

Л.Е. Чуленбаева¹, С.В. Кашанский², О.З. Ильдербает¹¹Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан;²ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, Россия
(E-mail: laurache@mail.ru)

Сравнительный анализ иммуноглобулинов при сочетанном воздействии пыль-радиационного фактора в отдаленном периоде

Одной из наиболее радиочувствительных функций организма человека и животных является иммунологическая реактивность. Ее изменения можно определить объективными методами, задолго до появления клинических симптомов лучевого поражения. Характерной чертой радиационного воздействия является длительное сохранение повреждений в отдельных звеньях системы иммунитета и сопряженных с ним отдаленных последствий и осложнений. В последнее время особый интерес представляют комбинированные воздействия радиационного и нерадиационного факторов на иммунную систему. В нашем примере рассматривались угольная пыль и разные дозы радиации в отдаленном периоде. Целью исследования являлось изучение влияния малой и сублетальной дозы облучения и угольной пыли как в отдельном, так и в сочетанном воздействии в отдаленном периоде на показатели иммуноглобулинов у животных в экспериментальных условиях. Выполнены 6 серий опытов на 60 крысах-самцах линии Вистар: I группа — интактные; II группа — крысы, вдыхавшие угольную пыль; III группа — подвергшиеся гамма-облучению в дозе 0,2 Гр; IV группа — подвергшиеся гамма-облучению в дозе 6 Гр; V группа — испытывавшие сочетанное воздействие малой дозы радиации и угольной пыли; VI группа — испытывавшие сочетанное воздействие сублетальной дозы радиации и угольной пыли. Анализ результатов исследования показал, что у крыс, подвергавшихся сочетанному пыль-радиационному фактору, в отдаленном периоде были выявлены значительные изменения, которые характеризовались снижением IgA и IgG и повышением IgM. Ионизирующая радиация в сочетании с угольной пылью в отдаленном периоде оказывала более выраженное воздействие, доминирующим агентом являлась ионизирующая радиация.

Ключевые слова: радиация, угольная пыль, иммуноглобулины, отдаленный период, комбинированное воздействие, иммунологическая реактивность.

Введение

Существенное загрязнение окружающей среды определенных районов Казахстана связано с испытаниями ядерного оружия, которые проводились на территории Семипалатинской, Павлодарской и Карагандинской областей, площадь которой составила 18500 км². На Семипалатинском ядерном полигоне в течение 40 лет было произведено более 450 ядерных испытаний, мощность ядерных зарядов по сравнению с Хиросимой превышена в 2,5 тысячи раз [1, 2]. Несмотря на то, что после закрытия полигона прошло 25 лет, в этих регионах живут и работают люди, которые родились в период радиационных испытаний и получили разные дозы облучения.

Ионизирующее облучение в разных дозах в отдаленном периоде приводит к существенным нарушениям здоровья, особенно к угнетению врожденного и приобретенного гуморального иммунитета и клеточного иммунитета [3]. Радиационное облучение всего тела при дозах >2 Гр вызывает различные клинические симптомы, более высокие дозы могут быть настолько серьезными, что становятся опасными для жизни. Наиболее драматические последствия радиационного облучения были вызваны взрывами ядерного оружия [4]. Воздействия высоких доз радиации приводят к поздним и вторичным полиорганным недостаточностям, активизируют системный воспалительный ответ [5].

В экспериментах на животных показано, что радиационные повреждения увеличивались в дозах от 2 до 10 Гр, которые приводили к тяжелым гемопозитическим повреждениям, а у некоторых животных шансы на выживание были совсем невелики [4].

Малая доза радиации вызывает генетические изменения, онкогенез, а также физиологические изменения с пониженной иммунной системой [6] и повышенным клеточным стрессом [7]. С другой стороны, малая доза радиации индуцирует биопозитивный и бионегативный эффекты, тем самым сокращая канцерогенез, увеличивая продолжительность жизни и усиливая фертильность [8–10].

N. Kurjane и его коллеги исследовали людей, получивших низкую дозу радиации при ликвидации последствий Чернобыльской АЭС. Через 10–14 лет уровень IgM у рабочих был повышен,

IgG, наоборот, показал сниженный результат [11]. В другой исследовательской работе, проведенной среди работников радиологии, подвергавшихся воздействию низкой дозы облучения длительное время, выявлено снижение уровней IgA, IgM, IgG [12, 13].

Добыча угля является важной отраслью в мире, и длительное вдыхание угольной пыли при добыче угля вызывает пневмокозиозы, силикозы и заболевания дыхательных путей, которые являются профессиональными болезнями органов дыхания шахтеров [14–16]. Высокие концентрации угольной пыли в организме вызывают изменения на молекулярном, клеточном и гистопатологическом уровнях [17]. Проведенные клинико-экспериментальные исследования Д.В. Фоменко и его коллегами показали изменение иммунной реактивности у животных при продолжительном воздействии угольной пыли, тем самым вызывая хронический воспалительный процесс [18]. Иногда у людей, постоянно сталкивающихся со свободной кремниевой окисью, например, в процессе добычи и переработки горных руд, и при этом не предпринимающих адекватных мер защиты от пыли, может развиваться антракоз — медленно развивающийся фиброз легких. Также нужно учитывать особенность самого Карагандинского региона, пострадавшего от бывшего Семипалатинского испытательного ядерного полигона. Проблема совместного действия на организм ионизирующей радиации и производственных факторов (пыль с повышенным содержанием оксида кремния) изучена крайне недостаточно. В литературе есть данные о влиянии гамма-излучения [19–21] и производственной пыли на организм по отдельности [22, 23].

Условия труда рабочих в угольном производстве характеризуются комплексом максимально неблагоприятных факторов производственной среды, нуждающимся в дальнейшем изучении с целью разработки оздоровительных мероприятий, тем более с измененной иммунной реактивностью организма (как отдаленные последствия гамма-излучения).

