

© ТЕЛЬНОВ В.И.
УДК 612.34.001

АНАЛИЗ СВЯЗИ СОДЕРЖАНИЯ БЕЛКОВЫХ ФРАКЦИЙ И ИММУНОГЛОБУЛИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ С ОБЛУЧЕНИЕМ У РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЯ АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

В.И.ТЕЛЬНОВ

Филиал N 1 ГНЦ "Институт биофизики" России г.Озерск, Челябинская область

Обследовано 989 работников предприятия атомной промышленности в возрасте от 35 до 78 лет, подвергшихся 17-40 лет назад воздействию общего внешнего гамма-облучения и инкорпорации плутония-239 в широком диапазоне доз. У выделенного контингента людей определяли белковые показатели сыворотки крови. Изучена связь исследованных белковых показателей с радиационным воздействием при учете 9 нерадиационных факторов (возраста, пола, индекса массы тела, курения, употребления алкоголя, хронических неспецифических заболеваний легких, хронического гастрита и холецистита и ревматоидного артрита в анамнезе). В результате шагового регрессионного анализа установлена положительная линейная связь уровня общего белка, абсолютного содержания альфа-1-глобулинов, абсолютного и относительного содержания альфа-2- и бета-глобулинов с суммарной дозой внешнего гамма-облучения. Увеличение энтропии сывороточных белков, связанное с внешним облучением, по характеру белковых сдвигов не совпадало с возрастным ее повышением. Влияния инкорпорации плутония-239 на исследованные белковые параметры не обнаружено.

Ключевые слова: радиация, сыворотка крови, белковые фракции.

Введение. В системе медицинского наблюдения за здоровьем людей, работающих в контакте с источниками ионизирующего излучения, важное место занимают биохимические исследования. В общем аспекте это обусловлено тем, что состояние обменных процессов играет существенную роль как в формировании отдаленных последствий облучения [1-3], так и в развитии ряда распространенных (сердечно-сосудистых и других) заболеваний нерадиационного генеза и старения [4]. В связи с этим большой интерес вызывает изучение метаболического статуса у облученных людей и, в частности, его белкового звена, выполняющего в организме многообразные функции. К настоящему времени накоплен клинический и обширный экспериментальный материал, свидетельствующий о повреждающем действии радиации на различные стороны белкового обмена [5-7]. В подавляющем большинстве случаев эти исследования выполнены в ближайшие сроки после острого или хронического облучения. Сведения о более отдаленных последствиях радиационного воздействия на белковый обмен у людей многочисленны и неоднозначны [8-10], что определяет необходимость в дальнейшем изучении данной проблемы. Полученные в последние годы в эпидемиологических исследованиях доказательства связи нарушений белкового обмена у людей со старением, повышенной заболеваемостью и смертностью подтверждают актуальность этого направления [11-13].

Ранее нами было выявлено повышение энтропии сывороточных белков у людей при значительных дозах внешнего гамма-излучения [14]. Целью настоящей исследования явилась дальнейшая оценка содержания белков сыворотки крови и анализ их связи с радиационными и нерадиационными факторами у большого контингента людей в отдаленном периоде после хронического облучения в более широком диапазоне доз.

Методика. Обследовано 989 работников предприятия атомной промышленности (683 мужчины и 306 женщин) в возрасте от 35 до 78 лет, подвергшихся 17-40 лет назад хроническому общему внешнему или (и) внутреннему облучению. В возрасте до 40 лет было 6,9%, от 40 до 49 лет — 9,35%, от 50 до 59 лет — 42,9%, от 60 до 69 лет — 36,4% и старше 69 лет — 4,6% лиц. Суммарные дозы внешнего гамма-облучения колебались от 0,01 до 7,6 Гр, составляя менее 0,51 Гр у 31,9%, от 0,51 до 1,00 Гр у 12,8%, 1,01-2,00 Гр у 17,0%, 2,01-3,00 Гр у 16,2%, 3,01-4,00 у 10,8% и более 4,00 Гр у 11,4% лиц. Инкорпорация плутония-239 в организме в пределах от 0,148 до 25,27 кБк обнаружена у 723 обследованных людей, в том числе в 28,2% случаев превышала допустимое содержание (1,48 кБк). Как известно, плутоний-239 распределяется в организме преимущественно в легких, скелете и печени [7].

