

НАРУШЕНИЯ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ КАК СЛЕДСТВИЕ ПРОЛОНГИРОВАННОГО НИЗКОДОЗОВОГО 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. Соединения обедненного урана (ОУ) активно используются во многих сферах промышленности. Проблемы безопасности персонала, занятого на промышленных объектах подобного рода, продолжают оставаться актуальными, поскольку экспериментальные исследования на животных показали токсичность соединений урана, особенно его растворимых форм.

Цель – выявить иммунологические нарушения, развивающиеся после низкодозового хронического воздействия обедненным ураном.

Методика. Исследование проведено на 30 беспородных крысах и 60 линейных мышах. В качестве токсиканта использовали растворимую соль шестивалентного урана – уранила ацетат дигидрат, раствор, которой вводили внутривенно в течение 120 дней. Оценивали относительное количество Т-лимфоцитов, апоптотических и некротических клеток, продукцию TNF- α , интерлейкинов -1, -4, -6 β , уровень циркулирующих иммунных комплексов, фагоцитарную активность нейтрофилов, развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа, продукцию иммуноглобулинов.

Результаты и их анализ. В экспериментах на крысах показано, что после хронического воздействия уранила ацетат дигидрата наблюдалось усиление фагоцитарно-метаболической активности нейтрофилов, увеличение продукции TNF- α , снижение соотношения CD4⁺/CD8⁺, активация ранней стадии апоптоза мононуклеаров. Большинство выявленных изменений носили дозозависимый характер. В экспериментах на мышах показано, что уранила ацетат дигидрат в дозе 1 мг/кг не оказывал влияния на функциональную активность иммуноцитов клеточного и гуморального звена при иммунизации тимусзависимым антигеном – эритроцитами барана. Увеличение дозы ОУ до 10 мг/кг приводило к повышению индекса реакции гиперчувствительности замедленного типа и титра IgG.

Заключение. Полученные результаты могут быть использованы для оказания специализированной медицинской помощи лицам, подвергшимся хроническому воздействию ОУ.

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

Введение

Возрастающая роль атомной энергетики в жизни общества тесно связана с проблемами безопасности персонала, занятого на промышленных объектах подобного рода. Наибольшей токсичностью обладают растворимые соли урана, что показано в экспериментах на животных. Изучение влияния обедненного урана (ОУ) на здоровье человека исследовалось у военных и населения, проживавшего в местах вооруженных конфликтов с использованием оружия, содержащего ОУ, а также у работников обогатительных заводов. В первую очередь, при этом регистрировалась частота раковых заболеваний. В то же время, ОУ является не только альфа-излучающим

радионуклидом, но и политропным токсическим веществом. Инкорпорация ОУ приводит к функциональному нарушению деятельности ряда органов и систем – печени, почек, эндокринных желез, костного мозга, центральной нервной системы и др. Иммунная система является высокочувствительной к неблагоприятным воздействиям ксенобиотиков различной химической природы, в том числе и к ОУ [5].

Однако в экспериментах, проведенных в конце прошлого столетия А.Р. Gilman и соавт., не было выявлено значимых отклонений в иммунологических показателях у крыс после введения им нитрата урана (0,96, 4,8, 24, 120 или 600 мг/л) с питьевой водой в субхро-

✉ Стосман Кира Иосифовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр., Ин-т токсикологии (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 (Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1), e-mail: drugs_safety@mail.ru

ническом и хроническом эксперименте (28 и 91 день) [9]. За последние годы в зарубежной и отечественной литературе появились большое количество данных, доказывающих, что при хроническом воздействии ОУ наблюдаются признаки иммунологического дисбаланса: изменение пролиферативной активности иммуноцитов, концентрации цитокинов и иммуноглобулинов, количества NK-клеток, В- и Т-лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов [3, 7, 8, 10–14, 16]. Так, воронежские ученые показали, что влияние ОУ на организм является пролонгированным. Даже через 1 мес после однократного введения оксида урана (0,1 мг/кг) в пищевой рацион у крыс было отмечено повышение уровня интраэпителиальных лимфоцитов, играющих ключевую роль в реализации иммунной регуляции процессов восстановления, и снижение маркера пролиферации Ki67+ -клеток эпителия крипт толстой и тощей кишки [2]. Снижение уровня IL-6 и TNF- α наблюдалось у крыс и после хронического воздействия нитратом урана в дозе 10 мг/кг в течение 30 дней [11].

