

√ Ба 249146

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
МИНСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

БУГЛОВА Елена Евгеньевна

**ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ
В СВЯЗИ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ РАДИАЦИИ
НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА**

14.00.07 — гигиена

14.00.36 — аллергология и иммунология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Минск — 1992

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте радиационной медицины МЗ Республики Беларусь

Научные руководители: доктор биологических наук
Я. Э. Кенигсберг
кандидат медицинских наук
В. И. Левин

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук
Л. П. Титов
доктор медицинских наук,
профессор В. И. Тернов

Ведущее учреждение Всероссийский гематологический
научный центр (г. Москва)

Защита состоится "25" февраля 1992 года
в 15 час. на заседании специализированного совета К. 007.01.06
при Минском ордена Трудового Красного Знамени государственном
медицинском институте (220798, г. Минск, пр-кт Дзержинского, 83).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Минского
государственного медицинского института.

Автореферат разослан 24 января 1992 года.

Ученый секретарь
специализированного совета,
кандидат медицинских наук,
доцент



И. А. Крылов

Ба 249146

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

249146

Вопрос о выявлении маркеров индивидуальной чувствительности организма человека к радиационному воздействию был и остается одним из актуальнейших вопросов радиобиологии. Особую значимость он приобретает в Беларуси в условиях, сложившихся после аварии на Чернобыльской АЭС. Разработка адекватных методов прогнозирования индивидуальных ответных реакций организма позволит производить отбор лиц для работы в условиях возможного действия патогенного фактора, выделить группы повышенного риска, а значит, позволит сохранить здоровье тысячам людей и сэкономить значительные материальные средства (Даренская Н. Г., 1986).

Так как радиочувствительность организма представляет собой одно из частных проявлений его общей реактивности, проведено большое количество исследований и обнаружены корреляции между различными показателями реактивности и индивидуальной радиочувствительностью организма (Аюев И. Г., 1976; Григорьев А. Ю., 1985). Выявлены взаимосвязи между функциональным состоянием различных органов и систем и индивидуальной радиочувствительностью организмов животных (Воеводина Т. М. и соавт., 1983; Граевская Б. М., 1978; Даренская Н. Г., 1986; Кудряшов Ю. Б., 1980).

2005

Хотя многими исследователями указывалось на генетическую обусловленность широкой вариабельности радиочувствительности отдельных организмов (Масленникова Р. Л., 1978; Петин В. Г., 1987; Поспишил и соавт., 1986), не проводилось выявления подобных маркеров среди генетических и, в частности, иммуногенетических систем организма человека. В то же время, существуют предпосылки для ю-

Дзяржаўная
бібліятэка
БССР
Імя У. І. Дубына

022010

ведения таких исследований. Известно, что мыши различных линий неодинаково реагируют на действие радиации (Граевская Е. М., и соавт.; 1974; Домарева О. П. и соавт., 1974; Коноплянников А. Г. и соавт., 1977; Масленникова Р. Л., 1978; Поспишил М. и соавт., 1986), что является косвенным подтверждением наличия корреляции между чувствительностью к воздействию ионизирующего излучения у мышей и антигенами локуса H-2 (аналогичного системе HLA человека). Естественно предположить, что подобная корреляция возможна и для человека.

Система HLA человека является достаточно хорошо изученной к настоящему времени. Антигены гистосовместимости играют важную роль во всех сторонах жизнедеятельности человеческого организма (Зарецкая Ю. М., 1983; Снелл Дж. и соавт., 1979; Шабалин В. Н. и соавт., 1988). Выявлена связь HLA антигенов с широким кругом заболеваний, их клиническими симптомами, течением и исходом; а также с функциональной активностью различных клеток и систем организма (Алексеев Л. П. и соавт., 1988; Журкин А. Т. и соавт., 1986; Зотиков Е. А., 1982; Сочнев А. М. и соавт., 1987; Thomsen M. et al., 1975). Участие HLA антигенов в ряде биологических феноменов позволяет предположить взаимосвязь некоторых параметров HLA системы с различными эффектами действия радиации на организм человека.

