found that the changes in the concentration of thyroid hormones, caused by effects of radiation exposure, affect the components of cellular immunity, including factors of antitumor protection. As a result, the population of radiation contaminated areas is in a risk group for viral, endocrine and oncological diseases.

Keywords: Chernobyl accident, thyroid hormones, cellular immunity.

Рецензент – проф. Міщенко І. В.

Стаття надійшла 17.01.2016 року