© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

УДК 616-001.28:615.9:546.766:612.111.6-055.2
DOI 10.59598/ME-2305-6053-2025-116-3-99-107

М. К. Изтлеуов[1], Е. М. Изтлеуов[2*]

СОСТОЯНИЕ ГОМЕОСТАЗА КРОВИ САМОК КРЫС ПРИ ИЗОЛИРОВАННОМ И КОМБИНИРОВАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ШЕСТИВАЛЕНТНОГО ХРОМА И ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ

[1]Кафедра естественно-научных дисциплин НАО Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова (030000, Республика Казахстан, г. Актобе, ул. Маресьева, 68; e-mail: info@zkmu.kz)
[2]Кафедра радиологии НАО Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова (030000, Республика Казахстан, г. Актобе, ул. Маресьева, 68; e-mail: info@zkmu.kz)

***Ерболат Маратович Изтлеуов** – Кафедра радиологии НАО Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова; 030000 Республика Казахстан, г. Актобе, ул. Маресьева, 68; e-mail: ermar80@mail.ru

Цель. Изучение состояния гомеостаза крови самок крыс при изолированном и комбинированном воздействии шестивалентного хрома и гамма-излучения.

Материалы и методы. Эксперимент включал группы крыс, подвергнутых γ-облучению, а также комбинированному воздействию γ-облучения и хрома. В острой фазе оценивали показатели периферической крови, маркеры окислительного стресса (MDA, СОД, КАТ) и цитокиновый статус (IL-1-бета, IL-6, IL-10, TNF-α).

Результаты и обсуждение. γ-облучение значительно снижало антиоксидантную защиту (СОД, КАТ) и вызывало выраженное воспаление (повышало уровень IL-1-бета). Эти изменения были статистически значимыми, а высокая корреляция между группами подтверждала достоверность полученных результатов. Механизмы индуцированного мутагенеза при комбинированном воздействии связаны с усилением свободнорадикального окисления и истощением антиоксидантной системы.

Выводы. Комбинированное воздействие шестивалентного хрома и гамма-облучения вызывает более тяжелые нарушения гомеостаза, по сравнению с изолированном применении. Данные наводят на мысль о необходимости разработки методов химиопрофилактики для снижения онкологических рисков, особенно в тех случаях, когда канцерогены оказывают комбинированное действие.

Ключевые слова: гамма-излучение; шестивалентный хром (Cr(VI); окислительный стресс; гомеостаз; самки крыс

ВВЕДЕНИЕ

Наибольшей угрозой для здоровья населения, особенно для населения, подвергшегося воздействию радиации или радиохимических веществ, или для потомства, рожденного от облученных родителей, является риск возникновения стохастических патологий: генетических заболеваний, злокачественных новообразований и многого другого. Наблюдения за молодыми онкологическими больными показывают, что частота развития вторичных и последующих новообразований у этих лиц значительно превышает популяционный показатель, и в некоторых случаях это связано с канцерогенностью предыдущих методов лечения [1, 2, 3, 4], особенно в случаях комбинированного химиолучевого лечения, которое увеличивает риск вторичных опухолей. новообразований в 1,4 – 2,2 раза [5, 6].

Взаимодействие ионизирующего излучения непосредственно повреждает клетки, повреждая ДНК, и опосредованно – через активные формы кислорода (АФК) и свободные радикалы (FR), что приводит ко всем типам мутаций – точечным, хромосомным и геномным. Как одно-, так и двухцепочечные разрывы (или другие изменения), а также нарушение репарации могут привести к гибели клеток, хромосомной нестабильности, мутациям и/или канцерогенезу [7].

В современной радиобиологии и радиационной медицине изучение последствий прямого воздействия радиации в значительной степени сосредоточено на динамике свободнорадикального окисления липидов – важных энергетических субстратов – и их роли в развитии картины «нестабильности генома». Эта нестабильность регистрируется как изменения в потомстве облученных клеток, и трансмиссивная хромосомная нестабильность передается от родительских половых клеток к соматическим клеткам их потомства на цитогенетическом уровне [8]. Низкоинтенсивное ионизирующее излучение, не вызывая гибели клеток, изменяет клеточные и тканевые процессы: оно активирует свободнорадикальные механизмы, увеличивает частоту разрывов ДНК, ускоряет старение, усиливает апоптоз и компенсаторную пролиферацию клеток.

