

Nanoparticles and the Attenuation of Nanosilver's Effects with a Complex of Innocuous Bioprotectors. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013; 14: 2449–83.

17. Minigaliyeva A.I., Katsnelson B.A., Panov V.G., Privalova L.I., Varaksin A.N., Gurvich V.B. et al. In vivo toxicity of copper oxide, lead oxide and zinc oxide nanoparticles acting in different combinations and its attenuation with a complex of innocuous bioprotectors. *Toxicology*. 2017; 380: 72–93.

18. Minigaliyeva A.I., Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Gurvich V.B., Shur V.Ya. et al. Comparative and combined toxicity of aluminium, titanium and silicon oxides nanoparticles and its attenuation with bioprotectors combination. *Toksikologicheskij vestnik*. 2018; 2: 18–27. (in Russian).

19. Carcinogenic factors and general requirements to cancer prevention. *SanPiN 1.2.2353–08*. М., 2008. (in Russian).

20. Privalova L.I., Katsnelson B.A., Loginova N.V., Gurvich V.B., Shur V.Ya., Makeyev O.G. et al. Increasing individual resistance to harmful effects of nanomaterials: the cases of silver and copper nanoparticles exposure. *Gigiyena i san.* 2015; 94 (2): 31–5 (in Russian).

21. Minigaliyeva A.I., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Shur V.Ya., Valamina I.Ye., Makeyev O.G. et al. Nickel and manganese oxides nanoparticles combined subchronic toxicity and its attenuation with bioprotectors combination. *Med. truda i prom. ekol.* 2016; 10: 25–8 (in Russian).

Поступила 28.09.2018

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сутункова Марина Петровна (Marina P. Sutunkova),
ст. науч. сотр., зав. лаб. токсикологии окружающей среды
ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора. E-mail:
marinasutunkova@yandex.ru.
<http://orcid.org/0000-0002-1749-7642>

Макеев Олег Германович (Oleg G. Makeyev),
зав. лаб. клеточной и генной терапии, Институт медицин-
ских клеточных технологий, ГБОУ ВПД «УГМУ». E-mail:
ommt305@mail.ru.
<http://orcid.org/0000-0001-6819-3185>

Привалова Лариса Ивановна (Larisa I. Privalova),
гл. науч. сотр., зав. лаб. научных основ биопрофилактики
ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, E-mail:
privalovali@yahoo.com.
<http://orcid.org/0000-0002-1442-6737>

Минигалиева Ильзира Амировна (Il'zira A. Minigaliyeva),
ст. науч. сотр., зав. лаб. пром. токсикол. ФБУН «ЕМНЦ
ПОЗРПП» Роспотребнадзора. E-mail: ilzira@ymrc.ru.
<https://orcid.org/0000-0002-0097-7845>

Гурвич Владимир Борисович (Vladimir B. Gurvich),
дир. ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора. E-mail:
gurvich@ymrc.ru.
<http://orcid.org/0000-0002-6475-7753>

Соловьева Светлана Николаевна (Svetlana N. Solov'yova),
мл. науч. сотр. отд. токсикол. и биопроф. ФБУН «ЕМНЦ
ПОЗРПП» Роспотребнадзора. E-mail: lab523@ymrc.ru.
<http://orcid.org/0000-0001-8580-403X>

Клинова Светлана Владиславовна (Svetlana V. Klinova),
мл. науч. сотр. отд. токсикол. и биопроф. ФБУН «ЕМНЦ
ПОЗРПП» Роспотребнадзора, e-mail: klinovav@ymrc.ru.
<http://orcid.org/0000-0002-0927-4062>

Рузаков Вадим Олегович (Vadim O. Ruzakov),
науч. сотр. отд. мед. тр. ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Ро-
спотребнадзора. E-mail: ruzakov_vo@66.rospotrebnadzor.
ru
<http://orcid.org/0000-0002-8902-0416>

Коротков Артем Владимирович (Artyom V. Korotkov),
вед. науч. сотр. Институт медицинских клеточных техноло-
гий ГБОУ ВПД «УГМУ», E-mail: ommt305@mail.ru.
<http://orcid.org/0000-0001-5114-6104>

Шуман Евгений Александрович (Evgeniy A. Shuman),
мл. науч. сотр. Институт медицинских клеточных техноло-
гий ГБОУ ВПД «УГМУ». E-mail: ommt305@mail.ru.
<http://orcid.org/0000-0003-1981-4330>

Кацнельсон Борис Александрович (Boris A. Katsnelson),
зав. отд. токсикол. и биопроф. ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Ро-
спотребнадзора. E-mail: bkaznelson@etel.ru.
<http://orcid.org/0000-0001-8750-9624>