Н. Yuhui и соавт. показали, что введение уранила нитрата мышам в течение 4 мес в дозах 30 и 300 мг/кг приводило к редукции секреции IL-1 β , IL-18 и TNF- α в перитонеальных макрофагах, уменьшению цитотоксичности NK-клеток, индекса CD4+/CD8+ -клеток, а также повышению концентрации сывороточных IgG и IgE [10]. Похожие изменения выявлены при иммунологическом обследовании у лиц, работавших на урановых шахтах от 1 до 16 лет, и у населения, проживающего вблизи этих шахт: увеличение концентрации IgG, IgM и IgA, снижение резистентности организма (повышение удельного веса заболевания органов дыхания), количества NK-клеток, Т-лимфоцитов и нейтрофилов [3].

При обследовании ветеранов войн в Персидском заливе регистрировали снижение активности NK-клеток и пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на Т- и В-клеточные митогены, повышение количества В-клеток [7, 13, 16]. Фенотипирование, проведенное у ветеранов военных конфликтов, выявило уменьшение относительного количества CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD56+, соотношения CD4+ и CD8+, нарушение баланса Th1 и Th2, что позволило ряду ученых утверждать о наличии у ОУ иммунотоксических свойств [15]. В экспериментах *in vitro* показано, что при краткосрочной экспозиции ОУ индуцируется апоптоз CD4+-Т-клеток селезенки, перитонеальных макрофагов [6].

М. Monleau и соавт. регистрировали увеличение уровня IL-8 и TNF- α в легких крыс после повторного ингаляционного воздействия уранила ацетата [13]. В экспериментах *in vitro* с использованием клеточной линии NR8383 было показано, что нитрат урана (50 мкмоль) индуцирует существенную секрецию TNF- α после 24 ч воздействия [8]. Китайские ученые, изучавшие цитокиновый профиль у шахтеров, работающих на урановых шахтах, зарегистрировали небольшое увеличение продукции IL-1 α , IL-2, IL-3, IL-15, TNF- α в сыворотке крови. Причем, с увеличением вредного стажа работы (более 5 лет) уровень IL-1 α и IL-3 существенно возрастал, что свидетельствовало о наличии постоянной воспалительной реакции в организме людей, подвергшихся воздействию низких доз урана [12].

Цель – выявить иммунологические нарушения, развивающиеся после низкодозового хронического воздействия уранила ацетат дигидрата.

Материал и методы

Пролонгированное низкодозовое воздействие моделировали внутрижелудочным введением раствора уранила ацетат дигидрата 1 раз/сут в течение 120 дней. Эксперименты выполнили на 30 белых нелинейных крысах-самцах и 60 мышах линии СВА. Мыши и крысы линии СВА являются стандартным объектом исследований повреждающего действия химических веществ и ксенобиотиков на иммунную систему. Животные поступили из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Исследование провели в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными, изложенными в Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях.

Выбор доз для моделирования хронического отравления солями ОУ осуществляли на основе анализа исследований отечественных и зарубежных авторов. В большинстве научных публикаций использовались дозы исходных веществ, содержащих уран, от 0,07 до 100 мг/кг (в основном уранила нитрат, уранила ацетат, гексафторид урана и др.). Опираясь на собственные данные, полученные при оценке токсикометрических параметров в опытах на грызунах, нами были выбраны два уровня доз, имитирующих хроническое отравление ОУ у человека, – для крыс – 0,5 и 5 мг/(кг · сут) по элементу; для мышей – 1 и 10 мг/(кг · сут) по

элементу. Вводимые дозы соответствовали $1/500$ ЛД₅₀ и $1/50$ ЛД₅₀ для каждого вида.

