

**Пащенкова
Юлия Геннадьевна**

**МОНИТОРИНГ ИММУННОГО СТАТУСА И ЕГО ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ
ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЙ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ
НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС**

14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

**МОСКВА
2013**

**Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального
медико-биологического агентства**

Научный руководитель:

Орадовская Ида Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории взаимодействия клеток ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

Официальные оппоненты:

Пинегин Борис Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом иммунодиагностики и иммунокоррекции ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

Порядин Геннадий Васильевич, член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России

Ведущая организация: ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова» Российской академии медицинских наук

Защита диссертации состоится «__»_____2013 г. в 14⁰⁰ ч на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.017.01 в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России по адресу: 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24, к. 2.
Факс: (499) 6171027

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России по адресу:
115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24, к. 2.

Автореферат разослан «_____»_____2013 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор биологических наук

Гудима Георгий Олегович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Влияние ионизирующего излучения (ИИ) на человека остается одной из актуальных проблем современной медицины, что связано с обширностью контингента лиц, подвергшихся радиационному воздействию: пострадавшие при атомных бомбардировках, испытаниях ядерного оружия и авариях на объектах атомной промышленности, работники предприятий атомно-энергетического комплекса и АЭС, лица, облученные по медицинским показаниям. В литературе накоплено много данных о влиянии ИИ на организм человека; однако ряд вопросов, особенно касающихся влияния малых доз облучения и отдаленных последствий, не получили окончательного разрешения.

Авария на Чернобыльской АЭС привела к облучению в малых дозах большого контингента лиц, участвовавших в ликвидации последствий аварии (ЛПА), а также населения пострадавших территорий. Согласно прогнозу, основной составляющей ущерба для здоровья от Чернобыльской катастрофы будет увеличение частоты злокачественных новообразований (ЗНО). Однако оценки дополнительного риска ЗНО и сроки проявления этого эффекта различаются. По современным оценкам, минимальный латентный период развития радиационно-индуцированных ЗНО составляет от 4 до 10 лет (Akiyama M., 1995; Pierce D.A., Mendelsohn M.L., 1999; Ivanov V.K. et al., 2009). Из этого следует, что участники ЛПА на Чернобыльской АЭС и население загрязненных радионуклидами территорий уже вступили в период повышенного риска ЗНО. Поскольку атомная электроэнергетика остается одной из важных отраслей экономики развитых стран, то неизбежны новые аварии, о чем напомнила авария на АЭС Фукусима-1. Поэтому, изучение отдаленных медицинских последствий аварии на ЧАЭС имеет и будет иметь большую социальную значимость.

Иммунная система, с одной стороны, способна распознавать довольно ранние стадии опухолевой трансформации и уничтожать измененные клетки. С другой стороны, она сама является мишенью радиационного воздействия (Петров Р.В., Зарецкая Ю.М., 1970; Орадовская И.В. 1991, 2007; Шубик В.М. 2002). В то время как изменения иммунной системы после высокодозового облучения хорошо описаны, влияние «малых доз» на иммунную систему вызывает много вопросов (Бурлакова Е.Б. и соавт., 1999-2000). Последствия облучения могут проявляться спустя много лет в виде ускоренного старения иммунной системы (Ярилин А.А., 1997, 1999; Алхутова Н.А. 2005; Орадовская И.В., 2006, 2007), повышения риска ЗНО вследствие ослабления иммунного надзора (Смирнов В.С., Фрейдлин И.С., 2000), индукции нестабильности генома лимфоцитов (Kreja L., 1999). На основе данных мониторинга за участниками ЛПА на ЧАЭС из Северо-Западного региона Ленинградской области (ЛО) был выделен иммунологический пролиферативный синдром – совокупность изменений в ИС, которая наблюдается при заболеваниях пролиферативного характера – доброкачественных опухолях и не выявляется при других клинических проявлениях иммунной дисфункции, иммунной недостаточности (ИН) и хронических заболеваниях и наличие иммунологических изменений, которые наблюдались и при других патологических состояниях (Орадовская И.В., 2005, 2007). В процессе мониторинга у лиц с изменениями такого характера в ИС было диагностировано несколько случаев ЗНО, что позволило формировать группы повышенного канцерогенного риска. За период наблюдения 1992-2006 гг. на основе данных Российского государственного медико-дозиметрического регистра В.К. Ивановым и соавт. (2007) установлен статистически значимый радиационный риск смертности от

солидных ЗНО среди ликвидаторов 1986-87 гг. участия в ЛПА. Однако изменения иммунного статуса у ликвидаторов с ЗНО не изучены; не охарактеризована значимость этих изменений для ранней диагностики ЗНО. Недостаточно изучена степень поврежденности генома лимфоцитов в отдаленном периоде после ЛПА на ЧАЭС; не охарактеризована связь этих повреждений с изменениями в иммунном статусе.

Цель работы – выявление изменений показателей иммунного статуса, предшествующих развитию опухолевого заболевания и способствующих ранней диагностике злокачественных новообразований, а также степени поврежденности генома лимфоцитов у ликвидаторов как одного из факторов, способствующих развитию ЗНО.

Задачи исследования:

1. Провести анализ показателей ИС за 1-5 лет до постановки клинического диагноза ЗНО в сопоставлении с ИС ликвидаторов без ЗНО и при установленном диагнозе ЗНО, используя данные многолетнего иммунологического мониторинга за ликвидаторами последствий аварии на ЧАЭС.
2. Изучить особенности иммунного статуса ликвидаторов в доклинический период при наиболее распространенных формах ЗНО.
3. Изучить частоту встречаемости ЗНО и их структуру у ликвидаторов, проживающих в Северо-Западном регионе ЛО, в сопоставлении с населением этого региона, не принимавшим участие в ЛПА на ЧАЭС и ликвидации последствий других радиационных катастроф.
4. Оценить влияние факторов риска Чернобыльской катастрофы на частоту развития ЗНО и показатели ИС у ликвидаторов в период до постановки диагноза ЗНО и возможность использования показателей ИС для более раннего их выявления.
5. Изучить степень поврежденности генома лимфоцитов (частоту клеток с хромосомными aberrациями, двунитевыми разрывами ДНК, микроядрами) у ликвидаторов и необлученных лиц; оценить связь поврежденности генома с показателями ИС и полученной дозой внешнего γ -облучения.
6. Разработать мультипараметрический классификатор, основанный на показателях ИС и позволяющий относить ликвидаторов в группу благоприятного и неблагоприятного прогноза по развитию ЗНО.

Научная новизна. Впервые разработан и результативно применен методологический подход, позволяющий выявить изменения в иммунном статусе, предшествующие выявлению ЗНО клиническими методами.

Впервые на основе многолетнего иммунологического мониторинга участников ЛПА на ЧАЭС выявлены изменения в ИС за 1-5 лет до постановки и верификации диагноза ЗНО. Они характеризуются активацией цитотоксического звена ИС, выражающейся в повышении относительного и абсолютного содержания $CD8^+$ -Т-лимфоцитов и НК-лимфоцитов, и недостаточностью Т-хелперного звена со снижением относительного содержания $CD3^+$ -, $CD4^+$ -Т-лимфоцитов и индекса иммунорегуляции $CD4^+/CD8^+$. Повышение уровня цитотоксических лимфоцитов расценено как ответ иммунной системы против развивающейся опухоли. Впервые дана оценка значимости изменений ИС в ранней диагностике ЗНО у ликвидаторов.

Впервые обнаружено снижение стабильности генома лимфоцитов у ликвидаторов в отдаленный период после участия в ЛПА на ЧАЭС. Выявлены признаки ответа иммунной системы на накопление клеток с поврежденным геномом,

который проявляется в виде корреляции между показателями поврежденности генома и содержанием цитотоксических лимфоцитов (NK-клеток, CD3⁺/CD16⁺/56⁺ Т-лимфоцитов), а также регуляторных Т-лимфоцитов (CD4⁺CD25^{high}) в крови.

Впервые проанализирована частота встречаемости и структура ЗНО у ликвидаторов, проживающих в Северо-Западном регионе ЛО. Установлено повышение частоты ЗНО у мужчин-ликвидаторов по сравнению с местным мужским населением и различия в распределении первых двух ранговых мест, обусловленные повышением частоты ЗНО бронхо-легочной системы у ликвидаторов и ЗНО желудка у местного населения. Повышение частоты ЗНО у ликвидаторов связано с ее превышением по органам возможного поступления и выведения радионуклидов: рака легких/бронхов/трахеи и мочевыводящей системы.

Впервые выявлены особенности динамики частоты встречаемости ЗНО у ликвидаторов в зависимости от возраста. Показано более раннее их возникновение, выявлены возрастные периоды повышения их частоты.

Для анализа ИС впервые предложен один из методов многофакторного анализа-метод взвешенного голосования. На его основе впервые получены прогностические классификаторы, позволяющие по совокупности показателей ИС выделять среди ликвидаторов группу повышенного риска ЗНО.

Практическая значимость. Показано, что изменения ИС в доклинический период ЗНО у ликвидаторов и лиц повышенного канцерогенного риска могут быть выявлены при проведении регулярных ежегодных (не реже) исследований ИС, что подтверждает значимость проведения иммунологического мониторинга за облученными контингентами.

Данные по динамике и структуре заболеваемости ЗНО у ликвидаторов могут быть использованы при планировании объема специализированной лечебно-диагностической помощи в данном регионе. Изменения показателей ИС, выявленные в доклинический период ЗНО у ликвидаторов, могут использоваться для выявления групп повышенного канцерогенного риска и более ранней диагностики ЗНО.

Установлено, что нестабильность генома, вызванная более чем 20 лет назад облучением при выполнении работ по ЛПА на ЧАЭС, в настоящее время выявляется в повреждениях генома клеток и в изменениях целого ряда показателей ИС у ликвидаторов. С увеличением поврежденности генома лимфоцитов (частоты лимфоцитов с микроядрами) существенно возрастает относительное содержание регуляторных Т-лимфоцитов с фенотипом CD4⁺CD25^{high}. Повышение регуляторных Т-лимфоцитов способствует подавлению противоопухолевого иммунитета, что повышает риск развития ЗНО в отдаленном периоде. Поэтому определение Treg CD4⁺CD25^{high} следует включать в перечень тестов при проведении мониторинга.

Количество хромосомных aberrаций из расчета на 100 лимфоцитов и индекс двуниевых разрывов ДНК в отдаленном периоде после внешнего γ -облучения могут использоваться как показатели нестабильности генома. Выявленные корреляции между нарушениями генома лимфоцитов и изменениями показателей ИС свидетельствуют о значимости включения в мониторинг ликвидаторов исследований поврежденности генома лимфоцитов.

Результаты исследования, основанные на данных многолетнего иммуно-эпидемиологического мониторинга с оценкой ИС у ликвидаторов показали, что при оценке риска ЗНО целесообразно опираться не на отдельные показатели ИС, а на их сочетания – прогностические классификаторы, позволяющие выделять группу

повышенного онкологического риска для проведения углубленного клинического, инструментального и лабораторного обследования. Полученные результаты могут использоваться в дальнейшей работе для повышения точности прогнозирования ЗНО.

