

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ СТАРЕНИЕ Т-ЛИМФОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА НА ОСНОВЕ НЕСТАБИЛЬНЫХ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ

А. В. Возилова 

Уральский научно-практический центр радиационной медицины Федерального медико-биологического агентства, Челябинск, Россия

Более 60 лет жители прибрежных сел реки Теча подвержены хроническому сочетанному облучению в широком диапазоне доз. Критический орган при облучении — красный костный мозг (ККМ). Целью работы было оценить влияние хронического облучения жителей Южного Урала на преждевременное старение Т-лимфоцитов на основе частоты нестабильных обменных aberrаций хромосом. Маркером клеточного старения была повышенная частота дицентриков и колец в Т-клетках облученных лиц (дозы на красный костный мозг — 0,5–2,5 Гр). Сформированы три возрастные подгруппы (40–59 лет, 60–69 лет, 70–79 лет) среди облученных и необлученных лиц. Подгруппы облученных лиц по дозам на ККМ достоверно не различались. Нестабильные хромосомные aberrации (НХА) в клетках облученных лиц отмечены достоверно чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,04$). Достоверно повышенную частоту хромосомных aberrаций выявили у облученных доноров в возрасте 40–59 лет при сравнении с необлученными донорами такого же возраста. В двух других возрастных периодах различий нет. Только у необлученных доноров выявили возрастную динамику увеличения хромосомных aberrаций. Хроническое облучение оказывает опосредованное влияние на преждевременное старение Т-лимфоцитов: 1) достоверно повышена частота НХА у облученных лиц в отдаленные сроки; 2) выявлено увеличение цитогенетического показателя у облученных лиц в возрасте 40–59 лет по сравнению с лицами, не подвергавшимися аварийному облучению. Отсутствие динамики увеличения дицентриков и колец в старших возрастных группах у облученных лиц может быть обусловлено особенностью критериев для включения доноров в цитогенетическое исследование. В старшем возрасте критерии могут способствовать включению лиц с радиорезистентными характеристиками.

Ключевые слова: нестабильные хромосомные aberrации, дицентрики, кольца, река Теча, старение Т-лимфоцитов, хроническое радиационное воздействие, Южный Урал

Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке ФМБА РФ, в рамках выполнения НИР по Гос. заданию.

Благодарности: автор выражает благодарность м. н. с. Я. В. Кривошчаповой и старшему лаборанту Н. Ф. Савковой за техническую и лабораторную поддержку.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБУН УНПЦ РМ (протокол № 5 от 20 декабря 2022 г.); все участники цитогенетических исследований подписали добровольное информированное согласие на забор образцов крови и дальнейший анализ.

 **Для корреспонденции:** Александра Владимировна Возилова
ул. Воровского, д. 68 А, г. Челябинск, 454141, Россия; vozilova@urcrm.ru

Статья получена: 13.01.2023 **Статья принята к печати:** 15.05.2023 **Опубликована онлайн:** 10.06.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.015

ASSESSMENT OF THE EFFECT OF CHRONIC EXPOSURE ON PREMATURE AGING OF HUMAN T-LYMPHOCYTES BASED ON UNSTABLE CHROMOSOME ABERRATIONS

Vozilova AV 

Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia

For more than 60 years, residents of the villages on the Techa River have been chronically exposed to combined radiation, receiving a wide range of doses. Red bone marrow (RBM) is the critical system in the exposure conditions. This study aimed to assess the effect of chronic exposure on premature aging of T-lymphocytes based on the frequency of unstable chromosome aberrations; the subjects were the residents of the Southern Urals that have been chronically exposed to radiation. The increased frequency of occurrence of dicentric and rings in T-cells of the exposed persons was the marker of cellular aging, with the associated doses to the red bone marrow (RBM dose) at 0.5–2.5 Gy. The participants (RBM donors), both exposed and non-exposed, were divided into three age subgroups: 40–59 years old, 60–69 years old, 70–79 years old. The differences in the RBM dose among the exposed individuals were insignificant. In the exposed group, unstable chromosome aberrations (UCA) were recorded significantly more often than in the control group ($p = 0.04$). The age group of 40–59 years was the one where the exposed donors had significantly more frequently occurring chromosome aberrations compared to the non-exposed participants. There were no such differences registered in other age groups. The age-associated increase of the amount of chromosome aberrations was registered in the non-exposed group only. Chronic exposure to radiation indirectly promotes premature aging of T-lymphocytes: 1) in the long term, the exposed individuals had UCA significantly more often; 2) compared to the control group, the 40–59 years age subgroup of the exposed group had increased cytogenetic index. In the context of this study, the number of dicentric and rings was not registered as increasing in the older age subgroups of exposed individuals, which may be due to the specifics of the donor inclusion criteria, which, for the elderly, may favor radioresistant individuals.