У обследованных лиц в сыворотке крови, взятой натощак, определяли: содержание общего белка биуретовым методом; белковых фракций с помощью электрофореза на

ацетат-целлюлозных мембранах и последующей денситометрической оценкой на анализаторе фореграмм АФ-1 [15]; уровень иммуноглобулинов основных классов (IgA, IgG, IgM) путем радиальной иммунодиффузии в собственной модификации [16]. Последнее было предпринято в связи с тем, что в отличие от подавляющего большинства сывороточных белков иммуноглобулины при электрофорезе движутся не в одной электрофоретической фракции, а в трех: гамма-, бета- и альфа-2-глобулинах. На основе результатов электрофореза оценивали относительное содержание белковых фракций, а с учетом определения общего белка — и их абсолютное количество. В качестве интегральной оценки относительного содержания электрофоретических фракций определяли энтропию сывороточных белков [17].

Оценивали связь исследованных показателей с 11 факторами: 2 радиационными и 9 нерадиационными (биологическими — возрастом, полом, индексом массы тела (ИМТ), определяемым как отношение массы тела в кг к квадрату роста в метрах; вредными привычками на момент обследования — курением и употреблением алкоголя и хроническими воспалительными заболеваниями в анамнезе, распространенными в популяции, — хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ), хроническим гастритом (ХГ), хроническим холециститом (ХХ) и ревматоидным артритом (РА). Включение перечисленных нерадиационных факторов в исследование проводили исходя из литературных данных о их возможной связи с показателями белкового обмена и уровнем иммуноглобулинов [18-20]. Для исключения влияния соматического статуса на перечисленные параметры в число обследованных не вошли лица с обострением хронических заболеваний, с патологией печени и гаммапатиями.

Статистическую обработку результатов исследований, в том числе оценку зависимости исследованных показателей от названных факторов, осуществляли по программе SAS [21]. При регрессионном анализе для качественных признаков были приняты следующие градации — пол: 1 — мужской, 2 — женский; курение, употребление алкоголя, ХНЗЛ, КГ, ХХ, РА: 1 — нет, 2 — есть.

Результаты и обсуждение. В таблице 1 представлены результаты сопоставления исследованных белковых параметров в 3-х группах работников предприятия атомной промышленности с разными суммарными дозами внешнего гамма-облучения. При этом в 1-ю группу (группа сравнения) вошли лица, у которых годовые накопленные дозы внешнего радиационного воздействия не превышали допустимых пределов, то есть были не более 0,05 Гр, а во 2-ю и 3-ю — лица, подвергшиеся значительному радиационному воздействию. Из этой таблицы видно, что у обследованных людей с увеличением суммарной дозы облучения наблюдаются определенные изменения, в частности повышение уровня общего белка, абсолютного содержания α -1-глобулинов, абсолютного и относительного содержания α -2- и β -глобулинов, величины энтропии сывороточных белков, уровня IgG и снижение относительного количества альбуминов. В целом можно было отметить, что в группе с более высокими дозами облучения наблюдаемые изменения носили и более выраженный характер. Уровни IgA и IgM в сравниваемых группах существенно не различались. При подобном анализе белковых показателей у людей с разными уровнями инкорпорации плутония-239 существенных различий не выявлено.

В целом полученные результаты указывают на связь между изменением белковых параметров у работников предприятия атомной промышленности с внешним радиационным воздействием. Для уточнения зависимости исследованных показателей от внешнего облучения, подтверждения отсутствия их связи с внутренним облучением и определения вклада радиации при учете нерадиационных факторов в их изменения у всего контингента людей проведен многофакторный анализ.