Публикации и апробация материалов диссертации. Основные материалы диссертации изложены в 21 печатной работе, из них 7 статей в 3 научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций («Иммунология», «Радиационная биология. Радиоэкология», «Biophysics»); 2 статьи в научных журналах; 1 глава в монографии; 11 публикаций в материалах российских и международных научных конгрессов и конференций.

Материалы диссертации доложены на: Научном Форуме «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (2009, Санкт-Петербург), Международной научной конференции «Медико-биологические последствия Чернобыльской катастрофы» (2009, Гомель, Беларусь), 14 Международном конгрессе по иммунологии (14th International Congress of Immunology, 2010, Kobe, Japan), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Чернобыль – 25 лет спустя. Социально-правовые и медицинские проблемы граждан, пострадавших в радиационных авариях и катастрофах» (2011, Санкт-Петербург), VI Съезде по радиационным исследованиям, международной конференции «Медико-биологические проблемы действия радиации» (2012, Москва).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 164 стр., включает следующие разделы: Введение, Обзор литературы, Материалы и методы, Результаты собственных исследований, Обсуждение результатов, Выводы, Список литературы, 1 приложение. Указатель литературы включает 220 источников (101 отечественных и 119 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 26 рисунками, содержит 26 таблиц.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положен анализ результатов ежегодного иммунологического мониторинга и иммуноэпидемиологических исследований за ликвидаторами последствий аварии на Чернобыльской АЭС и Подразделений особого риска («ПОР»), проводимых в экспедиционных условиях за период с 01.01.1989 по 01.01.2011. Клинико-иммунологическое обследование групп наблюдения проведено на основе модификации унифицированной диагностической карты, разработанной в Институте иммунологии для выявления дисфункции иммунной системы и спектра хронических соматических заболеваний, в том числе предопухолевых состояний и ЗНО (Петров Р.В., Орадовская И.В., 1987; Викулов Г.Х., 2009). Использовали также данные амбулаторных карт ЦМСЧ-38, включая данные диспансерного наблюдения, заключения специалистов, результаты обследований. Аллергологическое обследование включало сбор анамнеза, постановку кожных prick-тестов со стандартизованными аллергенами, определение общего IgE в сыворотке крови.

Характеристика групп:

Основной обследуемый контингент составили ликвидаторы, работавшие в зонах ЛПА на ЧАЭС в 1986-1990 гг., из Северо-Западного региона ЛО. В анализ частоты встречаемости ЗНО вошли данные о ликвидаторах за период с 1989-2010 гг. включительно. Среди обследованных ликвидаторов сформировано 4 группы.

Группа 1 – 22 участника ЛПА на ЧАЭС, обследованных за 1-5 лет до постановки клинического диагноза ЗНО, средний возраст 61,16 лет (38 определений

ИС). В этой группе в последующем выявлено 22 случая ЗНО, в т. ч. рак легкого (5), рак желудка (3), рак гортани (2), рак предстательной железы (РПЖ – 2), базалиома (2), рак поджелудочной железы (2) и по 1 случаю – рак молочной железы (РМЖ), околоушной железы, рак губы, рак печени, мезотелиома, лимфосаркома. Из этой группы 7 человек вошли и во 2-ую группу, так как были обследованы до и после установления диагноза ЗНО.

Группа 2 – 18 ликвидаторов, средний возраст 60,13 лет (48 определений ИС) с установленным диагнозом ЗНО, в т. ч. – рак желудка (5), базалиома (3) и по 1 случаю – рак легкого, РПЖ, рак поджелудочной железы, РМЖ, рак околоушной слюнной железы, рак почки, рак мочевого пузыря, рак пищевода, рак щитовидной железы, хордома. Эти пациенты на момент обследования уже получили необходимое лечение.

Группа 3 – 228 ликвидаторов, средний возраст 58,28 лет (304 определения ИС) с предопухолевыми состояниями различных органов, без ЗНО. К их числу относили хронический бронхит, рецидивирующие пневмонии, язвенную болезнь желудка, полипы, дисплазии эпителия различной локализации и т.д.

Группа 4 – группа сравнения – 348 ликвидаторов, средний возраст 54,55 лет (641 определений ИС), у которых по состоянию на 01.01.2011 не были выявлены ЗНО или предопухолевые состояния.

Для сопоставления были обследованы лица из группы «ПОР», проживающие в том же регионе. Группу «ПОР» составили участники ликвидации радиационных аварий на ядерных установках, на атомных подводных лодках и других объектах; лица, участвовавшие в испытаниях ядерного оружия; участники защитных мероприятий в 1949-1956 гг. в долине реки Теча в Челябинской области, работавшие на производственном объединении «Маяк». Клинико-иммунологическое обследование проведено за период 1999-2008 гг. В группе «ПОР» выделено 3 группы аналогично участникам ЛПА на ЧАЭС:

Группа 1 – лица, обследованные за 1-5 лет до выявления ЗНО (3 человека, 6 определений ИС, средний возраст 70,33 лет) с диагнозами: рак ободочной кишки, рак желчного пузыря, РПЖ. Группа 2 – обследованные после установления ЗНО и проведенного лечения (8 человек, 18 определений ИС, средний возраст 71,89 лет), с диагнозами: рак желудка (2), РПЖ (2) и по 1 случаю – рак ободочной кишки, рак почки, базалиома и рак желчного пузыря. Группа 3 – 17 человек (34 определений ИС), средний возраст 66,32 лет, без предопухолевых состояний, доброкачественных опухолей и ЗНО.

В качестве группы сравнения при анализе частоты встречаемости ЗНО у ликвидаторов использованы показатели местного населения Северо-Западного региона ЛО.

Источником данных по заболеваемости ЗНО населения служили картотека и компьютерная база данных ЦМСЧ-38 за период с 01.01.2006 по 01.01.2010, а также карты специалистов Института иммунологии на лиц, прошедших обследование. Данные по онкозаболеваемости населения РФ и ЛО получали из открытых официальных источников информации.

Возрастную структуру ликвидаторов рассчитывали на 1-е января каждого года мониторинга, с пошаговым интервалом в 5 лет. Данные по численности и возрастной структуре местного населения были получены из территориального органа Федеральной службы государственной статистики г. Санкт-Петербурга и ЛО (Петростат) за период 2006-2009 гг. Рассчитывали «грубый» (ГПЗ) и

стандартизованный (СПЗ) показатели заболеваемости на 100 000 человек, включая заболеваемость в возрастных подгруппах.

Методы исследования

Для анализа показателей ИС использованы данные мониторинга за период 1999-2008 гг. Клинический анализ крови определяли в клинико-диагностической лаборатории ЦМСЧ №38 Северо-Западного региона ЛО и в КДЛ Института иммунологии. Лабораторно-иммунологическое обследование включало определение количества лейкоцитов, относительного и абсолютного содержания лимфоцитов, CD3⁺-, CD4⁺- и CD8⁺-Т-лимфоцитов, CD16⁺-NK-лимфоцитов (CD3⁻/CD16⁺56⁺ – у ликвидаторов и в группе сравнения из Москвы и МО), CD3⁺/CD16⁺56⁺ клеток и CD4⁺CD25^{high} Treg-клеток (только у лиц из Москвы и МО), маркеров клеточной активности CD95⁺, HLA-DR⁺, значений активированных Т-лимфоцитов и фагоцитоза, CD19⁺-В-лимфоцитов, уровней сывороточных иммуноглобулинов М, G, А и общего IgE. Использовали метод непрямой иммунофлуоресценции с моноклональными антителами на лазерном проточном цитофлуориметре (Петров Р.В. и соавт., 1992). Оценка уровней сывороточных IgM, IgG, IgA проводилась по Манчини. Общий IgE определяли путем сэндвич-ИФА с помощью тест-системы производства Хема-Medica. Определение ФАН и ФАМ в сыворотке крови проводили с помощью культуры *St. aureus* Wood 46 на проточном лазерном цитофлуориметре (Олиферук Н.С. и соавт. 2008). Определяли и ФАН с латексом (Петров Р.В. и соавт., 1992).

Определение субпопуляций лимфоцитов и сывороточных Ig проводили совместно с лаб. дифференцировки лимфоцитов (зав. – проф. Ярилин А.А.), фагоцитоза – с лаб. клинической иммунологии и иммунодиагностики Института иммунологии (зав. – проф. Пинегин Б.В.).

Анализ поврежденности генома лимфоцитов проводили в совместно с Институтом химической физики им. Н.Н.Семенова РАН и Институтом биохимической физики им. Н.М. Эммануэля РАН. Поврежденность генома лимфоцитов и ее связи с ИС исследовали у 54 ликвидаторов (62 определения ИС) из Москвы и Московской области (МО). Группу сравнения составили 15 необлученных лиц. По стандартной методике (Hangesford D.A., 1965) проводили метафазный анализ частоты лимфоцитов с нестабильными абберациями хромосом. Подсчитывали число поврежденных клеток и метафаз с абберациями хромосом. На одну точку анализировали 100 метафаз. Определение микроядер (МЯ) проводили по методике (Albertini R. et al., 2000; Fenech M. et al., 2003). Оценивали долю двуядерных клеток с МЯ среди 1000 двуядерных клеток. В большинстве случаев поврежденная клетка содержала одно МЯ, иногда встречались клетки с двумя или тремя МЯ.

Для измерения числа двунитевых разрывов в ДНК лимфоцитов использовали метод электрофореза иммобилизованных в агарозу единичных клеток (метод ДНК-комет) (Singh N.P. et al., 1988; Пелевина И.И. и соавт., 2007). Индекс двунитевых разрывов вычисляли как отношение количества ДНК в хвосте к количеству ДНК в ядре (в %), умноженное на длину кометы (расстояние между центром ядра и окончанием хвоста). В образце анализировали 100 комет, по всем вычисляли среднее значение индекса.