Поэтому все изложенное выше является основанием для изучения иммунологического показателя, в частности иммуноглобулинов измененной иммунной реактивности (отдаленное последствие гамма-облучения) организма на воздействие вредных производственных аэрозолей (свободной кремниевой окиси — угольной пыли).

Целью данной работы является изучение влияния малой и сублетальной дозы облучения и угольной пыли, как в отдельном, так и в совместном воздействии в отдаленном периоде, на количество иммуноглобулинов у животных в экспериментальных условиях.

Материалы и методы исследования

Экспериментальные животные

Эксперименты на животных проводили в соответствии с требованиями Женевской конвенции (1990 г.) и Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным и этическими нормами локального этического комитета (выписка протокола локального этического комитета ГМУ, г. Семей, протокол № 2 от 18 ноября 2016 г.).

Для решения поставленной цели проведены эксперименты на 60 белых лабораторных крысах-самцах линии Wistar массой 220 ± 20 г, которые были разделены на 6 групп: I группа — интактные; II группа — крысы, вдыхавшие угольную пыль средней концентрации 50 мг/м^3 в затравочной камере ежедневно (по 4 часа) в течение 12 недель; III группа — подвергшиеся гамма-облучению в дозе 0,2 Гр; IV группа — подвергшиеся гамма-облучению в дозе 6 Гр; V группа — испытавшие сочетанное воздействие малой дозы радиации и угольной пыли, VI группа — испытавшие сочетанное воздействие сублетальной дозы радиации и угольной пыли.

Гамма-облучение

Животных облучали за 90 суток до исследования на радиотерапевтической установке TERA-GAM Sob0 («ISOTREND spol. s.r.o.», Чехия) однократно, в дозе 0,2 Гр и 6 Гр. До облучения проводилась топометрическо-дозиметрическая подготовка экспериментальных животных к облучению: объект помещался на изоцентрическом терапевтическом столе рентгенсимулятора «Terasix» (Чехия), который своей конструкцией и параметрами соответствует терапевтическому столу гамма-облучителя. 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. Животных подвергли общему гамма-облучению в дозе 0,2 Гр однократно: SSD — 97,2 см, SAD — 100,0 см, поле 40×40 см, $t = 13$ сек.; в дозе 6 Гр однократно: SSD — 97,2 см, SAD — 100,0 см, поле

40×40 см, $t = 352$ сек. (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.

Ингаляционное затравление угольной пылью

Для воспроизведения экспериментального антракоза у подопытных крыс использовали специальную ингаляционную затравочную камеру. Подопытные животные размещаются в специальные конусообразные ячейки, прикрепленные головным концом к боковым стенкам затравочной камеры. Устройство для ингаляционной затравки экспериментальных животных угольными пылями позволяет распылять пыль в ингаляционной затравочной камере, равномерно распределять ее в зону дыхания животных и сохранить заданную концентрацию угольной пыли в затравочной камере с помощью автоматического анализатора. Угольную пыль, использованную в эксперименте, предварительно измельчали на вибрационном измельчителе. Окончательная доводка до величин, близких к дисперсности аэрозолей, витающих в воздухе рабочих зон, выполнена вручную в агатовой ступке.

Измерение иммуноглобулинов

У всех животных определяли содержание иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG с помощью радиальной иммунодиффузии на агаровом геле по Манчини [24].

Полученные результаты подвергли статистической обработке, различия оценивали по t -критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты проведенных исследований приведены в таблице 1, в которой видно, что после затравления угольной пылью концентрация IgA в периферической крови повышается до $4,33 \pm 0,44$ ($p < 0,05$), а у животных, облученных ионизирующей радиацией в дозе 0,2 Гр, наоборот, значительно снижается при сравнении со второй группой, где содержание IgA, подвергшихся малой дозе радиации, показало $2,96 \pm 0,15$ ($p < 0,05$), а под действием сублетальной дозы радиации уровень достиг $1,65 \pm 0,17$ ($p < 0,001$), что имеет тенденцию к снижению в 2 раза по сравнению с первой группой.

Т а б л и ц а 1

Показатели иммуноглобулинов (Ig) у экспозиционированных животных при отдельных воздействиях малой, сублетальной дозы радиации и угольной пыли в отдаленном периоде (90 дней)

№	Показатель	I группа	II группа	III группа	IV группа
		Контроль	Угольная пыль	Гамма-радиация 0,2 Гр	Гамма-радиация 6 Гр
1	IgA г/л	$3,31 \pm 0,30$	$4,33 \pm 0,44^*$	$2,96 \pm 0,15^{\circ}$	$1,65 \pm 0,17^{***\infty}$
2	IgM г/л	$4,27 \pm 0,30$	$4,36 \pm 0,34$	$3,30 \pm 0,35^{\circ}$	$5,93 \pm 0,28^{**\circ}$
3	IgG г/л	$5,27 \pm 0,72$	$8,89 \pm 0,68^*$	$2,34 \pm 0,42^{\infty}$	$2,0 \pm 0,13^{**\infty}$

Примечание. Различия с 1-й группой достоверны: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$. Различия со 2-й группой достоверны: $^{\circ}$ — $p < 0,05$, $^{\infty}$ — $p < 0,01$, $^{\infty\infty}$ — $p < 0,001$.

Такой же аналогичный случай наблюдался с IgG, но с более выраженными изменениями в показателях. У затравленных углем животных концентрация IgG почти в 2 раза превышала контрольные значения, при сравнении с показателем $8,89 \pm 0,68$ ($p < 0,05$). У животных в III и V группах после радиационного облучения малой и сублетальной дозой уровень IgG стремительно снизился — от $2,34 \pm 0,42$ ($p < 0,05$) до $2,0 \pm 0,13$ ($p < 0,01$), или почти в 2,5 раза по сравнению с первой группой.