Крыс разделили на группы, каждая из которых состояла из 10 особей:

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

2-я – особи, которым вводили уранила ацетат дигидрат в дозе 0,5 мг/(кг · сут);

3-я – особи, которым вводили уранила ацетат дигидрат в дозе 5 мг/(кг · сут).

Мышей разделили на группы, каждая из которых состояла из 20 особей:

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

2-я – особи, которым вводили уранила ацетат дигидрат в дозе 1 мг/(кг · сут);

3-я – особи, которым вводили уранила ацетат дигидрат в дозе 10 мг/(кг · сут).

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). Оценку уровня апоптотических клеток выполняли с помощью стандартной процедуры окрашивания с использованием меченого флюоресцеинизотиоцианатом аннексина V и пропидиум йодида. Цитометрию проводили на проточном цитофлуориметре BD FACSCalibur™ с использованием универсальной программы CellQuest.Pro.

В крови оценивали уровень фактора некроза опухоли (TNF-α) и интерлейкинов (IL-1β, IL-4 и IL-6) с помощью коммерческих ИФА-наборов Cusabio (Китай). Определение уровня

циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), иммуноглобулинов, бактерицидности нейтрофилов в НСТ-тесте, развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) проводили согласно стандартным методам [1, 4]. Тимусзависимым антигеном – эритроцитами барана (ЭБ) – мышей иммунизировали через 30 мин после введения токсиканта. Для оценки гуморальных иммунных реакций в индуктивной фазе иммуногенеза ЭБ вводили внутрибрюшинно $5 \cdot 10^6$ клеток. Титр антител оценивали на 8-е сутки. Для проведения реакции ГЗТ иммунизацию ЭБ проводили подкожно в межлопаточную область $2 \cdot 10^8$ клеток, разрешающую дозу вводили под апоневроз задней лапы через 5 сут. Реакцию оценивали через 24 ч.

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

Результаты и их анализ

Оценивали состояние показателей иммунной системы у лабораторных животных после низкодозового пролонгированного воздействия уранила ацетат дигидрата. В крови крыс, которым вводили уранила ацетат дигидрат в дозе 0,5 мг/кг, отмечена тенденция к снижению относительного количества CD4+Т-лимфоцитов и увеличению CD8+цитотоксических Т-клеток (табл. 1). Хотя статистически

Таблица 1

Влияние хронического воздействия уранила ацетат дигидрата на иммунологические показатели крови у крыс

Изучаемый показатель	Группа			p =	
	1-я	2-я	3-я	1/2	1/3
CD4+, %	37,3 ± 2,6	32,4 ± 2,2	33,2 ± 2,2		
CD8+, %	42,2 ± 3,5	49,9 ± 3,0	59,0 ± 2,4		0,003
ИРИ (CD4+/CD8+)	0,93 ± 0,08	0,67 ± 0,04	0,59 ± 0,06	0,014	0,006
CD4+/CD8+, %	1,18 ± 0,11	1,30 ± 0,26	1,73 ± 0,18		0,018
Мононуклеары в стадии апоптоза, %:					
раннего	0,6 ± 0,2	4,0 ± 0,8	4,3 ± 1,0	0,021	0,021
позднего	2,7 ± 0,4	3,3 ± 0,6	3,1 ± 0,6		
IL-1β, пг/мл	26,9 ± 2,7	31,2 ± 4,1	17,8 ± 9,4		
IL-4, пг/мл	0	0	0		
IL-6, пг/мл	0	0	0		
TNF-α, пг/мл	3,1 ± 0,7	18,5 ± 5,4	38,0 ± 4,5	0,020	0,000
Стимулированный НСТ-тест, опт. пл.	0,62 ± 0,05	0,84 ± 0,08	0,99 ± 0,07	0,015	0,002
Спонтанный НСТ-тест, опт. пл.	0,42 ± 0,04	0,57 ± 0,05	0,63 ± 0,07	0,012	0,008
Индекс стимуляции, ед. изм.	1,32 ± 0,09	1,62 ± 0,12	1,56 ± 0,11	0,010	0,018
ЦИК, у. е./мл:					
высокомолекулярные	26,4 ± 7,5	30,0 ± 7,1	21,5 ± 5,0		
среднемолекулярные	61,0 ± 14,2	63,9 ± 9,2	51,9 ± 8,9		
низкомолекулярные	100,6 ± 11,3	112,8 ± 16,1	101,1 ± 11,9	0,432	0,768