Для построения прогностических классификаторов использован метод взвешенного голосования, представляющий собой частный случай линейной регрессии, адаптированный для ситуаций, когда зависимая переменная имеет двоичный характер («развитие» и «неразвитие» ЗНО). Ранее метод применялся для

прогнозирования течения рака по данным анализа экспрессии генов в опухоли (Ramaswamy S. et al., 2003). Согласно этому методу, случай относят к группе благоприятного или неблагоприятного прогноза по сумме «голосов» переменных, входящих в классификатор. Величина «голоса» определяется отклонением переменной от «границы принятия решения» и взвешивающим коэффициентом. Для расчета этих показателей и определения оптимального сочетания переменных (т.е. параметров ИС) использовали обучающий набор данных (ОНД), который был получен объединением ликвидаторов группы 1 (в которой в течение 1–5 лет после исследования ИС было диагностировано ЗНО различной локализации — 38 определений ИС) и группы 4 (ликвидаторы без ЗНО, 641 определение ИС). Так как доклинические изменения ИС характеризовались дисбалансом субпопуляций лимфоцитов, вычисляли дополнительно индексы: CD3/CD16 (отношение общего содержания Т-лимфоцитов к NK-лимфоцитам); (CD3+CD19)/CD16 (отношение не-NK-лимфоцитов к NK-лимфоцитам); CD4/(CD8+CD16) (отношение CD4⁺-Т-лимфоцитов к цитотоксическим лимфоцитам); (CD4+CD19)/(CD8+CD16) (отношение «нецитотоксических» лимфоцитов к цитотоксическим). Всего было измерено или вычислено 25 параметров ИС. Тестировали прогностическую значимость как отдельно взятых показателей ИС, так и всех их возможных сочетаний (классификаторов). Точность классификаторов (соответствие рассчитанного прогноза реальному) вычисляли как полусумму чувствительности и специфичности. Точность каждого классификатора (соответствие рассчитанного прогноза реальному) вначале проверяли на ОНД. Если точность была выше, чем точность классификации по одному показателю, то данное сочетание дополнительно проверяли на независимом валидационном наборе данных (ВНД). В качестве ВНД использовали группу «ПОР» (31 человек, 40 определений ИС). Отбирали классификаторы, дающие наивысшую точность на обоих наборах данных. Все вычисления проводили в программе MATLAB R2009a (Mathworks, США).

Статистические методы

Статистическую обработку результатов производили с помощью программ Microsoft Excel 2003, GraphPad InStat 3.06 и Statsoft Statistica 6.0. Группы сравнивали с помощью теста Стьюдента в модификации Уэлча. Частоты в двух группах сравнивали методом χ -квадрат с поправкой Йейтса. Корреляции анализировали с помощью критерия Пирсона. Различия и корреляции считали достоверными при $p < 0,05$. Корреляции считались слабыми при $|r| < 0,4$, средней силы – при $|r| = 0,4\div 0,7$, сильными – при $|r| > 0,7$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В иммунном статусе ликвидаторов группы 1, обследованных в периоде, предшествующем постановке клинического диагноза ЗНО, был выявлен ряд статистически достоверных отличий от ликвидаторов группы 4 (табл. 1). Установлено достоверное снижение процентного содержания CD3⁺-, CD4⁺-Т-лимфоцитов, индекса иммунорегуляции CD4⁺/CD8⁺, повышение относительного и абсолютного содержания цитотоксических клеток – CD8⁺-Т-лимфоцитов и CD16⁺-NK-клеток, что указывает на активацию цитотоксического звена ИС. Эти изменения могут быть расценены как ответ иммунной системы на начавшийся опухолевый рост или развитие изменений в ИС, предшествующих и способствующих опухолевому росту. Кроме того, в группе 1 был значительно повышен уровень общего IgE при отсутствии у них IgE-зависимых аллергических заболеваний. Возраст обследованных ликвидаторов этой группы достоверно был выше (на 6,6 лет), по сравнению с группой 4 (табл. 1).

Поскольку распределение уровней IgE существенно отличалось от нормального, то для сравнения показателей был использован непараметрический тест Манна-Уитни. При использовании этого теста различия между группами не были статистически достоверными.

Таблица 1. Показатели ИС у ликвидаторов до и после установления диагноза ЗНО, в группе с предопухолевыми состояниями и в группе сравнения без предопухолевых состояний и ЗНО

Показатели иммунного статуса	Средние значения (M ± m)			
	До выявления ЗНО N ¹ =22/38 (группа 1)	После выявления ЗНО N=18/48 (группа 2)	Предопухолевые состояния N=228/304 (группа 3)	Без ЗНО и предопухолевых состояний N=348/641 (группа 4)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,70±0,30	6,07±0,24	6,65±0,13	6,44±0,08
Лимфоциты, %	34,03±1,66	37,69±1,80*↑	33,39±0,60	32,73±0,41
Лимф. абс., 10 ⁹ /л	2,20±0,11	2,23±0,11	2,17±0,05	2,07±0,03
CD3 ⁺ , %	63,46±2,18⁺↓	65,66±1,55	68,67±0,57	67,82±0,41
CD3 ⁺ абс., 10 ⁹ /л	1,42±0,10	1,43±0,07	1,49±0,04	1,41±0,03
CD4 ⁺ , %	37,03±1,36*↓	38,78±1,26*↓	42,70±0,48	41,72±0,35
CD4 ⁺ абс., 10 ⁹ /л	0,83±0,05	0,85±0,05	0,93±0,03*↑	0,87±0,02
CD8 ⁺ , %	33,60±1,69*↑	30,31±1,26	29,46±0,48	29,77±0,34
CD8 ⁺ абс., 10 ⁹ /л	0,72±0,05*↑	0,69±0,05	0,64±0,02	0,62±0,01
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,26±0,10*↓	1,47±0,12	1,63±0,05	1,58±0,03
CD16 ⁺ , %	20,99±1,89*↑	20,00±1,43*↑	17,71±0,51	17,02±0,34
CD16 ⁺ абс., 10 ⁹ /л	0,46±0,05*↑	0,47±0,06*↑	0,39±0,02	0,35±0,01
CD25 ⁺ , %	2,20±0,25	2,41±0,32	2,62±0,10	2,54±0,08
CD95 ⁺ , %	46,40±4,12	52,31±2,83*↑	47,08±1,07	44,67±0,88
HLA-DR ⁺ , %	15,64±0,94	17,74±1,46	17,47±0,40***↑	15,14±0,26
Актив. Т-клетки, %	10,16±0,96	12,83±1,42*↑	10,74±0,41**↑	9,04±0,24
ФАН латекс, %	62,00±2,57	61,43±2,54	60,23±1,00*↓	64,22±0,56
CD19 ⁺ , %	5,84±0,45	5,84±0,43	7,05±0,19*↑	6,56±0,12
CD19 ⁺ абс., 10 ⁹ /л	0,13±0,01	0,13±0,01	0,15±0,01	0,14±0,004
IgM, г/л	1,46±0,09	1,39±0,07	1,36±0,04	1,41±0,02
IgG, г/л	12,19±0,57	13,10±0,60	12,66±0,25	13,04±0,15
IgA, г/л	2,64±0,18	2,94±0,17*↑	2,50±0,08	2,46±0,05
IgE, МЕ	359,9±79,6*↑	288,7±65,2	228,2±24,9	194,3±10,9
IgE, МЕ <1000	180,8±45,66	179,1±41,02	158,2±12,39	157,5±7,65
IgE >1000 МЕ	6:31; 19,35%***↑	4:45; 8,89%	14:299; 4,68%	22:636; 3,50%
Возраст ²	61,16±1,11***↑	60,13±1,35***↑	58,28±0,49***↑	54,55±0,34

¹ N = число лиц / число обследований. ² – Возраст указан на момент определения ИС.

Достоверность отличий от группы 4 – группы сравнения, t-тест в модификации Уэлча. * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; ⁺ p=0,057.

В ИС ликвидаторов группы 2 с наличием ЗНО, как и группы 1, в сопоставлении с группой 4, выявлялось достоверное снижение CD4⁺-Т-лимфоцитов (%), повышение процентного и абсолютного содержания CD16⁺-NK-клеток (табл. 1). Однако другие изменения в ИС, выявленные в группе 1, в группе 2 отсутствовали. Возможно, снижение опухолевой нагрузки после лечения приводило к некоторому

ослаблению активации цитотоксических лимфоцитов. В то же время в группе участников ЛПА на ЧАЭС с установленным диагнозом ЗНО выявлялись изменения, которые отсутствовали у ликвидаторов, обследованных в доклиническом периоде. В группе 2 было достоверно повышено содержание лимфоцитов (%), CD95⁺(%) и активированных Т-лимфоцитов, уровень IgA (табл. 1). Возраст ликвидаторов группы 2 был также достоверно выше (на 5,6 лет) группы 4.

В группе 1 ликвидаторов, обследованной в доклиническом периоде, и группе сравнения, проведен анализ количественного распределения долей лиц с изменением в показателях ИС.

У ликвидаторов группы 1 в 44,7% случаев выявлено нарушение распределения субпопуляций Т-лимфоцитов со снижением индекса CD4⁺/CD8⁺. В 18,4% случаев наблюдалось снижение CD3⁺-Т-лимфоцитов (%), более чем у 1/4 (26,3%) обследованных – снижение процентного и у 21,1% абсолютного содержания CD4⁺-Т-лимфоцитов. У 47,4% определялось снижение В-лимфоцитов по относительному и у 36,8% – по абсолютному значению (табл. 2). С высокой частотой выявлялось повышение цитотоксических клеток, активированных Т-лимфоцитов (%) и общего IgE. Достоверно выше была частота общего IgE, превышающих уровень 1000 МЕ (табл. 2). В группе 1 достоверно чаще, чем в группе 4, выявлялись лица со снижением процентного содержания CD4⁺-Т-лимфоцитов и индекса CD4⁺/CD8⁺, повышением относительного и абсолютного содержания CD8⁺-Т-лимфоцитов, повышением абсолютного содержания CD16⁺-NK-лимфоцитов (табл. 2).

Таблица 2. Процент лиц с изменением показателей ИС в группах 1 и 4, по данным мониторинга 1999-2008 гг.

Показатели иммунного статуса	Проценты лиц со значениями:				Референс- диапазон ¹
	сниженными (↓)		повышенными (↑)		
	До выявления ЗНО (гр. 1), N=38	Группа сравнения 4 N=641	До выявления ЗНО (гр. 1), N=38	Группа сравнения 4 N=641	
CD3 ⁺ , %	18,4	10,1	10,5	10,0	55-80
CD3 ⁺ абс., 10 ⁹ /л	13,2	9,8	10,5	9,7	0,8-2,2
CD4 ⁺ , %	26,3**	10,1	2,6	14,0	31-51
CD4 ⁺ абс., 10 ⁹ /л	21,1	23,7	0,0	4,4	0,6-1,6
CD8 ⁺ , %	7,9	9,7	23,7*	10,8	19-40
CD8 ⁺ абс., 10 ⁹ /л	2,6	9,8	34,2*	19,7	0,3-0,8
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	44,7***	18,3	10,5	9,2	1,0-2,5
CD16 ⁺ , %	0,0	4,8	36,8	30,0	6-20
CD16 ⁺ абс., 10 ⁹ /л	2,6	13,7	21,1*	9,4	0,15-0,6
HLA-DR ⁺ %	2,6	1,2	21,1	20,3	5-20
Актив. Т-клетки, %	–	–	44,7	34,6	<10
ФАН латекс, %	7,9	3,4	5,3	4,8	40-80
CD19 ⁺ , %	47,4	32,3	0,0	0,5	5-19
CD19 ⁺ абс., 10 ⁹ /л	36,8	35,7	0,0	0,8	0,1-0,5
IgE >130 МЕ	–	–	42,1	34,3	<130
IgE >1000 МЕ	–	–	19,35***↑	3,50	–

¹В качестве границ референс-диапазона использованы значения, полученные в лаборатории клинической иммунологии Института иммунологии под руководством проф. Б.В. Пинегина при массовом обследовании практически здоровых лиц (Петров и соавт., 1992).