Keywords: unstable chromosome aberrations, dicentric, rings, Techa River, aging of T-lymphocytes, chronic radiation exposure, Southern Urals

Funding: the work supported financially by the Federal Medical Biological Agency of Russia as part of the research effort under the State Assignment.

Acknowledgements: the author thanks YaV Krivoschchapova, junior researcher, NF Savkova, senior laboratory assistant, for technical and laboratory support.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the ethics committee of the Urals Research Center for Radiation Medicine (Minutes № 5 of December 20, 2022); all the cytogenetic study participants signed a voluntary informed consent for blood sampling and further analysis.

 **Correspondence should be addressed:** Alexandra V. Vozilova
Vorovsky, 68 A, Chelyabinsk, 454141, Russia; vozilova@urcrm.ru

Received: 13.01.2023 **Accepted:** 15.05.2023 **Published online:** 10.06.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.015

Более 70 лет назад на ПО «Маяк» произошло несколько аварийных ситуаций, в ходе которых более 100 000 жителей Южного Урала подверглись хроническому облучению. На протяжении нескольких десятилетий специалисты ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА РФ проводят наблюдения за состоянием здоровья, изучают эффекты от воздействия ионизирующего излучения на органы и ткани облученных людей, а также оказывают медицинскую и психологическую помощь пострадавшим и их потомкам. Особенность облучения жителей прибрежных сел реки Теча заключалась в том, что воздействие было сочетанным. Внутреннее облучение действовало при поступлении радионуклидов с пищей и водой (в основном $^{89,90}\text{Sr}$), внешнее — γ -облучение воздействовало от поверхности речной воды, куда осуществляли сбросы жидких радиоактивных отходов с ПО «Маяк». Важно отметить, что стронций, являясь аналогом кальция, заменяет его в костной ткани, и подвергает клетки костного мозга β -облучению, оказывая влияние на гемопоэз и иммунитет облученного человека. Этот тезис подтверждают результаты иммунологических, клинических, цитогенетических, эпидемиологических исследований населения прибрежных сел реки Теча, изложенные в научной литературе [1].

В последние десятилетия происходит естественное старение когорты жителей прибрежных сел реки Теча, что делает возможным начать исследование вопроса о влиянии хронического облучения на старение человека. Изучение механизмов старения — современная научная проблема для ученых и медицинских работников всего мира. Перед специалистами стоит задача сохранить качество жизни пожилого человека, а при увеличении продолжительности жизни, которую можно наблюдать сегодня в развитых странах, сделать возможным полноценное участие старшего поколения в жизни общества [2].

Помимо изучения естественных механизмов старения организма на всех уровнях (клеточном, тканевом, органном и т. д.) важно исследовать влияние неблагоприятных факторов, которые могут ускорять процессы, приводящие к старению, или запускать его механизмы раньше по времени. В этом случае можно говорить о преждевременном (неестественном) старении изучаемых систем или организма в целом [3]. Отсюда актуальным научным вопросом является изучение способности ионизирующей радиации влиять на преждевременное старение биологических систем, поскольку этот фактор присутствует в современной цивилизации.

Обменные хромосомные aberrации (дицентрические и кольцевые хромосомы) являются общепринятым маркером клеточного старения и характеризуют процессы, связанные с нестабильностью генома человека [4, 5]. Обмены между разными хромосомами образуются в результате двухцепочечных разрывов ДНК (реже в результате одноцепочечных разрывов) и вследствие их неправильной репарации. В клетке в среднем за сутки происходит около 8,8 двухцепочечных и 55 000 одноцепочечных разрывов ДНК [2]. С возрастом эффективность репарации таких разрывов и/или элиминации клеток с нерепарированными повреждениями ДНК снижается, что приводит к увеличению частоты хромосомных aberrаций.