Что касается уровня IgM во II группе, т.е. у животных после угольной затравки, то значительных изменений по сравнению с интактной группой, у них не наблюдается. Под воздействием гамма-облучения в дозе 0,2 Гр концентрация IgM снижена по сравнению с показателем I группы — с $4,27 \pm 0,30$ до $3,30 \pm 0,35$ ($p < 0,05$). В свою очередь, сублетальная доза ионизирующего излучения активировала выработку IgM, в 1,4 раза ($p < 0,01$), наблюдалось увеличение концентрации до $5,93 \pm 0,35$.

Далее было изучено совместное воздействие угольной пыли и ионизирующей радиации (малая и сублетальная) в отдаленном периоде на уровень иммуноглобулинов в двух группах (табл. 2).

У животных при совместном воздействии угольной пыли с малой и сублетальной дозой, т.е. в V и VI группах, отмечена противоположная тенденция содержания иммуноглобулинов по сравнению

друг с другом. Необходимо отметить особое изменение уровня IgM, которое значительно выше по сравнению с иммуноглобулинами IgA и IgG, где соотношение IgA, IgM, IgG составляет примерно 1:5:3. При совместном воздействии угольной пыли и малой дозы радиации уровень IgM значимо не отличался, а при совместном воздействии угольной пыли и сублетальной дозы радиации установлен показатель $6,15 \pm 0,68$ ($p < 0,01$), который увеличен на 30–50 % по сравнению с остальными группами.

Т а б л и ц а 2

Показатели иммуноглобулинов (Ig) у экспозиционированных животных при сочетанном воздействии малой и высокой дозы радиации и угольной пыли в отдаленном периоде (90 дней)

№	Показатель	I группа	II группа	V группа	VI группа
		Контроль	Угольная пыль	Угольная пыль + 0,2 Гр гамма-радиация	Угольная пыль + 6 Гр гамма-радиация
1	Ig A г/л	$3,31 \pm 0,30$	$4,33 \pm 0,44^*$	$2,53 \pm 0,18^{*oo}$	$1,52 \pm 0,10^{***ooo}$
2	Ig M г/л	$4,27 \pm 0,30$	$4,36 \pm 0,34$	$4,49 \pm 0,34$	$6,15 \pm 0,38^{*o}$
3	Ig G г/л	$5,27 \pm 0,72$	$8,89 \pm 0,68^*$	$4,70 \pm 0,32^{ooo}$	$2,21 \pm 0,19^{**ooo}$

Примечание. Различия с 1-й группой достоверны: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$. Различия со 2-й группой достоверны: ° — $p < 0,05$, °° — $p < 0,01$, °°° — $p < 0,001$.

Что касается IgA и IgG, при комбинированном воздействии пыле-радиационного фактора их содержание в сыворотке крови по сравнению с остальными группами значительно снижается. Если сравнивать между собой комбинирование угольной пыли с малой дозой и сублетальной дозой радиации, то при комбинировании с малой дозой концентрация IgG равна $4,70 \pm 0,32$ ($p < 0,01$), которая показала разницу в 2,1 раза. Это больше, чем при комбинации угля с высокой дозой радиации, которая, в свою очередь, показывает достоверное снижение концентрации по отношению к интактной группе. Следует отметить сравнительный показатель комбинированного действия угольной пыли и радиации с показателями группы, затравленной угольной пылью, в которой концентрация IgG была повышена почти на 50 % у II группы ($8,89 \pm 0,68$, $p < 0,05$) по сравнению с V группой, а у VI группы, т.е. при сочетании угля с сублетальной дозой, по отношению к контрольной группе показатели были достоверно снижены — до 75 % ($2,21 \pm 0,19$, $p < 0,001$).

Если сравнить отдельное и комбинированное действие малой дозы радиации с угольной пылью, то при комбинировании содержание IgG повышалось в 2 раза. Что касается сравнительного действия сублетальной дозы радиации, с которой действовали на животных отдельно и совместно с угольной пылью, то значительных изменений между ними не наблюдалось.

Идентичный случай наблюдался с IgA, у которой уровень в крови был выше в 1,7 раза при комбинированном воздействии угольной пыли с малой дозой ионизирующего излучения, по отношению к радиации в дозе 6 Гр ($1,52 \pm 0,10$, $p < 0,001$). Если сравнить их с контрольными животными, то содержание IgA в их крови снижалось от 1,3 до 2,1 раза, что показывает угнетение уровня IgA при комбинированном воздействии угольной пыли и радиации.

Также если сравнить уровни IgA при комбинированном действии угольной пыли и ионизирующего излучения с другими исследуемыми группами животных, то были выявлены значительные отклонения от их уровня. Необходимо отметить сравнительный анализ комбинированного действия угольной пыли и облучения с отдельным воздействием угольной пыли. В V группе наблюдалось выраженное подавление выработки IgA на 42 % ($2,53 \pm 0,18$, $p < 0,05$), в VI группе также выявили достоверное снижение IgA на 65 % ($1,52 \pm 0,10$, $p < 0,001$).

При оценке отдельного действия радиации в разных дозах, по сравнению с комбинированием ее с угольной пылью, концентрация IgA не показала особых изменений (8–14 %).

Согласно полученным данным имеются значительные изменения в состоянии гуморального звена иммунной системы по отношению к совместному воздействию угольной пыли и радиации. Концентрация IgA в сыворотке крови достоверно снижалась при совместном воздействии угольной пыли с малой дозой облучения на 25 %, наиболее низкий уровень был выявлен при совместном действии угля с сублетальной дозой радиации, до 50 %, по сравнению с контрольной группой. У животных, подвергшихся облучению, также обнаружилось наличие тенденции к снижению содержания IgA в сыворотке периферической крови [25]. Во II группе, т.е. у животных, затравленных угольной пылью, IgA заметно повышается. Объясняется это тем, что сывороточный IgA функционально высту-

пает в качестве основной защиты на слизистых поверхностях, препятствуя проникновению чужеродного материала. У больных при острых абсцессах легких его более высокое содержание определяется не случайно [26].