Достоверность отличий от группы 4 методом χ^2 : * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Чтобы установить, насколько изменения в группе 1 характерны для периода, предшествующего развитию ЗНО, проанализированы показатели ИС ликвидаторов с **предопухолевыми состояниями (группа 3)**, у которых не развилось ЗНО в течение минимум 3 лет за период мониторинга. Показатели ИС в группе с предопухолевыми состояниями незначительно отличались от группы 4. В 3-ей группе достоверно выше были показатели HLA-DR⁺ и активированных Т-лимфоцитов и снижена ФАН, что, возможно, связано с наличием хронических воспалительных заболеваний, а также повышение В-лимфоцитов (%). Однако в группе 3 отсутствовали отличия от группы 4, которые имели место в группе 1. Это позволяет заключить, что изменения ИС, выявленные в группе 1, характерны для периода, предшествующего развитию ЗНО и отсутствуют при состояниях, которые относятся к предопухолевым.

Поскольку группа 1 ликвидаторов была достоверно старше группы 4, то для исключения влияния возраста на различия в ИС между группами 1 и 4 был применен регрессионный анализ, проведенный на выборке, полученной объединением групп 1 и 4 (n=679). Использована модель линейной регрессии $y = ax_1 + bx_2 + c$, где "y" – анализируемый параметр ИС, "x₁" – возраст, "x₂" – наличие или отсутствие принадлежности в группе 1 (x₂=1 или x₂=0, соответственно), a, b и c – коэффициенты регрессии. Проанализированы те параметры ИС, для которых были выявлены достоверные различия между группами 1 и 4. Значения достоверности для коэффициента "a", отражающего влияние возраста, и "b", отражающего влияние принадлежности к группе 1, приведены в таблице 3. Как следует из таблицы, принадлежность к группе 1 оказывает достоверное влияние на все проанализированные параметры ИС (p<0,05), кроме абсолютного содержания CD8⁺-Т-лимфоцитов. Возраст оказывал достоверное влияние на 3 параметра: абсолютное содержание CD8⁺-Т-лимфоцитов, относительное и абсолютное содержание CD16⁺-NK-клеток, что согласуется с данными литературы (Plackett T.P. et al., 2004).

Таким образом, различия в процентном содержании CD3⁺-, CD4⁺- и CD8⁺-клеток, в соотношении CD4⁺/CD8⁺ и в уровне IgE, выявленные при сравнении групп 1 и 4, обусловлены только наличием ЗНО в доклиническом периоде, но не различиями в возрасте. Различия в процентном и абсолютном содержании CD16⁺-клеток обусловлены как наличием ЗНО в доклинической стадии, так и различиями в возрасте. Различия в абсолютном содержании CD8⁺ клеток обусловлены в основном межгрупповыми различиями в возрасте.

Таблица 3. Значения достоверности "p" для коэффициентов регрессии "a" и "b"

Показатель иммунного статуса	Значения <i>p</i>	
	Для коэффициента "a" (влияние возраста)	Для коэффициента "b" (влияние принадлежности к группе 1)
CD3 ⁺ , %	0,73	0,014
CD4 ⁺ , %	0,2	0,004
CD8 ⁺ , %	0,53	0,012
CD8 ⁺ абс.	0,024	0,098
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0,36	0,029
CD16 ⁺ , %	<0,001	0,045
CD16 ⁺ абс.	<0,001	0,049
IgE	0,43	0,002

Изменения ИС у лиц, обследованных до выявления ЗНО, у которых впоследствии развились ЗНО органов пищеварения, были более выражены, чем в целом в группе 1. Выявлялось еще более глубокое снижение содержания $CD3^+$ -, $CD4^+$ -Т-лимфоцитов (%), индекса $CD4^+/CD8^+$, более выраженное повышение относительного и абсолютного содержания $CD16^+$ -лимфоцитов, количественная недостаточность В-клеток. По сравнению с группой 4, наблюдалось снижение количества лейкоцитов, повышение уровня общего IgE. Подобные изменения отсутствовали в группе лиц с предопухолевыми состояниями органов пищеварения (из группы 3), у которых впоследствии рак не развился. В группе ликвидаторов с предопухолевыми состояниями органов пищеварения более выражено снижение ФАН с латексом, чем в группе 3, и достоверно повышены маркеры $CD95^+$ и $HLA-DR^+$ и значения активированных Т-лимфоцитов, по сравнению с группой 4.

У ликвидаторов, у которых впоследствии развилось ЗНО органов дыхания, изменения в ИС были менее выражены, чем у ликвидаторов, обследованных до выявления ЗНО органов пищеварения и по группе 1. Не отмечено снижения $CD3^+$ -Т-лимфоцитов и повышения $CD16^+$ -лимфоцитов.

Зависимость изменения ИС у ликвидаторов, обследованных в доклиническом периоде, от дозы полученного внешнего γ -облучения. Доза облучения была известна у 15 ликвидаторов из группы 1 (30 исследований ИС). Группа была разделена на подгруппы, получившие дозы ≤ 10 бэр и > 10 бэр (15 исследований ИС в каждой подгруппе). Сопоставление показателей ИС выявило различия в формировании фенотипа (рис. 1А, Б). ИС ликвидаторов с более низкими дозами облучения, по сравнению с ликвидаторами, облученными в дозах выше 10 бэр, отличался достоверным повышением абсолютных значений $CD8^+$ -Т-лимфоцитов при выраженной тенденции к повышению их процентного содержания, снижением $HLA-DR^+$ и В-лимфоцитов. Выявлялась тенденция к повышению процентного содержания лимфоцитов и в меньшей степени их абсолютных значений, снижению индекса $CD4^+/CD8^+$ и к повышению NK-клеток. При дозах облучения ≤ 10 бэр был повышен уровень общего IgE, что не было обусловлено IgE-зависимыми аллергическими заболеваниями.

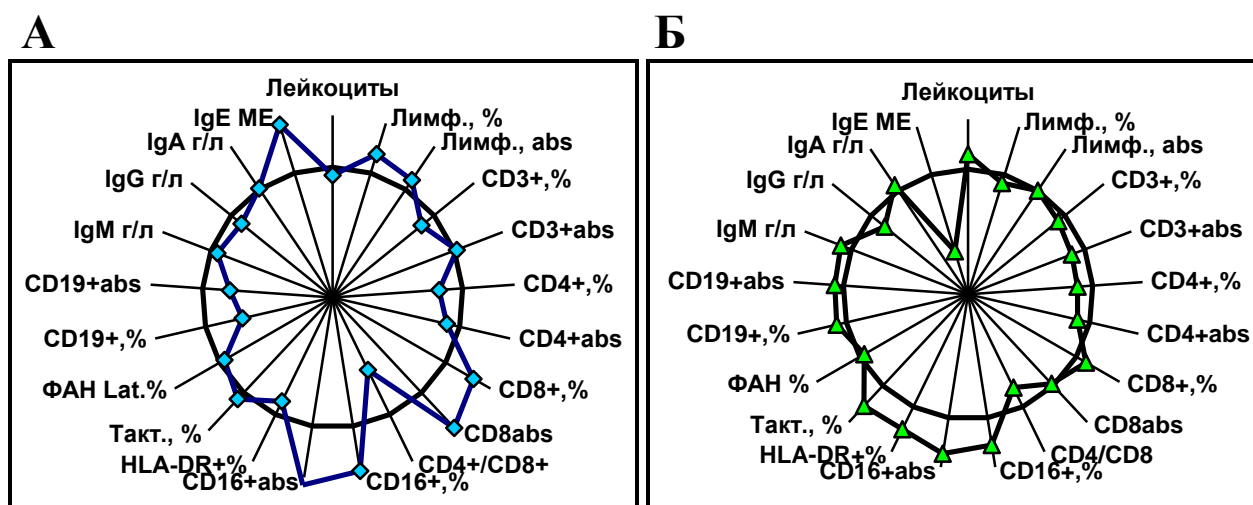


Рисунок 1. ИС ликвидаторов до установления диагноза ЗНО по отношению к группе 4 без ЗНО и предопухолевых состояний. А — при дозах облучения ≤ 10 бэр, Б — при дозах облучения > 10 бэр.

Можно предположить, что повышение уровня CD8⁺-Т-лимфоцитов у ликвидаторов, получивших при ЛПА меньшие дозы внешнего γ -облучения, является следствием активирующего воздействия низких доз на лимфоциты, которое сохраняется и в отдаленном периоде. Подтверждением этого предположения является наличие умеренной отрицательной корреляции между дозой облучения и абсолютным содержанием CD8⁺-Т-лимфоцитов ($r=-0,41$, $p=0,032$). Можно также предположить, что противоопухолевый иммунный ответ, проявляющийся в виде повышения абсолютного содержания CD8⁺-Т-лимфоцитов и тенденции к повышению НК-клеток, более выражен у ликвидаторов, получивших более низкие дозы облучения (≤ 10 бэр).

Для сопоставления изменений в ИС, предшествующих постановке диагноза ЗНО у ликвидаторов, были проанализированы показатели ИС группы «ПОР», у которых пусковым фактором ЗНО тоже предположительно было облучение. Выявлено достоверное снижение CD3⁺-Т-лимфоцитов (%) и значительное повышение CD16⁺-лимфоцитов (табл. 4). Эти изменения совпадают по своей направленности с изменениями ИС у ликвидаторов группы 1, однако являются еще более выраженными. В отличие от ликвидаторов, в группе «ПОР» в доклиническом периоде снижены значения CD8⁺-Т-лимфоцитов, тогда как значения CD4⁺-Т-лимфоцитов (%), индекса CD4⁺/CD8⁺, абсолютное содержание CD16⁺-лимфоцитов и уровень общего IgE не были достоверно изменены. В показателях ИС группы «ПОР» после выявления ЗНО и проведенного лечения отмечено улучшение: повышение содержания CD3⁺-Т-лимфоцитов (%) и уменьшение количества CD16⁺-лимфоцитов (%), что может быть связано со снижением опухолевой нагрузки. Сохранялось недостаточность содержания CD8⁺-Т-лимфоцитов и повышенный индекс CD4⁺/CD8⁺.

