

УДК 615.9:547.854.4

ДОЗОЗАВИСИМЫЙ ХАРАКТЕР НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ КРОВЕТВОРНОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМ, ПРОДУКЦИИ НЕКОТОРЫХ ГОРМОНОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОТРАВЛЕНИИ УРАНИЛОМ АЦЕТАТОМ ДИГИДРАТОМ

К.И. Стосман^{1,2}, К.В. Сивак²,
Т.А. Рассоха², Т.Н. Саватеева-
Любимова²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН ИТ ФМБА России), 192019, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А.Смородинцева» Минздрава России) 197376, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

В работе представлены результаты экспериментального исследования дозозависимого характера функциональных изменений систем организма при хроническом введении уранила ацетат дигидрата в дозах 0,5 и 5,0 мг/кг по элементу в течение 18 недель. Исследование выполнено на 45 беспородных крысах самцах. Показано, что уранила ацетат дигидрат в дозе 0,5 мг/кг не оказывал значимого влияния на гематологические показатели, выявлена активация бактерицидной активности нейтрофилов, снижение иммунорегуляторного индекса, увеличение концентрации в крови фактора некроза опухоли (TNF- α). Токсикант, введенный крысам в дозе 5 мг/кг, приводил к снижению абсолютного числа эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов, выходу в кровь миелоцитов, базофилии, моноцитозу, появлению клеток лейколиза и плазматизации лимфоцитов. Со стороны иммунной системы установлено усиление биоцидной способности нейтрофильных гранулоцитов, продукции TNF- α , увеличение количества CD8⁺-клеток, редукция соотношения CD4⁺/CD8⁺. Уранила ацетат дигидрат оказал дозозависимое влияние только на количество цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-клеток с фенотипом CD4⁺CD8⁺, на иммунорегуляторный индекс, на уровень TNF- α . Гипергликемия и глюкозурия носили дозозависимый характер. Увеличение глюкозы в крови и моче свидетельствовало о нарушении углеводного обмена и функции почек. Наблюдалось снижение концентрации тироксина, тестостерона и повышение уровня инсулина. Уранила ацетат дигидрат приводил к развитию инсунорезистентности. Уровень гормонов не зависел от вводимой животным дозы токсиканта.

Ключевые слова: уранила ацетат дигидрат, гематопозез, гормоны, иммунная система.

Цит: К.И. Стосман, К.В. Сивак, Т.А. Рассоха, Т.Н. Саватеева-Любимова. Дозозависимый характер нарушения функции кроветворной и иммунной систем, продукции некоторых гормонов при экспериментальном отравлении уранилом ацетатом дигидратом. Токсикологический вестник. 2021; 1:20-26.

Введение. Соединения урана, в частности уранила ацетат дигидрат (УАД), являются не только альфа-излучающим радионуклидом, но и политропным токсическим веществом [1]. Можно предположить, что комплекс радиационных эф-

фектов и химической токсичности УАД существенно повышает риск возникновения заболеваний, в том числе при накоплении в организме. К тому же существует ряд признаков, которые указывают на возможный синергизм этих двух

Стосман Кира Иосифовна (Stosman Kira Iosifovna), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии ФГБУН ИТ ФМБА России, старший научный сотрудник лаборатории безопасности лекарственных средств ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, labtox6@rambler.ru;

Сивак Константин Владимирович (Sivak Konstantin Vladimirovich), кандидат биологических наук, заведующий отделом доклинических исследований ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, kvsivak@gmail.com;

Рассоха Татьяна Анатольевна (Rassokha Tatyana Anatolievna), кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории безопасности лекарственных средств ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, tat.rassokha2012@yandex.ru;

Саватеева-Любимова Татьяна Николаевна (Savateeva-Lubimova Tatyana Nikolaevna), доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории безопасности лекарственных средств ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, drugs_safety@mail.ru.