Другие группы населения также могут подвергаться воздействию канцерогенных факторов. Исследования, проведенные среди медицинских работников, показывают, что хроническое низкоуровневое воздействие ио-

низирующего излучения является неизбежным профессиональным риском, который вызывает окислительный стресс [9, 10, 11, 12] и повреждение ДНК, увеличивая риск развития рака в зависимости от времени, проведенного с рентгеновскими лучами, полученной дозы облучения и количества обслуживаемых пациентов [9, 13]. Некоторые ученые полагают, что избыточный риск развития злокачественных новообразований может возникнуть даже при уровнях радиационного фона, считающихся безопасными (3,7 мЗв/г), и возрастает после 5 лет проживания в зоне низких доз облучения [14]. Наследование нестабильности генома от поколения к поколению, вызванное воздействием канцерогенов на родителей, было доказано на экспериментальных моделях и на людях. У животных существует прямая связь между этим наследственным фактором и повышенной чувствительностью потомства к канцерогенам [15, 16]; риск для человека также нельзя полностью исключить [16, 17]. Это оправдывает разработку мер химиопрофилактики опухолей, вызванных радиацией или химическими генотоксичными агентами, одним из которых являются соединения хрома (Cr(VI), признанные Национальным институтом безопасности и гигиены труда (NIOSH) и Международным агентством по изучению рака (IARC) в качестве канцерогенов.

Реакция организма на эти воздействия включает активацию репаративных и компенсаторно-восстановительных процессов. Система репарации геномной ДНК, являясь механизмом антимутагенной защиты, обеспечивает восстановление поврежденных и/или утраченных нитей ДНК, тем самым поддерживая стабильность генетического аппарата. Интенсивность этих процессов определяется генетическими особенностями [18], а также интенсивностью окислительного стресса, балансом между системами перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) и их взаимосвязями.

К началу 1970-х гг. в Актюбинской области сформировалась устойчивая антропо-техногенная биогеохимическая провинция хрома. Известно, что хроматы являются мощными индукторами рака у работников хромовой промышленности [11], а все растворимые соединения Cr(VI) классифицируются как канцерогены [10].

Использованные в наших экспериментах дозы γ-облучения (4,0 Гр) с комбинацией Cr(VI), и комплексные методы оценки окислительного стресса, гомеостаза цитокинов и цитогенетического анализа позволяют нам достичь поставленных целей и задач.

Цель работы – изучить состояние гомеостаза крови самок крыс при изолированном и комбинированном воздействии шестивалентного хрома и гамма-излучения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Модели на животных позволяют проводить точные эксперименты, строго придерживаться соответствующих препаратов, а также контролировать и имитировать исследуемый патологический процесс. В качестве инициирующего фактора будет использовано γ-облучение или воздействие шестивалентного хрома (Cr(VI) или их комбинированное воздействие (Cr (VI) и γ-лучей) на самок крыс, поскольку эти агенты вызывают большее количество и более широкий спектр опухолей у самок по сравнению с самцами [30].

Исследование проводили на белых крысах массой 180-220 г. Животные находились на стандартных условиях в виварии Научно-практического центра НАО ЗКМУ им. Марата Оспанова (г. Актобе, Республика Казахстан) на стандартном рационе со свободным доступом к пище и воде. Эксперименты все манипуляции были проведены в соответствии с Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (Страсбург, 1986). Протокол эксперимента разработан при участии и одобрении локальной этической комиссии университета (№ 8.10 Протокол № 8 от 20.10.2022г).

Индукция радиационного канцерогенеза. Животных индивидуально подвергали однократному суммарному γ-облучению в дозе 4 Гр с использованием радиотелеметрического прибора «Терагам» (Чехия) с 60Co, мощность дозы – 1,34 Гр/мин.

Индукция химического канцерогенеза (Cr(VI). Самкам крыс вводили Cr(VI) в виде бихромата калия с питьевой водой в дозе, пересчитанной на Cr(VI), равную 180 мг/л, в течение 3 мес.

Индукция комбинированного радиохимического канцерогенеза. Однократное суммарное γ-облучение в дозе 4 Гр (N=1,34 Гр/мин) проводилось перед 3-месячным введением Cr(VI) с питьевой водой в дозе 180 мг/л.

Были сформированы следующие экспериментальные группы: группа I – интактные животные (контроль); группа II – животные, подвергнутые однократному суммарному облучению (4 Гр, N=1,34 Гр/мин); группа III – животные, получавшие бихромата калия с питьевой водой в дозе, пересчитанной на Cr(VI), равную 180 мг/л, в течение 3 мес.; группа IV - животные, которые после однократного полного облучения (4 Грей), получали Cr(VI) в течение 3 мес. в дозе 180 мг/л с питьевой водой, начиная через день после облучения.

Из эксперимента животных выводили путем декапитации через 3 сут после последнего приема шестивалентного хрома.

Для оценки изменений определяли картину периферической крови, окислительный метаболизм и антиоксидантный статус (малоновый диальдегид (МДА), каталаза (КАТ), супероксиддисмутаза (СОД)), а также цитокиновый статус: интерлейкины IL-1, IL-6, IL-10, и TNF-α.