Таблица 4. Показатели ИС у лиц из группы «ПОР» до и после установления диагноза ЗНО и без предопухолевых состояний и ЗНО

№ п/п	Показатели иммунного статуса	Средние значения (M ± m)		
		До выявления ЗНО, N ¹ =3/6	После выявления ЗНО, N=8/18	Без предопухолевых состояний и ЗНО, N=17/34
1	CD3 ⁺ , %	54,12±6,07*↓	63,84±3,26	70,92±1,69
2	CD3 ⁺ , абс.	0,91±0,14*↓▼↓	1,25±0,13	1,32±0,08↑
3	CD4 ⁺ , %	40,23±2,48	43,16±3,00	40,26±1,59
4	CD8 ⁺ , %	24,92±2,68▼↓	24,28±2,60*↓▼↓	31,20±1,75
5	CD8 ⁺ , абс.	0,41±0,07▼▼↓	0,45±0,04	0,56±0,04
6	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,74±0,25	2,25±0,31*↑▼↑	1,55±0,16
7	CD16 ⁺ , %	32,58±4,85*↑▼↑	19,69±1,66 ^Δ ↓	18,12±1,40
8	CD16 ⁺ , абс.	0,59±0,13	0,44±0,09	0,36±0,05
9	ФАН latex,%	54,92±3,61**↓	56,15±3,12**↓	68,15±2,02
10	IgE, ME	141,4±55,9	170,0±28,0	167,5±46,9
11	Ср. возраст ²	70,33±1,43***↑	71,89±1,32***↑	66,32±1,23

Достоверность отличий: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$ от группы без предопухолевых состояний и ЗНО; ^Δ – от показателей ИС до и после выявления ЗНО: ^Δ – $p < 0,05$; ^{ΔΔ} – $p < 0,01$; ▼ – от показателей ИС в соответствующих группах ликвидаторов до- и после выявления ЗНО: ▼ – $p < 0,05$; ▼▼ – $p < 0,01$.

Возраст группы «ПОР» в доклиническом периоде и после установления диагноза ЗНО был достоверно выше группы с отсутствием ЗНО и предопухолевых состояний, что отразилось на показателях ИС. Снижение Т-лимфоцитов и повышение НК-клеток характерно для старения иммунной системы контингента лиц, облученных в малых дозах (Ярилин А.А., 1997, 1999; Орадовская И.В., 2007).

Заболееваемость ЗНО и ее нозологическая структура у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, проживающих в Северо-Западном регионе ЛО. За период с 1989 по 2010 гг. ЗНО были выявлены у 101 ликвидатора (93 муж. и 8 жен.) из 1052, состоящих на учете. «Грубый» показатель заболеваемости (ГПЗ) ЗНО варьировал от 198,8:100 000 в 1995 г. (2 случая за год) до 1121,9:100 000 в 2004 г. (11 случаев за год). Средний ГПЗ за 22 года составил 475,7 на 100 000 в год, медиана – 400,2. Среднее значение ГПЗ местного населения за период 2006-2009 гг. составило 201:100 000, медиана – 200,8:100 000. ГПЗ у ликвидаторов был достоверно выше (в 2,5-5 раз), чем у местного населения.

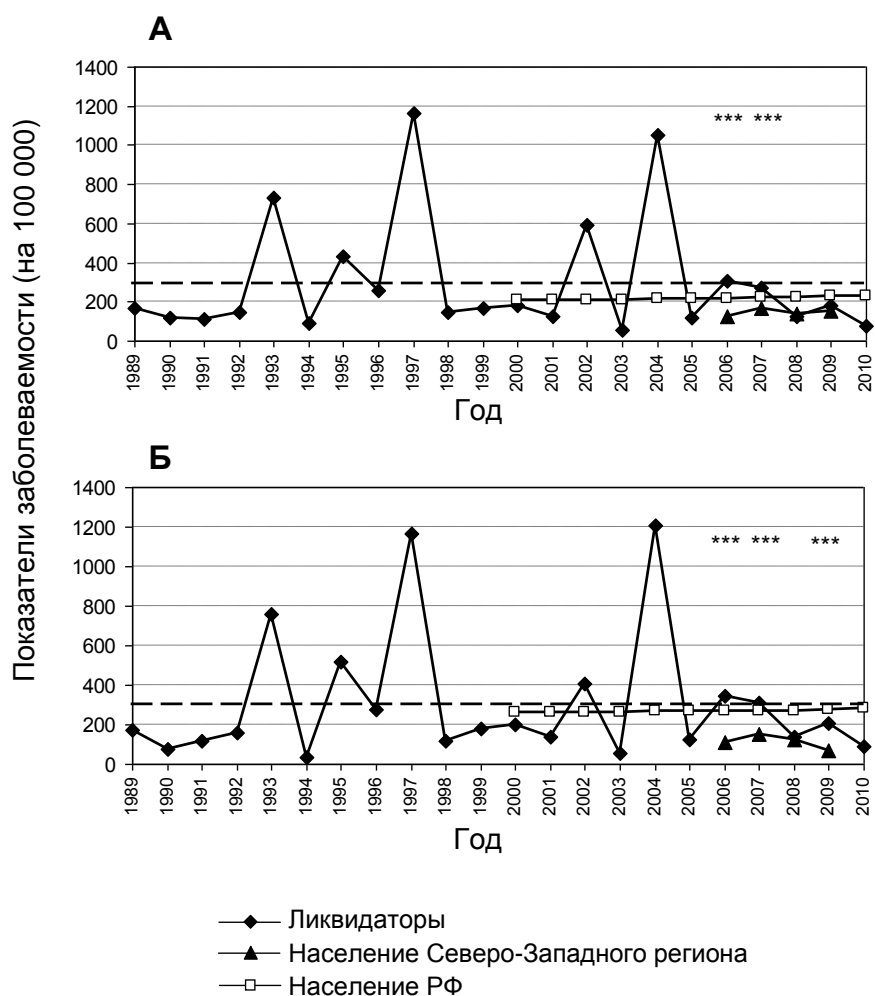


Рисунок 2. Стандартизованные показатели заболеваемости ЗНО ликвидаторов и населения из Северо-Западного региона ЛО и населения РФ. А – оба пола, Б – только мужчины. Полу жирная пунктирная черта – средний СПЗ у ликвидаторов за 22 г. Достоверность различий СПЗ ликвидаторов и населения за соответствующий год в тесте χ -квадрат: *** – $p < 0,001$

Стандартизованный показатель заболеваемости (СПЗ) ЗНО у ликвидаторов колебался от 1160,9:100 000 в 1997 г. до 53,1 в 2003 г. (рис. 2А). Его динамика в целом повторяла динамику ГПЗ, кроме 1995 и 1997 гг., когда наблюдалось повышение СПЗ при отсутствии повышения ГПЗ, что было связано с выявлением ЗНО в старших возрастных подгруппах. Средний СПЗ ЗНО у ликвидаторов за 22 г. наблюдения составил 300,7 случаев на 100 000 в год; медиана – 166,5 на 100 000 в год, у местного населения – 146,3 на 100 000, медиана – 146,6:100 000 в год (рис. 2А). СПЗ у ликвидаторов в 2006 и 2007 гг. был достоверно выше, чем у населения ($p < 0,001$), в 2008 и 2009 гг. статистически не различался. СПЗ населения РФ за период 2006-2009 гг. составил 217,9-227,4: 100 000 населения, в 2010 г. по Ленинградской области – 193,1: 100 000 (Чиссов В.И. и соавт., 2012).

Проанализированы также показатели заболеваемости ЗНО у ликвидаторов-мужчин в сравнении с заболеваемостью мужской части местного населения, так как основную часть ликвидаторов составляли мужчины. Различия между ликвидаторами-мужчинами и мужской частью местного населения по ГПЗ и СПЗ были более выражены (рис. 2Б), чем при сравнении всех групп ликвидаторов и населения обоего пола (рис. 2А). СПЗ у мужчин РФ за этот период составил 266,2–279,66:100 000, по ЛО в 2010 г. – 239,9:100 000.

При анализе заболеваемости ЗНО в зависимости от возраста (рис. 3А, Б) было обнаружено, что возрастная структура заболеваемости местного населения сопоставима с общероссийской (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2008). У ликвидаторов выявлялись дополнительные пики заболеваемости ЗНО (рис. 3А, Б). Пик заболеваемости в возрастных подгруппах 45-49, 50-54 и 55-59 лет был обусловлен случаями ЗНО, выявленными в период с 1992 по 2008 гг. Пик заболеваемости в возрасте 65-69 лет и ≥ 70 лет был обусловлен в основном случаями ЗНО, выявленными в 2002-2010 гг. Отмечен дополнительный пик заболеваемости в относительно молодых по возрасту группах 30-34 и 35-39 лет, обусловленный 7 случаями ЗНО в ранний период после участия в ЛПА на ЧАЭС (1989-1994 гг.). У ликвидаторов-мужчин эти тенденции сохранялись (данные не показаны). Таким образом, анализ заболеваемости ЗНО у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, свидетельствует о повышении частоты ЗНО и более раннем их развитии, по сравнению с населением, что согласуется с данными других авторов (Зубовский Г.А., Хрисанфов С.А., 2003; Ivanov V.K. et al., 2009).

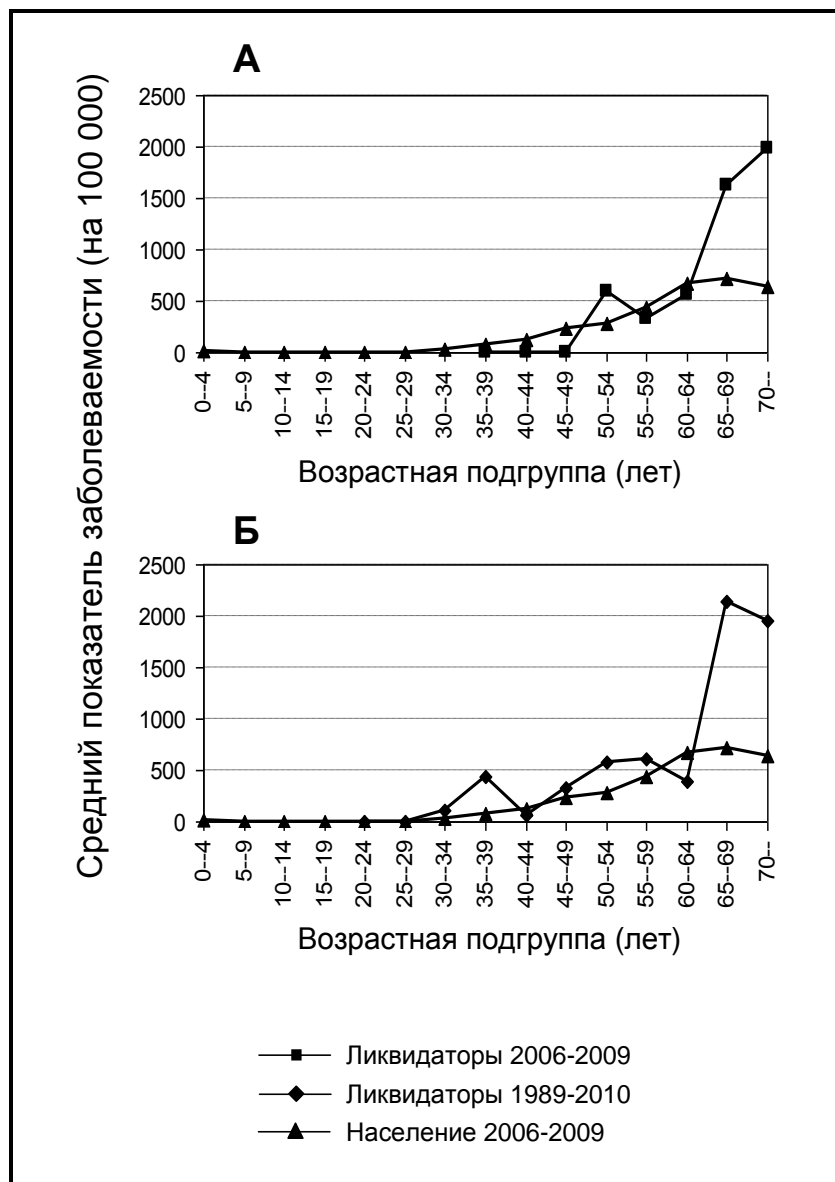


Рисунок 3. Средний показатель заболеваемости ЗНО в возрастных группах ликвидаторов (А – за 2006-2009 гг., Б – за 1989-2010 гг.) в сравнении с населением Северо-Западного региона ЛО (за 2006-2009 гг.).