Принимая во внимание то обстоятельство, что между различными факторами нередко имеется корреляция (прямая или опосредованная), оценку действительного вклада каждого из перечисленных выше факторов проводили с помощью шагового множественного регрессионного анализа [21]. Как известно, шаговая регрессия позволяет исключить факторы, имеющие опосредованную связь с изучаемым признаком на основе определения частных коэффициентов корреляции. При этом уровень значимости коэффициентов для включения фактора в регрессионную модель составлял 0,10, а для исключения — 0,05.

Белки сыворотки крови у обследованных людей при разных дозах внешнего облучения

Таблица 1

Показатели	Единицы измерения	Группы лиц с разными суммарными дозами внешнего гамма-облучения		
		1-50 сГр (1)	51-400 сГр (2)	401-760 сГр (3)
n		315	562	112
Общий белок	г/л	74,5±0,36	74,9±0,26	76,7±0,61**
Альбумины	%	59,6±0,29	58,6±0,20	57,2±0,50**
	г/л	44,4±0,30	43,8±0,19	43,9±0,51
α-1-глобулины	%	3,3±0,08	3,4±0,06	3,6±0,14
	г/л	2,46±0,06	2,56±0,04	2,78±0,11*
α-2-глобулины	%	8,7±0,14	9,1±0,10*	9,9±0,25**
	г/л	6,50±0,11	6,84±0,08*	7,62±0,21**
β-глобулины	%	12,7±0,16	13,1±0,11*	13,6±0,30*
	г/л	9,45±0,13	9,77±0,09*	10,44±0,24**
γ-глобулины	%	15,6±0,20	15,8±0,16	15,6±0,38
	г/л	11,66±0,17	12,04±0,17	12,01±0,31
Энтропия белков	усл.ед.	1,2439±0,0081	1,2722±0,0055*	1,3117±0,0134**
Иммуноглобулины А	г/л	2,24±0,06	2,29±0,05	2,28±0,11
Иммуноглобулины G	г/л	11,39±0,18	11,50±0,15	12,27±0,35**
Иммуноглобулины М	г/л	1,23±0,05	1,26±0,03	1,33±0,09

Примечание: * — достоверные различия ($p < 0,05-0,01$) с 1-й группой;
** — достоверные различия ($p < 0,05-0,001$) с 1-й и 2-й группами

Частные (d) и множественные (D) коэффициенты детерминации (в %) факторов с достоверным влиянием на уровень сывороточных белков

Таблица 2

Показатели	Единицы измерения	Частные коэффициенты детерминации факторов								D
		Возраст	Пол	γ-облучение	Курение	Алкоголь	ИМТ	ХНЗЛ	ХГ	
Общий белок	г/л	—	—	2,3	—	—	0,9	—	—	3,2
Альбумины	%	-0,5%	-1,3	-1,6	—	—	-0,5	—	—	3,9
	г/л	-0,6	—	—	—	—	—	—	—	0,6
α-1-глобулины	%	—	—	—	0,8	—	—	—	—	0,8
	г/л	—	—	0,6	—	—	—	—	—	0,6
α-2-глобулины	%	—	—	2,0	2,1	—	—	—	—	4,1
	г/л	—	—	3,4	1,5	—	—	—	—	4,9
β-глобулины	%	—	—	0,6	—	—	1,3	—	—	1,9
	г/л	—	—	1,6	—	—	1,9	—	—	3,5
γ-глобулины	%	—	—	—	-0,8	—	—	—	—	0,8
	г/л	—	—	—	-0,9	—	—	—	—	0,9
Энтропия белков	усл.ед.	0,7	0,9	1,6	—	—	—	—	—	3,2
Иммуноглобулины А	г/л	0,6	—	—	—	0,6	0,9	2,6	—	4,7
Иммуноглобулины G	г/л	0,5	—	—	-1,9	—	—	—	1,0	3,4
Иммуноглобулины М	г/л	—	1,1	—	—	—	—	—	—	1,1