УДК 613.648.4–616–092.9

Ильдербаев О.З.¹, Кашанский С.В.², Чуленбаева Л.Е.¹, Мынжанов М.Р.³, Ильдербаева Г.О.³

НАРУШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ РАДИАЦИОННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, ул. К. Мунайтпасова, 5, Астана, Казахстан, 010000;

²ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, ул. Попова, 30, Екатеринбург, Россия, 620014;

³Государственный медицинский университет г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103, г. Семей, Казахстан, 071400

Представлены экспериментальные данные о влиянии высокой дозы гамма-излучения 6 Гр на иммунную систему, продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активности ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ). Установлено, что эффект высокой дозы радиации вызывает угнетение клеточной системы иммунитета, особенно Т-лимфоцитов и их субпопуляций, защитно-приспособительных механизмов организма иммунного характера. Влияние ионизирующей радиации привело к увеличению уровня диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА), угнетению активности ферментов каталазы (КТ) и глутатионпероксидазы (ГП) почти во всех исследуемых объектах, в результате чего в них наблюдалось развитие окислительного стресса. Результаты исследования свидетельствуют о серьезных изменениях в липопероксидации и антиоксидантной системе (АОС) при радиационном стрессе. Угнетение клеточного и гуморального иммунитета, мононуклеарно-фагоцитарной системы и дисбаланс ПОЛ-АОЗ создают предпосылки для возникновения иммунопатологических состояний, способствуя развитию радиационно-обусловленной опухолевой патологии. Нарушения функциональных взаимосвязей каталитической редокс-системы

глутатиона способствуют снижению антиоксидантного статуса организма, что свидетельствует о необходимости разработки перспективных методов адаптационной коррекции.

Ключевые слова: иммунитет; радиация; отдаленный период; липопероксидация; антиоксидантная защита

Для цитирования: Ильдербаев О.З., Кашанский С.В., Чуленбаева Л.Е., Мынжанов М.Р., Ильдербаева Г.О. Нарушение показателей иммунного статуса и перекисного окисления липидов при радиационном воздействии в эксперименте. *Мед. труда и пром. экол.* 2018. 11: 16–21. <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2018-11-16-21>

Финансирование. Работа поддержана Комитетом науки МОН РК, научный проект №0115PK01415.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Oralbek Z. Ilderbayev¹, Sergey V. Kashanskiy², Laura Ye. Chulenbayeva¹, Masygut R. Mynzhanov³, Gulzhan O. Ilderbayeva³
DISORDERS OF IMMUNE STATE PARAMETERS AND LIPID PEROXIDATION UNDER EXPERIMENTAL EXPOSURE TO RADIATION

¹L.N. Gumilyov Eurasian National University, 5, K. Munaitpasova Str., Astana, Kazakhstan, 010000;

²Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 620014, Yekaterinburg, Russia;

³Semey State Medical University, 103, Abaya Kunanbayeva, Semey town, Kazakhstan, 071400

The article presents experimental data on the impact of high dose gamma-radiation exposure (6 Gy) on immune system, lipid oxidation products (LOPs) and antioxidant defense system (AODS) enzymes activity.

The study revealed that high dose radiation exposure suppressed the cell-mediated immunity especially with respect to T-lymphocytes and their subpopulations as well as immune defense and adaptation mechanisms. Ionizing radiation exposure led to increase of conjugated lipid dienes and malondialdehyde (MDA), and to inhibition of catalase and glutathione peroxidase activity, thus promoting oxidative stress in most of the examined samples. The results indicate dramatic changes in lipid peroxidation and antioxidant defense system under the radiation stress. Both cell-mediated and humoral immunity inhibition, mononuclear phagocyte system suppression and lipid peroxidation / antioxidant defense imbalance provide a background for immunopathological disorders, provoking radiation-related carcinogenesis. Impairment of functional network related to glutathione-dependent redox catalytic system decreases human antioxidant status, that necessitates specification of new promising methods correcting adaptation.

Key words: immunity; radiation; long-term period; lipid peroxidation; antioxidant defense system

For citation: Ilderbayev O.Z., Kashanskiy S.V., Chulenbayeva L.Ye., Mynzhanov M.R., Ilderbayeva G.O. Disorders of immune state parameters and lipid peroxidation under experimental exposure to radiation. *Med. truda i prom. ekol.* 2018. 11: 16–21. <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2018-11-16-21>

Sponsorship: The study is supported by MON RK, scientific project N0115RK01415.