Нозологическая структура заболеваемости ЗНО у ликвидаторов представлена в табл. 5 в сравнении со структурой заболеваемости мужского населения Северо-Западного региона ЛО за 2006-2009 гг. и РФ за 2000, 2006 и 2010 гг. (Чиссов В.И. и соавт., 2012). ЗНО были выявлены у 101 ликвидатора, при этом в трех случаях: у двоих мужчин и одной женщины в разное время были выявлены две первичных опухоли (всего 104 случая ЗНО).

По частоте встречаемости на первом месте стоит рак легкого, бронхов и трахеи (24,04% во всей группе, 25,26% у мужчин), на втором – рак желудка (11,54% и 12,63% соответственно), на третьем – РПЖ (8,42% у мужчин). Эти 3 локализации рака составили около 50% всех случаев ЗНО у ликвидаторов. 4-ое и 5-ое места занимают рак почки и гемобласты. Структура ЗНО у мужчин-ликвидаторов существенно не отличалась от населения РФ.

Таблица 5. Структура заболеваемости ЗНО у ликвидаторов из Северо-Западного региона ЛО, за период 1989-2010 гг.

Нозологические формы ЗНО	Ликвидаторы 1989-2010 гг.*						Мужчины население Северо-Западный регион 2006-2009		Мужчины РФ		
	Оба пола		Мужчины		Женщины		N	%	2000	2006	2010
	N	%	N	%	N	%					
Рак легкого/bronхов/ трахеи	25	24,04	24	25,26	1	11,11	38	16,89	24,5	21,5	19,5
Мезотелиома плевры	1	0,96	1	1,05	–	–	–	–	0,1-0,2 на 100000		
Рак желудка	12	11,54	12	12,63	0	0	41	18,22	12,7	10,8	9,4
РПЖ	–	–	8	8,42	–	–	34	15,11	5,4	8,2	11,0
Рак почки	7	6,73	6	6,32	1	11,11	11	4,89	3,5	4,1	4,3
Гемобласты	7	6,73	6	6,32	1	11,11	5	2,22	4,7	4,9	5,0
Базалиома	6	5,77	5	5,26	1	11,11	14	6,22	8,6	9,7	10,1
Рак прямой кишки	6	5,77	5	5,26	1	11,11	11	4,89	4,7	5,3	5,3
Рак поджелуд. железы	5	4,81	5	5,26	0	0	9	4,00	3,2	3,0	3,2
Рак мочевого пузыря	5	4,81	5	5,26	0	0	9	4,00	4,4	4,5	4,5
Рак ободочной кишки	3	2,88	3	3,16	0	0	16	7,11	4,9	5,6	5,7
Рак ЩЖ	3	2,88	2	2,11	1	11,11	4	1,78	0,5	0,56	0,59
Рак гортани	2	1,92	2	2,11	0	0	9	4,00	3,2	2,8	2,6
Рак глотки	2	1,92	2	2,11	0	0	4	1,77	1,6	1,6	1,7
Рак полового члена	–	–	2	2,11	–	–	0	0	0,2	0,2	0,2
Хордома	1	0,96	1	1,05	0	0	0	0	0,69	0,74	0,69
Рак пищевода	1	0,96	1	1,05	0	0	4	1,78	2,6	2,4	2,4
Рак печени	1	0,96	1	1,05	0	0	2	0,89	1,9	1,6	1,5
Рак слюнных желез	1	0,96	1	1,05	0	0	0	0	0,34	0,26	0,31
Опухоль ЦНС	1	0,96	1	1,05	0	0	1	0,44	1,3	1,4	1,6
Меланома	1	0,96	1	1,05	0	0	3	1,33	1,1	1,2	1,3
Рак губы	1	0,96	1	1,05	0	0	1	0,44	1,8	1,3	1,0
Рак тела матки	–	–	–	–	2	22,22	–	–	–	–	–
Рак молочной железы	–	–	–	–	1	11,11	–	–	–	–	–
ИТОГО	104	100%	95	100%	9	100%	225	100%	–	–	–

Как и у ликвидаторов, у мужского населения РФ, 1-е место занимал рак легкого/трахеи/bronхов, но его доля в структуре постепенно снижалась. Снижение доли рака желудка и нарастание доли РПЖ соответствует мировой тенденции распространенности ЗНО. По данным 2010 г. доли рака легкого/bronхов/трахеи и желудка у ликвидаторов-мужчин были существенно выше, чем у всего мужского населения РФ. Структура заболеваемости у населения Северо-Западного региона ЛО отличалась от ликвидаторов и общероссийской.

У местного мужского населения Северо-Западного региона ЛО, в отличие от ликвидаторов и населения РФ, 1-е место занимает рак желудка, 2-ое – рак трахеи, bronхов, легкого, 3-е – РПЖ. У ликвидаторов-мужчин, по сравнению с мужским населением региона, как и мужским населением РФ, несколько повышена частота гемобластозов, рака поджелудочной железы, рака почки и мочевого пузыря, опухолей соединительной ткани, рака полового члена. Последние две формы ЗНО среди местного мужского населения не выявлялись. Судить о достоверности этих

изменений невозможно из-за малого количества случаев. В целом, значимых различий в структуре заболеваемости ликвидаторов и населения РФ не выявлено.

Был проведен анализ частоты ЗНО у ликвидаторов в зависимости от факторов риска радиационной катастрофы. Оказалось, что почти половина ликвидаторов с ЗНО (группа 1 + 2) и в группе сравнения (группа 4) были участниками ЛПА 1986 года. По срокам выполнения работ по ЛПА на ЧАЭС были выделены подгруппы с длительным пребыванием (2 мес. и более), многократным участием (2 раза в год и более) и сочетанием того и другого (табл. 6). Доля лиц с длительным и/или многократным пребыванием среди ликвидаторов с ЗНО была выше, чем в группе сравнения (71,05% против 56%, $p > 0,05$). При сочетанном анализе распределения по годам и срокам участия в ЛПА выявлено, что доля лиц, участвовавших в ЛПА на ЧАЭС длительно и/или многократно в 1986 г., в группе с наличием ЗНО составила 42,105%, что достоверно (в 1,627 раза, $p < 0,05$), чем в группе с отсутствием ЗНО (25,87%). Таким образом, при анализе влияния факторов риска аварии на ЧАЭС на распределение долей ликвидаторов с наличием и отсутствием ЗНО достоверные различия установлены только по году участия в ЛПА на ЧАЭС во взаимосвязи с длительностью. Достоверной зависимости заболеваемости ЗНО от дозы внешнего γ -облучения не установлено.

Таблица 6. Распределение ликвидаторов с наличием и отсутствием ЗНО по годам участия в ЛПА на ЧАЭС* во взаимосвязи со сроками

Группы ликвидаторов	Год	Длительно		Многократно		Длительно + Многократно		Всего	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Наличие ЗНО (n=38)	1986	10	26,32	2	5,26	4	10,53	16	42,105 [#]
	1987	4	10,53	2	5,26	0	0,0	6	15,79
	1988-91	3	7,89	1	2,63	1	2,63	5	13,16
	Всего	17	44,74	5	13,16	5	13,16	27	71,05
Отсутствие ЗНО (n=375)	1986	61	16,27	18	4,80	18	4,80	97	25,87
	1987	60	16,0	6	1,60	12	3,20	78	20,80
	1988-91	26	6,93	4	1,07	5	1,33	35	9,33
	Всего	147	39,20	28	7,47	35	9,33	210	56,0

* Проценты указаны по отношению к общему числу ликвидаторов в каждой группе.
Достоверность различий между группами с наличием и отсутствием ЗНО: [#] $p = 0,05$.

Анализ поврежденности генома ликвидаторов и ее связи с показателями ИС. Одним из отдаленных последствий облучения является индукция хромосомных aberrаций и нестабильности генома, в том числе в лимфоцитах (Kreja L., 1999). Частота этих нарушений, с одной стороны, характеризует функциональное состояние иммунной системы, а с другой является независимым фактором прогноза ЗНО (Bonassi S., 2008). В этой связи был проведен метафазный анализ частоты клеток с aberrациями хромосом (у ликвидаторов из Москвы и Московской области, без ЗНО). Анализ показал, что частота клеток с aberrациями у ликвидаторов не отличалась от таковой у необлученных доноров и составила, соответственно, $1,381 \pm 0,368$ и $1,49 \pm 0,181$ на 100 клеток (табл. 7). Частота хроматидных aberrаций у ликвидаторов и в группе сравнения была сопоставима ($1,463 \pm 0,265$ и $1,489 \pm 0,180$ на 100 клеток). Однако у ликвидаторов достоверно выше была частота aberrаций хромосомного типа ($0,341 \pm 0,129$ и $0,022 \pm 0,022$ на 100 клеток). Хромосомные aberrации захватывают обе

хроматиды и отражают состояние хромосом *in vivo*; их повышенный уровень указывает на снижение стабильности хромосом.

Индекс двунитевых разрывов ДНК в лимфоцитах ликвидаторов был также достоверно выше, чем в группе сравнения (табл. 7), что тоже указывает на снижение стабильности генома. Исследованные показатели не коррелировали с установленной дозой внешнего γ -облучения. Частота лимфоцитов с МЯ у ликвидаторов варьировала от 2 до 52 клеток с МЯ на 1000 просмотренных клеток и не зависела от дозы облучения. Среднее значение частоты клеток с МЯ составило $16,92 \pm 1,2$ на 1000 и не отличалось достоверно от группы сравнения ($13,33 \pm 1,14$ на 1000 клеток). Среднее значение для жителей Москвы равно $16,58 \pm 1,09$.