Что касается иммуноглобулина G, при затравлении углем он выражено увеличивался, в остальных случаях наблюдалось активное снижение уровня по отношению к здоровым животным, особенно это может быть объяснено переключением продукции В-лимфоцитами IgG у больных аллергическими заболеваниями [27]. Радиация и комбинирование радиации с угольной пылью приводят к деградации этого класса иммуноглобулинов, до 65 %, что может объясниться тем, что IgG составляет около 75 % от общего количества иммуноглобулина, и его снижение доказывает переход патологического процесса в хронический. Лишь в V группе происходит незначительное изменение IgG. Также важно отметить, что уровень иммуноглобулина M имел достоверную тенденцию к повышению концентрации в сыворотке крови. Практически во всех исследуемых группах, кроме III группы, т.е. у облученных животных малой дозой радиации, особенно высокое значение IgM выявлено при совместном воздействии угольной пыли и сублетальной дозы γ -облучения.

У здоровых лиц, длительно проживающих в Семипалатинской области и родившихся до 1963 г., обнаружен высокий уровень IgM [28]. Характерной особенностью повышения иммуноглобулинов в крови являются признаки развития аутоиммунных реакций от воздействия углеродсодержащей пыли, которая в последующем может привести к пневмокониозу.

Если же сравнить концентрации иммуноглобулинов при комбинированном воздействии угольной пыли с малой и сублетальной дозой радиации, то замечены особые изменения. В первую очередь, сочетание угольной пыли с малой дозой радиации дало показания ближе к контрольным значениям, но отличающихся от совместного действия угольной пыли с сублетальной дозой. Это объясняется биопозитивным свойством малой дозы радиации, сокращающей токсические свойства угольной пыли при совместном воздействии [29].

Во-вторых, можем отметить, что при действии сублетальной дозы гамма-облучения в отдельности и при комбинировании с угольной пылью в отдаленном периоде наблюдалось значительное угнетение концентрации иммуноглобулинов A и G в сыворотке крови, а в свою очередь IgM показал выраженную активацию. Понижение содержания IgA и IgG свидетельствует об иммунодефиците, который сопровождается хроническим воспалением и наличием высокой тенденции к новообразованиям при высоком облучении ионизирующей радиацией. Тенденция к повышению концентрации IgM, обладающей свойством связывания микроорганизмов, свидетельствует о готовности к быстрому иммунному ответу. Достоверное увеличение содержания IgM подтверждает этот факт.

По результатам исследования можно, несомненно, установить, что более выраженная активация иммуноглобулинов (IgA и IgG) наблюдается после ингаляционного затравления угольной пылью, по сравнению с отдельным воздействием радиации в разных дозах. Аналогично выявлено повышение уровней IgA и IgG и стабильный уровень IgM у рабочих мужского пола угольной шахты, что, возможно, являлось системным ответом организма на пылевые частицы [30].

В целом только у III группы наблюдалась тенденция к снижению уровней всех иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG). Снижение уровня IgM повышает устойчивость В-клеток, но уменьшается способность организма противостоять инфекциям. Понижение IgA и IgG, комплементарное дефициту IgM, приводит к иммунодефициту и образует аутоиммунитет у крыс III группы [31, 32].

Что касается групп IV, V, VI, то они продемонстрировали генерализацию IgM и подавление содержания IgA и IgG. Повышенный уровень IgM, сниженный уровень IgA и IgG вызывают синдром гипер-IgM. Гиперпродукцию IgM могут вызвать в большей части генетические повреждения, причиной также может быть нарушение В-клеток [33, 34]. Активация гуморального иммунитета происходит за счет повышения уровня иммуноглобулина IgM, что формирует первичный иммунный ответ на различные патогены, тем самым при воспалении дыхательной системы и раковых заболеваниях активизирует гуморальный иммунитет [35].

Заключение

Таким образом, у экспериментальных крыс, подвергшихся совместному пыль-радиационному фактору в отдаленном периоде, были выявлены значительные изменения, которые характеризовались снижением IgA и IgG и повышением IgM. Ионизирующая радиация в сочетании с угольной пылью в отдаленном периоде оказывает более выраженное воздействие формированием синдрома иммуноде-

фицита. В развивающейся патологии при совместном воздействии двух факторов доминирующим агентом, особенно при высоких дозах, явилась ионизирующая радиация.