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

Введение. Состояние иммунной системы организма является одним из главных факторов, определяющих способность к защите от неблагоприятного влияния среды. Иммунные механизмы интегрированы со всеми остальными системами человеческого организма, и их нарушения негативно отражаются на его состоянии в целом. При этом система иммунитета является одной из критических точек приложения ряда патогенных воздействий.

Биологическая эффективность ионизирующей радиации значительно превосходит все известные виды излучений. Однако органы и ткани сильно различаются по своей чувствительности к ионизирующей радиации, а также по роли в лучевой патологии и в конечном исходе лучевой болезни. Так, наиболее радиочувствительными являются пролиферирующие кроветворные клетки, причем радиационно-физиологические изменения, нарушающие работу кроветворных органов, приводят к изменению в иммунной системе организма человека. Особенно иммунная система страдает у людей, которые живут и работают в условиях длительного перманентного влияния радиации.

Характерной чертой радиационного воздействия является длительное сохранение повреждений в отдельных звеньях системы иммунитета и сопряженных с ним отдаленных последствий, проявляющихся развитием злокачественных новообразований. Воздействие ионизирующего излучения часто индуцирует дифференцировку Т-хелперов, что приводит к дисбалансу клеточных подтипов Th1 и Th2, которые могут влиять на эффективность лучевой терапии рака.

Биологическое действие радиации заключается в ионизации и возбуждении атомов и молекул в органах с последующим образованием высокоактивных радикалов и перекисей. Первые 3 фазы ионизации протекают на молекулярном уровне за ничтожно малые промежутки времени и вызывают химические изменения молекул в органах и тканях. В 4-й фазе (биологической) эти изменения трансформируются в нарушения в клетках органов и организме в целом. Указанные процессы имеют место при любой дозе облучения и могут быть обусловлены не только облучением, но и действием многих других нерадиационных факторов. В настоящее время изучены механизмы срочной системы неспецифической адаптации на клеточном и субклеточном уровнях после радиационного поражения. При этом нарушение регуляции метаболических процессов в клетках, может быть не только следствием, но и важнейшим звеном патогенетических механизмов лучевого поражения. Воздействие ионизирующего излучения характеризуется значительной активацией процессов свободнорадикального окисления (СРО). Было установлено, что ионизирующая радиация приводит к увеличению концентрации свободных радикалов в различных органах и тканях [1].

Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют о важной роли активных форм кислорода (АФК) в развитии патологических повреждений, вызываемых тканевыми факторами [2]. Чрезмерная продукция АФК может приводить к повреждению собственных клеток, ядерных структур из-за окислительной модификации белков, липидов и нуклеиновых кислот. Активация фаго-

цитов обладает свойством самопроизвольно усиливаться, и в очагах воспаления может сформироваться порочный круг воспаления. Важными проявлениями повреждающего действия свободных радикалов являются мутагенный эффект и нарушение структурного и функционального состояния клеток посредством инициирования процессов ПОЛ. В физиологических условиях ПОЛ ограничивается АОЗ, срыв которой может происходить при воздействии вредных факторов.

Учитывая важность иммунной системы и обменного процесса в формировании патологического процесса, ее лабильность, высокую чувствительность, а также значительные последствия при ее повреждении, представляется интересной ее роль в формировании патологического процесса у животных при воздействии высокой дозы ионизирующего излучения в эксперименте.

Цель исследования — изучение в эксперименте роли иммунного ответа и СРО в тканях надпочечников и иммунокомпетентных органах и клетках при воздействии высокой дозы гамма-излучения (6 Гр).

Материал и методы исследования. Для достижения поставленной цели были выполнены 2 серии опытов на 20 белых лабораторных крысах-самцах линии Wistar весом 240 ± 20 г, содержащихся на стандартном рационе питания и в стандартных условиях вивария. I группа — интактные ($n=10$), II группа — облученные ($n=10$). Крысы выводились из эксперимента путем неполной декапитации под легким эфирным наркозом через 90 суток после облучения с соблюдением требований международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным [3] и этическими нормами локального этического комитета (выписка протокола локального этического комитета ГМУ г. Семей, протокол № 2 от 18 ноября 2016 г.).