В биодозиметрических исследованиях повышенная частота дицентриков и колец в клетках является маркером воздействия ионизирующей радиации. Хорошо изучены зависимости доза-эффект для рентгеновского, гамма- и других видов облучения, что позволяет на основе частоты нестабильных хромосомных aberrаций (НХА) оценить

дозу облучения человека, если после инцидента прошло несколько месяцев. В отдаленные сроки повышенная частота НХА служит биомаркером действия ионизирующей радиации [6].

Цитогенетическое исследование стимулированных фитогемагглютинином (ФГА) Т-лимфоцитов периферической крови у облученных жителей Южного Урала началось более 40 лет назад [7, 8]. За весь период наблюдения у лиц, подвергшихся хроническому облучению, отмечали достоверно повышенные уровни НХА по сравнению с лицами, не подвергавшимися аварийному облучению. Однако при исследовании динамики частоты НХА было отмечено снижение частоты aberrаций в два раза (через 25 лет и 50 лет с начала облучения) [9]. Подобные результаты объясняются элиминацией клеток с нестабильными aberrациями в ходе митоза из-за нарушения сегрегации хромосом в дочерние клетки. Наличие нестабильных перестроек свидетельствует о том, что клетка с aberrацией вступила в первый митоз в культуре в условиях *in vitro*, либо она является дочерней от клетки-предшественницы. Так, было показано, что во втором митозе частота клеток с дицентриками снижалась на 50%, а в третьем митозе, несмотря на снижение на 70%, клетки с такими aberrациями все-таки присутствовали [10]. Примечательно, что высокие шансы проходить клеточный цикл имели дицентрики с близкорасположенными двумя центромерами.

В ходе многочисленных радиобиологических исследований выяснилось, что частота обменных aberrаций хромосом коррелирует с возрастом человека. У новорожденных детей дицентрических хромосом в ФГА стимулированных Т-клетках не выявлено, а затем с возрастом у обследованных количество клеток с подобными нарушениями возрастало [11]. Отмечен рост частоты НХА при разбегии возраста обследованных лиц на 10-летние интервалы [12]. Таким образом, повышенная частота НХА является маркером воздействия ионизирующей радиации и маркером клеточного старения [13]. Исходя из вышесказанного можно предположить, что при облучении человека действие ионизирующей радиацией будет приводить к образованию дополнительных хромосомных aberrаций в клетках. Следовательно, увеличение частоты хромосомных повреждений у облученных лиц по сравнению с необлученными людьми того же возраста будет свидетельствовать о преждевременном старении клеток в условиях действия радиации.

Цель представленного исследования состояла в изучении влияния ионизирующей радиации на преждевременное старение Т-лимфоцитов периферической крови человека, на основе частоты НХА, в условиях, когда критической системой при хроническом облучении был красный костный мозг.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

На основе базы данных УНПЦ РМ, включающей цитогенетические результаты на 800 облученных лиц (дозы на ККМ от 0,001 Гр до 4,1 Гр, возраст от 40 лет до 89 лет) и 100 человек, аварийному облучению не подвергавшихся, сформировать одинаковые разновозрастные подгруппы среди облученных и необлученных лиц, проанализировать частоту хромосомных aberrаций в каждой возрастной подгруппе и сравнить показатели между собой. Оценить

возрастную динамику хромосомных aberrаций в возрастных подгруппах у облученных и необлученных лиц. На основании полученных результатов сделать вывод о влиянии хронического облучения, которому подверглись жители Южного Урала, на преждевременное клеточное старение Т-клеток в отдаленные сроки от начала воздействия.

Характеристика обследованных людей

Комбинированное облучение жителей прибрежных сел реки Теча началось в результате загрязнения речной системы радиоактивными сбросами с ПО «Маяк» в 1950 г. Источниками внешнего γ -облучения являлись загрязненные радионуклидами донные отложения и пойменные почвы. Источниками внутреннего β -облучения являлись радионуклиды, поступавшие в организм с речной водой и продуктами питания местного производства. Дозы внутреннего облучения оценивали на основе данных измерений содержания радионуклидов ^{89}Sr , ^{90}Sr в теле облученных лиц, дозы внешнего облучения были рассчитаны на основе учета режимов поведения возрастных групп населения на загрязненных территориях. В работе были использованы дозы облучения на красный костный мозг (ККМ), рассчитанные специалистами биофизической лаборатории ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России на основе системы TRDS-2016 [14].