Целью проводимого исследования является определение возможных иммуногенетических маркеров HLA системы индивидуальной радиочувствительности организма человека, которые позволили бы оценивать степень риска при действии радиационного фактора для лиц с наличием различных HLA -фенотипов.

В соответствии с поставленной целью решались следующие задачи:

1. Определение ассоциативных связей между параметрами системы HLA и различной чувствительностью организма человека к внешнему

локальному γ -облучению.

2. Выявление HLA маркеров различного содержания радионуклидов цезия в организме человека при их алиментарном поступлении.

3. Изучение распределения основных параметров HLA системы среди людей с патологией щитовидной железы, подвергшихся воздействию радионуклидов йода вследствие аварии на Чернобыльской АЭС и проживающих на территории, загрязненной радионуклидами.

Научная новизна работы

1. Впервые установлено наличие ассоциативных связей между степенью выраженности ответной реакции организма человека на действие внешнего локального γ -облучения и параметрами системы HLA. При этом выявлены как маркеры повышенного риска (антигены HLA-A10, HLA-B5, HLA-B40; фенотипы B5,35; B7,40, гаплотипы A10 B5, A10 B40, A2 B40, A3 B5, A11 B5, Aх B40), так и протекторные (антигены HLA-B8, HLA-B12, HLA-B18, фенотипы B8,35; B12,35 и гаплотипы A1 B8, A1 B12, A3 B18, A9 B18).

2. Изучены ассоциации между степенью содержания радиоцезия в организме человека при его алиментарном поступлении и некоторыми параметрами системы HLA. Антигены HLA-B13 и HLA-B18 ассоциированы с высоким содержанием радионуклидов цезия в организме человека, антигены HLA-B7, HLA-Bу и антигенные комбинации A25 B7; Aх B7; A2 Bу; B7,16 связаны с низким содержанием радиоцезия в организме.

3. Определены маркерные антигены системы HLA у лиц, подвергшихся воздействию радионуклидов йода в результате аварии на Чернобыльской АЭС и имеющих патологию щитовидной железы.

4. Изучены HLA маркеры рака легкого и его различных гистологических форм.

Практическая значимость работы.

Установление HLA маркеров различной степени выраженности от-

ветной реакции организма на воздействие внешнего локального облучения и поступление с пищей в организм радиоактивного цезия позволит в определенной мере прогнозировать уровень риска для лиц с конкретным HLA фенотипом при воздействии на них внешнего облучения, в частности, при лучевой терапии, и при алиментарном поступлении радионуклидов цезия. Возможность такого прогноза имеет важное значение при подборе групп специалистов, направляемых для работы в загрязненные после аварии на Чернобыльской АЭС районы.

Выявленные HLA маркеры патологии щитовидной железы у лиц, получивших на нее дозовую нагрузку в результате аварии на Чернобыльской АЭС, могут быть использованы при диспансеризации лиц, подвергшихся воздействию радиоактивного излучения после аварии, формировании групп риска и проведении целенаправленных профилактических мероприятий.

Практическое значение имеет также и установление маркеров рака легкого, которые могут быть использованы в качестве одного из критериев выделения групп риска развития заболевания и его ранней диагностики. Антигены системы HLA, ассоциированные с различной реакцией лимфоцитов и тромбоцитов на проводимую лучевую терапию, служат одним из критериев прогнозирования побочных реакций лучевой терапии и своевременной коррекции лечения.

Положения, выносимые на защиту

1. Выявлены иммуногенетические маркеры различной чувствительности организма человека к радиационному воздействию. С помощью параметров HLA системы возможно определение лиц с повышенной и низкой чувствительностью организма к воздействию внешнего γ -облучения.
2. Доказана принципиальная возможность выделения на основании выявленных маркеров системы HLA групп риска повышенного накопления

радионуклидов цезия при их алиментарном поступлении.

3. Определены параметры HLA системы, ассоциированные с патологией щитовидной железы у лиц, получивших на нее дозовую нагрузку в результате аварии на Чернобыльской АЭС.