Для подтверждения достоверности результатов исследования применялся комплекс методов статистической обработки данных. В частности, использовались критерий Стьюдента (t-тест) для попарного сравнения групп. Двухвыборочный критерий Стьюдента применяли для оценки значимости различий между двумя независимыми группами – контрольной и каждой из экспериментальных групп. Статистически значимое отклонение среднего значения показателя в экспериментальной группе от контроля свидетельствует о влиянии данного фактора. Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) для сравнения нескольких групп и оценки

влияния факторов на биомаркеры, а также корреляционный анализ для выявления взаимосвязей между полученными показателями. Во всех случаях критический уровень значимости принимался равным 0,05, и различия считались статистически значимыми при $p<0,05$. При более строгом пороге $p<0,01$ фиксировался высокий уровень значимости выявленного эффекта. Для оценки взаимосвязей между полученными показателями и дополнительной проверки воспроизводимости результатов использовался корреляционный анализ. Рассчитывали коэффициенты корреляции Пирсона (r) с соответствующими p-значениями между наборами данных контрольной и экспериментальных групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Статистический анализ данных, приведенных в таблице 1, позволил сделать следующие выводы относительно влияния гамма-облучения по сравнению с контрольной группой на показатели антиоксидантной защиты и воспаления (СОД, КАТ и IL-1β).

Снижение количества лейкоцитов и лимфоцитов в группах со стресс-факторами (Cr, γ, Cr+γ) по сравнению с контролем подтверждено значимыми F-критериями. Уровень лейкоцитов и лимфоцитов снизился на четверть, а уровень тромбоцитов – на 20% при комбинированном воздействии.

Групповые различия по МДА, СОД и КАТ указывали на дисбаланс про-/антиоксидантных систем; самый высокий уровень МДА и снижение антиоксидантных ферментов отмечены при комбинированном воздействии.

Средние значения исследуемых показателей достоверно изменились при гамма-облучении по сравнению с контролем: супероксиддисмутаза (СОД) достоверно снизилась: контроль: 0,142±0,008 (δ=0,022); гамма-облучение: 0,106±0,010 (δ=0,028). Каталаза (САТ) также продемонстрировала заметное снижение: контроль: 0,75±0,036 (δ=0,10); гамма-облучение: 0,57±0,034 (δ=0,095).

Использование комбинации Cr+γ обусловило увеличение уровня МДА на 38% и одновременно снижение уровня ферментов СОД и КАТ примерно на 30%, что указывало на перегрузку антиоксидантной системы.

IL-1β демонстрировал наиболее выраженный рост ($p<0,001$), тогда как в отношении TNF-α и IL-6 выявлена лишь тенденция. Уровень IL-1β повысился: в контрольной группе – на 46,9±4,43 (δ=4,05); при гамма-облучении – на 55,6±1,90 (δ=5,28). Уровень IL-1β, TNF-α и IL-6 возрастал максимум на 25-31 % при Cr+γ, подчеркивая синергизм хрома и радиации. Эти изменения свидетельствуют о снижении активности антиоксидантной защиты (СОД, КАТ) и активации воспалительных процессов (IL-1β) под влиянием гамма-облучения.

Частота микроядер (МЯ) возрастала в линейке Cr<γ<Cr+γ, отражая кумулятивное повреждающее влияние ($F = 21.65$).

Проведенные t-тесты продемонстрировали статистически значимые различия между контрольной и гамма-группами по всем трем показателям: СОД 3,17-0,005 достоверно; КАТ 4,10-0,001 достоверно; IL-1β 4,13-0,001 достоверно.

Таким образом, выявленные различия достоверны при высоком уровне значимости ($p<0,01$). Значительное снижение активности антиоксидантных ферментов (СОД и КАТ) и повышение концентрации IL-1β подтверждают развитие выраженного окислительного стресса и воспалительной реакции во время гамма-облучения.

Дисперсионный анализ (ANOVA): ANOVA не выявил статистически значимых различий в общей дисперсии между контрольной и гамма-группами по трем рассмотренным показателям ($F=0,014$; $p=0,912$). Это указывает на то, что вариабельность измерений в группах статистически сопоставима. Отсутствие существенных различий в дисперсии подтверждает высокую внутреннюю согласованность и стабильность полученных результатов.

Построен тепловой график, визуализирующий, как каждый биомаркер вел себя в четырех группах после строковой стандартизации (z-преобразования). Положительные значения (желто-зеленая зона) означают, что показатель выше среднего по строке, отрицательные (сине-фиолетовая зона) – ниже (рис. 1). **Комбинированная экспозиция Cr+γ** (последний столбец) ярко выделяется повышением МДА, IL-1β, TNF-α, IL-6 и МН при одновременном снижении антиоксидантных ферментов (СОД, КАТ) и клеточных показателей крови (лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты). **Гамма-облучение** (столбец «γ») демонстрирует промежуточный профиль: рост провоспалительных маркеров и МДА, но менее выраженный, чем при сочетанном воздействии. **Только хром** (столбец «Cr») дает умеренные сдвиги, тогда как **контроль** (первый столбец) в основном остается в зелено-желтой зоне (значения выше средних, т.е. «лучший» статус).