Цитогенетическое исследование жителей, подвергшихся хроническому облучению, продолжается в настоящее время и база цитогенетических данных пополняется регулярно. Критерии включения: жители Южного Урала (облученные и не облученные); отсутствие в анамнезе аутоиммунных, онкологических, хронических воспалительных заболеваний в фазе обострения; для облученного человека обязательно наличие рассчитанной кумулятивной дозы облучения (индивидуальной от внутреннего β -облучения и индивидуализированной от внешнего γ -облучения) [14]. Критерии исключения: наличие в анамнезе рентгенологического обследования менее чем за 6 месяцев до момента забора образцов крови. Люди, проживавшие на чистых территориях и включенные в группу сравнения, также должны были соответствовать вышеперечисленным критериям.

Поскольку рассчитанные дозы облучения имеют существенную неопределенность (30–60%), для исследования было решено сформировать выборку из облученных людей, имеющих дозы на ККМ от 0,5 до 2,5 Гр. Возраст обследованных людей располагался в ряду от 40 до 79 лет включительно. Таким образом, итоговая выборка лиц, подвергшихся облучению состояла из 343 человек (138 мужчин и 205 женщин), и 83 человек, не подвергавшихся аварийному облучению. Внутри каждой группы (облученные и необлученные) были сформированы три возрастные подгруппы — 40–59 лет, 60–69 лет и старшая подгруппа — 70–79 лет. Принципиально важно подчеркнуть, что дозы на ККМ у облученных лиц в возрастных подгруппах достоверно не различались. Распределение доноров по разновозрастным группам представлено в табл. 1.

Среди облученных лиц 38 человек проходили цитогенетическое обследование несколько раз. Когда мы провели их распределение по трем возрастным подгруппам, то обнаружили только 15 человек, для кого можно было оценить показатели в динамике в разных возрастных подгруппах (остальные 23 человека

обследовались несколько раз в одной и той же возрастной подгруппе). При этом семь человек в разных возрастных периодах имели нулевые значения частоты хромосомных aberrаций, мы не включили их в анализ динамики показателей. Таким образом, динамику частоты НХА возможно было представить только для восьми человек. И поскольку всех их обследовали в разных возрастных подгруппах, в табл. 2 указан не конкретный возрастной период, а использованы обобщенные названия — «ранний» и «поздний» возрастные периоды.

Приготовление и анализ препаратов хромосом

Цитогенетические препараты из ФГА стимулированных Т-лимфоцитов периферической крови доноров получали согласно протоколу, принятому в лаборатории радиационной генетики ФГБУН УНПЦ РМ, который включает в себя четыре последовательных этапа: культивирование клеток до стадии метафазы (52 ч, за 3 ч вводили колцемид в итоговой концентрации 0,1 мг/мл), гипотоническую обработку метафазных клеток (за 1 ч до фиксации), фиксацию метафазных пластинок (свежеприготовленный фиксатор: 3 части этанола и 1 часть ледяной уксусной кислоты) и приготовление препаратов хромосом. Метафазные хромосомы окрашивали 2%-м раствором Гимза в течение 10 мин, затем краску смывали и стекла сушили при комнатной температуре [7, 8].

Анализ препаратов осуществляли при световой микроскопии, без кариотипирования на микроскопах Axiolmager A2, Z2. В анализ включали клетки с 46 хромосомами с 1–2 наложениями, отмечали дицентрические и кольцевые хромосомы, ацентрические кольца. У каждого обследуемого человека анализировали 100–500 клеток.

Статистические методы

Для обработки полученных результатов использовали методы вариационной статистики с вычислением медианы и 25-го и 75-го перцентилей, а также среднего на 100 клеток (если значения перцентилей были равны 0, то их в таблице данных не отражали). Проверку нормальности распределения проводили с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Поскольку полученные нами данные чаще имели ненормальное распределение, сравнение значений в группах осуществляли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Индивидуальные показатели обменных aberrаций в динамике оценивали по критерию χ^2 . Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакета прикладных программ STATISTICA, версия 10.0 (StatSoft; США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При сравнении показателей между всеми облученными и всеми необлученными лицами выявили достоверное превышение клеток с обменными НХА у облученных лиц ($p = 0,04$). Однако линейной корреляционной зависимости исследуемых показателей от дозы облучения ККМ в объединенной группе облученных лиц выявлено не было ($R = 0,125$; $p = 0,005$).

Результаты исследования зависимости частоты хромосомных aberrаций в разновозрастных подгруппах представлены в табл. 1.