Однократное облучение дозой 6 Гр проводилось у животных II группы за 90 суток до исследования на радиотерапевтическом устройстве TERAGAM (ISOTREND spol. s.r.o., Чехия) гамма-лучами ^{60}Co . До облучения проводилась топометрическо-дозиметрическая подготовка экспериментальных животных к облучению: объект помещался на изотропический терапевтический стол рентгенсимулятора «Terasix» (Чехия), который по конструкции и параметрам соответствует терапевтическому столу гамма-облучателя. Срез рисунка облучаемых животных после отображения на экранах дисплеев непосредственно вводился в планирующую систему через сетевое подключение компьютера посредством дигитайзера. Расчет изодоз проводился с помощью планирующей системы «PlanW-2000» с получением топометрическо-дозиметрической карты с техническими параметрами и планируемыми дозами облучения. Животные подвергались общему гамма-облучению в дозе 6 Гр однократно: SSD — 97,2 см, SAD — 100,0 см, поле 40×40 см, $t=352$ с. (SSD — расстояние от источника ионизирующего излучения в аппарате до условного центра облучаемого патологического очага; SAD — расстояние от источника ионизирующего излучения в аппарате до ближайшей к нему поверхности облучаемого объекта). Во время облучения животные находились в специально сконструированной клетке из органического стекла с изолированными ячейками для каждого животного.

У всех экспериментальных животных определялось общее количество лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови. Для этого кровь забиралась в пробирки с гепарином (25 ЕД/мл). Количество В- и Т-лимфоцитов и их субпопуляции определялось методом иммунофлуоресцентного окрашивания клеток с использованием анти-

тел, конъюгированных с FITC. Моноклональные антитела CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ FITC приобретены в фирме GALTAG Laboratories (USA). Окрашенные клетки исследовались с помощью флуоресцентного микроскопа. Наблюдение проводилось в затемненном помещении. Определялась реакция торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) с фитогемагглютинином (ФГА) и концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Определялось содержание иммуноглобулинов А, М, G с помощью радиальной иммунодиффузии на агаровом геле по Манчини.

У всех животных определялись продукты ПОЛ и АОЗ в различных органах и клетках. Для исследования выделялись лимфоциты из периферической крови и готовились гомогенаты из печени, селезенки, тимуса, лимфатических узлов тонкого кишечника и надпочечников. В них определялись содержание ДК и МДА, активность фермента глутатион-редуктазы (ГлР) и ГлП, КТ.

Полученные данные обработаны статистически с помощью программ «Statgraphics Plus for Windows (Statpoint Technologies, Inc)». Рассчитывались групповые показатели суммарной статистики: средняя арифметическая величина (M) и стандартное отклонение. О достоверности различий судили по t -критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. Исследование показало, что у экспериментальных животных воздействие высокой дозы радиации в отдаленном периоде проявило себя в качестве иммунодепрессивного агента, при этом выявлена значительная чувствительность лейкоцитов и Т-лимфоцитов и их субпопуляций. У облученных животных отмечена лейкопения, количество лейкоцитов снижено на 25,3% ($p<0,001$). При этом отмечается повышение как процентного, так и абсолютного количества лимфоцитов на 43,8% ($p<0,05$) и 28,8% ($p<0,05$) соответственно. Иммунологические нарушения выражены в снижении интерлейкина-2, вследствие чего понижается функциональная активность Т-лимфоцитов: общее количество снижено почти на 53% ($p<0,001$), а относительное количество — на 60% ($p<0,001$), что приводит к значительному угнетению клеток с хелперной активностью CD4+: общее количество снижено на 51% ($p<0,001$), а относительное количество — на 46% ($p<0,001$). Со стороны Т-супрессоров выявлено угнетение активности, показывающее снижение общего количества на 37% ($p<0,001$), а относительного — на 44% ($p<0,001$).

Подавленный уровень CD4+ и стойкий уровень CD20+ свидетельствуют о реализации Th2 иммунного ответа, который активирует В-клетки, доказательством этому является повышение концентрации CD20+. В-клетки по мере созревания переключаются от синтеза IgM на синтез IgG и IgA, но у исследуемых животных наблюдается подавление уровней IgG и IgA, а концентрация IgM повышается. Достоверное увеличение IgM в периферической крови экспериментальных животных (на 38,9%, $p<0,05$) является одним из первых индикаторов гуморального иммунитета в ответ на аутоиммунные повреждения. Снижение IgA (на 50,2%, $p<0,001$) и IgG (на 62%, $p<0,01$) является важным критерием гуморального иммунитета на иммуносупрессивное действие радиоканцерогенного фактора.