типов воздействия [2]. Соединения обедненного урана (ОУ) приводят к функциональному нарушению деятельности ряда органов и систем – печени, почек, костного мозга, центральной нервной, иммунной, эндокринной систем и др. [3 – 5]. В экспериментах, проведенных на крысах и кроликах, отмечено отсутствие вредного воздействия ОУ на кровь при его внутрижелудочном поступлении из-за малой абсорбции из кишечника [6, 7]. Исследования состояния здоровья ветеранов, участвовавших в войне в Персидском заливе, показало, что несмотря на то, что в моче определялись повышенные концентрации урана, гематологические показатели находились в пределах нормальных значений [8]. Не выявлено существенного влияния длительных экспозиций соединений ОУ на эндокринную систему. В экспериментах на крысах не было обнаружено изменений уровня стероидных гормонов и экспрессии генов, кодирующих белки, регулирующие их синтез [9, 10]. В тоже время, было показано, что в плазме крови крыс при хроническом поступлении с питьевой водой уранила нитрат гексагидрата в концентрации 120 мг/л снижался уровень тестостерона [11]. У рабочих, имеющих вредный профессиональный стаж на урановых шахтах более 10 лет, также обнаружено уменьшение концентрации этого гормона [12]. Данные о влиянии ОУ на иммунную систему несколько противоречивы. В ряде работ показано снижение уровня IL-6 и TNF- α у крыс после низкодозового воздействия токсиканта в течение 30 дней [13, 14]. В тоже время, есть сведения об увеличении этих цитокинов в крови [15]. Некоторые исследователи не выявили значимых отклонений в иммунологических показателях у крыс при хроническом введении уранила нитрат гексагидрата с питьевой водой [6]. В экспериментах на мышях показано, что уран-индуцированный апоптоз и некроз в перитонеальных макрофагах и Т-клетках селезенки зависел от уровня дозы токсиканта. При более низких (нецитотоксичных) концентрациях ОУ индуцировал неспецифическую дифференцировку Т-клеток [16]. У людей, подвергшихся воздействию ОУ, наблюдались различные изменения иммунологических показателей: снижена активность НК-клеток, пролиферативная активность лимфоцитов, повышено количество В-клеток [17]. При обследовании лиц, проживающих вблизи урановых хвостохранилищ, установлена персистенция вирусной нагрузки в организме, снижение общего количества Т-лимфоцитов и дисбаланс их субпопуляций [18]. Некоторые исследователи не выявляли никаких существенных отклонений изучаемых показателей от нормы [8].

Целью работы явилось изучить дозозависимый характер нарушения функции кроветворной и иммунной систем, продукции некоторых гормо-

нов при экспериментальном отравлении уранилом ацетатом дигидратом.

Материалы и методы исследования. Экспериментальное исследование проведено в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными [19]. Работа выполнена на 45 беспородных крысах с массой тела 160-190 г, полученных из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» РАН (Ленинградская область). Животные были разделены на группы: 1 – особи, которым вводили плацебо (воду очищенную, 1 мл/кг), n=15; 2 – особи, которым вводили УАД в дозе 0,5 мг/кг/сут по элементу, n=15; 3 – особи, которым вводили УАД в дозе 5,0 мг/кг/сут по элементу, n=15. Уранила ацетат дигидрат вводили 1 раз в сутки внутрижелудочно через атравматический металлический зонд в течение 18 недель.

Анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе (Abacus Junior Vet, Австрия). Микроскопию мазков проводили с помощью наборов красителей (НПФ «Абрис+, Россия). Для количественной оценки уровня Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов использовали меченые мышиные моноклональные антитела против CD45, CD3, CD4 и CD8 антигенов крыс (BD Pharmingen, США). Продукцию цитокинов определяли с помощью коммерческих наборов (BD, США; Bender MS, Австрия) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Бактерицидную активность нейтрофилов оценивали согласно методу [20]. Концентрацию глюкозы определяли с помощью коммерческих наборов (Randox, Великобритания) на автоматическом биохимическом анализаторе KeyLab (BPC+BioSed s.r.l., Италия). Суточную мочу собирали в мочеприемник обменной клетки (Techniplast Gazzada, Италия). Анализ тест-полосками проводили с помощью 10EA-стрипов и полуавтоматической системы Aution Eleven (Arkray, Япония). Концентрацию изотопа урана ^{238}U измеряли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (АЭС-ИСП) [21]. Определение уровня гормонов проводили с помощью коммерческих наборов (DVC и Peninsula Laboratories, LLC, США) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Индексы инсулинорезистентности CARO и НОМО-IR определяли по формулам:

$$\text{Индекс CARO} = \frac{\text{Глюкоза в крови, ммоль/л}}{\text{Инсулин, мкМЕ/мл}}$$

Индекс НОМО-IR=

$$\frac{\text{Глюкоза в крови, ммоль/л} \times \text{Инсулин, мкМЕ/мл}}{22,5}$$

Обработку результатов исследования выполняли с использованием пакета статистических программ «GraphPadPrism 6.0» (США). Проверка на

нормальность распределения проводилась методом Шапиро-Уилка. Для сравнения использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса, Данна-Бонферрони и считали значимыми при уровне $p < 0,05$. Зависимость между переменными оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена (R).

