

НАРУШЕНИЯ В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ В РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ОБЕДНЕННЫМ УРАНОМ

¹ Институт токсикологии (Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1);

² Научно-исследовательский институт гриппа (Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 15/17)

Актуальность. Отравления обедненным ураном возможны на предприятиях по добыче и переработке уранового сырья, где он используется в технологическом процессе, а также в ходе военных конфликтов.

Цель – выявить возможные иммунологические нарушения, развивающиеся в ранние (через 14 сут) и отдаленные (через 60 сут) сроки после острого воздействия обедненным ураном.

Методика. Исследование проведено на 30 беспородных крысах и 60 линейных мышах. В качестве токсикантов использовали растворимые соли шестивалентного урана и микрокристаллический дисперсный смешанный оксид урана, которые вводили комбинированно (интратрахеально + внутрижелудочно + кожные аппликации). Оценивались относительное количество Т-лимфоцитов, апоптотических и некротических клеток, продукция провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли, уровень циркулирующих иммунных комплексов, фагоцитарная активность нейтрофилов, развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа, продукция иммуноглобулинов.

Результаты и их анализ. Было показано, что через 14 сут после острого комбинированного поступления солей обедненного урана в организм наблюдались снижение содержания Т-хелперов, функциональной активности Т-лимфоцитов, активация антителообразования, увеличение количества цитотоксических Т-клеток, некротических клеток, апоптотической гибели иммуноцитов. Все выявленные изменения были транзиторными. Нормализация показателей наблюдалась через 60 сут после воздействия.

Заключение. Полученные результаты могут быть использованы для оказания медицинской помощи лицам, подвергшимся острому воздействию обедненным ураном.

Ключевые слова: чрезвычайная ситуация, радиобиология, токсикология, обедненный уран, иммунная система.

Введение

Уран в любом виде представляет опасность для здоровья человека [7, 9]. Отравления этим токсикантом или его соединениями, в том числе обедненным ураном (ОУ), возможны на предприятиях по добыче и переработке уранового сырья, а также на других промышленных объектах, где он используется в технологическом процессе. В ходе военных конфликтов применение снарядов, содержащих этот высокотоксичный изотоп, а также аварии на складах боеприпасов вызывают заражение местности и грунтовых вод. В организм ОУ может попадать различными путями: при дыхании (ингаляционно), вследствие потребления воды (внутрижелудочно), а также трансдермально [6]. Известно, что ряд соединений урана (азотнокислый и фтористый

уранил, трехокись урана и др.) всасываются через кожу в количествах, которые могут вызвать смертельный исход [3].

В опубликованной нами ранее статье, а также в ряде работ наших отечественных ученых было показано, что ОУ способен вызывать не только необратимое поражение почек, но и оказывать негативное влияние на иммунную систему [2, 4, 10]. Даже однократное его воздействие может приводить к дисфункции иммуноцитов, сохраняющейся на протяжении определенного периода времени, что подтверждается результатами ряда экспериментальных работ. Так, например, М. Monleau и соавт. показали, что у крыс через 1–3 сут после внутрижелудочного введения нитрата урана в сублетальной дозе (204 мг/кг) наблюдается снижение моноцитарного хемоаттрак-

✉ Стосман Кира Иосифовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр., Ин-т токсикологии Федер. мед. - биол. аг-ва (Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1); Науч. - исслед. ин-т гриппа (Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 15/17), e-mail: labtox6@rambler.ru;

Сивак Константин Владимирович – канд. биол. наук, зав. лаб., Науч. - исслед. ин-т гриппа (Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 15/17), e-mail: kvsivak@gmail.com;

Саватеева-Любимова Татьяна Николаевна – д-р мед. наук проф., вед. науч. сотр., Науч. - исслед. ин-т гриппа (Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 15/17); Ин-т токсикологии Федер. мед. - биол. аг-ва (Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1), e-mail: drugs_safety@mail.ru