На фоне явного подавления клеточного иммунитета получен достоверный результат иммунорегуляторного индекса (ИРИ), сдвиг влево в сторону понижения на 24,5% ($p<0,05$). Снижение ИРИ характерно для иммунодефицитных состояний, онкологических заболеваний. Так, патогномичным лабораторным симптомом иммунного дефицита является практически полное или прогрессирующее

отсутствие Т-хелперов и снижение ИРИ. Снижение ИРИ в данном исследовании произошло за счет резкого снижения Т-клеток с хелперной активностью по сравнению с Т-клеток с супрессорной активностью. Т-хелперы стимулируют популяцию В-лимфоцитов к процессу выработки антител. Т-хелперы составляют примерно 55–60% от общего числа циркулирующих Т-лимфоцитов. Недостаточность хелперной функции Т-лимфоцитов приводит к снижению чувствительности организма на антигенную стимуляцию, что способствует развитию тяжелых инфекционных осложнений, злокачественных новообразований.

Известно, что лимфокинпродуцирующая активность Т-лимфоцитов отражает функциональную активность Т-системы иммунитета. Исследование показало, что у облученных животных отмечено снижение лимфокинпродуцирующей способности Т-лимфоцитов, увеличение индекса миграции в РТМА на ФГА на 80,9% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). В группе контроля выражена способность клеток продуцировать цитокины, подавляющие миграцию лейкоцитов, тогда как при воздействии гамма-излучения продукция цитокинов, видимо, была значительно меньше, так как индекс миграции был больше чем у интактных животных. По данным ряда исследователей, ионизирующее излучение вызывает снижение синтеза ДНК и количества клеток, трансформирующихся в бласты под действием ФГА, снижение продукции миграции макрофагов и цитотоксического эффекта. При этом ионизирующее облучение вызывает ряд взаимосвязанных специфических и неспецифических проявлений.

Учитывая сложность изменений в гуморальном звене иммунитета при лучевом поражении организма, была поставлена задача изучить реакцию гуморального иммунитета во взаимосвязи с неспецифическим фагоцитарным звеном иммунитета при общем гамма-облучении организма в дозе 6 Гр в отдаленном периоде. Для определения состояния гуморального и неспецифического фагоцитарного звеньев иммунитета при тотальном гамма-облучении было изучено количество CD20+ лимфоцитов в периферической крови, концентрация ЦИК в сыворотке, число антителообразующей клетки (АОК) в селезенке, индекс супрессии АОК, фагоцитарная активность, фагоцитарное число и НСТ-тест (нитросиний тетразолий-тест).

Анализ результатов исследования показал, что после облучения у животных повышалось абсолютное и относительное количество CD20+ лимфоцитов в крови в 1,49 и 1,9 раза соответственно по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Облучение существенно сказывалось и на антителогенезе. Так, число АОК в селезенке снизилось в 2 раза ($p < 0,001$), индекс супрессии составил $52,82 \pm 4,64\%$. В сыворотке крови у опытных крыс отмечено снижение концентрации ЦИК на 54,7%, что почти в 2,2 раза ниже контрольных значений ($p < 0,001$). В связи со снижением ИРИ CD4/CD8 было выявлено понижение уровня ЦИК у животных из контрольной группы.

Серьезные изменения наблюдались со стороны неспецифического фагоцитарного звена иммунитета. У облученных экспериментальных животных выявлено снижение фагоцитарной активности клеток крови на 40,8%, что в 1,7 раза ниже контрольных значений ($p < 0,01$). Результат учета среднего числа латекса, поглощенного одним фагоцитом (фагоцитарное число) в группе облученных животных, показал снижение на 28,9%.

Учет кислородозависимого фагоцитарного киллинга в тесте восстановления НСТ является показателем фагоцитарной и метаболической активности нейтрофильных гра-

нулоцитов. НСТ-тест отражает итоговую реакцию одной из ключевых ферментных систем, ответственных за эффекторный потенциал фагоцитов. Выявлено, что показатель НСТ-теста у экспериментально облученных животных снизился на 14,5% ($p > 0,05$), что свидетельствует о подавлении функциональной активности нейтрофилов. Выявленное напряжение фагоцитарного звена в виде подавления фагоцитарной активности, снижения фагоцитарного числа и НСТ-теста у облученных животных свидетельствует об иммунодепрессивном действии канцерогенного фактора радиационного генеза.

Таким образом, у экспериментальных крыс, облученных гамма-излучением, были выявлены изменения, которые характеризовались снижением абсолютного и процентного количества Т-лимфоцитов и их субпопуляции (CD4+, CD8+), функциональной активности Т-лимфоцитов, защитно-приспособительных механизмов организма в ответ на действие высокой дозы радиации. Снижение количества CD3+ и их субпопуляции, являющееся ответной реакцией иммунной системы на развивающийся патологический процесс, с одной стороны, можно расценивать как общефизиологическую реакцию организма в ответ на раздражитель по типу стресса, а с другой стороны, как наличие нарушений качественного и количественного показателей гуморального и неспецифического фагоцитарного звеньев иммунитета, что является фактом выработавшегося иммунодефицита. Также происходит снижение пролиферативной активности Т-клеток, количественного и функционального состояний Т-системы иммунитета.