Результаты и обсуждение. У животных, которым вводили УАД в дозе 0,5 мг/кг, никаких значимых изменений гематологических показателей не обнаружено, что свидетельствует о выраженных компенсаторных возможностях гемопоэза (табл. 1).

С увеличением дозы токсиканта (5 мг/кг) наблюдалось угнетение миелопоэза по трем росткам кроветворения (тромбоцитарному, эритроцитарному и миелоцитарному), что выражалось в виде уменьшения абсолютного числа эритроцитов, гемоглобина (нормоцитарная нормохромная анемия), гематокрита, тромбоцитов, базофилии, моноцитоза, выходе в кровь миелоцитов, появлении клеток лейколиза и плазматических клеток. Одной из причин снижения уровня гемоглобина и эритроцитов может быть сосудистый гемолиз, а одним из возможных механизмов гемолиза и анемии – индукция окислительного стресса. Дозозависимое увеличение числа мононуклеаров развивалось за счет повышения абсолютно-

го количества клеток различных субпопуляций лейкоцитов (лимфоцитов, моноцитов), причем суммарный уровень лейкоцитов оставался нормальным. Появление миелоцитов (молодых незрелых клеток), увеличение абсолютного количества нейтрофилов и моноцитов можно отнести к лейкомоидным реакциям, что свидетельствует о значительном раздражении костного мозга и ускорении лейкопоэза под воздействием токсиканта. Персистенция плазматических клеток в периферической крови в норме наблюдается редко, и их наличие может быть проявлением реактивного процесса в ответ на поступление в организм УАД. Общее число лимфоцитов у животных из обеих опытных групп существенно не отличалось от значений в норме.

Все выявленные изменения клеточного состава крови при введении УАД в дозе 5 мг/кг можно идентифицировать как признаки поражения структур гемопоэза, которые, вероятно, связаны с цитотоксическим влиянием УАД на кроветворные органы и с нарушениями в работе системы иммунитета.

Иммунная система обладала более высокой чувствительностью к изучаемому фактору, чем система крови. При хроническом воздействии УАД уже в дозе 0,5 мг/кг отмечалась тенденция к снижению относительного количества CD4+

Таблица 1

Влияние хронического воздействия УАД на гематологические показатели

Изучаемые показатели	Экспериментальная группа, M±m		
	Плацебо	УАД, 0,5 мг/кг	УАД, 5,0 мг/кг
Гемоглобин, г/л	147,0±1,4	146,0±1,4	89,3±1,5*^
Эритроциты, 10 ¹² /л	6,07±0,04	6,13±0,14	3,71±0,08*^
Гематокрит, %	33,9±0,9	31,9±2,4	22,0±0,7*^
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	700,5±7,4	691,6±9,9	354,4±13,7*^
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,46±0,37	7,32±0,14	8,05±0,35
Сегментоядерные лейкоциты, 10 ⁹ /л	0,81±0,05	0,81±0,04	0,52±0,09*^
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,18±0,03	0,19±0,03	0,39±0,06*^
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	6,36±0,53	6,46±0,24	6,91±0,45
Базофилы, 10 ⁹ /л	0,00±0,00	0,01±0,01	0,08±0,02*
Плазматические клетки, %	0,00±0,00	0,20±0,13	0,70±0,26*
Клетки лейколиза, %	0,00±0,00	0,00±0,00	0,80±0,33*^

Примечания: Здесь и в таблицах 2-4 * – различия между показателями значимы по сравнению с группой плацебо, $p < 0,05$; ^ – различия между показателями значимы по сравнению с группой животных, которым вводили УАД в дозе 0,5 мг/кг, $p < 0,05$

Т-лимфоцитов, к увеличению CD8+ цитотоксических Т-клеток (табл. 2).

Статистически значимых изменений в содержании субпопуляций Т-клеток не наблюдалось. В тоже время, иммунорегуляторный индекс (ИРИ), отражающий фазу развития иммунного воспаления, был существенно ниже, чем в норме. Отмечалось увеличение продукции TNF- α , который является одним из ключевых цитокинов регуляции иммунных процессов. Выявлена активация бактерицидной активности нейтрофилов, как спонтанной, так и стимулированной зимозаном. Изменения показателей кислородзависимой биоцидности свидетельствуют об активном вовлечении нейтрофильных гранулоцитов в воспалительный процесс, инициируемый хроническим воздействием токсикантом.