Корреляционный анализ выявил очень высокие и значимые положительные коэффициенты корреляции между показателями контрольной и гамма-групп ($r\approx0,999$; $p=0,0026$). Это свидетельствует о том, что, несмотря на значительные изменения средних значений, показатели изменяются последовательно в обоих состояниях, то есть относительная динамика изменений (снижение или увеличение показателя при гамма-облучении) сохраняет свою закономерность относительно контрольной группы. Высокая корреляция свидетельствует о стабильности и воспроизводимости измерений, подтверждая достоверность экспериментальных результатов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В случаях комбинированного воздействия соединений хрома (Cr(VI) и γ-излучения механизм индуцированного мутагенеза сводится к интенсификации свободнорадикального окисления – образованию активных форм кислорода (АФК) и свободных радикалов (FR). Это происходит путем восстановления Cr(VI) до Cr(III). Под действием γ-излучения это приводит к прямому повреждению ДНК и опосредованному, радиолиз воды, приводящий как к образованию АФК, так и FR. В обоих случаях запасы антиоксидантной системы (АОС) истощаются, что приводит к окислительному стрессу и усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ), что

Таблица 1 – Состояние картины периферической крови, перекисного окисления липидов и цитокинового баланса у самок крыс, подвергнутых воздействию шестивалентного хрома и гамма-облучению

Показатель	Контроль	Хром	Гамма-облучение	Хром + гамма-облучение (Σ)
Лейкоциты,*10^9/л	9,3±0,441; δ 1,2478	8,5±0,401; δ 1,1340	7,5±0,500; δ 1,4142	7,0±0,508; δ 1,4353
Лимфоциты,*10^9/л	6,1±0,462; δ 1,3071	5,4±0,313; δ 0,8864	5,0±0,310; δ 0,876	4,5±0,381; δ 1,078
Гемоглобин, г/л	147±6,582; δ 18,6164	134±5,4675; δ 15,4642	130±9,22; δ 26,0713	120±8,762; δ 24,782
Тромбоциты, 10^6/л	354±25,623; δ 72,5278	333±15,422; δ 43,5464	330±19,933; δ 56,3790	282±18,1267; δ 51,2696
МДА, нмоль/мл	11,125±0,693; δ 1,9600	12,5±0,982; δ 2,777	13,4±0,790; δ 2,2373	15,3±0,764; δ 2,1594
СОД, нг/мл	0,142±0,008; δ 0,0224	0,124±0,007; δ 0,0199	0,106±0,001; δ 0,0282	0,098±0,007; δ 0,0191
КАТ, нг/мл	0,75±0,0358; δ 0,1013	0,66±0,054; δ 0,1530	0,57±0,0336; δ 0,0950	0,52±0,03836; δ 0,1085
IL-1β, пг/мл	46,9±4,431; δ 4,0456	47,1±1,550; δ 4,337	55,6±1,904; δ 5,2846	58,5±2,510; δ 7,0995
IL-10, пг/мл	63,5±1,382; δ 3,909	63,75±2,945; δ 8,3281	56,5±2,655; δ 7,51	57,4±3,070; δ 8,6832
TNF-α, пг/мл	36±2,479; δ 7,0102	41±2,486; δ 7,0305	44±3,459; δ 9,7834	47±2,71; δ 7,6532
IL-6, пг/мл	5,7±0,226; δ 0,7521	6,6±0,450; δ 1,2728	6,9±0,415; δ 1,1747	7,2±0,445; δ 1,2581
МЯ, %	6,3±0,248; δ 0,701	8,4±0,438; δ 1,24	9,3±0,599; δ 1,7	12,6±0,811; δ 2,293

приводит к гипоксии и дефициту энергии, увеличению содержания эритропоэтинов и андрогенов, что в итоге сокращает время восстановления ДНК. Повреждение также развивается в иммунной системе [19]. Хроническое воздействие Cr(VI) повышает уровень генотоксичности и мутагенеза, что приводит к нестабильности генома [10]. Окислительный стресс, опосредованный АФК, и повреждение ДНК считаются основными путями проявления канцерогенных эффектов [12].

Cr(VI) был обнаружен в источниках питьевой воды в нескольких городах США, что подвергает американцев различным неблагоприятным последствиям для здоровья, таким как рак и бесплодие [11, 20]. Согласно последним литературным данным, около 120 000 работников в Индии и 515 500 в США заняты в кожевенной промышленности. Ежегодно около 300 000 работников в этих отраслях по всему миру серьезно страдают от воздействия хрома и его соединений [21].