тантного протеина-1 (MCP-1) и повышение экспрессии гена IFN- γ в кишечнике [12]. Последний факт авторы статьи связывают с повышением уровня мРНК Fas-лиганда, что свидетельствует об активации апоптоза. Авторы другой работы показали, что у крыс через 1, 3 и 14 сут после острого воздействия диоксидом или пероксидом урана наблюдалось увеличение экспрессии генов провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-8 и IL-10 [13]. Экспозиция нитрата урана индуцирует апоптоз и некроз в перитонеальных макрофагах и CD4⁺-Т-клетках. Данный факт был зарегистрирован в экспериментах *in vitro*, проведенных В. Wan и соавт. [14]. Кратковременное воздействие ОУ (более 200 мкМ) на макрофаги препятствует взаимодействию между макрофагами и CD4⁺-Т-клетками, что приводит к усиленному ответу на пролиферацию Т-клеток. При более низких (субцитотоксических) концентрациях ОУ может влиять на иммунную функцию, модулируя экспрессию генов цитокинов, в основном участвующих в сигнальных трансдукциях, и на продуцирование интерлейкинов, хемокинов и хемокиновых рецепторов.

Цель – выявить возможные иммунологические нарушения, развивающиеся после острого воздействия ОУ в ранние (через 14 сут) и отдаленные (через 60 сут) сроки.

Материал и методы

Острое токсическое воздействие моделировали при комбинированном (интратрахеально, наочно и внутрижелудочно) введении солей урана в организм экспериментальных животных [6]. В качестве токсикантов использовали растворимые соли шестивалентного урана (уранил-ацетатдигидрат) и микрокристаллический дисперсный смешанный оксид урана (U₃O₈), полученный при сжигании и разложении диураната аммония. Исследование проведено в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными [5]. Эксперименты выполнены на 30 белых нелинейных крысах-самцах и 60 мышах линии СВА. Животные поступили из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.), были разделены на группы:

1-я (10 крыс, 20 мышей) – особи, получавшие плацебо (вода очищенная, 1 мл/кг);

2-я (10 крыс, 20 мышей) – особи, которым вводили интратрахеально смешанный оксид урана в дозе 10 мг/кг + внутрижелудочно цинк-уранил-ацетат в дозе 30 мг/кг + 30-минутные наочные аппликации методом погру-

жения хвоста в раствор цинк-уранил-ацетата с концентрацией 0,5 г/л. Анализ иммунологических показателей проводили через 14 сут после воздействия;

3-я (10 крыс, 20 мышей) – особи, которым вводили интратрахеально смешанный оксид урана в дозе 10 мг/кг + внутрижелудочно цинк-уранил-ацетат в дозе 30 мг/кг + 30-минутные наочные аппликации методом погружения хвоста в раствор цинк-уранил-ацетата с концентрацией 0,5 г/л. Анализ иммунологических показателей проводили через 60 сут после воздействия.

Для количественной оценки уровня Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов использовали меченые мышинные моноклональные антитела против CD45-, CD3-, CD4- и CD8-антигенов крыс (BD Pharmingen, США). Оценка уровня апоптотических клеток выполняли с помощью стандартной процедуры окрашивания с использованием меченного флюоресцеинизотиоцианатом аннексина V и пропидиум йодида. Цитометрию проводили на проточном цитофлуориметре BD FACSCalibur™ с использованием универсальной программы CellQuest.Pro. Продукцию фактора некроза опухоли (TNF- α) оценивали с помощью коммерческого ИФА-набора (BD, США). Определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), бактерицидность нейтрофилов в НСТ-тесте, развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), продукцию антител к эритроцитам барана проводили согласно стандартным методикам [1, 8].