Таблица 1. Частота (%) нестабильных хромосомных aberrаций в обследуемых группах (медиана, 25 и 75%)

| Возрастные группы | Группа сравнения медиана / среднее 25–75% | | Облученные лица Доза на ККМ 0,5–2,5 Гр медиана / среднее 25–75% | |
|-------------------|---|-------------------------------------|---|--|
| | <i>n</i> М : Ж | обмены, % | <i>n</i> М : Ж | обмены, % |
| 40–59 лет | 17 5 : 12 | 0 / 0 | 55 23 : 32 | 0 / 0,23 $p = 0,038$ |
| 60–69 лет | 44 14 : 30 | 0 / 0,18 $p^1 = 0,06$ | 191 77 : 114 | 0 / 0,25 0–0,2 $p = 0,427$ $p^2 = 0,69$ |
| 70–79 лет | 22 8 : 14 | 0 / 0,30 0–0,625 $p^2 = 0,02$ | 97 38 : 59 | 0 / 0,24 0–0,225 $p = 0,973$ $p^2 = 0,37$ |

Примечание: p — статистические различия показателей с группой сравнения в одной возрастной группе; p^1 — статистические различия показателей между возрастными группами «40–59 лет» и «60–69 лет»; p^2 — статистические различия показателей между возрастными группами «40 и 59 лет» и «70–79 лет»; М — мужчины; Ж — женщины.

Необходимо отметить, что НХА обменного типа относятся к редким событиям. Во всех без исключения подгруппах медиана была равна нулю. Именно по этой причине в табл. 1 представлена средняя величина. Отсутствие диапазона 25 и 75 перцентилей также обозначает нулевые показатели. В группе сравнения с увеличением возраста происходит рост исследуемого показателя (0, 0,18 и 0,30 на 100 клеток). Частота хромосомных aberrаций у необлученных лиц в обеих старших возрастных подгруппах достоверно увеличена при сравнении с подгруппой «40–59 лет» ($p^1 = 0,06$, $p^2 = 0,02$). Несмотря на рост частоты обменов в старшей подгруппе «70–79 лет», различия с подгруппой «60–69 лет» были недостоверны.

Что касается частоты хромосомных aberrаций в разновозрастных подгруппах у облученных лиц, то с возрастом увеличения исследуемого показателя не отметили. Напротив, показатели были одинаковыми во всех трех возрастных подгруппах ($p^1 = 0,69$, $p^2 = 0,37$), что подтвердило и отсутствие линейной корреляции частоты хромосомных aberrаций с возрастом ($R = 0,002$, $p = 0,76$).

При сравнении частот обменных aberrаций между необлученными и облученными лицами в возрастных подгруппах было выявлено достоверное увеличение показателя у облученных лиц в возрасте 40–59 лет ($p = 0,038$). У облученных лиц в возрасте 60–69 лет клетки с хромосомными aberrациями были отмечены чаще, но различия не достоверны. У самых старших доноров различий в цитогенетических показателях между облученными и необлученными лицами не отмечено.

Анализ изучения динамики индивидуальных показателей частоты нестабильных обменов для восьми облученных человек представлен в табл. 2.

У пяти из восьми обследованных с возрастом увеличилась частота клеток с хромосомными aberrациями, но различия были недостоверны. Однако обращает на себя внимание тот факт, что медиана частоты НХА увеличивалась с возрастом в группе «ранний» показатель от 0,375 до 0,775 в группе «поздний» показатель, при этом доза облучения на ККМ у человека существенно не менялась (вторая цифра после запятой).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изучение механизмов старения человека — актуальная научная проблема в связи с изменением на планете

возрастного баланса в сторону увеличения численности пожилых людей (к 2050 г. лиц старше 65 лет будет около 1,6 млрд человек) [15]. В понимании основ программы старения организма играет роль изучение механизмов этого процесса с учетом влияния факторов окружающей среды. Для этого необходимо определить надежный набор инструментов — маркеров, методов, подходов, что в итоге сформирует методологию для подобных исследований. Поскольку живой организм — многоуровневая система, процессы и эффекты старения изучают на нескольких уровнях — субклеточном, клеточном, тканевом, органном, организменном [16].