Анализ фактического материала показал, что гамма-излучение в дозе 6 Гр оказывает супрессивное действие не только на Т-клеточное звено, но и на неспецифическое фагоцитарное звено иммунитета, умеренное угнетение гуморального звена, что отражает снижение числа АОК в селезенке, концентрации ЦИК в сыворотке крови, функционально-метаболической активности нейтрофилов.

Результаты проведенного исследования показали, что у животных после радиационного облучения концентрация ДК в лимфоцитах периферической крови выше в 1,18 раза, а в лимфатических узлах тонкого кишечника в 1,31 раза превышала контрольные значения (I группа, $p < 0,05$). В других исследуемых органах у животных II группы (в печени, селезенке, тимусе и надпочечниках) выявлено достоверное изменение концентрации продукта ДК, однако отмечена тенденция к увеличению ($p > 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что при воздействии радиационных факторов активируется СРО, что, возможно, связано со снижением активности антиоксидантных ферментов в большинстве изучаемых органов в отдаленном периоде после воздействия гамма-радиации. В основе активации перекисного окисления липидов лежит избыточная генерация активных форм кислорода, превышающая физиологические возможности АОС организма, наступающая после истощения ферментных систем, а также сочетание этих механизмов в случае действия лучевого фактора, определяемое массивной гибелью радиочувствительных клеток организма и потерей антиоксидантов, а также активной генерацией инициаторов ПОЛ [4,5].

На следующем этапе изучалось влияние высокой дозы радиации на образование конечного продукта перекисного окисления липидов МДА в органах и лимфоцитах. Установлено, что патологическое состояние, вызванное гамма-излучением, сопровождается увеличением МДА в лимфоцитах периферической крови и лимфатических узлах тонкого кишечника крыс: в 1,5 ($p < 0,05$) и 1,8 раза ($p < 0,01$) соответ-

ственно по сравнению с контрольными животными. Однако в печени отмечено недостоверное изменение в сторону увеличения уровня МДА под действием гамма-излучения ($p > 0,05$). Действие экспериментального облучения у крыс в отдаленном периоде сопровождалось накоплением МДА в тимусе, селезенке, надпочечниках: в 1,28 раза ($p < 0,05$), в 1,27 раза ($p < 0,05$) и в 1,68 раз больше ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой.

Сравнительный анализ содержания МДА в различных тканях животных, подвергнутых высокому радиационному действию, показал, что повышение содержания продуктов липопероксидации в отдаленном периоде характерно как для тканей с высокой (селезенка, печень), так и для тканей с наименее выраженной пролиферативной и метаболической активностью (надпочечники).

В следующей серии эксперимента изучалось влияние высокой дозы ионизирующей радиации в отдаленном периоде на АОС в органах и лимфоцитах крови: на активности ферментов КТ, ГАП и ГЛР. Одним из ферментов АОЗ организма является КТ, участвующая в разрушении АФК, тем самым, повышая адаптационную реакцию организма. В отдаленном периоде после облучения сохраняется угнетение активности КТ во всех исследуемых объектах — в печени, селезенке, лимфатических узлах тонкого кишечника, тимусе, надпочечниках и лимфоцитах периферической крови: в 1,91 раза ($p < 0,001$), 1,71 раза ($p < 0,01$), 1,56 раза ($p < 0,05$), 1,77 раза ($p < 0,001$), 1,36 раза ($p < 0,05$), 1,35 раза ($p < 0,05$) соответственно.

Немаловажным ферментом АОЗ организма является ГАП, защищающая организм от окислительного повреждения любого геноза. ГАП катализирует восстановление перекисей липидов в соответствующие спирты и восстановление пероксида водорода до воды. У животных, подвергавшихся гамма-облучению, в отдаленном периоде, снижалась активность ГАП: в печени — в 1,29 раза ($p < 0,05$), в селезенке — 1,48 раза ($p < 0,01$), в лимфатических узлах тонкого кишечника — 1,38 раза ($p < 0,05$), в тимусе — 1,41 раза ($p < 0,05$).

В ответной реакции ГЛР на действие радиации отмечено угнетением почти во всех изученных объектах: в печени — в 1,37 раза ($p < 0,001$), в селезенке — 1,69 раза ($p < 0,001$), в лимфатических узлах тонкого кишечника — 1,25 раза ($p < 0,05$), в лимфоцитах — 2 раза ($p < 0,001$), в тимусе — 1,52 раза ($p < 0,01$). Эти данные подтверждаются результатами, полученными при исследовании продуктов перекисного окисления липидов, где было показано достоверное повышение концентрации продуктов ПОЛ.