Наиболее выраженные изменения отмечены у животных, которым вводили УАД в дозе 5 мг/кг. Наблюдалось снижение ИРИ,

которое происходило за счет уменьшения числа CD4+-клеток и повышения содержания CD8+-лимфоцитов. В кровотоке регистрировалось значимое увеличение незрелых форм Т-лимфоцитов с фенотипом CD4+CD8+. Выявлена позитивная корреляция между уровнем ²³⁸U в моче и содержанием в крови Т-лимфоцитов с фенотипом CD8+ у крыс, которым вводили УАД в дозе 5 мг/кг ($R=0,704$). Установлено дозозависимое увеличение сывороточного уровня TNF- α (в 6-12 раз по сравнению с группами №1 и №2, соответственно). Концентрация IL-1 β в целом в группе, хотя статистически значимо и не изменялась по сравнению с контролем, но у некоторых животных этот показатель был ниже нормы. Наблюдалось усиление фагоцитарно-метаболической активности нейтрофилов, которое может быть связано с взаимодействием накапливаемых под воздействием УАД метаболитов с различными радикалами

Таблица 2

Влияние хронического воздействия УАД на иммунологические показатели крови крыс

Изучаемые показатели	Экспериментальная группа, M \pm m		
	Плацебо	УАД, 0,5 мг/кг	УАД, 5,0 мг/кг
CD4+, %	37,09 \pm 2,10	34,96 \pm 1,79	34,32 \pm 2,01
CD8+, %	40,97 \pm 4,14	50,49 \pm 2,42	61,91 \pm 2,97* \wedge
CD4+CD8+, %	1,18 \pm 0,11	1,23 \pm 0,26	1,91 \pm 0,12* \wedge
Иммунорегуляторный индекс	0,99 \pm 0,11	0,69 \pm 0,02*	0,57 \pm 0,05*
IL-1 β , пг/мл	26,90 \pm 2,70	33,10 \pm 5,60	15,20 \pm 8,80
TNF- α , пг/мл	3,10 \pm 0,68	15,92 \pm 6,01*	35,91 \pm 5,09* \wedge
Стимулированный НСТ-тест, оп.пл.	0,52 \pm 0,05	0,78 \pm 0,04*	0,83 \pm 0,04*
Спонтанный НСТ-тест, оп.пл.	0,37 \pm 0,02	0,49 \pm 0,02*	0,51 \pm 0,02*
Индекс стимуляции, ед.изм.	1,40 \pm 0,08	1,61 \pm 0,04*	1,64 \pm 0,07*

Таблица 3

Влияние хронического воздействия УАД на уровень глюкозы в крови и моче крыс

Изучаемые показатели	Экспериментальная группа, M \pm m		
	Плацебо	УАД, 0,5 мг/кг	УАД, 5,0 мг/кг
Глюкоза крови, ммоль/л	4,31 \pm 0,53	5,83 \pm 0,30*	9,52 \pm 0,47* \wedge
Глюкоза мочи, ммоль/л	0,12 \pm 0,08	0,92 \pm 0,45	5,43 \pm 2,30* \wedge

на мембране макрофагов и микрофагов, индукцией функции ферментов тканевого дыхания митохондрий, эстераз нейтрофилов.

У животных из обеих опытных групп установлено дозозависимое увеличение глюкозы в крови (табл. 3). Наличие гипергликемии свидетельствует о нарушении углеводного обмена. Снижение утилизации глюкозы тканями может происходить, в том числе, и под влиянием гормональных антагонистов инсулина: соматотропина, глюкагона, адреналина, глюкокортикоидов, тироксина и др. Возможно, развитие умеренной гипергликемии имело связь, в том числе, и с общими эндокринными изменениями, которые наблюдались у крыс на фоне введения УАД (табл. 4).

Глюкозурия также носила дозозависимый характер и являлась следствием нарушения углеводного обмена. Известно, что уран ингибирует натрий-зависимый транспорт глюкозы и фосфата, а также гексокиназу в почках [22]. С другой стороны, мы наблюдали в нашем опыте гиперинсулинемию как компенсаторную реакцию инсулярного аппарата поджелудочной железы в ответ на воздействие токсиканта и повышение уровня глюкозы в крови.

В крови крыс, которым в течение 18-ти недель вводили УАД, наблюдалось снижение уровня свободного тироксина (в 1,3 – 1,6 раза), тестостерона (почти в 4 раза) и повышение инсулина (почти в 6 раз) (табл. 4). Выявленные изменения не носили дозозависимого характера. Концентрация кортизола и Т3 оставалась на уровне нормы. Зарегистрированные изменения свидетельствуют о каскаде гормональных нарушений с гипотиреозом, инсулинорезистентностью (как при метаболическом синдроме у человека) и угнетением синтеза полового гормона тестостерона в ответ на хроническое отравление УАД.