Для исследования вопроса о возможном влиянии ионизирующей радиации на преждевременное старение клеток человека мы выбрали цитогенетический метод, который позволяет оценить состояние хромосомной ДНК. Предметом исследования служили нестабильные обменные хромосомные aberrации в ФГА стимулированных Т-лимфоцитах периферической крови. Выбор объекта исследований был неслучайным, так как предшественники Т-клеток помимо γ -облучения подвергались еще облучению остеотропными радионуклидами $^{89,90}\text{Sr}$ в костном мозге. В настоящее время самым младшим облученным лицам исполнилось 60 лет. Известно, что после 25 лет у человека начинается инволюция тимуса, но высока вероятность сохранения НХА в клетках, не вступивших в митоз в организме либо прошедших 1–2 митоза с aberrацией. До сих пор внутреннему облучению подвергаются циркулирующие лимфоциты [17].

В результате нашего исследования в группе необлученных лиц, было выявлено увеличение частоты клеток с нестабильными обменными aberrациями с возрастом. Более того, этот показатель достоверно был выше в обеих старших возрастных подгруппах при сравнении с подгруппой «40–59 лет». Обнаруженные нами закономерности подтверждают данные литературы, где также отмечали зависимость дицентрических и кольцевых хромосом от возраста [11, 12]. Однако подобных зависимостей не было отмечено при анализе данных, полученных при исследовании хромосомных препаратов в группе облученных лиц. С увеличением возраста в трех возрастных подгруппах не отметили ожидаемого увеличения частоты хромосомных aberrаций. Все показатели (табл. 1) были одинаковыми и максимальными для данного исследования.

Таблица 2. Динамика частоты (%) нестабильных обменных хромосомных aberrаций у одних и тех же облученных лиц, обследованных в разных возрастных группах

| № человека | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | Итого, медиана 25–75% |
|--------------------|-----|---|------|------|------|-----|------|-----|-----------------------------|
| Ранний показатель | 0 | 1 | 0,98 | 0,75 | 0 | 0 | 0,85 | 0,8 | 0,375 0–0,9 |
| Поздний показатель | 0,6 | 0 | 0 | 1 | 0,25 | 0,5 | 0 | 1,5 | 0,775 0–0,9 $p = 0,8$ |

Примечание: p — статистические различия итоговых показателей между группами.

Влияние хронического облучения на частоту хромосомных aberrаций было выявлено только у лиц в возрасте 40–59 лет. Вопреки ожиданиям, в самой старшей возрастной группе (70–79 лет) у облученных лиц показатели сравнялись с рассчитанными для необлученных доноров. Таким образом, влияние хронического облучения на преждевременное клеточное старение у жителей прибрежных сел реки Теча отмечено только для лиц в возрастном диапазоне 40–59 лет. При обследовании облученных лиц в старшем возрасте различия с контролем не обнаружили.

Для объяснения полученных на первый взгляд «противоречивых» данных есть следующее объяснение. Оно касается особенностей критериев отбора доноров для цитогенетического исследования, которые могут смещать выбор наиболее радиостойчивых доноров в группе облученных лиц. Так, согласно критериям отбора, в исследование включают лиц без онкологических, аутоиммунных заболеваний, без сахарного диабета в анамнезе. Соблюдают такие ограничения для того, чтобы избежать влияния диагностических и лечебных мероприятий на увеличение частоты цитогенетических показателей. Учитывая, что вышеперечисленные заболевания чаще начинают манифестироваться в старшем и пожилом возрасте, вполне возможно, что среди облученных людей радиочувствительные лица имели больше шансов реализовать эффекты от воздействия облучения и, следовательно, при формировании групп доноров они попали под критерии исключения. Косвенным подтверждением этому предположению могут быть результаты исследования, где отмечалось, что лица с повышенным уровнем частоты хромосомных aberrаций имели большую вероятность в будущем заболеть онкологическими заболеваниями [18]. Учитывая все вышеперечисленное, можно предположить, что если в более молодом возрасте в выборку для цитогенетического исследования попали люди с разнообразным

«генетическим потенциалом» по реакции воздействия на них ионизирующего облучения, то в группы доноров старше 60 лет среди облученных лиц чаще могли быть включены так называемые «радиорезистентные лица».