4. HLA маркеры предопределяют различную степень предрасположенности к развитию рака легкого.

Апробация работы:

Материалы, вошедшие в диссертацию, доложены и обсуждены на студенческих научных конференциях Минского государственного медицинского института 1987, 1988, 1989 г.г., Медицинской академии г. Белостока 1989 г., 1 научно-практической конференции НИИ радиационной медицины МЗ Республики Беларусь (1989г., г. Минск), Республиканской научно-практической конференции по радиобиологии и радиэкологии (1990г., г. Минск), Республиканской конференции "Научно-практические аспекты сохранения здоровья людей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС" (1991г., г. Минск).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ.

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения и выводов. Работа изложена на 124 страницах машинописи, иллюстрирована 22 таблицами и 3 рисунками. Библиографический указатель включает 262 наименования (133 отечественных и 129 иностранных) печатных работ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика обследованных групп

Обследовано три группы людей, подвергшихся различным радиационным воздействиям.

Первой группой обследованных явились 152 больных раком легкого (у 87 человек диагностирован плоскоклеточный рак, у 57-мелкоклеточный, у 12-аденокарцинома), находившихся на лечении в НИИ онкологии и медицинской радиологии МЗ Республики Беларусь. Клиническое ведение больных проводилось сотрудниками отдела радиационной физики, лучевой диагностики и лучевой терапии (рук. отд. профессор Г. В. Муравская). Возраст обследованных больных (3 женщины и 149 мужчин) 56.8 ± 0.6 лет.

144 больным раком легкого проводилась лучевая терапия, которая осуществлялась на установках РОКУС, АГАТ-С, а также тормозным излучением с энергией 25 или 42 МэВ на ускорителях. Облучение проводилось методом поэтапной смены режимов фракционирования дозы: по расщепленному курсу, на первом этапе которого разовая очаговая доза составила 4Гр, суммарная-28Гр, а на втором, выполненном через 3-4 недели после завершения первого этапа, соответственно 2Гр и 30Гр. Суммарная доза, подводимая к опухолевым очагам, была изоквивалентна 60-65Гр.

Всем больным проводился общий анализ крови до и после проведения лучевой терапии. В качестве критерия оценки реакции организма человека на внешнее облучение была выбрана динамика количества лимфоцитов и тромбоцитов в периферической крови, как наиболее радиочувствительных клеток (Бырау И. и соавт., 1981; Жербин Е. А. и соавт., 1989; Поспишил М. и соавт., 1986; Casarett A. P., 1968).

В зависимости от изменений показателей периферической крови после окончания лучевой терапии все больные были разделены на две

группы. I-ую группу (87 человек) составили лица, у которых имело место достоверное ($p < 0,001$) снижение количества лимфоцитов и тромбоцитов после облучения. Во II-ую группу (57 человек) вошли больные, у которых лишь один из показателей несущественно снижался ($p > 0,05$) или же оба оставались на том же уровне, который был до облучения. Больные, вошедшие в I-ую группу, расценивались как лица с повышенной радиочувствительностью. Люди из II-ой группы считались менее (не-) чувствительными.

На основании анализа жалоб и объективного состояния больных в процессе проведения лучевой терапии из I-ой группы была выделена подгруппа IA, включающая 19 человек, у которых проводимое лучевое лечение сопровождалось синдромом "общей лучевой реакции" (общая слабость, утомляемость, головная боль, тошнота, першение в горле) и явлениями лучевого эзофагита. 68 человек, у которых снижение количества лимфоцитов и тромбоцитов в процессе облучения не сопровождалось общими лучевыми реакциями, составили подгруппу IB. *

Контрольную группу при определении HLA маркеров рака легкого, которые не учитывались в дальнейших исследованиях по выявлению иммуногенетических маркеров индивидуальной радиочувствительности, составили 200 здоровых, не состоящих в родстве, доноров крови СПК НИИ гематологии и переливания крови МЗ Республики Беларусь жителей г. Минска. Типирование людей этой группы было проведено совместно с сотрудниками Белорусского Республиканского центра иммунологического типирования органов и тканей.