Таким образом, в исследуемых гомогенатах органов и клетках при радиационном воздействии резко снижена активность КТ и ГАП. Адаптационные процессы организма, как известно, в значительной степени зависят и от функции системы АОЗ. Экспериментальный радиационный патологический процесс сопровождается выраженными нарушениями функциональной активности важнейших адаптационно-приспособительных систем организма и накоплением в тканях токсичных соединений, влияющих на их функцию. АОС клетки, ткани и организма обеспечивает связывание и модификацию свободных радикалов, предупреждение образования и разрушения биомолекул [6,7].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о серьезных изменениях в липопероксидации и АОС при радиационном стрессе. Нарушения функциональных взаимосвязей каталитической редокс-системы глутатиона, сопровождающиеся угнетением активности глутатион-зависимых ферментов и длительным напряжением звеньев АОС, что, по всей вероятности, способствуют снижению

антиоксидантного статуса организма и говорит о необходимости разработки перспективных методов адаптационной коррекции.

Выводы:

1. Эффект высокой дозы радиации вызывает угнетение клеточной системы иммунитета, особенно Т-лимфоцитов и их субпопуляции, защитно-приспособительных механизмов организма иммунного характера.

2. В отдаленном периоде после воздействия гамма-излучения сохраняется угнетающий эффект радиационного фактора на АОЗ.

3. Действие ионизирующей радиации привело к срыву механизмов АОЗ и развитию синдрома липидной гиперпероксидации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (см. REFERENCES пп. 3,5,7)

1. Величковский Б.Т. Фиброгенные пыли: особенности строения и механизма биологического действия. Горький: Волго-Вятское кн. изд-во; 1980.
2. Кацнельсон Б.А., Алексеева О.Г., Привалова Л.И., Ползик Е.В. Пневмокониозы: патогенез и биологическая профилактика. Екатеринбург: УрО РАН; 1995.
4. Шишкина Л.Н., Загорская Н.Г., Шевченко О.Г. Роль антиоксидантного статуса ткани в ответе организма мыши на хроническое облучение в раннем онтогенезе. *Радиационная биология. Радиозкология*. 2015; 1: 91–6.
6. Митчиев А.К. Изменение активности перекисного окисления липидов как механизм развития патологии почек при действии тяжелых металлов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2015; 2: 65–9.

REFERENCES

1. Velichkovskiy B.T. Fibrogenic dust: structure characteristics and mechanism of biological action. Gorkij: Volga-Vyatskoye knizhnoye izdatel'stvo; 1980 (in Russian).
2. Katsnelson B.A., Alekseyeva O.G., Privalova L.I., Polzik Ye.V. Pneumoconioses: pathogenesis and biological prophylaxis. Yekaterinburg: UrO RAN; 1995 (in Russian).
3. Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. World Medical Association. UMS; 2002: 42–6.
4. Shishkina L.N., Zagorskaya N.G., Shevchenko O.G. The role of a tissue antioxidant status in mouse's response to chronic radiation exposure in early ontogenesis. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*. 2015; 1: 91–6 (in Russian).
5. Azzam E.I., Jay-Gerin J.P., Pain D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. *Cancer Lett*. 2012; 327 (1–2): 48–60.
6. Mitziyev A.K. A change in lipid peroxidation intensity as a mechanism for pathological process development in kidneys following heavy metals exposure. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2015; 2: 65–9 (in Russian).
7. Barrera G. Oxidative Stress and Lipid Peroxidation Products in Cancer Progression and Therapy. *International Scholarly Research Notices. ISRN Oncology*. 2012; Article ID 137289: 21.

Поступила 28.09.2018

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Оралбек Зайнулданович Ильдербаев (Oralbek Z. Ilderbayev),
дир. уч.-лаб. центра ЕНУ им. А.Н. Гумилева, д-р мед. наук,
проф. E-mail: oiz5@yandex.ru.
<https://orcid.org/0000-0002-8137-4308>

Сергей Владимирович Кашанский (Sergey V. Kashanskiy),
вед. науч. сотр. отд. «Медицина труда» ФБУН ЕМНЦ
ПОЗРПП Роспотребнадзора, канд. мед наук.
<http://orcid.org/0000-0002-9248-4406>
Лаура Ерболатовна Чуленбаева (Laura Ye. Chulenbayeva),
докторант PhD, ЕНУ им. А.Н. Гумилева
<https://orcid.org/0000-0002-8691-9485>