У животных после хронического введения УАД показатель НОМА-IR, характеризующий печеночную инсулинорезистентность, увеличивался, а индекс CARO – снижался (рис.).

Корреляционный анализ позволил выявить положительную взаимосвязь между индексом НОМА-IR и уровнем TNF- α (R=0,7381). Подобные позитивные связи описаны у пациентов с абдоминальным ожирением [23]. Выявленная инсулинорезистентность может быть следствием нарушения рецепторных и/или пострецепторных механизмов передачи инсулинового сигнала

Таблица 4

Влияние хронического воздействия УАД на концентрацию гормонов в сыворотке крови крыс

Исследуемые показатели	Экспериментальная группа, M \pm m		
	Плацебо	УАД, 0,5 мг/кг	УАД, 5,0 мг/кг
Т3, нг/мл	0,91 \pm 0,07	0,81 \pm 0,06	0,92 \pm 0,01
Т4, нг/дл	0,52 \pm 0,03	0,41 \pm 0,05*	0,32 \pm 0,02*
Кортизол, мкг/дл	4,78 \pm 0,37	3,59 \pm 0,49	4,66 \pm 0,60
Тестостерон, пг/мл	1,03 \pm 0,2	0,37 \pm 0,06*	0,41 \pm 0,13*
Инсулин, нг/мл	0,03 \pm 0,02	0,17 \pm 0,05*	0,22 \pm 0,05*

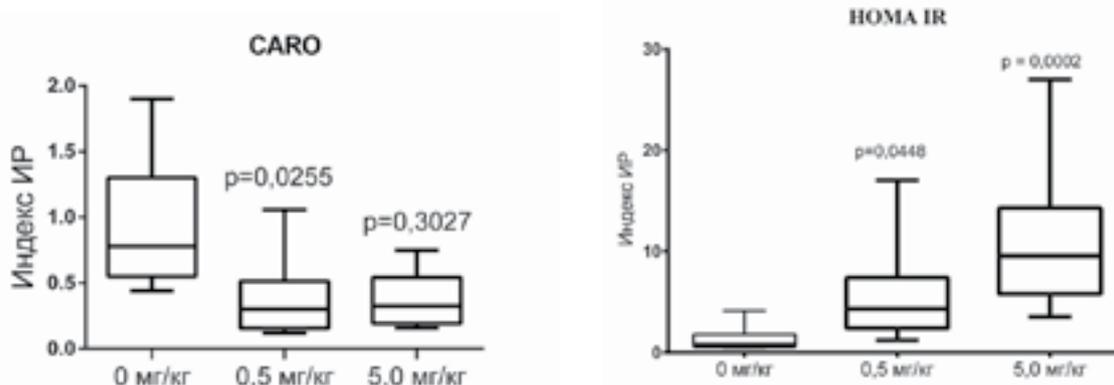


Рис. Индексы инсулинорезистентности (ИР) CARO и НОМА-IR у крыс после хронического введения уранила ацетат дигидрата

ла (снижение тирозинкиназной активности инсулинового рецептора, нарушение регуляции активности фосфоинозитид-3-киназы, встраивания переносчика GLUT4 в мембраны клеток инсулинчувствительных тканей, секреции адипоцитокинов) [24]. Существует мнение, что усиление инсулинорезистентности при тиреоидной недостаточности, которое наблюдалось и в нашей работе, обусловлено в первую очередь изменениями чувствительности к инсулину печеночной ткани, что проявляется отсутствием ингибирующего влияния инсулина на глюконеогенез [25].

Заключение. Уранила ацетат дигидрат при хроническом введении в течение 18 недель оказал дозозависимое влияние на гемопоэз. Доза токсиканта 0,5 мг/кг не приводила к каким-либо изменениям изучаемых показателей. В крови животных, которым вводили в 10 раз превышающую дозу УАД (5 мг/кг), наблюдалось угнетение миелопоэза по трем росткам кроветворения (тромбоцитарному, эритроцитарному и миелоцитарному): снижение абсолютного числа эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов, выход в кровь миелоцитов, базофилии, моноцитозу,

появление клеток лейколиза и плазматических клеток. Гематотоксичность при хроническом воздействии УАД проявлялась также развитием гипопластической (нормохромной) анемии.

Со стороны системы иммунитета токсикант оказал дозозависимое влияние только на количество цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-клеток с фенотипом CD4+CD8+, на иммунорегуляторный индекс и на уровень провоспалительного цитокина TNF- α . Выявлена позитивная корреляция между уровнем урана ^{238}U в моче и содержанием в крови CD8+ Т-лимфоцитов, между индексом НОМА-IR и концентрацией TNF- α . У всех опытных животных наблюдалась активация бактерицидной активности нейтрофилов.