значимых изменений в содержании субпопуляций Т-клеток не наблюдалось, следует отметить, что иммунорегуляторный индекс (ИРИ) был существенно ниже, чем в норме. Введение токсиканта в дозе 5 мг/кг привело к увеличению содержания клеток, экспрессирующих CD8+, и небольшому снижению клеток с фенотипом CD4+. Отмечено почти двукратное снижение ИРИ, происходящее за счет уменьшения числа CD4+-клеток и повышения содержания CD8+-лимфоцитов. Такой дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов характерен для заболеваний, сопровождающихся развитием иммунодефицитных состояний у человека.

Также было выявлено повышение количества Т-лимфоцитов на ранней стадии апоптоза, определенных по содержанию аннексина V – белка, обладающего высокой аффинностью к фосфатидилсерину на поверхности мембраны циркулирующих клеток белой крови. Увеличение апоптотической гибели иммунокомпетентных клеток при отравлении солями урана на ранней стадии может быть связано с тем, что одним из механизмов, запускающих апоптоз, является гиперэкспрессия фактора некроза опухолей (TNF- α). Это предположение подтверждается результатами, полученными при определении цитокинового профиля у крыс, которым вводили уранила ацетат дигидрат: сывороточный уровень TNF- α у этих животных дозозависимо повышался в 6–12 раз по сравнению со значениями в норме. Способность клеток к гиперпродукции одного из ключевых провоспалительных цитокинов может являться предрасположением к хронизации воспалительных процессов в организме.

Увеличение количества клеток на поздней стадии апоптоза у всех опытных животных было приблизительно одинаковым и существенно не отличалось от значений в норме. Отсутствие значимого увеличения апоптотической гибели на поздней стадии апоптоза

может быть связано с тем, что начавшийся процесс апоптоза не всегда завершается фрагментацией ДНК с последующим образованием апоптотических телец. На ранних стадиях апоптотической гибели в результате ряда причин возможно переключение посредством биохимических процессов с апоптотической гибели клеток на некротическую или гибель путем аутофагии, что и происходило при хроническом отравлении солью урана. Полученные результаты указывают на то, что, вероятно, ионы уранила, используемые в качестве токсиканта, вносят свой вклад в модификацию аннексин-зависимого апоптоза. Концентрация в крови IL-1 β , IL-4 и IL-6 после хронического воздействия оставалась на уровне нормы. Исключением явился IL-1 β , уровень которого у некоторых животных, которым вводили уранила ацетат дигидрат в дозе 5 мг/кг, был ниже нормы. Хотя в целом в группе по данному показателю статистически значимых изменений не отмечено.

При оценке влияния уранила ацетат дигидрата на врожденный иммунитет была выявлена активация бактерицидной активности нейтрофилов как спонтанной, так и стимулированной зимозаном. Усиление фагоцитарно-метаболической активности гранулоцитов может быть связано со взаимодействием накапливаемых под действием солей урана метаболитов с различными радикалами на мембране макрофагов и микрофагов, индукцией функции ферментов тканевого дыхания митохондрий, эстераз нейтрофилов. Возможно также это является компенсаторно-адаптационной реакцией организма в ответ на воздействие данного токсиканта. При оценке фракционного состава циркулирующих иммунных комплексов в крови крыс после введения соли урана не было выявлено значимых изменений.