Вторую обследованную группу составили люди с различным содержанием радионуклидов цезия в организме при сходных условиях проживания и рационе питания: 94 практически здоровых человека, проживающих на территории, загрязненной радионуклидами в результате аварии на Чернобыльской АЭС.

Прямое измерение содержания инкорпорированных радионуклидов цезия в организме людей проводилось с помощью счетчика излучения человека (СИЧ). Опрос обследованных и спектрометрия некоторых продуктов из их рациона питания, проводившаяся на гамма-спектрометре "Адкам-300" фирмы "Ортек" (США), позволили сделать заключение о том, что поступление радионуклидов цезия с продуктами практически одинаково для всех обследованных.

Содержание радионуклидов цезия в организме обследованных > 1 мкКи для взрослых и $> 0,3$ мкКи для детей расценивалось как высокое. В зависимости от содержания радионуклидов цезия в организме выделено 2 группы: группа лиц с высоким содержанием (67 человек) и группа лиц с низким содержанием (27 человек). Среднее значение содержания радиоцезия в организме людей первой группы составляет $1,95 \pm 0,18$ мкКи, а во второй группе - $0,16 \pm 0,013$ мкКи радиоцезия на организм ($p < 0,001$).

Третью группу обследованных составили 121 человек с патологией щитовидной железы (гиперплазия I - II степени, зоб, аутоиммунный тиреоидит), подвергшихся воздействию радионуклидов йода в результате аварии на Чернобыльской АЭС и находившихся на лечении в клинике НИИ радиационной медицины МЗ Республики Беларусь.

Методы исследования

Для определения HLA фенотипа человека использовали тест комплемент-зависимого лизиса лимфоцитов (лимфоцитотоксический тест) (Terasaki e. a, 1986). Тканевое типирование проводили с помощью панели Белорусского республиканского центра иммунологического типирования органов и тканей, включающей 120 тестовых анти HLA сывороток и позволяющей идентифицировать 9 антигенов локуса A и 16 антигенов локуса B.

Лимфоциты, используемые для постановки реакции, выделяли из

свежеполученной гепаринизированной венозной крови методом флотации (Фримель Г., 1987).

Методы статистической обработки полученных данных

При обработке результатов тканевого типирования использовали метод популяционного анализа HLA системы. Проведен анализ частот встречаемости HLA - генов, антигенов, фенотипов, гаплотипов. Для оценки ассоциации параметров HLA системы с заболеванием или реакцией организма на воздействие патогенного фактора применяли следующие показатели: критерий хи-квадрат и относительный риск RR. Биологический смысл показателя RR: риск развития заболевания или ответной реакции организма на патогенный фактор у носителей определенного антигена, по сравнению с индивидами, не несущими данный антиген.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В начале исследования нами было проведено сравнительное изучение распределения основных параметров HLA системы в общей группе больных раком легкого и среди здоровых доноров жителей г. Минска с целью выявления иммуногенетических маркеров заболевания. Полученные данные по частоте встречаемости HLA антигенов, фенотипов и гаплотипов среди 200 здоровых жителей г. Минска согласуются с таковыми для жителей г. г. Москвы, Ленинграда, других европейских популяций (Зарецкая Ю. М., 1983; Серова Л. Д., 1980; Снелл Дж. и соавт., 1979; Мауг W. R., 1977; Terasaki P. et al., 1980), что позволяло отнести распределение основных параметров HLA системы у жителей г. Минска к европейскому типу и использовать полученные данные в качестве контрольных. При сравнении распределения HLA антигенов среди больных раком легкого и в контрольной группе выявлены досто-

верные различия для антигенов Aх и Aw19. Для антигена Aх выявлена положительная ассоциация с развитием рака легкого (встречается у 29% больных против 18% у здоровых; $p < 0,02$; RR = 1,86). Антиген Aw19, наоборот, встречается реже среди больных (6,6% против 18,5% у здоровых; $p < 0,001$; RR = 0,31).