Уранила ацетат дигидрат при хроническом введении приводил к развитию умеренной гипергликемии и глюкозурии, которые имели дозозависимый характер и свидетельствовали о нарушении углеводного обмена и функции почек. Отравление УАД привело к каскаду нарушений со стороны эндокринной системы: к повышению уровня инсулина, снижению синтеза тироксина и тестостерона. Изменения уровня гормонов не зависели от дозы вводимого животным токсиканта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Briner W. The toxicity of depleted uranium. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2010; 7(1):303-13.
2. Ушаков И.Б., Афанасьев Р.В., Березин Г.И., Зуев В.Г. Обедненный уран: радиационные и экологические аспекты безопасности. *Военно-медицинский журнал*. 2003; 324 (4): 56-8.
3. Стосман К.И., Сивак К.В., Саватеева-Любимова Т.Н. Нарушения в функционировании иммунной системы как следствие пролонгированного низкодозового воздействия обедненного ураном. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2018; 3: 73-9.
4. Poisson C., Stefani J., Manens L., Delissen O., Suhard D., Tessier C., Dublineau I. & Y. Gueguen. Chronic uranium exposure dose-dependently induces glutathione in rats without any nephrotoxicity. *Free Radical Research*. 2014; 48(10): 1218-31.
5. Федоров В.П., Асташова А.Н. Церебральные эффекты боеприпасов с обедненным ураном. Экологические проблемы обеспечения безопасности при чрезвычайных ситуациях природного и техногенного характера. 2017; 1:305-9.
6. 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; 41(1):117-28.
7. Gilman A.P., Villeneuve D.C., Secours V.E. et al. Uranyl nitrate: 91-day toxicity studies in the New Zealand white rabbit. *Toxicol. Sci.* 1998; 41(1):129-37.
8. McDiarmid M.A., Engelhardt S., Oliver M. et al. Health effects of depleted uranium on exposed gulf war veterans: a 10-year follow-up. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2004; 67: 277-96.
9. Berradi H., Bertho J.-M., Dudoignon N. Renal anemia induced by chronic ingestion of depleted uranium in rats. *Toxicol. Science*. 2008; 103 (2): 397-408.
10. Grignard E., Gueguen Y., Grison S. et al. Contamination with depleted or enriched uranium differently affects steroidogenesis metabolism in rat. *Int. J. Toxicol.* 2008; 27(4): 323-8.
11. Legendrea A., Christelle E., Ramambasona C., Manensa L., Souidia M., Froment P., Tacka K. Endocrine effects of lifelong exposure to low-dose depleted uranium on testicular functions in adult rat. *Toxicology*. 2019; 368-369: 58-68.
12. Zaire R., Notter M., Riedel W., Thiel E. Unexpected rates of chromosomal instabilities and alteration of hormone levels in Namibian uranium miners. *Radiat Res.* 1997; 147(5): 579-84.
13. Hao Y., Ren J., Liu J., Luo S., Ma T., Lim R., Su Y. The protective role of zinc against acute toxicity of depleted uranium in rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2012; 111: 402-10.
14. Hao Y., Ren J., Liu J., Yang Z., Liu C., Li R., Su Y. Immunological changes of chronic oral exposure to depleted uranium in mice. *Toxicology*. 2013; 5 (309): 81-90.
15. Wan B., Fleming J.T., Schultz T.W., Saylor G.S. In Vitro Immune Toxicity of Depleted Uranium: Effects on Murine Macrophages, CD4+ T Cells, and Gene Expression Profiles. *Environmental Health Perspectives*. 2006; 114 (1): 85-91.
16. Kun Li, Yi Shui Chen, Xiao Liang Li, Shu Jie Lei, Qing Feng Chen, Jian Xiang Liu, Quan Fu Sun. Alteration of cytokine profiles in uranium miners exposed to long-term low dose ionizing radiation. *The Scientific World Journal*. 2014. Electronic publication.
17. Lourenco J., Pereira R., Pinto E. et al. Biomonitoring a human population inhabiting nearby a deactivated uranium mine. *Toxicology*. 2013; 305: 89-98.
18. Тухватшин Р.П., Койбагарова А.А., Исупова А.А. Проблемы радиобиологии в Кыргызстане. *Медицина Кыргызстана*. 2014; 2:158-61.
19. Директива 2010/63/EU европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. СПб., 2012.
20. Cheresnev V.A., Shilov Ju.I., Cheresheva M.V., Platova L.A., Badanina O.N., Osotov S.V., Ponomareva T.B. Effects of polyoxidonium on phagocytic cell functions. Experimental and clinical estimation of potential inclusion of polyoxidonium in complex therapy in penetrating eye injury. *Rus. J. Immunol.* 2000; 5 (1): 39-52.
21. Principles and methods for the assessment of nephrotoxicity associated with exposure to chemicals. EHC 119, EUR 13222. WHO, 1991 (in English).
22. Сивак К.В. Механизмы нефропатологии токсического генеза. *Патогенез*. 2019; 17(2): 16-29.
23. Драпкина О.М., Шифрина Ю.О. Некоторые молекулярные аспекты инсулинорезистентности. Артериальная гипертензия. 2010; 16 (5):436-40.
24. Бутрова С.А., Ершова Е.В., Ильин А.В. Адипоцитокины: резистин и фактор некроза опухоли- α у мужчин с абдоминальным ожирением. *Ожирение и метаболизм*. 2007; 4:30-3.
25. Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А. Инсулинорезистентность в терапевтической клинике. *Ожирение и метаболизм*. 2017; 14(2):9-17.