Таким образом, Cr вызывает повреждение генома и сбои в ДНК (воздействуя на системы репарации ДНК), а при определенных условиях проявляет канцерогенные и тератогенные эффекты. Это обусловливает необходимость разработки методов модификации индуцированного мутагенеза, которые могут быть достигнуты с помощью химических веществ, обладающих мембраностабилизирующими, антиоксидантными, иммуномодулирующими, антистрессовыми, детоксикационными и комплексообразующими свойствами, а также способных стимулировать ферментные системы антимутагенной защиты. Все эти свойства могут приводить к увеличению мощности системы антимутагенной защиты генетического аппарата клетки, стимулировать систему репарации повреждений ДНК, снижать содержание эндомутагена и активировать иммунную систему [19, 22, 23, 24].

Экзогенные факторы, включая ионизирующее излучение, воздействуют на человека и животных не изолированно, а в сочетании с другими (химическими и биологическими) агентами. Проблема комбинированного/сопутствующего воздействия чрезвычайно актуальна, поскольку текущая информация о характере их действия (радиации и соединений Cr) не позволяет в полной мере

Таблица 2 – Однофакторный ANOVA (четыре группы)

Показатель	F	p	Значимость при α = 0,05	Примечания
Лейкоциты,*109/л	4,895	0,0074	**Да**	Различия умеренной силы, нужно проверить, за счет каких групп
Лимфоциты,*109/л	3,313	0,0343	**Да**	Менее выраженный, но всё-таки достоверный эффект
Гемоглобин, г/л	2,15	0,1164		
Тромбоциты, 106/л	2,286	0,1005		
МДА, нмоль/мл	4,666	0,0091	**Да**	Показатель перекисного окисления липидов чувствителен к групповой принадлежности
СОД, нг/мл	5,929	0,0029	**Да**	Значительный эффект, свидетельствует об изменении антиоксидантной защиты.
КАТ, нг/мл	6,056	0,0026	**Да**	Согласуется с изменениями СОД
IL-1β, пг/мл	9,805	0,0001	**Да**	Наиболее выраженные различия; маркер провоспалительного ответа
IL-10, пг/мл	2,217	0,1082		
TNF-α, пг/мл	2,81	0,0577		
IL-6, пг/мл	2,61	0,0711		
МЯ, %	21,65	0,0016	**Да**	Очень сильный групповой эффект, отражает генотоксичность

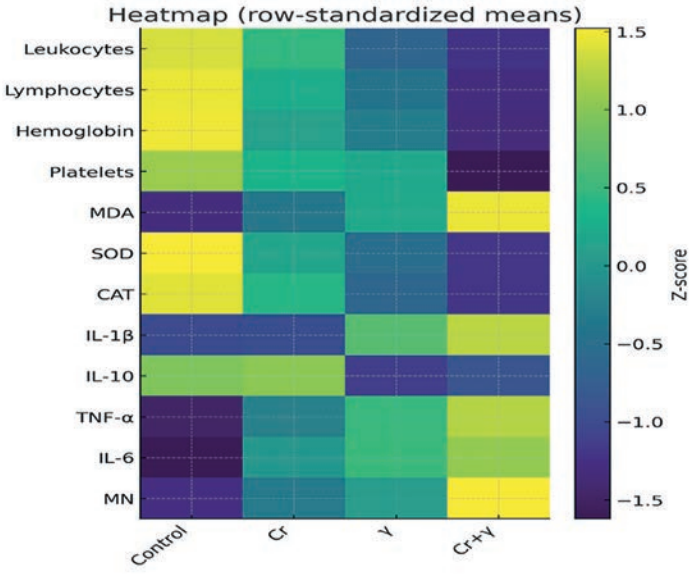

Рисунок 1 – HEATMAP соотношение биомаркеров в группах

оценить опасность их совместного воздействия на организм человека и животных. Это объясняется тем, что комбинированный эффект, хотя и может сохранять некоторые особенности специфического действия его компонентов, в принципе приобретает новый количественный и качественный характер. Однако, несмотря на прогресс, достигнутый за последние два десятилетия в исследованиях наследственных эффектов у потомства, связанных с вредным облучением родителей, проблема разработки новых подходов к диагностике, таргетной терапии и профилактике радиационно-индуцированных патологий, особенно радиохимически индуцированных эффектов у потомства облученных родителей, остается открытой.

Учитывая, что при радиационном воздействии, как самостоятельном, так и в сочетании с другими экзо- и эндогенными факторами, повышается риск повреждения свободными радикалами и генома, существует высокий риск генетических последствий для потомства облученных родителей. Это объясняется тем, что радиационно-индуцированные изменения в организме носят поэтапный характер, отражая на разных временных этапах (после облучения родителей) активацию или подавление адаптивных и, что особенно важно, репаративных процессов [25].

ВЫВОДЫ

Анализ подтверждает, что гамма-излучение значительно снижает антиоксидантную защиту (СОД, КАТ) и вызывает выраженное воспаление (повышение уровня IL-1β). Особенно выражен повреждающий эффект при комбинированном воздействии при анализе микроядер (показатель генотоксичности). Высокая статистическая значимость ($p<0,01$) и подтвержденная корреляция между группами позволяют с уверенностью рекомендовать эти результаты для публикации.