Список литературы

- 1 Grosche B. Semipalatinsk test site: Introduction / B. Grosche // *Radiation and Environmental Biophysics*. — 2002. — Vol. 41. — P. 53–55.
- 2 Аскарова У.Б. Экология и охрана окружающей среды: учебник для вузов / У.Б. Аскарова. — Алматы, 2007. — 314 с.
- 3 Баранова О.В. Некоторые показатели здоровья ликвидаторов Чернобыльской аварии (отдаленные последствия) / О.В. Баранова, Т.М. Королева, В.М. Шубик // *Радиационная гигиена*. — 2012. — Т. 5, № 2. — С. 20–25.
- 4 International atomic energy agency // *Radiation biology: a handbook for teachers and students*. — Vienna: International atomic energy agency, 2010. — 151 p.
- 5 Azizova T V. Multi-organ involvement and failure in selected accident cases with acute radiation syndrome observed at the Mayak Nuclear Facility / T.V. Azizova, N.G. Semenikhina, M.B. Druzhinina // *BJR supplement*. — 2005. — Vol. 27, No. 1. — P. 30–35.
- 6 Кириллова Е.Н. Иммунный статус у работников ПО «Маяк» и жителей г. Озерска / Е.Н. Кириллова, К.Н. Муksiнова, Е.Д. Другова, В.Л. Рыбкина, М.Л. Захарова, Т.И. Урядницкая и др. // *Вопросы радиационной безопасности*. — 2006. — № S2. — С. 13–23.
- 7 Shimura N. Effects of low-dose-gamma rays on the immune system of different animal models of disease / N. Shimura, S. Kojima // *Formerly Nonlinearity in Biology, Toxicology and Medicine. Dose-Response*. — 2014. — № 12. — P. 429–465.
- 8 Tang F.R. Low-dose or low-dose-rate ionizing radiation-induced bioeffects in animal models / F.R. Tang, W.K. Loke, B.C. Khoo // *Journal of Radiation Research*. — 2017. — № 10. — P. 1–18.
- 9 Kim R.K. Beneficial effects of low dose radiation in response to the oncogenic KRAS induced cellular transformation / R.K. Kim, M.J. Kim, K.M. Seong, N. Kaushik, Y. Suh, K.C. Yoo K.C. et al. // *Scientific Reports*. — 2015. — № 5. — P. 15809.
- 10 Cuttler J.M. Health effects of low level radiation. When will we acknowledge the reality? / J.M. Cuttler // *Dose Response*. — 2007. — Vol. 5, No. 4. — P. 292–298.
- 11 Kurjane N. Analysis of the immune status in latvian chernobyl clean-up workers with nononcological thyroid diseases / N. Kurjane, R. Bruvere, O. Shitova, T. Romanova, I. Jaunalksne, M. Kirschfink et al. // *Scandinavian Journal of Immunology*. — 2001. — Vol. 54. — P. 528–533.
- 12 Oskouii M.R. Assessment of humoral immunity in workers occupationally exposed to low levels of ionizing radiation / M.R. Oskouii, S. Refahi, M. Pourissa, Y. Tabarraei // *Life Science Journal*. — 2013. — Vol. 10, No. 5s. — P. 58–62.
- 13 Serhatlioglu S. Biochemical and immunological effects of ionizing radiation in radiology staff members / S. Serhatlioglu, E. Ogur, A.T. Ozan, F. Gursu, A. Godekmerdan, A. Ayar // *Tanisa! Ve Girisimsel Radyoloji*. — 2004. — Vol. 10, No. 2. — P. 97–102. Available at: http://www.dirjournal.org/sayilar/53/buyuk/pdf_TGR_4591.pdf
- 14 Laney A.S. Radiographic disease progression in contemporary US coal miners with progressive massive fibrosis / A.S. Laney, D.J. Blackley, C.N. Halldin // *Occupational and Environmental Medicine*. — 2017. — Vol. 74, No. 7. — P. 517–520.
- 15 Suarhana E. Coal workers' pneumoconiosis in the United States: regional differences 40 years after implementation of the 1969 Federal Coal Mine Health and Safety Act / E. Suarhana, A.S. Laney, E. Storey, J.M. Hale, M.D. Attfield // *Occupational and Environmental Medicine*. — 2011. — Vol. 68. — P. 908–913.
- 16 Coal Mine Dust Exposures and Associated Health Outcomes: A Review of Information Published Since 1995 // *Current Intelligence Bulletin 64*. — Retrieved August 18, USA: Centers for Disease Control and Prevention National Institute for Occupational Safety and Health. — 2011. — P. 38. Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2011-172/pdfs/2011-172.pdf>
- 17 Caballero-Gallardo K. Mice housed on coal dust-contaminated sand: A model to evaluate the impacts of coal mining on health / K. Caballero-Gallardo, J. Olivero-Verbel // *Toxicology and Applied Pharmacology* 294. — 2016. — P. 11–20.
- 18 Фоменко Д.В. Клинико-экспериментальное исследование метаболических изменений организма при длительном вдыхании угольно-породной пыли / Д.И. Фоменко, Е.В. Уланова, П.В. Золоева, В.В. Захаренков, А.В. Бурдейн, Н.И. Панев // *Бюллетень СО РАМН, Клинико-экспериментальное исследование метаболических изменений*. — 2010. — Т. 30, № 1. — С. 118–122.
- 19 Бейсенбаев Е. Результаты комплексных исследований влияния Семипалатинского испытательного ядерного полигона / Е. Бейсенбаев, Б. Оразгалиев, Т. Слаженова и др. // *Здравоохранение Казахстана*. — 1997. — Т. 1. — С. 13–17.
- 20 Жетписбаев Б.А. Иммунные дисфункции облученного организма / Б.А. Жетписбаев, Л.К. Хамитова. — Алматы, 2000. — 213 с.
- 21 Ярмоненко С.П. Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы: итоги 15-летних исследований / С.П. Ярмоненко // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. — 2001. — Т. 46, № 5. — С. 27–33.
- 22 Артамонова В.Г. Силикатозы (особенности медицины труда, этиопатогенеза, клиника, диагностика, терапия, профилактика) / В.Г. Артамонова, Б.Б. Фишман. — М., 2003. — 328 с.
- 23 Измеров Н.Ф. Иммунологические аспекты современных форм пневмокозиозов / Н.Ф. Измеров, Л.А. Дуева, В.В. Милишеникова // *Медицина труда и промышленная экология*. — 2000. — Т. 6. — С. 1–5.
- 24 Mancini G. A single radial diffusion method for the immunological quantitation of proteins / G. Mancini, J.P. Vaerman, A.O. Carbonara, J.F. Heremans // *Protides of biological fluids (Peeters H., ed)*. — Amsterdam. The Netherlands: Elsevier, 1964. — P. 370–373.
- 25 Голубев А.Г. Изменения некоторых показателей гуморального иммунитета при острых абсцессах легких / А.Г. Голубев, И.В. Федосейкин // *Физиология человека*. — 2007. — Т. 33, № 4. — С. 126–127.