Вероятные иммунотоксические эффекты уранила ацетат дигидрата были изучены и в экспериментах на линейных мышах

Таблица 2

Влияние хронического воздействия уранила ацетат дигидрата на реакцию гиперчувствительности и титр антител у мышей линии СВА

Изучаемый показатель	Группа			p =	
	1-я	2-я	3-я	1/2	1/3
Индекс реакции ГЗТ, %	62,8 ± 2,6	68,6 ± 2,4	72,1 ± 4,4		0,043
Титр антител, Log ₂ :					
общий	8,0 ± 0,4	8,9 ± 0,6	8,9 ± 0,4		
IgG	5,1 ± 0,6	6,1 ± 0,8	7,0 ± 0,5		0,036
IgM	2,9 ± 0,6	2,8 ± 0,4	1,9 ± 0,4		

(табл. 2). Введение токсиканта в течение 120 дней в дозе 1 мг/кг не привело к изменениям со стороны клеточного и гуморального звена иммунитета у животных: все изучаемые показатели были на уровне нормы.

Более высокая доза 10 мг/кг привела к усилению иммунного воспаления, которое является основополагающим в развитии клеточных реакций замедленного типа. Индекс реакции ГЗТ у животных 3-й группы был незначительно, но статистически значимо выше, чем у особей, получавших плацебо. Под влиянием токсиканта происходила активация гуморального иммунного ответа к Т-зависимому антигену. У мышей после инкорпорации уранила ацетат дигидрата в индуктивной фазе иммуногенеза регистрировали увеличение продукции IgG на фоне нормальных значений общего титра антител и титра IgM. Полученные результаты свидетельствуют об активации функции Th1- и Th2-лимфоцитов под воздействием токсиканта, вводимого мышам в дозе 10 мг/кг.

Заключение

Проведенное экспериментальное исследование показало, что в результате хронического воздействия уранила ацетат дигидрата наблюдаются усиление фагоцитарно-метаболической активности нейтрофилов, увеличение продукции TNF- α , снижение соотношения CD4+/CD8+ у крыс. Также на данном виде животных показана активация ранней стадии апоптоза мононуклеаров и выявлено дозозависимое действие на субпопуляционный состав Т-клеток, преимущественно на цитотоксические Т-лимфоциты. Токсикант оказал дозозависимое влияние на продукцию IgG в индуктивной фазе иммуногенеза и индекс реакции гиперчувствительности замедленного типа у мышей. В более низкой дозе (1 мг/кг) уранила ацетат дигидрат не повлиял на функциональную активность иммуноцитов клеточного и гуморального звена, оцененных в реакциях гемагглютинации и гиперчувствительности замедленного типа при иммунизации тимусзависимым антигеном – эритроцитами барана. С увеличением дозы обедненного урана (10 мг/кг) наблюдалось усиление иммунного воспаления, которое является основополагающим в развитии клеточных реакций замедленного типа, и повышение продукции IgG на фоне нормальных значений общего титра антител и титра IgM.