Масыгут Рахимович Мынжанов (Masygut R. Mynzhanov),
проф. каф. молекулярной биологии и микробиологии Гос.
медицинского университета г. Семей, д-р биол. наук.
<https://orcid.org/0000-0002-1077-5040>
Гулжан Оралбековна Ильдербаева (Gulzhan O. Ilderbayeva),
Преп. каф. физиологич. дисциплин Госу. медицинского уни-
верситета г. Семей, PhD.
<https://orcid.org/0000-0002-5854-8410>

УДК 613.6:616-057

Долгих О.В.^{1,2}, Старкова К.Г.¹

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ РЕГУЛЯЦИИ У РАБОТАЮЩИХ НА ПРЕДПРИЯТИИ ПОДЗЕМНОЙ ДОБЫЧИ ХРОМИТОВЫХ РУД

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», ул. Монастырская, 82, Пермь, Россия, 614045;

²ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», ул. Букирева, 15, Пермь, Россия, 614990

Изучение особенностей иммунной регуляции у работающих на предприятии по подземной добыче хромитовых руд показало, что при повышенной концентрации хрома в крови наблюдалось возрастание фагоцитарной активности по сравнению с физиологической нормой у 25,7% работающих с достоверным ее изменением по критерию фагоцитарного индекса, а также достоверное повышение абсолютного и относительного фагоцитоза и фагоцитарного числа относительно значений группы сравнения в 1,2–1,33 раза. Установлено снижение содержания IgM в 1,2 раза относительно группы сравнения в сочетании с дефицитом IgG и возрастанием продукции IgA по сравнению с референтными уровнями. Выявлено смещение баланса клеточных субпопуляций и перестройка Т-клеточных рецепторов с угнетением регуляторного маркера CD95 у 90,0% работающих группы наблюдения и повышением количества CD4⁺CD25⁺CD127⁺-лимфоцитов, а также возрастанием CD3⁺- и CD4⁺-клеток соответственно в 1,5 и 1,2 раза относительно показателей группы сравнения. Отмечено нарушение запуска и регуляции процесса апоптоза через снижение экспрессии Fas-рецептора и изменение баланса регуляторных белков Bcl-2 и Bax по сравнению с установленным нормативом у 50,0–62,5% работающих, с достоверным повышением уровня Bax относительно группы сравнения в 2,6 раза.

Ключевые слова: иммунная регуляция; иммуноглобулины; фагоцитоз; апоптоз; хром; производственное воздействие

Для цитирования: Долгих О.В., Старкова К.Г. Особенности иммунной регуляции у работающих на предприятии подземной добычи хромитовых руд. *Мед. труда и пром. экол.* 2018. 11: 21–24. <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2018-11-21-24>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Oleg V. Dolgikh^{1,2}, Ksenia G. Starkova¹

IMMUNE REGULATION FEATURES IN WORKERS ENGAGED INTO UNDERGROUND MINING OF CHROMITE ORES

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82, Monastyrskaya str., Perm, Russia, 614045;

²Perm State National Research University, 15, Bukireva str., Perm, Russia, 614990

The study of immune regulation features in workers engaged into underground mining of chromite ores demonstrated that high serum chromium levels were associated with increased phagocytic activity, if compared to physiologic normal values, in 25.7% of the workers. Findings also are phagocytic activity reliably changed by phagocytic index criterion, and significantly (1.2–1.33 times) increased absolute and relative phagocytosis and phagocytic index vs. the reference group values. IgM levels appeared 1.2 times lower vs. the reference group values, in association with IgG deficiency and increased IgA production vs. the reference values. The authors also revealed changes in cellular subpopulations balance and T-cell receptors transformation, with depressed regulatory marker CD95 in 90.0% in the main group workers, and higher number of CD4⁺CD25⁺CD127⁺ lymphocytes, increased CD3⁺ and CD4⁺ cells 1.5- and 1.2-fold respectively vs. the reference group values. Other findings are disordered launching and regulation of apoptosis via lower Fas-receptor expression and changed balance of regulatory proteins Bcl-2 and Bax vs. the normal value in 50.0–62.5% of the workers, with reliable 2.6-fold increase of Bax level vs. the reference group.

Key words: immune regulation; immunoglobulins; phagocytosis; apoptosis; chromium; occupational exposure

For citation: Dolgikh O.V., Starkova K.G. Immune regulation features in workers engaged into underground mining of chromite ores. *Med. труда i prom. ekol.* 2018. 11: 21–24. <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2018-11-21-24>

Sponsorship: The study had no sponsorship.

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.