- 26 Головкин А.А. Иммунологическая характеристика детей и подростков, эвакуированных из 30-километровой зоны на ЧАЭС. Итоги оценки медицинских последствий аварии на ЧАЭС / А.А. Головкин, И.Н. Нерин // Респ. науч.-практ. конф. Мин-ва здравоохранения УССР: тез. докл. — 1991. — С. 85–86.
- 27 Общая аллергология / под ред. Г.Б. Федосеева. — СПб., 2001. — Т. 1. — С. 815.
- 28 Токабаев А.К. Показатели гуморального иммунитета у здоровых жителей Семипалатинской области, родившихся в период до и после 1963 года / А.К. Токабаев, Б.Б. Сагандыков, В.Г. Шелехов // Экология — радиация — здоровье. — Семипалатинск, 1993. — С. 114–115.
- 29 Arenas M. Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy in an experimental model of systemic / M. Arenas, F. Gil, M. Gironella, V. Hernández, S. Jorcano, A. Biete et al. // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. — 2006. — Vol. 66, No. 2. — P. 560–567. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.06.004>
- 30 Robertson M.D. Serum immunoglobulin levels and humoral immune competence in coalworkers / M.D. Robertson, J.E. Boyd, H.P. Collins, J.M. Davis // American Journal of Industrial Medicine. — 1984. — Vol. 6. — P. 387–393.
- 31 Boes M. Enhanced B-1 cell development, but impaired IgG antibody responses in mice deficient in secreted IgM / M. Boes, C. Esau, M.B. Fischer, T. Schmidt, M. Carroll, J. Chen // The Journal of Immunology. — 1998. — Vol. 160, No. 10. — P. 4776–4787. Available at: <http://www.jimmunol.org/content/jimmunol/160/10/4776.full.pdf>
- 32 Ehrenstein M.R. Deficiency in serum immunoglobulin (Ig)M predisposes to development of IgG autoantibodies / M.R. Ehrenstein, H.T. Cook, M.S. Neuberger // The Journal of Experimental Medicine. — 2000. — Vol. 191. — P. 1253–1258. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2193170/pdf/992109.pdf>
- 33 Davies E.G. Update on the hyper immunoglobulin M syndromes / E.G. Davies, A.J. Thrasher // British Journal of Haematology. — 2010. — Vol. 149, No. 2. — P. 167–180.
- 34 Johnson J. X. Linked Hyper IgM Syndrome / J. Johnson, A.H. Filipovich, K. Zhang // GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle. — 1993. — Retrieved 12 November 2016. Update 2013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1402/>
- 35 Ouchida R. Critical role of the IgM Fc receptor in IgM homeostasis, B-cell survival, and humoral immune response / R. Ouchida, H. Mori, K. Hase, H. Takatsu, T. Kurosaki, T. Tokuhisa et al. // PNAS. — 2012. — Vol. 109, No. 40. — P. E2706–E2706.

Л.Е. Чуленбаева, С.В. Кашанский, О.З. Илдербаев

Шаң-радиация факторының қосарлы әсерінің кейінгі кезеңіндегі иммуноглобулиндердің салыстырмалы сараптамасы

Адам мен жануарлар ағзасының радиосезімталдылығының басымырақ қызметтерінің бірі болып иммунологиялық реактивтілік табылады. Бұның өзгерістерін сәулелік зақымдалудың клиникалық симптомдарының пайда болуына дейін объективті әдістермен анықтауға болады. Радиационды әсердің өзіндік ерекшеліктеріне, иммунитет жүйесінің жеке буындарында зақымдалудың ұзақ сақталуы және кейінгі кезең зардаптары мен асқынулары жатады. Соңғы уақытта радиационды және радиационды емес факторлардың иммунды жүйеге қосарлы әсері ерекше қызығушылық тудыруда. Бұл жұмыста кейінгі кезеңдегі көмір шаңы және әртүрлі дозадағы радиация зерттелді. Зерттеудің мақсаты аз және сублеталды дозалы сәулеленудің және көмір шаңының дербес және қосарлы әрекетінің, жануарлардың иммуноглобулиндер көрсеткіштеріне кейінгі мерзімдегі әсерін тәжірибелік жағдайда анықтау болып табылды. Тәжірибе 60 Вистар аталық егеуқұйрықтарына 6 серия бойынша жүргізілді: I-топ — бақылау; II-топ — көмір шаңымен тыныс алған егеуқұйрықтар; III-топ — 0,2 Гр дозалы гамма-сәулеленуге ұшыраған топ; IV-топ — 6 Гр дозалы гамма-сәулелену қабылдаған топ; V-топ — аз дозалы радиация мен көмір шаңының қосарлы әсеріне сынақталған топ; VI-топ — сублеталды дозалы радиация мен көмір шаңының қосарлы әсерін сынаған топ. Зерттеу нәтижелерінің сараптамасы көрсеткендей, шаң-радиация факторының қосарлы әсеріне ұшыраған егеуқұйрықтарда кейінгі мерзімде маңызды өзгерістер анықталды. Олар IgA және G мөлшерінің төмендеп, IgM деңгейінің жоғарлауымен сипатталды. Иондаушы радиацияның көмір шаңымен қосарлы әсері өте айқын әрекет етті, әсіресе иондаушы радиация басымды агент болып табылды.

Кілт сөздер: радиация, көмір шаңы, иммуноглобулиндер, кейінгі кезең, қосарлы әсер, иммунологиялық реактивтілік.