Обработку результатов исследования выполнили с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 фирмы StatSoft (США). Отличия между выборками оценивали с помощью непараметрических критериев Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни и считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В настоящей работе было оценено функциональное состояние показателей иммунной системы лабораторных животных в ранние (через 14 сут) и отдаленные сроки (через 60 сут) после острого комбинированного воздействия ОУ. Через 14 сут после острого воздействия показано наличие дифференцированного воздействия на популяции Т-лимфоцитов: снижение относительного количества Т-лимфоцитов с хелперной активностью (CD4⁺) и увеличение цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺), что приводило к умень-

Таблица 1

Иммунологический статус крыс через 14 и 60 сут после острого воздействия солями ОУ ($M \pm m$)

| Показатель | Группа | | | p < 0,05 |
|---|--------------|--------------|-------------|----------|
| | 1-я | 2-я | 3-я | |
| CD4+, % | 57,6 ± 1,9 | 47,3 ± 3,9 | 51,7 ± 2,0 | 1/2 |
| CD8+, % | 36,2 ± 1,9 | 46,5 ± 3,9 | 41,1 ± 2,2 | 1/2 |
| Иммунорегуляторный индекс | 1,61 ± 0,04 | 1,07 ± 0,13 | 1,28 ± 0,09 | 1/2 |
| CD4+/CD8+, % | 1,51 ± 0,29 | 1,46 ± 0,16 | 1,28 ± 0,10 | |
| Ранний апоптоз, % | 1,2 ± 0,3 | 4,4 ± 0,9 | 1,0 ± 0,1 | 1/2 |
| Поздний апоптоз, % | 4,2 ± 0,8 | 11,2 ± 1,7 | 3,2 ± 0,7 | 1/2 |
| Некроз иммуноцитов, % | 1,61 ± 0,40 | 15,54 ± 2,93 | 1,54 ± 0,61 | 1/2 |
| TNF-α, пг/мл | 13,1 ± 4,0 | 15,9 ± 4,7 | 14,5 ± 3,3 | |
| Стимулированный НСТ-тест, оптическая плотность | 0,54 ± 0,04 | 0,56 ± 0,03 | 0,52 ± 0,02 | |
| Спонтанный НСТ-тест, оптическая плотность | 0,41 ± 0,02 | 0,42 ± 0,03 | 0,38 ± 0,02 | |
| Индекс стимуляции | 1,31 ± 0,05 | 1,34 ± 0,05 | 1,37 ± 0,05 | |
| Уровень циркулирующих иммунных комплексов, у. е.: | | | | |
| высокомолекулярные | 19,6 ± 6,6 | 21,6 ± 4,3 | 19,6 ± 2,3 | |
| среднемолекулярные | 67,0 ± 7,5 | 67,7 ± 4,1 | 67,3 ± 3,8 | |
| низкомолекулярные | 113,9 ± 11,7 | 113,3 ± 7,7 | 114,0 ± 7,2 | |

шению соотношения CD4+/CD8+ (табл. 1). Подобный дисбаланс эффекторных и супрессорных клеток у человека характерен для заболеваний, сопровождающихся развитием иммунодефицита. Количество незрелых недифференцированных форм Т-лимфоцитов, имеющих фенотип CD4+/CD8+, не превышало внутривидового отклонения.

Фундаментальным процессом в жизнедеятельности организма является апоптоз. Нарушение регуляции программированной клеточной гибели может быть причиной развития различных патологических состояний (злокачественные опухоли, лейкозы, различные дегенеративные и аутоиммунные процессы и др.). В нашем экспериментальном исследовании было показано, что острое воздействие солями урана индуцирует апоптоз мононуклеаров в крови. Повреждение затрагивает иммунокомпетентные клетки на различных стадиях клеточной гибели, причем вклад в этот процесс обеспечивается практически равноценно как за счет увеличения количества клеток, находящихся в стадии позднего, так и раннего апоптоза. Следует также отметить, что соотношение количества клеток, погибших по пути апоптоза и некроза, смещалось в сторону последнего. Доля апоптотических клеток составляла около 11%, а некротических – почти 16% (в норме 5 и 2% соответственно). Апоптоз мононуклеаров, зарегистрированный через 14 сут после острого воздействия солями урана, можно расценивать как защитную реакцию, направленную на уменьшение количества дефектных иммуноцитов и клеток, участвующих в процессе воспаления, возникшего после воздействия токсиканта. Нарушение механиз-

мов программируемой гибели клеток в периферической крови может отражать как прямое цитотоксическое действие солей урана, так и влияние системного действия провоспалительных цитокинов, а именно, TNF-α-цитокина с наиболее выраженным проапоптотическим эффектом. Несмотря на активацию апоптоза и некроза, изменение продукции TNF-α не было выявлено, что может указывать на иное протекание воспалительной реакции в организме животных при воздействии данным токсикантом.