При изучении распределения основных параметров HLA системы среди больных плоскоклеточным, мелкоклеточным раком легкого и аденокарциномой легкого в основном подтверждались закономерности, выявленные для общей группы больных. Следует отметить характер распределения некоторых антигенных комбинаций. В группе больных плоскоклеточной формой рака легкого, так же как и в общей группе больных, повышена частота встречаемости фенотипа A9B40 (RR = 6,04; $p < 0,05$), для мелкоклеточного рака легкого специфически характерен фенотип B5,18 (RR = 11,94, $p < 0,05$). Что касается группы больных аденокарциномой, то в силу ее малочисленности, выявленные выше закономерности для антигенов Aх и Aw19 носят в ней недостоверный характер, однако выявляются особенности в частоте встречаемости антигена B16 (41,7% против 11,5% в контроле, $p < 0,01$; RR = 5,50), который оказался маркером аденокарциномы.

Выявленные параметры HLA системы, ассоциированные с возникновением рака легкого и протектирующие от его развития, будут учтены при необходимости в дальнейших исследованиях по определению маркеров чувствительности к внешнему облучению.

При определении возможных маркеров чувствительности организма человека к внешнему облучению проведен сравнительный анализ частот встречаемости параметров HLA системы в I и II группах больных раком легкого (табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости некоторых антигенов системы HLA в группах лиц с повышенной (I группа) и низкой (II группа) чувствительностью к внешнему γ -облучению

Антиген	Частота встреч. антигена, %		P	RR
	I группа	II группа		
A10	27,6	12,3	< 0,05	2,72
B5	17,2	8,8	> 0,05	4,15
B8	10,3	24,6	< 0,05	0,35
B12	12,6	22,8	> 0,05	0,49
B18	13,8	24,6	> 0,05	0,49
B40	14,9	8,8	> 0,05	1,83

В I группе больных антиген A10 встречался в 2,3 раза чаще, чем во II (RR = 2,72; $p < 0,05$), как и большинство антигенных комбинаций с его присутствием: A10B5 (RR = 4,76; $p > 0,05$), A10B40 (RR = 7,67; $p > 0,05$). Необходимо отметить тенденцию к повышению частоты встречаемости в I группе антигенов B5 (17,2 против 8,8% во II группе; $p > 0,05$; RR = 4,15) и B40 (14,9% против 8,8% во II группе, $p > 0,05$; RR = 1,83). Большинство фенотипов с указанными антигенами также встречаются в I группе чаще, чем во II, и ассоциируются с высоким относительным риском повышенной чувствительности к внешнему облучению: 4,76 для B5,35; B7,40 и др.; 4,90 для A11B5; 5,67 для A2B40; 6,46 для A3B5. Таким образом, выявлена положительная ассоциация с повышенной чувствительностью к внешнему локальному облучению для антигенов A10, B5 и B40 и некоторых фенотипов с

их участием; это свидетельствует о том, что указанные параметры HLA системы связаны с повышенной радиочувствительностью человека к внешнему γ -облучению.

Кроме того, выявлены антигены, ассоциированные с низкой радиочувствительностью. Так, антиген B8 в I группе больных встречался реже, чем во II группе (RR = 0,35; $p < 0,05$), а частота встречаемости антигенов B12 и B18 имела выраженную тенденцию к снижению (RR = 0,49; $p > 0,05$ для B12 и B18). Наличие в фенотипе больного антигенов B8, B12 и B18 существенно уменьшало относительный риск повышенной чувствительности к облучению, который составил 0,21 для B8,35 и B12,35; 0,38 для A1B8; 0,09 для A1B12; 0,20 для A3B18; 0,37 для A9B18. Таким образом, антигены B8, B12 и B18 ассоциированы с низкой чувствительностью организма к действию внешнего локального облучения.