Таблица 7. Сравнение характеристик лимфоцитов крови ликвидаторов с таковыми у здоровых индивидуумов ($M \pm m$)

Обследованные группы	Частота (%) клеток с абберациями	Число аббераций на 100 клеток		Частота клеток с МЯ (на 1000)	Индекс двунитевых разрывов ДНК
		Хромосомных	Хроматидных		
Ликвидаторы	$1,381 \pm 0,368$ n=21	$0,341 \pm 0,129^{**}$ n=21	$1,463 \pm 0,265$ n=21	$16,92 \pm 1,20$ n=49	$12,68 \pm 0,91^{**}$ n=33
Население (гр. сравнения)	$1,490 \pm 0,181$ n=42 ^A	$0,022 \pm 0,022$ n=42 ^A	$1,489 \pm 0,180$ n=42 ^A	$13,33 \pm 1,14$ n=12	$7,93 \pm 1,10$ n=15

Достоверность отличий: ** – $p < 0,01$. ^A Используются результаты метафазных анализов частоты аббераций хромосом у необлученного населения за период 2006-2009 гг.

У этих же групп ликвидаторов и необлученных доноров были исследованы параметры ИС. В таблице 8 приведены значения тех параметров, по которым выявлены различия между группами.

Таблица 8. Показатели ИС ликвидаторов из Москвы и МО, достоверно отличающиеся от показателей необлученного населения ($M \pm m$).

№ п/п	Показатели иммунного статуса	Ликвидаторы (n=62)	Группа сравнения (n=15)	p
1	CD4 ⁺ Т-лимфоциты, %	$40,46 \pm 1,30$	$47,27 \pm 2,37$	0,020
2	CD8 ⁺ Т-лимфоциты, %	$28,88 \pm 1,35$	$23,77 \pm 2,21$	0,061
3	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	$1,64 \pm 0,10$	$2,18 \pm 0,21$	0,032
4	CD3 ⁺ /CD16 ⁺ 56 ⁺ NK-лимфоциты, %	$18,36 \pm 1,05$	$11,98 \pm 1,11$	<0,001
5	CD3 ⁺ /CD16 ⁺ 56 ⁺ Т-лимфоциты, %	$13,40 \pm 1,15$	$9,59 \pm 0,94$	0,013
6	CD95 ⁺ лимфоциты, %	$55,92 \pm 1,56$	$46,58 \pm 3,01$	0,012
7	HLA-DR ⁺ лимфоциты, %	$15,07 \pm 0,75$	$11,87 \pm 0,76$	0,005
8	Активированные Т- лимфоциты, %	$7,01 \pm 0,49$	$4,94 \pm 0,41$	0,002
9	ФАН со St. aureus Wood 46, %	$58,46 \pm 4,15$	$81,96 \pm 3,85$	<0,001
10	ФАМ со St. aureus Wood 46, %	$53,02 \pm 3,30$	$68,89 \pm 4,22$	0,006
11	IgG, г/л	$12,48 \pm 0,59$	$10,50 \pm 0,79$	0,055
12	IgA, г/л	$2,61 \pm 0,11$	$1,67 \pm 0,24$	0,004

У ликвидаторов было достоверно повышено содержание NK-клеток (%) и CD16⁺/56⁺-Т-лимфоцитов (%), а также имелась тенденция к повышению цитотоксических CD8⁺-Т-лимфоцитов (табл. 8). Эти клетки участвуют в защите от вирусов и ЗНО. Снижено содержание CD4⁺-Т-лимфоцитов, индекс CD4⁺/CD8⁺; повышена экспрессия HLA-DR⁺ и содержание активированных Т-лимфоцитов,

уровень IgA, при тенденции к повышению уровня IgG; снижены ФАН и ФАМ со *St. aureus* Wood 46 при опсонизации IgG. Таким образом, у ликвидаторов наблюдалась активация цитотоксического звена иммунитета при относительном угнетении звена иммунной системы, необходимого для борьбы с бактериальными инфекциями. Напомним, что активация цитотоксического звена иммунитета в виде повышения уровней CD8⁺- и NK-клеток ранее была выявлена при сравнении ликвидаторов в доклинический период ЗНО и ликвидаторов без ЗНО (группа 1 и группа 4, табл. 1). Данные, приведенные в таблице 8, показывают, что изменения аналогичной направленности имеются и у ликвидаторов без ЗНО по сравнению с необлученным населением, однако выражены в меньшей степени.

При анализе связей между показателями поврежденности генома и ИС установлена слабая положительная корреляция между индексом двунитевых разрывов ДНК и процентным содержанием CD3⁺CD16/56⁺ лимфоцитов ($r = 0,398$, $p = 0,022$), а также положительная связь между частотой aberrаций хромосомного типа и процентным содержанием CD3⁺CD16/56⁺ NK-клеток ($r = 0,421$, $p = 0,072$). Эти связи представляют несомненный интерес, поскольку указанные типы лимфоцитов участвуют в удалении клеток с поврежденным геномом (Gasser S., 2006).

Выявлена корреляция средней силы между процентным содержанием регуляторных Т-лимфоцитов (CD4⁺CD25^{high}) и частотой клеток с МЯ ($r = 0,416$, $p = 0,004$). Наблюдалась тенденция связи показателя с частотой хроматидных aberrаций, но в противоположном направлении: с повышением частоты хроматидных aberrаций уровень Treg-лимфоцитов снижался ($r = -0,436$, $p = 0,07$). Обратная корреляция наблюдалась между уровнем двунитевых разрывов ДНК и ФАН со *St. aureus* Wood 46 ($r = -0,411$, $p = 0,018$), что может говорить об отрицательном влиянии повреждений генома на функциональную активность лейкоцитов.

Прогнозирование развития ЗНО по показателям ИС с помощью метода взвешенного голосования. Одной из задач работы было установить, возможно ли по текущим показателям ИС прогнозировать, разовьется или не разовьется ЗНО в ближайшей перспективе (1—5 лет) у конкретного ликвидатора; другими словами, можно ли по показателям ИС различить (классифицировать) ликвидаторов группы 1, обследованных за 1—5 лет до выявления ЗНО, и ликвидаторов группы 4, у которых не было диагностировано ЗНО в эти же сроки. Принцип расчетов описан в Материалах и Методах.

Если прогноз ЗНО пытались делать по отдельно взятым параметрам ИС, то лучшим параметром было абсолютное содержание CD16⁺NK-лимфоцитов (табл. 9). Оптимальным **сочетанием** параметров оказался классификатор 1, который позволял повысить чувствительность классификации по сравнению с одним параметром, за счет некоторого снижения специфичности; точность при этом возрастала. При тестировании на ВНД хорошие результаты давала 1 переменная; применение классификатора 1 не меняло чувствительность, но приводило к небольшому снижению специфичности (табл. 9).

Поскольку некоторые параметры ИС зависят не только от наличия ЗНО, но и от возраста (табл. 3), то расчеты были проведены отдельно у ликвидаторов в возрасте 61 год и старше и 60 лет и моложе. Лучшие результаты были получены для ликвидаторов в возрасте 61 год и старше. В этой возрастной группе оптимальные

результаты давал классификатор 2 (табл. 10), указанное сочетание параметров позволяло повысить чувствительность и специфичность классификации как на ОНД, так и на ВНД.

Таблица 9. Чувствительность, специфичность и точность прогнозирования ЗНО по 1 переменной и с помощью классификатора 1, полученного с помощью метода взвешенного голосования (все возрасты).

Классификаторы и их компоненты	Обучающий набор данных			Независимый набор данных		
	Чувствительность	Специфичность	Точность	Чувствительность	Специфичность	Точность
1 переменная CD16 ⁺ абс.	0,605	0,741	0,673	0,833	0,794	0,814
Классификатор 1	0,737↑	0,715↓	0,726↑	0,833	0,735↓	0,784↓
Лимфоциты, %						
CD3 ⁺ , %.						
CD4 ⁺ , абс.						
CD8 ⁺ абс.						
CD4 ⁺ /(CD16 ⁺ +CD8 ⁺)						
Акт. Т-лимф. %						
CD19 ⁺ абс.						
IgA						
IgE						

Таблица 10. Чувствительность, специфичность и точность прогнозирования ЗНО по 1 переменной и с помощью классификатора 2, полученного с помощью метода взвешенного голосования (61 год и старше).

Классификаторы и их компоненты	Обучающий набор данных			Независимый набор данных		
	Чувствительность	Специфичность	Точность	Чувствительность	Специфичность	Точность
1 переменная CD16 ⁺ абс.	0,68	0,652	0,665	0,833	0,794	0,814
Классификатор 2	0,8↑	0,721↑	0,762↑	0,833	0,853↑	0,843↑
Лимфоциты, %						
CD3 ⁺ , %.						
CD3 ⁺ , абс.						
CD4 ⁺ /(CD16 ⁺ +CD8 ⁺)						
CD19 ⁺ , %.						
IgG						
IgA						
IgE						

Поскольку чувствительность и специфичность классификаторов была менее единицы, они не позволяют со стопроцентной уверенностью делать прогноз ЗНО, но дают возможность сформировать группы повышенного онкологического риска. Так, по данным эпидемиологического исследования (см. выше), средняя частота ЗНО у ликвидаторов в возрасте 61 год и старше за период с 1989 по 2010 г. составила 8,8 случаев на 1000 человек в год, или 44 случая на 1000 человек за 5 лет (4,4%). Если применить классификатор 2 к ликвидаторам этой возрастной группы, то будут получены классы неблагоприятного и благоприятного прогноза, в которых действительный риск ЗНО за 5 лет составит, соответственно, 11,6% и 1,2%. Если применить тот же классификатор к независимому набору данных (ВНД), то 5-летний риск ЗНО в сформированных группах составит, соответственно, 23,3% и 0,88%.

ВЫВОДЫ

1. У ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС выявлено достоверное повышение частоты злокачественных новообразований и более раннее их развитие по сравнению с необлученным населением (Северо-Западный регион Ленинградской области).

2. Иммунный статус ликвидаторов, обследованных за 1-5 лет до выявления злокачественного новообразования, по сравнению с иммунным статусом ликвидаторов без злокачественных новообразований и предопухолевых состояний, характеризуется повышением абсолютного содержания цитотоксических лимфоцитов ($CD8^+$ -Т-лимфоцитов и NK-клеток), повышением уровня общего IgE, недостаточностью Т-хелперного звена (снижение процентного содержания $CD4^+$ -Т-лимфоцитов и индекса $CD4^+/CD8^+$). Повышение уровня цитотоксических лимфоцитов может быть расценено как возможный ответ иммунной системы против развивающейся опухоли.

3. Изменения в иммунном статусе, предшествующие установлению клинического диагноза злокачественного новообразования, более выражены у ликвидаторов, получивших дозы внешнего γ -облучения ≤ 10 бэр, чем у ликвидаторов, облученных в дозе >10 бэр. Иммунный статус ликвидаторов с более низкими дозами облучения отличался достоверным повышением абсолютного содержания $CD8^+$ -Т-лимфоцитов, снижением процентного содержания В-лимфоцитов, HLA-DR⁺-лимфоцитов, повышением уровня общего IgE.

4. У ликвидаторов без злокачественных новообразований, обследованных в отдаленный период после облучения (через 20-25 лет после аварии), повышена степень поврежденности генома лимфоцитов по сравнению с необлученным населением. Достоверно выше частота хромосомных aberrаций и индекс двунитевых разрывов ДНК в лимфоцитах, что указывает на снижение стабильности генома лимфоцитов. Выявлена корреляция между показателями поврежденности генома и содержанием цитотоксических лимфоцитов (NK-клеток, $CD3^+/CD16^+/56^+$ Т-лимфоцитов) в крови.