Несмотря на некоторые противоречия, полученные в ходе анализа, результаты исследования позволяют нам сделать вывод о том, что хроническое облучение оказало опосредованное влияние на преждевременное старение Т-лимфоцитов. Подтверждением является, во-первых, достоверно повышенная частота НХА у облученных лиц в отдаленные сроки с момента начала воздействия. Во-вторых, у облученных лиц в возрасте 40–59 лет достоверно чаще выявляли НХА по сравнению с людьми такого же возраста, но облучению не подвергавшимися.

Таким образом, в настоящей статье была предпринята попытка представить дизайн цитогенетического исследования для оценки влияния хронического ионизирующего излучения в условиях *in vivo* на преждевременное старение Т-лимфоцитов человека, а также были проанализированы результаты исследования в трех возрастных подгруппах. В результате мы не можем исключить, что критерии отбора возрастных доноров могут способствовать включению в группу наиболее радиорезистентных облученных лиц, что может приводить к «противоречивым» результатам. Тема эта дискуссионная и необходимо продолжение исследований за счет расширения выборки доноров для обеих сравниваемых групп и, что немаловажно, увеличения количества анализируемых метафазных пластинок.

ВЫВОДЫ

Влияние хронического облучения на преждевременное старение Т-клеток по цитогенетическому показателю выявили у жителей Южного Урала, которым на момент обследования было 40–59 лет.

Литература

1. Аклев А. В., редактор. Последствия радиоактивного загрязнения реки Теча. Челябинск, 2016; 400 с.
2. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. Санкт-Петербург: Наука, 2008; 481 с.
3. Пристром М. С., Пристром С. Л., Семенов И. И. Старение физиологическое и преждевременное. Современный взгляд на проблему. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2017; 5–6.
4. Aunan JR, Watson MM, Hagland HR, et al. Molecular and biological hallmarks of ageing. *British Journal of Surgery*. 2016; 103 (2): 29–46.
5. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013; 153 (6): 1194–217.
6. Cytogenetic analysis for radiation dose assessment: a manual. International Atomic Energy Agency Technical Reports Series. 2011; 405.
7. Возилова А. В. Отдаленные цитогенетические эффекты хронического облучения населения Южного Урала [диссертация]. М., 1997.
8. Vozilova AV, Shagina NB, Degteva MO, et al. Chronic radioisotope effects on residents of the Techa river (Russia) region: cytogenetic analysis more than 50 years after onset of exposure. *Mutation Research*. 2013; 756 (1–2): 115–8.
9. Vozilova AV, Akleev AV. The dynamics of unstable chromosome aberrations frequency among people exposed on the Techa river.

- International Conference "Genetic Consequences of Emergency Radiation Situations" Proceedings of the International conference "Genetic consequences of emergency radiation situations"; 2002 Jun 10–13. M.: Издательство Российского университета дружбы народов, 2002; p. 230–1.
10. Kaddour A, Colicchio B, Buron D, et al. Transmission of induced chromosomal aberrations through successive mitotic divisions in human lymphocytes after in vitro and in vivo radiation. *Scientific Reports*. 2017; 7 (1): 3291.
 11. Bauchinger M. Quantification of low-level radiation exposure by conventional chromosome aberration analysis. *Mutation Research*. 1995; 339: 177–89.
 12. Любимова Н., Воробцова И. Влияние возраста и низкодозового облучения на частоту хромосомных aberrаций в лимфоцитах человека. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2007; 47 (1): 80–5.
 13. Richardson R. Ionizing radiation and aging: rejuvenating an old idea. *Aging*. 2009; 1 (11): 887–902.
 14. Degteva M, Napier B, Tolstykh E, et al. Enhancements in the Techa River Dosimetry System: TRDS-2016 D code for reconstruction of deterministic estimates of dose from environmental exposures. *Health Physics*. 2019; 117 (4): 378–87.
 15. Организация Объединенных Наций. Комиссия по народонаселению и развитию. Пятидесятая сессия: 3–7 апреля 2017 г. Доклад Генерального секретаря. Изменение возрастной структуры населения и устойчивое развитие. 2017; 29 с. Доступно по ссылке: <https://www.un.org/en/development/desa/population/pdf/commission/2017/documents/ECN920172/ru.pdf>.
 16. Пристром М. С., Сушинский В. Э., Семенов И. И., Артюшкин В. В. Характеристика феномена долголетия. Взгляд на проблему. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2017; 5–6.
 17. Толстых Е. И., Возилова А. В., Дегтева М. О., Аклев А. В. Концепция Т-клеточного рода как основа для анализа результатов цитогенетических исследований при локальном облучении костного мозга. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2020; 60 (1): 12–25.
 18. Bonassi S, Norppa H, Ceppi M, et al. Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22 358 subjects in 11 countries. *Carcinogenesis*. 29 (6): 1178–83.