Литература

1. Абдулкадыров А.М., Бубнова Л.Н., Глазнова Т.В. [и др.]. Влияние гемокомпетентной терапии на иммунный статус различных категорий пациентов (медицинская технология) / Росздравнадзор России. Разрешение на применение: ФС № 2010/158 от 6 мая 2010 г. СПб., 2010. 15 с. URL: www.bloodscience.ru.
2. Кудаева Э.Ф., Минасян В.В., Воронцова З.А. Адаптивные возможности органов с разной скоростью обновления после воздействия обедненного урана в эксперименте // Вестн. новых мед. технологий [Электронный журнал]. 2017. Т. 11, № 4. С. 172–177. DOI: 10.12737/article_5a3212af059c07.21492129.
3. Окладникова О.Д. Клинические аспекты действия урана на организм человека // Вопр. радиац. безопасности. 2003. Спец. вып. С. 26–35.
4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Мионов А.Н., Бунатян Н.Д. [и др.]. М.: Гриф и К, 2012. Ч. 1. 944 с.
5. Стосман К.И., Сивак К.В., Саватеева-Любимова Т.Н. Биомаркеры хронического низкодозового воздействия обедненным ураном // Мед. труда и пром. экология. 2017. № 9. С. 179.
6. Bin W., James T.F., Terry W.S., Gary S.S. In vitro immune toxicity of depleted uranium: effects on murine macrophages, CD4+ T Cells, and gene expression profiles // Environmental Health Perspectives. 2006. Vol. 114, N 1. P. 85–91.
7. Cerwenka A., Falk C.S., Watzl C. NK cells – from basic research to cancer therapy // Eur. J. Immunol. 2007. Vol. 37, N 5. P. 1161–1164. DOI: 10.1002/eji.200790017.
8. Gazin V., Kerdine S., Grillon G. [et al.]. Uranium induces TNF alpha secretion and MAPK activation in a rat alveolar macrophage cell line // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2004. Vol. 194, N 1. P. 49–59.
9. Gilman A.P., Villeneuve D.C., Secours V.E. [et al.]. Uranyl nitrate: 28-day and 91-day toxicity studies in the Sprague-Dawley rat // Toxicol. Sci. 1998. Vol. 41, N 1. P. 117–128.
10. Hao Y., Ren J., Liu J. [et al.]. Immunological changes of chronic oral exposure to depleted uranium in mice // Toxicology. 2013. Vol. 309. P. 81–90. DOI: 10.1016/j.tox.2013.04.013
11. Hao Y., Ren J., Liu J. [et al.]. The Protective Role of Zinc against Acute Toxicity of Depleted Uranium in Rats // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2012. Vol. 111, N 6. P. 402–410. DOI: 10.1111/j.1742–7843.2012.00910.x.
12. Kun L., Yi Shui C., Xiao Liang L. [et al.]. Alteration of cytokine profiles in uranium miners exposed to long-term low dose ionizing radiation [Electronic publication] // The Scientific World Journal. 2014. Vol. 2014, Article ID216408. URL: <https://dx.doi.org/10.1155/2014/216408>.
13. Monleau M., De Meo M., Paquet F. [et al.]. Genotoxic and inflammatory effects of depleted uranium particles inhaled by rats // Toxicol. Sci. 2006. Vol. 89, N 1. P. 287–295.

14. Natelson B.H., Haghghi M.H., Ponzio N.M. Evidence for the presence of immune dysfunction in chronic fatigue syndrome // Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2002. Vol. 9, N 4. P. 747–752.
15. Rafid A. Depleted Uranium Effects on immunophenotyping of human lymphocytes in Southern Iraq // Iraqi J. Comm. Med. 2009. N 4. P. 249–253.
16. Vojdani A., Thrasher J.D. Cellular and humoral immune abnormalities in gulf war veterans // Journal of Toxicology and Environmental Health Perspectives. 2004. Vol. 112, N 8. P. 840–846.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.
Поступила 22.05.2018 г.

Для цитирования. Стосман К.И., Сивак К.В., Саватеева-Любимова Т.Н. Нарушения в функционировании иммунной системы как следствие пролонгированного низкодозового воздействия обедненным ураном. 2018. № 3. С. 73–79. DOI 10.25016/2541-7487-2018-0-3-73-79.