5. Структура онкологической заболеваемости у ликвидаторов-мужчин из Северо-Западного региона Ленинградской области сопоставима с таковой у мужского населения Российской Федерации. 1-е место по частоте встречаемости занимает рак легкого, 2-е – рак желудка, 3-е – рак предстательной железы.

6. Изменения в иммунном статусе, предшествующие выявлению злокачественных новообразований у ликвидаторов, более выражены при злокачественных новообразованиях органов пищеварения, менее выражены при злокачественных новообразованиях органов дыхания.

7. На основе данных многолетнего мониторинга иммунного статуса получены прогностические классификаторы, позволяющие прогнозировать развитие клинически верифицированного злокачественного новообразования в течение 5 лет после исследования иммунного статуса с чувствительностью до 83% и специфичностью до 85%, что позволяет формировать среди ликвидаторов группу повышенного риска злокачественных новообразований для проведения углубленного клинико-инструментального обследования.

Публикации по теме диссертации

1. Пелевина И.И., Орадовская И.В., Мансурова Ю.Г., Алещенко А.В., Антошина М.М., Кудряшова О.В., Лизунова Е.Ю., Никонова М.Ф., Осипов А.Н., Рябченко Н.И., Феоктистов В.В., Серебряный А.М. Связь молекулярно-клеточных показателей и иммунного статуса лимфоцитов крови ликвидаторов аварии на ЧАЭС. **Радиационная биология. Радиоэкология**, 2010, т. 50, № 5, с. 501-507.
2. Орадовская И.В., Пашенкова Ю.Г., Феоктистов В.В., Никонова М.Ф., Викулов Г.Х., Божеская Н.В., Смирнова Н.Н. Эпидемиологический анализ мониторинга иммунного статуса у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС для раннего выявления групп риска и диагностики онкологических заболеваний. Сообщение 1. **Радиационная биология. Радиоэкология**, 2011, т. 51, №1, с. 1-16.
3. Орадовская И.В., Мансурова Ю.Г., Феоктистов В.В., Никонова М.Ф., Викулов Г.Х., Божеская Н.В., Смирнова Н.Н. Эпидемиологический анализ мониторинга иммунного статуса у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС для раннего выявления групп риска и диагностики онкологических заболеваний. Зависимость частоты и изменений в иммунном статусе от факторов риска радиационной катастрофы. Сообщение 2. **Радиационная биология. Радиоэкология**, 2011, т. 51, №1, с. 117-133.
4. Oradovskaya I.V., Pashchenkova Yu.G., Feoktistov V.V., Nikonova M.F., Vikulov G.Kh., Bozheskaya N.V., Smirnova N.N. An epidemiological analysis of monitoring of the immune status of Chernobyl nuclear accident liquidators for early detection of risk groups and diagnosis of cancer diseases. Communication 1. **Biophysics**, 2011, v. 56, № 3, p. 546-560.
5. Oradovskaya I.V., Pashchenkova Yu.G., Feoktistov V.V., Nikonova M.F., Vikulov G.Kh., Bozheskaya N.V., Smirnova N.N. An epidemiological analysis of monitoring of the immune status of Chernobyl nuclear accident liquidators for early detection of risk groups and diagnosis of cancer diseases. Communication 2. Dependence of the rate and changes in the immune status on radiation accident risk factors. **Biophysics**, 2011, v. 56, №3, p. 561-576.
6. Пашенкова Ю.Г., Никонова М.Ф., Пашенков М.В., Феоктистов В.В., Орадовская И.В. Оценка прогноза онкологических заболеваний на основании показателей иммунного статуса. **Иммунология**, 2012, т. 33, №5, с. 270-276.
7. Серебряный А.М., Алещенко А.В., Кудряшова О.В., Никонова М.Ф., Орадовская И.В., Осипов А.Н., Пашенкова Ю.Г., Пелевина И.И. Нарушение связей между иммунным статусом и окислительным гомеостазом в лимфоцитах ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. **Радиационная биология. Радиоэкология**, 2012, т. 52, №4, с. 341-348.
8. Орадовская И.В., Мансурова Ю.Г., Феоктистов В.В., Никонова М.Ф., Божеская Н.В., Смирнова Н.Н. Эпидемиологическое исследование онкологических заболеваний у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Возможности выявления групп риска в раннем периоде на основе многолетнего мониторинга иммунного статуса за ликвидаторами Северо-Западного региона. Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика, 2010, т.14, №3, с. 3-31.
9. Орадовская И.В., Мансурова Ю.Г., Феоктистов В.В., Никонова М.Ф., Божеская Н.В., Смирнова Н.Н. Эпидемиологическое исследование онкологических заболеваний у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Влияние факторов риска радиационной катастрофы на частоту и иммунный статус, по данным многолетнего мониторинга за ликвидаторами из Северо-Западного региона. Сообщение 2. Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика, 2010, т.14, №4, с. 7-27.
10. Oradovskaya I.V., Pashchenkova Yu.G., Nikonova M.F., Bozheskaya N.V., Vikulov G.Kh., Smirnova N.N. Analysis of the Frequency of Occurrence of Malignant Formations and Immune Status Monitoring in Liquidators of the Chernobyl Accident Consequences for the Early Diagnosis and Risk Group Identification. In: The Lesson of Chernobyl: 25 Years Later. Editors: Elena B. Burlakova and Valeria I. Naydich. Nova Science Publishers, New York, 2012, Chapter X, p. 115-137.

11. Мансурова Ю.Г., Орадовская И.В., Феоктистов В.В., Васильев А.А., Г.Х. Викулов, Никонова М.Ф., Божеская Н.В., Смирнова Н.Н., Пуляевская М.М. Иммунный статус (ИС) лиц, подвергшихся воздействию радиационного фактора и обследованных в экспедиционных условиях, при наличии злокачественных новообразований (ЗН) и в предопухолевым периоде по данным многолетнего мониторинга. Зависимость частоты ЗН у облученных лиц от возраста и дозы внешнего γ -облучения. Медицинская иммунология, 2009, т.11, № 4-5, с. 448-449.
12. Феоктистов В.В., Орадовская И.В., Мансурова Ю.Г., Васильев А.А., Викулов Г.Х., Никонова М.Ф., Божеская Н.В., Смирнова Н.Н., Пуляевская М.М. Особенности иммунного статуса у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, при наличии доброкачественных образований по данным 10-летнего мониторинга в экспедиционных условиях. Медицинская иммунология, 2009, т.11, № 4-5, с. 451-452.
13. Орадовская И.В., Мансурова Ю.Г., Феоктистов В.В., Васильев А.А., Викулов Г.Х., Никонова М.Ф., Божеская Н.В., Смирнова Н.Н., Пуляевская М.М. Возможности диагностики предопухолевых состояний по данным мониторинга иммунного статуса (ИС) у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС, и обследованных в экспедиционных условиях. Медицинская иммунология, 2009, т.11, № 4-5, с. 450-451.
14. Орадовская И.В., Мансурова Ю.Г., Феоктистов В.В., Никонова М.Ф., Васильев А.А., Викулов Г.Х., Божеская Н.В., Смирнова Н.Н., Пуляевская М.М. Возможности раннего выявления опухолевых заболеваний у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, по данным иммунологического мониторинга экспедиционных обследований. Материалы международной научной конференции «Медико-биологические последствия Чернобыльской катастрофы», Гомель, 2009, с. 123-125.
15. Орадовская И.В., Мансурова Ю.Г., Васильев А.А., Никонова М.Ф., Феоктистов В.В., Викулов Г.Х., Божеская Н.В., Смирнова Н.Н., Пуляевская М.М. Иммуноэпидемиологический анализ опухолевых заболеваний и состояния иммунного статуса у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС из Красноярского края, по данным мониторинга экспедиционных обследований. Материалы международной научной конференции «Медико-биологические последствия Чернобыльской катастрофы», Гомель, 2009, с. 126-128.
16. Oradovskaya I.V., Mansurova Yu. G., Feoktistov V.V., Vasiliev A.A., Vikulov G. Kh, Nikonova N.F. Predictors tumoral conditions at the persons who were taking part in liquidation of consequences of failure on Chernobyl nuclear power plant (CHNPP), according to long-term monitoring of the immune status. International Immunology, 2010, v.22, suppl. №1, p. 153-154.
17. Mansurova Yu.G., Oradovskaya I.V., Feoktistov V.V., Vasiliev A.A., Vikulov G. Kh, Nikonova N.F. Particularly immune status persons exposed to radiation factor with malignant neoplasms and in the predopuholevom period, according to the multi-year monitoring. International Immunology, 2010, v.22, suppl. №1, p. 154.
18. Орадовская И.В., Пашенкова Ю.Г., Никонова М.Ф., Викулов Г.Х., Божеская Н.В., Смирнова Н.Н. Иммунологические предикторы злокачественных новообразований (ЗНО) у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС по данным многолетнего мониторинга. Частота встречаемости в отдаленном периоде. Тезисы докладов Международной конференции «Радиобиологические и радиоэкологические аспекты Чернобыльской катастрофы», Славутич, 2011, с. 42.
19. Пашенкова Ю.Г., Пашенков М.В., Никонова М.Ф., Орадовская И.В. Возможности прогнозирования развития злокачественных новообразований (ЗНО) у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС на основе показателей иммунного статуса (ИС). Медицинская иммунология, 2011, т.11, №4-5, с. 475-476.

20. Орадовская И.В., Викулов Г.Х., Пашенкова Ю.Г. Отдаленные медицинские и иммунологические последствия у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС по итогам многолетнего мониторинга. Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием ««Чернобыль – 25 лет спустя». Социально-правовые и медицинские проблемы граждан, пострадавших в радиационных авариях и катастрофах», Санкт-Петербург, 2011, с. 268-269.
21. Серебряный А.М., Алещенко А.В., Кудряшова О.В., Никонова М.Ф., Орадовская И.В., Осипов А.Н., Пашенкова Ю.Г., Пелевина И.И. Нарушение связей между иммунным статусом и окислительным гомеостазом в лимфоцитах ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Тезисы докладов международной конференции. «Медико-биологические проблемы действия радиации», 2012, с. 12.

СОКРАЩЕНИЯ

ЛПА – ликвидация последствий аварии
ЗНО – злокачественные новообразования
ЛО – Ленинградская область
МО – Московская область
ИС – иммунный статус
ИН – иммунная недостаточность
ИИ – ионизирующее излучение
МЯ – микроядра
«ПОР» – подразделения особого риска
РПЖ – рак предстательной железы
РМЖ – рак молочной железы
ОНД – обучающий набор данных
ВНД – валидационный набор данных
ФАН – фагоцитарная активность нейтрофилов
ГПЗ – «грубый» показатель заболеваемости
СПЗ – стандартизованный показатель заболеваемости