REFERENCES:

1. Briner W. The toxicity of depleted uranium. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2010; 7(1): 303-13.
2. Ushakov I.B., Afanas'ev R.V., Berезин G.I., Zuev V.G. Depleted uranium: radiation and environmental safety aspects. *Military Medical Journal*. 2003; 324 (4): 56-8 (in Russian).
3. Stosman K.I., Sivak K.V., Savateeva-Lyubimova T.N. Disturbances in the functioning of the immune system as a consequence of a prolonged low dose effect by depleted uranium. *Medico-biological and Socio-psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2018; 3: 73-9 (in Russian).
4. Poisson C., Stefani J., Manens L., Delissen O., Suhard D., Tessier C., Dublineau I. & Y. Gueguen. Chronic uranium exposure dose-dependently induces glutathione in rats without any nephrotoxicity. *Free Radical Research*. 2014; 48(10): 1218-31.
5. Fedorov V.P., Astashova A.N. Cerebral effects of depleted uranium ammunition. *Environmental problems of ensuring safety in emergency situations of natural and technogenic nature*. 2017; 1:305-9 (in Russian).
6. 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; 41(1):117-28.
7. Gilman A.P., Villeneuve D.C., Secours V.E. et al. Uranyl nitrate: 91-day toxicity studies in the New Zealand white rabbit. *Toxicol. Sci.* 1998; 41(1):129-37.
8. McDiarmid M.A., Engelhardt S., Oliver M. et al. Health effects of depleted uranium on exposed gulf war veterans: a 10-year follow-up. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2004; 67: 277-96.
9. Berradi H., Bertho J.-M., Dudoignon N. Renal anemia induced by chronic ingestion