Disturbances in the functioning of the immune system as a consequence of a prolonged exposure to low dosages of depleted uranium

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

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

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

✉ Stosman Kira Iosifovna – PhD Biol., senior research associate, Institute of Toxicology (Bekhtereva Str., 1, St. Petersburg, 192019, Russia); Research Institute of Influenza (Prof. Popova Str., 15/17, St. Petersburg, 197376, Russia), e-mail: labtox6@rambler.ru;

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

Savateeva-Ljubimova Tatyana Nikolaevna – Dr. Med. Sci. Prof., lead research associate, Research Institute of Influenza (Prof. Popova Str., 15/17, St. Petersburg, 197376, Russia); Institute of Toxicology (Bekhtereva Str., 1, St. Petersburg, 192019, Russia), e-mail: drugs_safety@mail.ru

Abstract

Relevance. Depleted uranium (DU) is actively used in many industries. The problems of the safety of personnel employed at industrial facilities of this kind continue to remain relevant. Experimental studies have shown the toxicity of uranium compounds, especially its soluble forms.

Intention. To identify immunological disorders developing after chronic exposure to low-dose depleted uranium.

Methods. The study involved 30 outbred rats and 60 mice CBA. Uranyl acetate dehydrate was used as a toxicant and administered intragastrically for 120 days. The relative number of T-lymphocytes, apoptotic and necrotic cells, the production of TNF- α , IL-1, -4, -6- β , the level of circulating immune complexes, the phagocytic activity of neutrophils, delayed-type hypersensitivity reactions, and production of immunoglobulins were assessed.

Results and Discussion. According to the tests on rats, phagocytic-metabolic activity of neutrophils as well as TNF- α production increased, CD4+/CD8+ ratio decreased, and the early stage apoptosis of mononuclear cells was activated after chronic exposure to uranium salts. Most detected changes were dose-dependent. In experiments on mice it was shown that uranyl acetate dehydrate at a dose of 5 mg/kg had no effect on the functional activity of immunocytes, while the index of the delayed-type hypersensitivity reaction and IgG titers increased in animals which were administered DU at a dose of 10 mg/kg.

Conclusion. The results can be used to provide specialized medical care after chronic 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. 15 p. URL: www.bloodscience.ru.

2. Kudaeva E.F., Minasyan V.V., Vorontsova Z.A. Adaptivnye vozmozhnosti organov s raznoi skorost'yu obnovleniya posle vozdeistviya obednennogo urana v eksperimente [Adaptive opportunities of organs with different rates of recovery after depleted uranium exposure in the experiment]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii : Electronic journal [Journal of New Medical Technologies]. 2017. Vol. 11, N 4. Pp. 172–177. DOI: 10.12737/article_5a3212af059c07.21492129.

3. Okladnikova O.D. Klinicheskie aspekty deistviya urana na organizm cheloveka [Clinical aspects of the action of uranium on the human]. Voprosy radiatsionnoi bezopasnosti [Radiation safety problems]. 2003. Special issue. Pp. 26–35.

4. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv [Guidelines for conducting pre-clinical trials of medicinal products]. A.N. Mironov, N.D. Bunatyayn [et al.]. Moskva. 2012. Pt. 1. 944 p.