Следствием острой интоксикации может являться развитие неспецифических воспалительных реакций, при которых концентрация циркулирующих иммунных комплексов или бактерицидность гранулоцитов повышаются. В связи с этим фактом нами были оценены данные показатели иммунитета. Через 14 сут после острого воздействия ОУ статистически значимых изменений фагоцитарно-метаболической активности нейтрофилов и фракционного состава циркулирующих иммунных комплексов в крови крыс не наблюдалось (см. табл. 1).

Вероятные иммунотоксические эффекты солей урана нами были изучены и в экспериментах на линейных мышах. Токсикант оказал разнонаправленное влияние на клеточное и гуморальное звенья иммунной системы животных (табл. 2). В реакции гиперчувствительности замедленного типа в ответ на иммунизацию гетерологичным антигеном (эритроцитами барана) было показано существенное снижение, почти на 40%, функциональной активности Т-лимфоцитов. В то же время, на общий титр антител и на титр

Таблица 2

Клеточный и гуморальный иммунитет у мышей линии СВА через 14 и 60 сут после острого воздействия солями ОУ ($M \pm m$)

| Показатель | Группа | | | p < 0,05 |
|--------------------------------------|------------|------------|------------|----------|
| | 1-я | 2-я | 3-я | |
| Индекс реакции ГЗТ, % | 88,0 ± 2,9 | 65,1 ± 5,1 | 62,5 ± 6,1 | 1/2 |
| Общий титр антител, Log ₂ | 9,0 ± 0,4 | 11,0 ± 0,4 | 8,7 ± 0,3 | 1/2 |
| Титр IgG, Log ₂ | 7,8 ± 0,3 | 9,7 ± 0,3 | 7,2 ± 0,4 | 1/2 |
| Титр IgM, Log ₂ | 1,2 ± 0,3 | 1,3 ± 0,2 | 1,5 ± 0,2 | |

IgG острое комбинированное воздействие оказало выраженное стимулирующее влияние. Выявленные изменения свидетельствуют о повышении функциональной активности Th2-лимфоцитов, что, в свою очередь, ведет к усилению синтеза антител плазматическими клетками.

Таким образом, в ранние сроки (через 14 сут) после острого комбинированного воздействия солями урана у животных наблюдались снижение относительного количества CD4⁺-Т-лимфоцитов и соотношения CD4⁺/CD8⁺, увеличение CD8⁺-цитотоксических Т-клеток, количества апоптотических и некротических клеток, снижение функциональной активности иммуноцитов Т-клеточного звена, активация антителогенеза.

Все выявленные в нашем экспериментальном исследовании в ранние сроки изменения носили транзиторный характер. Это обусловлено тем, что иммунная система, с одной стороны, быстро реагирует на изменение гомеостаза, с другой стороны – обладает значительными резервами к самовосстановлению. В основе лежат механизмы активной иммуносупрессии, направленные на ограничение иммунного ответа, а также привлечение в реакцию новых клонов клеток в связи с устранением антигенного стимула.

Через 60 сут после острого воздействия при сравнении исследуемых показателей у лабораторных животных (крыс и мышей) из опытной группы и группы, получавшей плацебо, не было выявлено существенных различий в параметрах Т-клеточного звена иммунитета, продукции цитокинов, иммуноглобулинов, бактерицидной активности гранулоцитов, уровне циркулирующих иммунных комплексов различной молекулярной массы, соотношении Т-хелперов и Т-супрессоров, числа мононуклеаров, находящихся в стадиях апоптоза и некроза (см. табл. 1, 2).

Заключение

Проведенное экспериментальное исследование показало, что в раннем периоде ин-

токсикации (через 14 сут после острого комбинированного воздействия солями урана) наблюдались снижение относительного количества CD4⁺-Т-лимфоцитов и соотношения CD4⁺/CD8⁺, увеличение CD8⁺-цитотоксических Т-клеток, доли апоптотических и некротических клеток, редукция Т-лимфоцитов и активация антителогенеза в ответ на иммунизацию гетерологичным антигеном.