Так как воздействие внешнего локального облучения вызывает в организме человека целый ряд разнообразных ответных реакций, нами проведено изучение распределения параметров HLA системы в группе больных раком легкого, у которых проведение лучевой терапии сопровождалось не только снижением количества лимфоцитов и тромбоцитов периферической крови, но и возникновением лучевого эзофагита, эпидермита, появлением симптомов общей лучевой реакции. В результате проведенного сравнительного анализа обнаружено повышение уровня значимости различий в частоте встречаемости выявленных ранее маркерных антигенов в группе больных с реакцией крови и общей лучевой реакцией на внешнее облучение как по сравнению с группой менее чувствительных к облучению, так и с группой больных с наличием только реакции крови на облучение. Указанный факт является подтверждением сделанных нами выводов относительно HLA маркеров чувствительности организма человека к воздействию внешнего облучения.

Для определения иммуногенетических маркеров различного содержания радионуклидов цезия в организме человека проведен сравнительный анализ частот встречаемости антигенов, фенотипов и гаплотипов системы HLA среди лиц, имеющих различное содержание радиоцезия в организме при сходных условиях проживания и рационе питания. Выявлено, что антигены В13 (32,8%) и В18 (34,3%) среди людей с высоким содержанием радиоцезия в организме встречаются достоверно чаще, чем среди людей с низким содержанием (7,4% и 11,1% соответственно) и ассоциированы со значительным относительным риском накопить радиоцезий (RR В13 = 6,11; RR В18 = 4,18). В группе лиц с низким содержанием радиоцезия повышена частота встречаемости антигена В7 (44,4% против 20,9%; $p < 0,05$; RR = 0,33) и Ву (44,4% против 17,9%; $p < 0,025$; RR = 0,27). Особенности частот встречаемости фенотипов с участием указанных антигенов среди групп людей с различным содержанием радиоцезия в организме находились в соответствии с выявленными для антигенов тенденциями. Подавляющее большинство антигенных комбинаций, содержащих антигены В13 и В18 встречались в группе лиц с высоким содержанием радиоцезия чаще, чем во второй группе: А3В13, А9В13 (9,0% против 0,0%), А2В18 (19,4% против 3,7%), А25В18 (14,9% против 7,4%), В16,18 (6,0% против 0,0%). Фенотипы с антигенами В7 и Ву, напротив, среди лиц с высоким содержанием радиоцезия в организме встречались редко: А9В7 (4,5% против 14,8% в группе лиц с низким содержанием радиоцезия в организме), А25В7 (1,5% против 14,8%), АхВ7 (3,0% против 18,5%), В7,16 (0,0% против 11,1%), А2Ву (10,5% против 29,6%) (табл. 2).

Таблица 2

Частота встречаемости некоторых антигенов системы HLA в группах лиц с различным содержанием радиоцезия в организме

Антиген	Частота встреч. антигена, %		P	RR
	Высокое содерж.	Низкое содерж.		
	радиоцезия	радиоцезия		
B7	20,9	44,4	< 0,05	0,33
B13	32,8	7,4	< 0,025	6,11
B18	34,3	11,1	< 0,05	4,18
Bу	17,9	44,4	< 0,025	0,27

Таким образом, выявлены некоторые параметры HLA системы, ассоциированные с различной способностью организма человека накапливать радиоцезий при его алиментарном поступлении. Обнаруженные закономерности, по-видимому, обусловлены индивидуальными особенностями обменных процессов в организме, связанными с этими антигенами.

При изучении частот встречаемости HLA антигенов среди лиц с патологией щитовидной железы выявлены достоверные различия с распределением антигенов в контрольной группе для антигенов B13 и B15 (табл. 3). Антиген B13 встречался среди больных чаще, чем в контрольной группе (20,7% против 11,0%; $p < 0,025$; $RR=2,11$), а B15 - реже (5,0% против 12,0%; $p < 0,05$; $RR=0,38$). По данным литературы, диффузный токсический зоб ассоциирован с антигенами HLA-B8 (Расовский Е. Л. и соавт., 1978; Серова Л. Д. и соавт., 1980), B35 (Серова Л. Д. и соавт., 1980), A1 и A3 (Расовский Е. Л. и соавт., 1987), аутоим-

мунный тиреоидит с антигенами HLA-B8 (Привалов В. А. и соавт., 1989; Сочнев А. М. и соавт. 6 1987), A1 и B35 (Расовский Б. Л. и соавт., 1987), узловой зутиреоидный зоб - с HLA B5 (Серова Л. Д. и соавт., 1980). Антиген HLA-B13 в качестве маркерного при патологии щитовидной железы в доступной литературе не упоминается.