L.E. Chulenbayeva, S.V. Kashanskiy, O.Z. Ilderbayev

Comparative analysis of immunoglobulins in case of combined exposure of dust-radiation factors at remote period

One of the most radiosensitive functions is immunological reactivity of human and animals body. Its changes might be determined by objective methods before the emergence of clinical symptoms of radiation damage. A characteristic feature of the radiation exposure is the long-term preservation of damages in individual links

of the immune system and the conjugate consequences and complications in the long-term period. Recently, the combined effect of radiation and non-radiation factors presents the specific interest on the immune system. Our examples is coal dust and different doses of radiation in the long-term period. The aim of the this research to study the effect of low and sublethal irradiation doses and coal dust, as with individual, and combined effects on the immunoglobulin indices in animals in experimental conditions at remote periods. Six series of experiments were performed on 60 male rats of the Wistar line: group I — intact; group II — rats inhaled coal dust; group III — exposed to 0.2 Gy dose of gamma irradiation; IV — exposed to gamma irradiation at a dose of 6 Gy; V group — experienced the combined effect of a low dose of radiation and coal dust; VI group — exposed to the combined effect of a sublethal dose of radiation and coal dust. Analysis of the research results showed, that in rats subjected to a combined dust-radiation factor's were identify the significant changes in the late period. They were characterized with decreased of IgA and G and increased of IgM. Ionizing radiation in combination with coal dust in the late period had more pronounced effects, and dominant agent was ionizing radiation.

Keywords: radiation, coal dust, immunoglobulins, remote period, combined effect.

References

- Grosche, B. (2002). Semipalatinsk test site: Introduction. *Radiation and Environmental Biophysics*, 41, 53–55.
- Askarova, U.B. (2007). *Ekolohiia i okhrana okruzhaiushchei sredy [Ecology and protection of the environment]*. Almaty [in Russian].
- Baranova, O.V., Koroleva, T.M., & Shubik, V.M. (2012). Nekotorye pokazateli zdorovia likvidatorov Chernobyl'skoi avarii (otdalennye posledstviia) [Some health indexes of chernobyl liquidators (delayed effects)]. *Radiatsionnaia higiiena — Radiation Hygiene*, 5, 2, 20–25 [in Russian].
- International atomic energy agency. (2010). *Radiation biology: a handbook for teachers and students*. Vienna: International atomic energy agency.
- Azizova, T.V., Semenikhina, N.G., & Druzhinina, M.B. (2005). Multi-organ involvement and failure in selected accident cases with acute radiation syndrome observed at the Mayak Nuclear Facility. *BJR supplement*, 27, 1, 30–35.
- Kirillova, E.N., Muksinova, K.N., Drugova, E.D., Rvbkina, V.L., Zakharova, M.L., & Urvadnitskaia, T.I. et al. (2006). Immunnyi status u rabotnikov PO «Maiak» i zhitelev h. Ozerska [Immune status of workers IO «Mayak» and residents of Ozersk]. *Voprosy radiatsionnoi bezopasnosti — Radiation safety questions*, S2, 13–23 [in Russian].
- Shimura, N., & Kojima, S. (2014). Effects of low-dose-gamma rays on the immune system of different animal models of disease. *Formerly Nonlinearity in Biology, Toxicology, and Medicine. Dose-Response*, 12, 429–465.
- Tang, F.R., Loke, W.K., & Khoo, B.C. (2017). Low-dose or low-dose-rate ionizing radiation-induced bioeffects in animal models. *Journal of Radiation Research*, 10, 1–18.
- Kim, R.K., Kim, M.J., Seong, K.M., Kaushik, N., Suh, Y., & Yoo, K.C. et al. (2015). Beneficial effects of low dose radiation in response to the oncogenic KRAS induced cellular transformation. *Scientific Reports*, 5, 15809.
- Cuttler, J.M. (2007). Health effects of low level radiation. When will we acknowledge the reality? *Dose Response*, 5, 4, 292–298.
- Kurjane, N., Bruvere, R., Shitova, O., Romanova, T., & Jaunalksne, I. et al. (2001). Analysis of the immune status in latvian clean-up workers with nononcological thyroid diseases. *Scandinavian Journal of Immunology*, 54, 528–533.
- Oskouii, M.R., Refahi, S., Pourissa, M., & Tabarraei, Y. (2013). Assessment of humoral immunity in workers occupationally exposed to low levels of ionizing radiation. *Life Science Journal*, 10, 5s, 58–62.
- Serhatlioglu, S., Oğur, E., Ozan, A.T., Gürsu, F., Gödekmerdan, A., & Ayar, A. (2004). Biochemical and immunological effects of ionizing radiation in radiology staff members. *Tanisa Ve Girisimsel Radyoloji*, 10, 2, 97–102. http://www.dirjournal.org/sayilar/53/buyuk/pdf/TGR_4591.pdf
- Laney, A.S., Blackley, D.J., & Halldin, C.N. (2017). Radiographic disease progression in contemporary US coal miners with progressive massive fibrosis. *Occupational and Environmental Medicine*, 74, 7, 517–520.
- Suarthana, E., Laney, A.S., Storey, E., Hale, J.M., & Attfield, M.D. (2011). Coal workers' pneumoconiosis in the United States: regional differences 40 years after implementation of the 1969 Federal Coal Mine Health and Safety Act. *Occupational and Environmental Medicine*, 68, 908–913.
- Coal Mine Dust Exposures and Associated Health Outcomes: A Review of Information Published Since 1995*. (2011). *Current Intelligence Bulletin 64. Centers for Disease Control and Prevention National Institute for Occupational Safety and Health. USA*. Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2011-172/pdfs/2011-172.pdf>
- Caballero-Gallardo, K., & Olivero-Verbel, J. (2016). Mice housed on coal dust-contaminated sand: A model to evaluate the impacts of coal mining on health. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 294, 11–20.
- Fomenko, D.V., Ulanova, E.V., Zoloeva, P.V., Zaharenkov, V.V., Burdevn, A.V., & Panev, N.I. (2010). Kliniko-eksperimentalnoe issledovanie metabolicheskikh izmenenii orhanizma pri dlitelnom vdykhanii uholno-pородnoi pyli [Clinical and experimental research of metabolic changes in an organism at long-term inhalation of coal dust]. *Biulleten SO RAMN — The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*, 30(1), 118–122 [in Russian].
- Bevsenbaev, E., Orazgaliev, B., & Slazhenova, T. et al. (1997). Rezultaty kompleksnykh issledovaniy vliianiia Semipalatinskoho ispytatelnogo yadernogo polihona [Results of comprehensive studies of the impact of the Semipalatinsk nuclear test site]. *Zdravookhranenie Kazakhstana — Healthcare of Kazakhstan*, 1, 1, 13–17 [in Russian].
- Zhetpisbaev, B.A., & Hamitova, L.K. (2000). Immunnye disfunktsii obluchennoho orhanizma [Immune dysfunction of the irradiated organism]. Almaty [in Russian].