Примечание: при $d=0,5-0,7$: $p < 0,05$; при $d=0,8-1,2$: $p < 0,01$; при $d > 1,2$: $p < 0,001$

В итоге шаговой регрессии установлено, что из взятых в анализ 11 факторов достоверное влияние ($p < 0,05$) на белковые показатели оказывали 8 факторов. В таблице 2

представлены частные коэффициенты детерминации, величина и знак которых характеризуют влияние каждого фактора, что позволяет сравнить их между собой. В этой таблице приведены и множественные коэффициенты детерминации, показывающие ту долю общей дисперсии исследуемого показателя, которая обусловлена всеми влияющими факторами. Из таблицы 2 следует, что у обследованного контингента лиц уровень общего белка повышался с увеличением суммарной дозы внешнего γ -облучения и ИМТ; относительное содержание альбумина снижалось с возрастом, увеличением дозы γ -облучения, ИМТ и было ниже у женщин, чем у мужчин, а абсолютное его количество — снижалось с возрастом; относительное содержание α -1-глобулинов было выше у курящих, а их абсолютное количество — при больших дозах гамма-облучения; относительное и абсолютное содержание α -2-глобулинов было выше при нарастании дозы гамма-облучения и у курящих, а β -глобулинов — при увеличении дозы облучения и ИМТ; уровень α -глобулинов снижался при курении; величина энтропии белков повышалась с возрастом, увеличением дозы гамма-облучения и была выше у женщин; уровень IgA повышался с увеличением возраста, ИМТ, при ХНЗЛ и употреблении алкоголя, уровень IgG повышался с возрастом и при ХГ и был ниже у курящих; уровень IgM был выше у женщин. При этом выявленная ранее связь повышения уровня IgG при дозе облучения более 4,0 Гр (см. табл. 1) не подтвердилась вследствие ее опосредованного характера, а именно, за счет отрицательной корреляции суммарной дозы с курением ($r = -0,09$; $p < 0,01$). В итоге многофакторного анализа не было обнаружено какого-либо значимого влияния инкорпорации плутония-239 на показатели белкового обмена, что, вероятно, связано с очаговым характером распределения радионуклида в печени в отдаленные сроки после поступления в организм [7]. В целом, как свидетельствуют значения множественных коэффициентов детерминации, перечисленные влияющие факторы определяли не более 5% дисперсии исследованных белковых показателей. При этом степень влияния внешнего гамма-облучения была сопоставима с таковой у нерадиационных факторов. Обнаруженные зависимости белковых показателей от нерадиационных факторов хорошо согласуются с литературными представлениями [9,19,22,24].

В результате шагового регрессионного анализа были получены линейные уравнения множественной регрессии, отражающие достоверную зависимость показателей белкового обмена от суммарной дозы внешнего гамма-облучения и нерадиационных факторов:

$$\text{Общий белок, г/л} = 69,88 + 0,55X_3 + 0,14X_5$$

($F = 13,67$; $p < 0,001$)

$$\alpha\text{-1-глобулины, г/л} = 2,46 + 0,05X_3$$

($F = 4,49$; $p < 0,05$)

$$\alpha\text{-2-глобулины, г/л} = 5,73 + 0,21X_3 + 0,51X_4$$

($F = 20,94$; $p < 0,001$)

$$\beta\text{-глобулины, г/л} = 7,44 + 0,16X_3 + 0,07X_5$$

($F = 14,62$; $p < 0,001$)

$$\text{Энтропия белков, усл.ед.} = 1,1713 + 0,0016X_1 + 0,0217X_2 + 0,0091X_3$$

($F = 9,97$; $p < 0,001$),

где: 1-и член уравнения — свободный член; X_1 — возраст (годы); X_2 — пол (1 — мужской, 2 — женский); X_3 — суммарная доза гамма-облучения в Гр; X_4 — курение (1 — нет, 2 — есть); X_5 — ИМТ; F — критерий Фишера.