Выявленные изменения носили транзиторный характер, и в отдаленные сроки (через 60 сут после острого комбинированного воздействия) значения всех иммунологических показателей не превышали внутривидового отклонения.

Литература

1. Абдулкадыров А.М., Бубнова Л.Н., Глазнова Т.В. [и др.]. Влияние гемокомпетентной терапии на иммунный статус различных категорий пациентов (медицинская технология). СПб., 2010. URL: www.bloodscience.ru
2. Воронцова З.А., Никитюк Д.Б., Селявин С.С., Минасян В.В. Обзорная характеристика биоэффектов обедненного урана в клинко-морфологических исследованиях // Вестн. новых мед. технологий. 2016. Т. 23, № 2. С. 250–255.
3. Галибин Г.П., Новиков Ю.В. Токсикология промышленных соединений урана / под ред. Ю.И. Москалева. М.: Атомиздат, 1976. 184 с.
4. Герасимов Д.В., Афанасьев Р.В., Терезанов О.Ю. Изменения показателей периферической крови, обусловленные поражением костного мозга при инкорпорации обеднённого урана в эксперименте // Радиационная гигиена. 2011. Т. 4, № 4. С. 32–37.
5. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. СПб., 2012. 48 с.
6. Киселев Н.К., Новаковская Я.Ф. Радиобиологические и экологические проблемы применения боеприпасов с обедненным ураном // Бюл. мед. Интернет-конференций. 2013. Т. 3, № 2. С. 237.
7. Коннова Л.А., Котенко П.К., Артамонова Г.К. Вопросы медицинских и экологических последствий применения боеприпасов, содержащих обедненный уран (обзор литературы) // Мед. -

биол. и соц. - психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2015. № 1. С. 46–57.

8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012. Ч. 1. 944 с.

9. Селявин С.С., Воронцова З.А. Биоэффекты обеднённого урана // Здоровье и образование в XXI веке. 2012. Т. 14, № 1. С. 47–48.

10. Сивак К.В., Стосман К.И., Саватеева-Любимова Т.Н. Функциональное состояние почек и иммунологические нарушения при остром комбинированном воздействии обедненным ураном // Мед. - биол. и соц. - психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2017. № 2. С. 93–98.

11. Способ моделирования комбинированного воздействия обедненным ураном: пат. № 2561295 Рос. Федерация, МПК G09B 23/28 / Сивак К.В., Стосман К.И., Любишин М.М. [и др.]. Заявл.

2014126141/14, 26.06.2014; опубл. 27.08.2015, Бюл. 24.

12. Dublneau I., Grison S., Linard C. [et al.]. Short-term effects of depleted uranium on immune status in rat intestine // J. Toxicol Environ Health A. 2006. Vol. 69, N 17. P. 1613–1628. DOI 10.1080/15287390600629825.

13. Monleau M., De Meo M.D., Paquet F. [et al.]. Genotoxic and inflammatory effects of depleted uranium particles inhaled by rats // Toxicological sciences. 2006. Vol. 89, N 1. P. 287–295. DOI 10.1093/toxsci/kfj010.

14. Wan B., Fleming J.T., Schultz T.W., Sayler G.S. In vitro immune toxicity of depleted uranium: effects on murine macrophages, CD4+ T cells, and gene expression profiles // J. Environ Health Perspect. 2006. Vol. 114, N 1. P. 85–91. DOI 10.1016/j.patrec.2005.07.005.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи. Поступила 07.02.2018 г.