Таким образом, актуальность изучения активации процесса зачатия и повышенной чувствительности к канцерогенам при развитии злокачественных новообразований и их индукции у потомства облученных родителей становится одним из важнейших приоритетных направлений радиационной медицины. Более того, профилактика этих индуцированных патологий

становится первоочередной задачей не только для радиобиологии и радиационной медицины, но и для онкологии и педиатрии.

Вклад авторов:

М. К. Изтлеуов – концепция и дизайн исследования.

М. К. Изтлеуов, Е. М. Изтлеуов – сбор и обработка материала.

М. К. Изтлеуов, Е. М. Изтлеуов – статистическая обработка.

М .К. Изтлеуов, Е. М. Изтлеуов – написание текста.

Е. М. Изтлеуов – редактирование.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен.

Финансирование:

Работа выполнена в рамках научного проекта с грантовым финансированием Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, ИРН AP23489880 «Профилактика индуцированного радиационно-химического (хромового) онкогенеза, в том числе у потомства в эксперименте» (контракт №308 ГФ 24 – 26 от 09.09.2024 г.). рег. номер 0124RK00949).

ЛИТЕРАТУРА

1. Abrahao R., Ribeiro R.C., Brunson A., Keegan T.H. The burden of second primary cancers among childhood cancer survivors. *Ann. Cancer Epidem*. 2020; 4: 7. https://doi.org/10.21037/ace-2020-01

2. Keikhaei B., Bahadoram M., Keikha A., Bahadoram S., Hassanzadeh S., Mahmoudian-Sani M.R. Late side effects of cancer treatment in childhood cancer survivors. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2023; 29 (4): 885-892. https://doi.org/10.1177/10781552221087611

3. Meistrich M. L. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. *Fertil. Steril.* 2013; 100 (5): 1180-1186. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.08.010

4. Long-term Side Effects of Cancer. American Cancer Society. https://www.cancer.net/survivorship/long-term-side-effects-cancer-treatment

5. Choi D.K., Helenowski I., Hijiya N. Secondary malignancies in pediatric cancer survivors: perspectives and review of the literature. *Int. J. Cancer.* 2014; 135 (8): 1764-1773. https://doi.org/10.1002/ijc.28991

6. Friedman D.L., Whitton J., Leisenring W., Mertens A.C., Hammond S., Stovall M., Donaldson S.S., Meadows AT., Robison L.L., Neglia J.P. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010; 102 (14): 1083-1095. https://doi.org/10.1093/jnci/djq238

7. Linet M.S., Kazzi Z., Paulson J.A., COUNCIL ON ENVIRONMENTAL HEALTH. Pediatric Considerations Before, During, and After Radiological or Nuclear Emergencies. *Pediatrics*. 2018; 142 (6): e20183001. https://doi.org/10.1542/peds.2018-3001

8. Демина Э.А., Клюшин Д.А., Петунин Ю.И., Пилинская М.А. *Радиационная цитогенетика: Русско-английский словарь-справочник*. К.: Здоров'я; 2009: 368.

9. Sun L., Wang X., Yao H., Li W., Son Y.O., Luo J., Liu J., Zhang Z. Reactive oxygen species mediate Cr (VI)-induced S phase arrest through p53 in human colon cancer cells. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2012; 31 (2): 95-107. https://doi.org/10.1615/jenvironpatholtoxicoloncol.v31.i2.20

10. Seidler A., Jähnichen S., Hegewald J., Fishta A., Krug O., Rüter L., Strik C., Hallier E., Straube S. Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2013; 86 (8): 943-55. https://doi.org/10.1007/s00420-012-0822-0

11. Thompson C.M., Kirman C.R., Proctor D.M., Haws L.C., Suh M., Hays S.M., Hixon J.G., Harris M.A. A chronic oral reference dose for hexavalent chromium-induced intestinal cancer. *J. Appl. Toxicol.* 2014; 34 (5): 525-536. https://doi.org/10.1002/jat.2907

12. Valko M., Morris H., Cronin M.T. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr. Med. Chem.* 2005; 12 (10): 1161-1208. https://doi.org/10.2174/0929867053764635

13. Reynolds M., Stoddard L., Bespalov I., Zhitkovich A. Ascorbate acts as a highly potent inducer of chromate mutagenesis and clastogenesis: linkage to DNA breaks in G2 phase by mismatch repair. *Nucleic. Acids Res.* 2007; 35 (2): 465-476. https://doi.org/10.1093/nar/gkl1069

14. Минаев Ю.Л., Супильников А.А., Зарубина Е.Г., Истратов П.А. Влияние малых доз гамма-излучения на организм человека. *Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2023; 13 (1): 64-70. https://doi.org/10.20340/vmirvz.2023.1.CLIN.7

15. Воробцова И.Е. Трансгенерационная передача радиационно-индуцированной нестабильности генома и предрасположенности к канцерогенезу. *Вопросы онкологии.* 2008; 4 (54): 490-493.