- 21 Yarmonenko, S.P. (2001). Meditsinskie posledstviia Chernobylskoi katastrofy: itohi 15-letnikh issledovaniia [Medical consequences of the Chernobyl disaster: results: 15 years of research]. *Meditsinskaia radiolohiia i radiatsionnaia bezopasnost — Medical Radiology and Radiation Safety*, 46, 5, 27–33 [in Russian].
- 22 Artamonova, V.G., & Fishman, B.B. (2003). *Silikatozy: Osobennosti meditsiny truda, etiopatogeneza, klinika, diahnostika, terapiia, profilaktika [Silicatoses: Features of occupational medicine, etiopathogenesis, clinic, diagnostics, therapy, prevention]*. Moscow [in Russian].
- 23 Izmerov, N.F., Dueva, L.A., & Milishnikova, V.V. (2000). Immunolohicheskie aspekty sovremennykh form pnevmokoniozov [Immunological aspects of modern forms of pneumoconiosis]. *Meditsina truda i promyshlennaia ekolohiia — Occupational medicine and industrial ecology*, 6, 1–5 [in Russian].
- 24 Mancini, G., Vaerman, J.P., Carbonara, A.O., & Heremans J.F. (1964). A single radial diffusion method for the immunological quantitation of proteins. *Protides of biological fluids* (Peeters H., ed). Amsterdam.
- 25 Golubev, A.G., & Fedoseikin, I.V. (2007). Izmeneniia nekotorykh pokazatelei humoralnogo immuniteta pri ostrykh abstsessakh lehkikh [Changes in some parameters of humoral immunity in acute lung abscesses]. *Fiziolohiia cheloveka — Human Physiology*, 33, 4, 126–127 [in Russian].
- 26 Golovko, A.A., & Nerin, I.N. (1991). Immunolohicheskaia kharakteristika detei i podrostkov, evakuirovannykh iz 30-kilometrovoy zony na ChAES. Itohi otsenki meditsinskikh posledstviiv avarii na ChAES [Immunological characteristics of children and adolescents evacuated from the 30-kilometer zone at the Chernobyl nuclear power plant. Results of the assessment of the medical consequences of the Chernobyl accident]. Proceedings from *Respublikanskaia nauchno-prakticheskaia konferentsiia Ministerstva zdavookhraneniia USSR — Republican scientific practical conference of Ministry of Health of UkrSSR* (pp. 85–86) [in Russian].
- 27 Fedoseeva, G.B. (Eds.). (2001). *Obshchaia allerholohiia [General allergology]*. Saint Petersburg [in Russian].
- 28 Tokabaev, A.K., Sagandykov, B.B., & Shelekhov, V.G. (1993). Pokazateli humoralnogo immuniteta u zdorovykh zhitelei Semipalatinskoi oblasti rodivshikhsia v period do i posle 1963 hoda [Indicators of humoral immunity in healthy residents of the Semipalatinsk region born before and after 1963]. *Ekolohiia — radiatsiia — zdorove — Ecology — radiation — health*. Semipalatinsk [in Russian].
- 29 Arenas, M., Gil, F., Gironella, M., Hernández, V., Jorcano, S., & Biete, A. et al. (2006). Anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy in an experimental model of systemic. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 66, 2, 560–567. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.06.004>
- 30 Robertson, M.D., Boyd, J.E., Collins, H.P., & Davis, J.M. (1984). Serum immunoglobulin levels and humoral immune competence in coalworkers. *American Journal of Industrial Medicine*, 6, 387–393.
- 31 Boes, M., Esau, C., Fischer, M.B., Schmidt, T., Carroll, M., & Chen, J. (1998). Enhanced B-1 cell development, but impaired IgG antibody responses in mice deficient in secreted IgM. *The Journal of Immunology*, 160, 10, 4776–4787. Available at: <http://www.jimmunol.org/content/jimmunol/160/10/4776.full.pdf>
- 32 Ehrenstein, M.R., Cook, H.T., & Neuberger, M.S. (2000). Deficiency in serum immunoglobulin (Ig)M predisposes to development of IgG autoantibodies. *The Journal of Experimental Medicine*, 191, 1253–1258. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2193170/pdf/992109.pdf>
- 33 Davies, E.G., & Thrasher, A.J. (2010). Update on the hyper immunoglobulin M syndromes. *British Journal of Haematology*, 149, 2, 167–180.
- 34 Johnson, J., Filipovich, A.H., & Zhang, K. (1993). X-Linked Hyper IgM Syndrome. *GeneReviews® [Internet]*. University of Washington, Seattle. Retrieved 12 November 2016. Update 2013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1402/>
- 35 Ouchida, R, Mori, H, Hase, K, Takatsu H, Kurosaki T, & Tokuhisa T. et al. (2012). Critical role of the IgM Fc receptor in IgM homeostasis, B-cell survival, and humoral immune response. *PNAS*, 109, 40, E2699-E2706.