Для цитирования. Стосман К.И., Сивак К.В., Саватеева-Любимова Т.Н. Нарушения в иммунной системе экспериментальных животных в ранние и отдаленные сроки в условиях острого воздействия обедненным ураном // Мед. - биол. и соц. - психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2018. № 2. С. 95–100. DOI 10.25016/2541-7487-2018-0-2-95-100

Disturbances in the immune system of experimental animals in the early and delayed periods under conditions of acute exposure to depleted uranium

Stosman K.I.^{1,2}, Sivak K.V.², Savateeva-Ljubimova T.N.^{2,1}

¹Institute of Toxicology of Federal Medico-Biological Agency (Bekhtereva Str., 1, St. Petersburg, 192019, Russia);

²Research Institute of Influenza (Prof. Popova Str., 15/17, St. Petersburg, 197376, Russia)

✉ Kira Iosifovna Stosman – PhD Biol. Sci, Senior Research Associate, Institute of Toxicology (Prof. Popova Str., 15/17, St. Petersburg, 197376, Russia); Research Institute of Influenza (Prof. Popova Str., 15/17, St. Petersburg, 197376, Russia), e-mail: labtox6@rambler.ru;

Konstantin Vladimirovich Sivak – PhD Biol. Sci, Head of Department, Research Institute of Influenza (Prof. Popova Str., 15/17, St. Petersburg, 197376, Russia), e-mail: kvsivak@gmail.com;

Tat'jana Nikolaevna Savateeva-Ljubimova – Dr. Med. Sci. Prof., Leading Research Associate, Research Institute of Influenza (Prof. Popova Str., 15/17, St. Petersburg, 197376, Russia); Institute of Toxicology of Federal Medico-Biological Agency (Bekhtereva Str., 1, St. Petersburg, 192019, Russia), e-mail: drugs_safety@mail.ru

Abstract

Relevance. Intoxication by depleted uranium is possible at uranium mining and processing enterprises, as well as during military conflicts.

Intention. To identify possible immunological disorders that develop after acute exposure to depleted uranium in the early and delayed periods.

Methods. The study involved 30 outbred rats and 60 CBA mice. Soluble uranium (VI) salts and microcrystalline dispersed mixed uranium oxide were administered via intratracheal + intragastric + cutaneous routes. The relative amount of T-lymphocytes, apoptotic and necrotic cells, the production of tumor necrosis factor, the level of circulating immune complexes, the phagocytic activity of neutrophils, the development of a delayed-type hypersensitivity reaction, the production of immunoglobulins were evaluated in this study.

Results and Discussion. 14 days after the acute exposure to depleted uranium salts, T-helpers and the functional activity of T-lymphocytes decreased; antibody production and the number of cytotoxic T-cells increased as well as the necrotic cells and apoptotic death of immunocytes. All identified changes were transient. The indices returned to normal 60 days after the exposure.

Conclusion. The results can be used to provide medical assistance to persons after acute exposure to depleted uranium.

Keywords: emergency, radiobiology, toxicology, depleted uranium, immune system.