Таблица 3

Частота встречаемости некоторых антигенов системы HLA у
здоровых и лиц с патологией щитовидной железы

Антиген	Частота встреч. антигена, %		P	RR
	Здоровые	Лица с патологией щитовидной железы		
	B13	11,0		
B15	12,0	5,0	< 0,05	0,38

Так как нами обследованы люди с патологией щитовидной железы, проживающие в районах, которые пострадали в результате аварии на Чернобыльской АЭС, можно говорить об антигене HLA-B13 как маркере патологии щитовидной железы, возникшей или протекающей на фоне действия на человека радионуклидов. Необходимо учитывать, что все обследованные получили на щитовидную железу определенную дозу от йода-131 в первые дни после аварии. Нельзя с уверенностью говорить о том, что патология щитовидной железы возникла в результате действия радиойода. Однако, специфический маркер патологии железы, поглотившей какое-то количество радиойода, обнаружен.

При обсуждении полученных нами результатов обращают на себя внимание данные, касающиеся частоты встречаемости антигена B13.

Во-первых, антиген В13 имеет положительную ассоциативную связь с патологией щитовидной железы у лиц, подвергшихся воздействию радиационного фактора, в то время как при патологии щитовидной железы у лиц, не подвергавшихся такому воздействию, указанной ассоциации не выявлено. Во-вторых, антиген В13 связан с высоким содержанием радиоцезия в организме человека. К сожалению, мы не располагаем данными о степени инкорпорации йода-131 в щитовидной железе обследованных нами лиц и можем лишь условно допускать роль радиоiodа в возникновении у них патологии этого органа. Однако, в случае такого допущения можно предположить, что роль антигена В13 не ограничивается ассоциативной связью только с высоким содержанием радиоцезия в организме, но и распространяется на связи со структурами организма, участвующими в метаболизме других радионуклидов и, в частности, радиоiodа. Связь антигена В13 с возникновением патологии щитовидной железы, в этом случае, будет вторичной, опосредованной.

Таким образом, проведенные исследования подтвердили наше предположение о существовании маркеров индивидуальной чувствительности к радиационному воздействию.

Практические рекомендации

Выявленные HLA маркеры радиочувствительности могут быть использованы для определения риска возникновения патологических реакций при радиационном воздействии на организм человека.

Возможность прогноза уровня риска для лиц с конкретным HLA фенотипом при воздействии на них внешнего γ -облучения и при алиментарном поступлении радионуклидов цезия в организм человека имеет важное значение для подбора групп специалистов, направляемых для работы в загрязненные радионуклидами районы, а также для прогнозирования вероятности выявления среди жителей пострадавших райо-

нов лиц с повышенным риском накопления радионуклидов цезия.

Учет HLA маркеров патологии щитовидной железы у лиц, получивших на нее дозовую нагрузку в результате аварии на Чернобыльской АЭС позволит усовершенствовать принципы диспансеризации лиц, подвергшихся воздействию радионуклидов йода после аварии на Чернобыльской АЭС и поможет в проведении целенаправленных профилактических мероприятий.

HLA маркеры различной реакции лимфоцитов и тромбоцитов на проводимую лучевую терапию могут быть использованы в качестве одного из критериев прогнозирования побочных реакций и профилактического назначения корректирующих лекарственных средств.

Выявленные маркеры рака легкого могут быть использованы при определении группы риска развития заболевания, в том числе у лиц, подвергшихся ингаляционному воздействию радионуклидов плутония и "горячих частиц" в результате аварии на Чернобыльской АЭС.