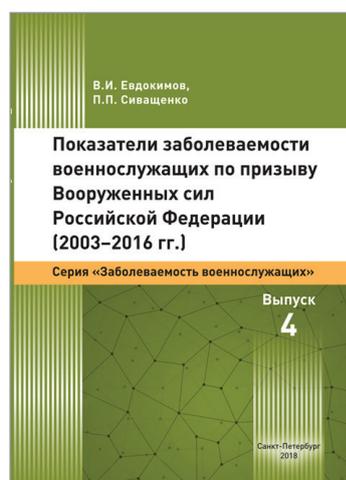
5. Stosman K.I., Sivak K.V., Savateeva-Ljubimova T.N. Biomarkery khronicheskogo nizkodozovogo vozdeistviya obedennym uranom [Biomarkers of chronic low-dose depleted uranium exposure]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya* [Occupational medicine and industrial ecology]. 2017. N 9. Pp. 179.
6. Bin W., James T.F., Terry W.S., Gary S.S. In vitro immune toxicity of depleted uranium: effects on murine macrophages, CD4+ T Cells, and gene expression profiles. *Environmental Health Perspectives*. 2006. Vol. 114, N 1. Pp. 85–91.
7. Cerwenka A., Falk C.S., Watzl C. NK cells – from basic research to cancer therapy. *Eur. J. Immunol.* 2007. Vol. 37, N 5. Pp. 1161–1164. DOI: 10.1002/eji.200790017.
8. Gazin V., Kerdine S., Grillon G. [et al.]. Uranium induces TNF alpha secretion and MAPK activation in a rat alveolar macrophage cell line. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2004. Vol. 194, N 1. Pp. 49–59.
9. Gilman A.P., Villeneuve D.C., Secours V.E. [et al.]. Uranyl nitrate: 28-day and 91-day toxicity studies in the Sprague-Dawley rat. *Toxicol. Sci.* 1998. Vol. 41, N 1. Pp. 117–128.
10. Hao Y., Ren J., Liu J. [et al.]. Immunological changes of chronic oral exposure to depleted uranium in mice. *Toxicology*. 2013. Vol. 309. Pp. 81–90. DOI: 10.1016/j.tox.2013.04.013
11. Hao Y., Ren J., Liu J. [et al.]. The Protective Role of Zinc against Acute Toxicity of Depleted Uranium in Rats. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2012. Vol. 111, N 6. Pp. 402–410. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2012.00910.x.
12. Kun L., Yi Shui C., Xiao Liang L. [et al.]. Alteration of cytokine profiles in uranium miners exposed to long-term low dose ionizing radiation [Electronic publication]. *The Scientific World Journal*. 2014. Vol. 2014. URL: <https://dx.doi.org/10.1155/2014/216408>.
13. Monleau M., De Meo M., Paquet F. [et al.]. Genotoxic and inflammatory effects of depleted uranium particles inhaled by rats. *Toxicol. Sci.* 2006. Vol. 89, N 1. Pp. 287–295.
14. Natelson B.H., Haghighi M.H., Ponzio N.M. Evidence for the presence of immune dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2002. Vol. 9, N 4. Pp. 747–752.
15. Rafid A. Depleted Uranium Effects on immunophenotyping of human lymphocytes in Southern Iraq. *Iraqi J. Comm. Med.* 2009. N 4. Pp. 249–253.
16. Vojdani A., Thrasher J.D. Cellular and humoral immune abnormalities in gulf war veterans. *Journal of Toxicology and Environmental Health Perspectives*. 2004. Vol. 112, N 8. Pp. 840–846.

Received 22.05.2018

For citing: Stosman K.I., Sivak K.V., Savateeva-Ljubimova T.N. Narusheniya v funktsionirovanii immunoj sistemy kak sledstvie prolongirovannogo nizkodozovogo vozdeistviya obedennym uranom. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh*. 2018. N 3. Pp. 73–79. (In Russ.)

Stosman K.I., Sivak K.V., Savateeva-Ljubimova T.N. Disturbances in the functioning of the immune system as a consequence of a prolonged exposure to low dosages of depleted uranium *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2018. N 3. Pp. 73–79. DOI 10.25016/2541-7487-2018-0-3-73-79

В серии «Заболеваемость военнослужащих» вышла в свет книга



Евдокимов В.И., Сивашченко П.П. Показатели заболеваемости военнослужащих по призыву Вооруженных сил Российской Федерации (2003–2016 гг.) : монография / Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. СПб. : Политехника-принт, 2018. 76 с. (Серия Заболеваемость военнослужащих ; вып. 4).

ISBN 978-5-906931-99-3. Тираж 100 экз. Рис. 61, табл. 30. Библиогр. 37 назв.