16. Little M.P, Goodhead D.T, Bridges B.A, Bouffler S.D. Evidence relevant to untargeted and transgenerational effects in the offspring of irradiated parents. *Mutat. Res.* 2013; 753 (1): 50-67. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2013.04.001

17. Воробцова И.Е., Канаева М.Д., Семенов А.В., Доброгорская М.В. Возраст родителей при зачатии и риск канцерогенеза у детей. *Вопросы онкологии.* 2018; 1 (64).: 41-47.

18. Nomura T., Baleva L.S., Ryo H., Adachi S., Sipyagina A.E., Karakhan N.M. Transgenerational Effects of Radiation on Cancer and Other Disorders in Mice and Humans. *J. Radiat. Cancer Res.* 2017; 8 (3): 123-134.

19. Изтлеуов М.К., Изтлеуов Е.М. *Хром мен бор қосылыстарының бірлескен әсерінен индукцияланған репродуктивтік функция бұзылыстарын бағалау және коррекциялау. Әдістемелік нұсқау*. Ақтөбе; 2022: 34.

20. Andrews D., Walker B. *«Erin Brockovich»Carcinogen in Tap Water of More than 200 Million Americans*. Washington, D.C.; 2016: 13.

21. Dubey R, Verma P, Kumar S. Cr (III) genotoxicity and oxidative stress: An occupational health risk for leather tannery workers of South Asian developing countries. *Toxicology and Industrial Health.* 2022; 38 (2): 112-126. doi:10.1177/07482337211055131

22. Газиев А.И. Низкая эффективность репарации критических повреждений ДНК, вызываемых малыми дозами радиации. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2011; 51 (5): 512-529.

23. Жижина Г.П. Влияние малых доз низкоинтенсивной ионизирующей радиации на структуру и функции ДНК. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2011; 51 (2): 218-228.

24. Башлыкова Л.А. Наследование цитогенетических и молекулярно-клеточных эффектов в клетках костного мозга животных при хроническом воздействии ионизирующего излучения. *Известия Самарского научного центра РАН*. 2017; 19 (2-3): 420-425.

25. Балева Л.С., Сипягина А.Е. Предикторы риска формирования радиационно-индуцированных стохастических заболеваний в поколениях детей из семей облученных родителей – актуальная проблема современности. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019; 64 (1): 7-14. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-7-14

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Abrahao R., Ribeiro R.C., Brunson A., Keegan T.H. The burden of second primary cancers among childhood cancer survivors. *Ann. Cancer Epidem.* 2020; 4: 7. https://doi.org/10.21037/ace-2020-01

2. Keikhaei B., Bahadoram M., Keikha A., Bahadoram S., Hassanzadeh S., Mahmoudian-Sani M.R. Late side effects of cancer treatment in childhood cancer survivors. *J. Oncol. Pharm. Pract*. 2023; 29 (4): 885-892. https://doi.org/10.1177/10781552221087611

3. Meistrich M. L. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. *Fertil. Steril.* 2013; 100 (5): 1180-1186. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.08.010

4. *Long-term Side Effects of Cancer. American Cancer Society*. https://www.cancer.net/survivorship/long-term-side-effects-cancer-treatment

5. Choi D.K., Helenowski I., Hijiya N. Secondary malignancies in pediatric cancer survivors: perspectives and review of the literature. *Int. J. Cancer.* 2014; 135 (8): 1764-1773. https://doi.org/10.1002/ijc.28991

6. Friedman D.L., Whitton J., Leisenring W., Mertens A.C., Hammond S., Stovall M., Donaldson S.S., Meadows AT., Robison L.L., Neglia J.P. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010; 102 (14): 1083-1095. https://doi.org/10.1093/jnci/djq238

7. Linet M.S., Kazzi Z., Paulson J.A., COUNCIL ON ENVIRONMENTAL HEALTH. Pediatric Considerations Before, During, and After Radiological or Nuclear Emergencies. *Pediatrics.* 2018; 142 (6): e20183001. https://doi.org/10.1542/peds.2018-3001

8. Demina Je.A., Kljushin D.A., Petunin Ju.I., Pilinskaja M.A. *Radiacionnaja citogenetika: Russko-anglijskij slovar'-spravochnik*. K.: Zdorov'ja; 2009: 368.