References

1. Abdulkadyrov A.M., Bubnova L.N., Glazanova T.V. [et al.]. Vliyanie gemokompetentnoi terapii na immunnyi status razlichnykh kategorii patsientov (meditsinskaya tekhnologiya) [Influence of hemocompetent therapy on the immune status of various categories of patients (medical technology)]. Sankt-Peterburg. 2010. URL: www.bloodscience.ru. (In Russ.)
2. Voroncova Z.A., Nikitjuk D.B., Seljavin S.S., Minasjan V.V. Obzornaja harakteristika bioeffektov obednennogo urana v kliniko-morfologicheskikh issledovanijah [Overview of the bioeffects of depleted uranium in clinical and morphological studies]. *Vestnik novykh medicinskih tehnologij* [Journal of New Medical Technologies]. 2016. Vol. 23, N 2. Pp. 250–255. (In Russ.)
3. Galibin G.P., Novikov Yu.V. Toksikologiya promyshlennykh soedinenii urana [Toxicology of industrial uranium compounds]. Ed. Yu.I. Moskalev. Moskva. 1976. 184 p. (In Russ.)
4. Gerasimov D.V., Afanas'ev R.V., Terezanov O.Ju. Izmeneniya pokazatelej perifericheskoj krovi, obuslovlennye porazheniem kostnogo mozga pri inkorporacii obednjonogo urana v jeksperimente [Changes in the parameters of peripheral blood caused by bone marrow damage during the incorporation of depleted uranium in the experiment]. *Radiacionnaja gigijena* [Radiation hygiene]. 2011. Vol. 4, N 4. Pp. 32–37. (In Russ.)
5. Direktiva 2010/63/EU evropeiskogo parlamenta i soveta evropeiskogo soyuza po okhrane zhivotnykh, ispol'zuemykh v nauchnykh tselyakh [Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and the Council of the European Union for the protection of animals used for scientific purposes]. Sankt-Peterburg. 2012. 48 p. (In Russ.)
6. Kiselev N.K., Novakovskaja Ja.F. Radiobiologicheskie i jekologicheskie problemy primenenija boeprispasov s obednennym uranom [Radiobiological and environmental problems of the use of depleted uranium munitions]. *Bjulleten' medicinskih internet-konferencij* [Bulletin of medical internet conferences]. 2013. Vol. 3, N 2. Pp. 237. (In Russ.)
7. Konnova L.A., Kotenko P.K., Artamonova G.K. Voprosy medicinskih i jekologicheskikh posledstvij primenenija boeprispasov, sodержashhii obednennyj uran (obzor literatury) [Issues of medical and environmental consequences of the use of ammunition containing depleted uranium (literature review)]. *Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnykh situacijah* [Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations]. 2015. N 1. Pp. 46–57. (In Russ.)
8. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanii lekarstvennykh sredstv [A guide to preclinical drug research]. Moskva. 2012. Pt. 1. 944 p. (In Russ.)
9. Seljavin S.S., Voroncova Z.A. Bioeffekty obednjonogo urana [Bioeffects of depleted uranium]. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke* [Health & education millennium]. 2012. Vol. 14, N 1. Pp. 47–48. (In Russ.)
10. Sivak K.V., Stosman K.I., Savateeva-Ljubimova T.N. Funktsional'noe sostoyanie pochek i immunologicheskie narusheniya pri ostrom kombinirovannom vozdeistvii obednennym uranom [Functional state of kidneys and immunological disorders due to acute combined effects of depleted uranium]. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh* [Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations]. 2017. N 2. Pp. 93–98. DOI 10.25016/2541-7487-2017-0-2-93-98 (In Russ.)
11. Sivak K.V., Stosman K.I., Lyubishin M.M. [et al.]. Sposob modelirovaniya kombinirovannogo vozdeistviya obednennym uranom [The method of modeling the combined effects of depleted uranium] : patent N 2561295 RU, MPI G09B23/28. Application 2014126141/14, Declared 26.06.2014 ; Published 27.08.2015, Bulletin 24. (In Russ.)
12. Dublineau I., Grison S., Linard C. [et al.]. Short-term effects of depleted uranium on immune status in rat intestine. *J. Toxicol Environ Health A*. 2006. Vol. 69, N 17. Pp. 1613–1628. DOI 10.1080/15287390600629825.
13. Monleau M., De Meo M.D., Paquet F. [et al.]. Genotoxic and inflammatory effects of depleted uranium particles inhaled by rats. *Toxicological sciences*. 2006. Vol. 89, N 1. Pp. 287–295. DOI 10.1093/toxsci/kfj010.
14. Wan B., Fleming J.T., Schultz T.W., Saylor G.S. In vitro immune toxicity of depleted uranium: effects on murine macrophages, CD4+ T cells, and gene expression profiles. *J. Environ Health Perspect*. 2006. Vol. 114, N 1. Pp. 85–91. DOI 10.1016/j.patrec.2005.07.005.

Received 07.02.2018

For citing: Stosman K.I., Sivak K.V., Savateeva-Ljubimova T.N. Narusheniya v immunnoi sisteme eksperimental'nykh zhivotnykh v rannie i otdalennye sroki v usloviyakh ostrogo vozdeistviya obednennym uranom. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh*. 2018. N 2. Pp. 95–100. (In Russ.)

Stosman K.I., Sivak K.V., Savateeva-Ljubimova T.N. Disturbances in the immune system of experimental animals in the early and delayed periods under conditions of acute exposure to depleted uranium. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2018. N 2. Pp. 95–100. DOI 10.25016/2541-7487-2018-0-2-95-100