References

1. Akleev AV, redaktor. *Posledstviya radioaktivnogo zagryazneniya reki Techa*. Chelyabinsk, 2016; 400 s. Russian.
2. Anisimov VN. *Molekulyarnye i fiziologicheskie mexanizmy stareniya*. Sankt-Peterburg: Nauka, 2008; 481 s. Russian.
3. Pristrom MS, Pristrom SL, Semenenkov II. *Starenie fiziologicheskoe i prezhddevremennoe. Sovremennyy vzglyad na problemu. Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e*. 2017; 5–6. Russian.
4. Anan JR, Watson MM, Hagland HR, et al. Molecular and biological hallmarks of ageing. *British Journal of Surgery*. 2016; 103 (2): 29–46.
5. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013; 153 (6): 1194–217.
6. *Cytogenetic analysis for radiation dose assessment: a manual*. International Atomic Energy Agency Technical Reports Series. 2011; 405.
7. Возилова АВ. *Otdalennyye citogeneticheskie ehffekty khronicheskogo oblucheniya naseleniya Yuzhnogo Urala [dissertatsiya]*. M., 1997. Russian.
8. Возилова АВ, Шагина NB, Дегтева МО, et al. Chronic radioisotope effects on residents of the Techa river (Russia) region: cytogenetic analysis more than 50 years after onset of exposure. *Mutation Research*. 2013; 756 (1–2): 115–8.
9. Возилова АВ, Аклев АВ. The dynamics of unstable chromosome aberrations frequency among people exposed on the Techa river. International Conference "Genetic Consequences of Emergency Radiation Situations" Proceedings of the International conference "Genetic consequences of emergency radiation situations"; 2002 Jun 10–13. M.: Izdatel'stvo Rossiyskogo universiteta druzhby narodov, 2002; p. 230–1. Russian.
10. Kaddour A, Colicchio B, Buron D, et al. Transmission of induced chromosomal aberrations through successive mitotic divisions in human lymphocytes after in vitro and in vivo radiation. *Scientific Reports*. 2017; 7 (1): 3291.
11. Bauchinger M. Quantification of low-level radiation exposure by conventional chromosome aberration analysis. *Mutation Research*. 1995; 339: 177–89.
12. Lyubimova N, Vorobcova I. Vliyaniye vozrasta i nizkodozovogo oblucheniya na chastotu xromosomnykh aberratsiy v limfocitax cheloveka. *Radiacionnaya biologiya. Radioekologiya*. 2007; 47 (1): 80–5. Russian.
13. Richardson R. Ionizing radiation and aging: rejuvenating an old idea. *Aging*. 2009; 1 (11): 887–902.
14. Degteva M, Napier B, Tolstykh E, et al. Enhancements in the Techa River Dosimetry System: TRDS-2016 D code for reconstruction of deterministic estimates of dose from environmental exposures. *Health Physics*. 2019; 117 (4): 378–87.
15. Organizatsiya Ob"edinennykh Natsij. Komissiya po narodonaseleniyu i razvitiyu. Pyatidesyataya sessiya: 3–7 aprelya 2017 g. Doklad General'nogo sekretarya. Izmeneniye vozrastnoy struktury naseleniya i ustojchivoe razvitie. 2017; 29 s. Dostupno po ssylke: <https://www.un.org/en/development/desa/population/pdf/commission/2017/documents/ECN920172/ru.pdf>. Russian.
16. Pristrom MS, Sushinskij VEh, Semenenkov II, Artyushnik VV. *Xarakteristika fenomena dolgoletiya. Vzglyad na problemu. Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e*. 2017; 5–6. Russian.
17. Tolstykh EI, Vozilova AV, Degteva MO, Akleev AV. *Koncepciya T-kletchnogo roda kak osnova dlya analiza rezul'tatov citogeneticheskix issledovaniy pri lokal'nom obluchenii kostnogo mozga*. *Radiacionnaya biologiya. Radioekologiya*. 2020; 60 (1): 12–25. Russian.
18. Bonassi S, Norppa H, Ceppi M, et al. Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22 358 subjects in 11 countries. *Carcinogenesis*. 29 (6): 1178–83.