Значения коэффициентов регрессии для суммарной дозы гамма-облучения свидетельствуют о том, что увеличение дозы облучения на 1,0 Гр обуславливает повышение уровня общего белка на 0,55 г/л, в том числе α -1-глобулинов — на 0,05 г/л, α -2-глобулинов — на 0,21 г/л и β -глобулинов — на 0,16 г/л. Энтропия белков при той же дозе облучения увеличивается на 0,0091 усл. ед.

При обсуждении результатов настоящего исследования следует отметить, что обнаруженное повышение уровня общего белка, α -1-, α -2- и β -глобулинов при внешнем облучении хорошо совпадает с данными, полученными у японского населения, пережившего атомную бомбардировку [10]. Вместе с тем, в отличие от цитируемой работы, в которой радиационный фактор при регрессионном анализе был использован в виде 2-х градаций (0-100 и более 100 сГр), то есть как качественный, нами установлена дозовая зависимость белковых сдвигов у облученных людей, описываемая линейной моделью, с оценкой величины сдвига на единицу дозы.

Известно, что увеличение энтропии сывороточных белков является показателем патологических состояний или возрастных изменений [17], что дало основание трактовать ее повышение у облученных людей как признак ускорения инволюционных процессов [9]. Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о том, что при увеличении энтропии белков с возрастом и с суммарной дозой гамма-облучения, характер лежащих в его основе белковых сдвигов в том и в другом случаях отличается. В частности, как следует из таблицы 2, с возрастом прежде всего снижается относительное содержание альбумина за счет понижения его абсолютного количества, что соответствует литературным представлениям [13]. При радиационном же воздействии наблюдаемое снижение относительного содержания альбумина происходит при отсутствии изменений его абсолютного количества вследствие повышения общего содержания белка. Кроме того, при радиационном воздействии в отличие от возраста, отмечается повышение относительного содержания α -2- и β -глобулинов (за счет увеличения их абсолютных количеств). Таким образом, повышение энтропии белков при внешнем гамма-облучении по своей природе не совпадает с ее возрастным увеличением.