- of depleted uranium in rats. *Toxicol. Science*. 2008; 103 (2): 397–408.
10. Grignard E., Gueguen Y., Grison S. et al. Contamination with depleted or enriched uranium differently affects steroidogenesis metabolism in rat. *Int. J. Toxicol.* 2008; 27(4): 323–8.
11. Legendrea A., Christelle E., Ramambasona C., Manensa L., Souidia M., Froment P., Tacka K. Endocrine effects of lifelong exposure to low-dose depleted uranium on testicular functions in adult rat. *Toxicology*. 2019; 368–369: 58–68.
12. Zaire R., Notter M., Riedel W., Thiel E. Unexpected rates of chromosomal instabilities and alteration of hormone levels in Namibian uranium miners. *Radiat Res.* 1997; 147(5): 579–84.
13. Hao Y., Ren J., Liu J., Luo S., Ma T., Lim R., Su Y. The protective role of zinc against acute toxicity of depleted uranium in rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2012; 111: 402–10.
14. Hao Y., Ren J., Liu J., Yang Z., Liu C., Li R., Su Y. Immunological changes of chronic oral exposure to depleted uranium in mice. *Toxicology*. 2013; 5 (309): 81–90.
15. Wan B., Fleming J.T., Schultz T.W., Saylor G.S. In Vitro Immune Toxicity of Depleted Uranium: Effects on Murine Macrophages, CD4+ T Cells, and Gene Expression Profiles. *Environmental Health Perspectives*. 2006; 114 (1): 85–91.
16. Kun Li, Yi Shui Chen, Xiao Liang Li, Shu Jie Lei, Qing Feng Chen, Jian Xiang Liu, Quan Fu Sun. Alteration of Cytokine Profiles in Uranium Miners Exposed to Long-Term Low Dose Ionizing Radiation. *The Scientific World Journal*. 2014. Electronic publication.
17. Lourenco J., Pereira R., Pinto E. et al. Biomonitoring a human population inhabiting nearby a deactivated uranium mine. *Toxicology*. 2013; 305: 89–98.
18. Tukvatshin R.R., Koibagarova A.A., Isupova A.A. Problems of radiobiology in Kyrgyzstan. *Medicine of Kyrgyzstan*. 2014; 2:158–61 (in Russian).
19. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union for the protection of animals used for scientific purposes. St. Petersburg, 2012. (in Russian).
20. Chereshev V.A., Shilov Yu.I., Cheresheva M.V., Platova L.A., Badanina O.N., Osotov S.V., Ponomareva T.B. Effects of polyoxidonium on phagocytic cell functions. Experimental and clinical estimation of potential inclusion of polyoxidonium in complex therapy in penetrating eye injury. *Rus. J. Immunol.* 2000; 5 (1): 39–52.
21. Principles and methods for the assessment of nephrotoxicity associated with exposure to chemicals. EHC 119, EUR 13222. WHO, 1991.
22. Sivak K.V. Mechanisms of nephropathology of toxic genesis. *Pathogenesis*. 2019; 17(2): 16–29 (in Russian).
23. Drapkina O.M., Shifrina Yu.O. Some molecular aspects of insulin resistance. *Arterial hypertension*. 2010; 16 (5):436–40 (in Russian).
24. Butrova S.A., Ershova E.V., Il'in A.V. Adipocytokines: resistin and tumor necrosis factor- α in humane with abdominal obesity. *Obesity and metabolism*. 2007; 4:30–3 (in Russian).
25. Pashentseva A.V., Verbovov A.F., Sharonova L.A. Insulin resistance in a therapeutic clinic. *Obesity and metabolism*. 2017; 14(2):9–17 (in Russian).

K.I. Stosman^{1,2}, K.V. Sivak², T.A. Rassokha², T.N. Savateeva-Lubimova²

DOSE-DEPENDENT CHARACTER OF DISTURBANCE OF HEMATOPOIETIC AND IMMUNE SYSTEMS FUNCTION, PRODUCTION OF SOME HORMONES IN EXPERIMENTAL URANIUM ACETATE DIHYDRATE EXPOSURE

¹Institute of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency, 192019, Saint Petersburg, Russian Federation

²Smorodintsev Research Institute of Influenza, 197376, Saint Petersburg, Russian Federation

The paper presents the results of an experimental study of the dose-dependent nature of functional changes in the body systems under chronic administration of uranyl acetate dihydrate in doses of 0.5 and 5.0 mg/kg per element for 18 weeks. The study was performed on 45 male outbred rats. It has been shown that uranyl acetate dihydrate in a dose of 0.5 mg/kg had no significant effect on hematological parameters. At the same time, activation of bactericidal activity of neutrophils, a decrease in the immunoregulatory index, and an increase in the blood concentration of tumor necrosis factor (TNF- α) have been revealed. The toxicant administered to rats in a dose of 5 mg/kg led to a decrease in the absolute number of erythrocytes, hemoglobin, hematocrit, platelets, the release of myelocytes into the blood, basophilia, monocytosis, the appearance of leukolysis cells and plasmation of lymphocytes. On the part of the immune system, an increase in the biocidal capacity of neutrophilic granulocytes, TNF- α production, an increase in the number of CD8+ cells, and a reduction in the CD4+/CD8+ ratio have been found. Uranyl acetate dihydrate had a dose-dependent effect only on the number of cytotoxic T-lymphocytes, T-cells with the CD4+CD8+ phenotype, on the immunoregulatory index, and on the level of TNF- α . Hyperglycemia and glucosuria were also dose-dependent. An increase in glucose in the blood and urine indicated a violation of carbohydrate metabolism and kidney function. There was a decrease in the concentration of thyroxine, testosterone and an increase in the level of insulin. Uranyl acetate dihydrate led to the development of insulin resistance. The level of hormones did not depend on the dose of the toxicant administered to the animals.

Keywords: *uranyl acetate dihydrate, hematopoiesis, hormones, immune system.*

Quote: K.I. Stosman, K.V. Sivak, T.A. Rassokha, T.N. Savateeva-Lubimova. Dose-dependent character of disturbance of hematopoietic and immune systems function, production of some hormones in experimental uranium acetate dihydrate exposure. *Toxicological Review*. 2021; 1:20–26.

Переработанный материал поступил в редакцию 23.07.2020 г.