ВЫВОДЫ

1. В системе антигенов главного комплекса гистосовместимости выявлены иммуногенетические маркеры радиочувствительности организма человека.

2. Антигены HLA-A10, HLA-E5, HLA-B40 и некоторые антигенные комбинации: A10E5; A10B40; A2E40; A3E5; A11E5; AxB40; B5,35; B7,40 ассоциированы с повышенной чувствительностью к внешнему локальному γ -облучению больных раком легкого; антигены HLA-B8, HLA-B12, HLA-B18, фенотипы B9,35; B12,35 и гаплотипы A1B8; A1B12; A3B18; A9E18 выступают в качестве маркеров резистентности к указанному виду облучения.

3. Антигены HLA-B13 и HLA-B18 ассоциированы с высоким содержанием радионуклидов цезия в организме человека при их алиментар-

ном поступлении. Антигены HLA-B7, HLA-Bу и антигенные комбинации A25B7; АхВ7; А2Ву; В7,16, напротив, чаще встречаются среди лиц с низким содержанием радионуклидов цезия в организме и выполняют протекторную функцию.

4. Антиген HLA-B13 и антигенные комбинации A11B5; A11B13; В8,у связаны с предрасположенностью к развитию патологии щитовидной железы у лиц, получивших на нее дозовую нагрузку в результате аварии на Чернобыльской АЭС и проживающих на загрязненной радионуклидами территории. Антиген HLA-B15 ассоциирован с низким риском развития патологии щитовидной железы в указанной группе лиц.

5. Антиген HLA-Ах является маркером предрасположенности к развитию рака легкого. Антиген HLA-АW19 ассоциирован с резистентностью к развитию данного заболевания.

6. Проведенное изучение частот встречаемости основных параметров HLA системы среди здоровых жителей г. Минска позволяет отнести их распределение к европеоидному типу.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Буглова Е. Е. Иммуногенетические маркеры системы HLA у жителей г. Минска // Актуальные вопросы практической и теоретической медицины : Тез. докладов XXVI межреспубл. студ. конфер. мед. ВУЗов Прибалтийских республик и БССР. - Минск. - 1988. - С.22-23.

2. Буглова Е. Е., Иванов Е. П., Кенигсберг Я. Э., Левин В. И. Распределение антигенов системы HLA у лиц с различным содержанием радионуклидов цезия в организме // Тез. докладов Республ. научно-практич. конфер. по радиобиологии и радиэкологии. - Минск. - 1990. - С. 28.

3. Левин В. И., Иванов Е. П., Буглова Е. Е. и др. Возможные иммуногенетические маркеры чувствительности к радиации // Тез. докладов I научно-практич. конфер. НИИ РМ МЗ БССР. - Минск. - 1990. -

С.160-163.

4. Левин В. И., Иванов Е. П., Буглова Е. Е. и др. Иммуногенетические маркеры чувствительности к радиации // Теа. докладов II Всесоюзного съезда мед. генетиков. - Алма-Ата. - 1990. - С. 250.

5. Буглова Е. Е. HLA антигены, ассоциирующиеся с различным содержанием радионуклидов цезия в организме // Научно-практ. аспекты сохранения здоровья людей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС: Теа. докладов Республ. конфер. - Минск. - 1991. - С. 27-28.

6. Левин В. И., Муравская Г. В., Буглова Е. Е. и др. Распределение антигенов системы HLA у больных раком легкого // Вопросы онкологии. - 1991. - Т. 37, №3. - С. 280-283.

249146



Дзяржаўная
бібліятэка
БССР
Імя У. К. Паўлюка

Подписано и печати 21.01.92г.

Формат 60x84 1/8.

Усл. печ.л. 1,0 Тираж 120 экз. Бесплатно. Заказ 100.

ППП БелНИИНТИ. 220004, Минск, пр. Магерава, 23.

Бел.

Бел

Бесплатно.

Бел. 2005



00000004166282