В отличие от исследователей, обнаруживших связанное с облучением повышение уровня IgA у женщин и IgM у мужчин и женщин, переживших атомную бомбардировку [22], у обследованного контингента работников не было выявлено зависимости уровня содержания иммуноглобулинов от радиационного воздействия. В этом отношении следует отметить, что и характер связи уровня иммуноглобулинов с некоторыми нерадиационными факторами, такими как возраст и пол, также различались в двух популяциях. Так, у обследованных нами людей уровень IgA и IgG с возрастом повышался, а уровень IgM у женщин был выше, чем у мужчин. Эти результаты согласуются с данными, полученными у европейского населения [20, 23, 24]. В свою очередь у лиц, переживших атомную бомбардировку, с возрастом содержание IgA повышалось, IgM — понижалось, а IgG — не изменялось; уровень IgA у мужчин был выше, а содержание IgG и IgM ниже, чем у женщин [22]. Подобные различия, по-видимому, объясняются многими факторами, в том числе этническими, климатическими, особенностями антигенной стимуляции и другими. Вместе с тем, важно отметить, что ни у работников предприятия атомной промышленности, ни у японцев, переживших атомную бомбардировку, в отдаленные сроки после облучения не отмечено снижения уровня иммуноглобулинов.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Кузин А.М. Структурно-метаболическая теория в радиобиологии. — М.: Наука, 1986. — 284 с.
- 2 Москалев Ю.И. Отдаленные последствия ионизирующих излучений. — М.: Медицина, 1991. — 464 с.
- 3 Проблемы радиационной геронтологии (Особенности возрастных изменений облучаемого организма) / Под ред. С.Н. Александрова. — М.: Атомиздат, 1978. — 208 с.
- 4 Превентивная кардиология / Под ред. Г.И. Косицкого. — М.: Медицина, 1987. — 512 с.
- 5 Блохина В.Д., Коржов В.П. Радиация и синтез белка. — М.: Атомиздат, 1976. — 144 с.
- 6 Иванов И.И., Балабуха В.С., Романцев Е.Ф., Федорова Т. А. Обмен веществ при лучевой болезни. — М.: Медгиз, 1956. 251 с.
- 7 Руководство по организации медицинского обслуживания лиц, подвергшихся действию ионизирующего излучения / Под ред. Л.А. Ильина. — М.: Энергоатомиздат, 1985. — 192 с.
- 8 Соколова Н.Б. // Всес. конф. по дейст. мал. доз иониз. рад. — Киев: Наук. думка, 1984. — С. 90.
- 9 Токарская З.Б., Балашов Д.В. // Бюлл. Радиацион. Мед. — 1976. — N 1. — С. 95-102.
- 10 Stram D.O., Akiba S., Neriishi K. et al. // Am. J. Epidemiol. — 1990. — V. 131. — N 6. — P. 1038-1045.
- 11 Ducimetiere P., Warnet J.M., Richard J.R. // J. Chron. Dis. — 1976. — V.29. — N 5. — P. 423-429.
- 12 Klonoff-Cohen H., Barret-Connor E.L., Edelstein S.L. // J. Clin. Epidemiol. — 1992. — V. 45. — N 3. — P. 207-212.
- 13 Williams T.F. // J. Clin. Epidemiol. — 1992. — V. 45. — N 3. — P. 205-206.
- 14 Тельнов В.И. // Мед. труда. — 1994. — N 2. — С. 4-8.
- 15 Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. — Минск: Беларусь, 1982. — 366 с.
- 16 Тельнов В.И., Петрушкина Н.П. Оценка показателей гуморального иммунитета у детей дошкольного возраста // Лаб. дело. — 1991. — N 10. — С. 78.
- 17 Теория информации в биологии и медицине / Отв. ред. В. А. Бондарни. — Минск: Беларусь, 1974. — 272 с.
- 18 Клиническая оценка лабораторных тестов / Под ред. Н.У. Тица. — М.: Медицина, 1986. — 480 с.
- 19 Система иммунитета при заболеваниях внутренних органов / Под ред. И.М. Ганджи. — Киев: Здоров'я, 1985. — 280 с.
- 20 Hitzing W.H., Joller P.W. // Proteins in body fluids, amino acids, and tumor markers: Diagnostic and clinical aspects. — N.-Y.: Alan R. Liss, Inc., 1983. — P. 1-52.
- 21 SAS Institute Inc. SAS/STAT User's Guide, Release 6.03 Edition. — Cary, NC: SAS Institute Inc., 1988. — 1028 p.
- 22 Fujiwara S., Carter R.L., Akiama M. et al. // RERF TR 4-92. — 14 p.

23. Cassidy J.T., Nordby G.L., Dodge H.J. // J. Chron. Dis. — 1974. — V.27. — N 6. — P. 507-516.
24. Schwick H.G. // Phys.-Chem. Biol. (Japan). — 1980. — V. 24. — N 2. — P. 121-148.

ANALYSIS OF INTERRELATIONSHIP BETWEEN THE PROTEIN FRACTIONS CONTENT AND BLOOD SERUM IMMUNOGLOBULINS WITH IRRADIATION OF ATOMIC INDUSTRY ENTERPRISES WORKERS

V.I.Telnov

Branch No.1, State Research Centre "Institute of biophysics", Ozersk, Chelyabinskiy region, Russia.

989 workers of atomic industry at the age from 35 to 78 years old subjected to the general external gamma radiation and incorporation of plutonium 239 in a wide range of doses about 17-40 years ago have been examined for the protein indices with the radiation effect bearing in mind nine non-radiation factors. The step-by-step regression analysis revealed a positive linear link for the total protein level, absolute content of alpha-1-globulins with the total dose of external gamma radiation. Increasing of serum proteins entropy, correlated with external radiation by protein shifts effect, had not coincided with its age increasing. The influence of plutonium-239 incorporation on the examined protein parameters was not found.

Key word: radiation, blood serum, protein fractions.