9. Sun L., Wang X., Yao H., Li W., Son Y.O., Luo J., Liu J., Zhang Z. Reactive oxygen species mediate Cr (VI)-induced S phase arrest through p53 in human colon cancer cells. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol*. 2012; 31 (2): 95-107. https://doi.org/10.1615/jenvironpatholtoxicoloncol.v31.i2.20

10. Seidler A., Jähnichen S., Hegewald J., Fishta A., Krug O., Rüter L., Strik C., Hallier E., Straube S. Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2013; 86 (8): 943-55. https://doi.org/10.1007/s00420-012-0822-0

11. Thompson C.M., Kirman C.R., Proctor D.M., Haws L.C., Suh M., Hays S.M., Hixon J.G., Harris M.A. A chronic oral reference dose for hexavalent chromium-induced intestinal cancer. *J. Appl. Toxicol.* 2014; 34 (5): 525-536. https://doi.org/10.1002/jat.2907

12. Valko M., Morris H., Cronin M.T. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr. Med. Chem.* 2005; 12 (10): 1161-1208. https://doi.org/10.2174/0929867053764635

13. Reynolds M., Stoddard L., Bespalov I., Zhitkovich A. Ascorbate acts as a highly potent inducer of chromate mutagenesis and clastogenesis: linkage to DNA breaks in G2 phase by mismatch repair. *Nucleic. Acids Res.* 2007; 35 (2): 465-476. https://doi.org/10.1093/nar/gkl1069

14. Minaev Ju.L., Supil'nikov A.A., Zarubina E.G., Istratov P.A. Vlijanie malyh doz gamma-izluchenija na organizm cheloveka. *Reabilitacija, Vrach i Zdorov'e.* 2023; 13 (1): 64-70. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.CLIN.7

15. Vorobcova I.E. Transgeneracionnaja peredacha radiacionno-inducirovannoj nestabil'nosti genoma i predraspolozhennosti k kancerogenezu. *Voprosy onkologii*. 2008; 4 (54): 490-493.

16. Little M.P, Goodhead D.T, Bridges B.A, Bouffler S.D. Evidence relevant to untargeted and transgenerational effects in the offspring of irradiated parents. *Mutat. Res.* 2013; 753 (1): 50-67. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2013.04.001

17. Vorobcova I.E., Kanaeva M.D., Semenov A.V., Dobrogorskaja M.V. Vozrast roditelej pri zachatii i risk kancerogeneza u detej. *Voprosy onkologii*. 2018; 1 (64).: 41-47.

18. Nomura T., Baleva L.S., Ryo H., Adachi S., Sipyagina A.E., Karakhan N.M. Transgenerational Effects of Radiation on Cancer and Other Disorders in Mice and Humans. *J. Radiat. Cancer Res*. 2017; 8 (3): 123-134.

19. Iztleuov M.K., Iztleuov E.M. *Hrom men bor қosylystarynyң birlesken әserinen indukcijalanғan reproduktivtik funkcija bұzylystaryn bағalau zhәne korrekcijalau. Әdistemelik nұsқau*. Aқtөbe; 2022: 34.

20. Andrews D., Walker B. *«Erin Brockovich»Carcinogen in Tap Water of More than 200 Million Americans*. Washington, D.C.; 2016: 13.

21. Dubey R, Verma P, Kumar S. Cr (III) genotoxicity and oxidative stress: An occupational health risk for leather tannery workers of South Asian developing countries. *Toxicology and Industrial Health*. 2022; 38 (2): 112-126. doi:10.1177/07482337211055131

22. Gaziev A.I. Nizkaja jeffektivnost' reparacii kriticheskih povrezhdenij DNK, vyzyvaemyh malymi dozami radiacii. *Radiacionnaja biologija. Radiojekologija*. 2011; 51 (5): 512-529.

23. Zhizhina G.P. Vlijanie malyh doz nizkointensivnoj ionizirujushhej radiacii na strukturu i funkcii DNK. *Radiacionnaja biologija. Radiojekologija*. 2011; 51 (2): 218-228.

24. Bashlykova L.A. Nasledovanie citogeneticheskih i molekuljarno-kletochnyh jeffektov v kletkah kostnogo mozga zhivotnyh pri hronicheskom vozdejstvii ionizirujushhego izluchenija. *Izvestija Samarskogo nauchnogo centra RAN*. 2017; 19 (2-3): 420-425.

25. Baleva L.S., Sipjagina A.E. Prediktory riska formirovanija radiacionno-inducirovannyh stohastich-eskih zabolevanij v pokolenijah detej iz semej obluchennyh roditelej – aktual'naja problema sovremennosti. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2019; 64 (1): 7-14. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-7-14

Поступила 17.12.2024
Направлена на доработку 09.01.2025, 24.03.2025
Принята 16.04.2025
Опубликована online 30.09.2025

*M. K. Iztleuov[1], Ye. M. Iztleuov[2]**

STATE OF BLOOD HOMEOSTASIS IN FEMALE RATS UNDER ISOLATED AND COMBINED EXPOSURE TO HEXAVALENT CHROMIUM AND GAMMA RADIATION

[1]Department of Natural Sciences, West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov NC JSC (030000, Republic of Kazakhstan, Aktobe c., Maresyeva str., 68; e-mail: info@zkmu.kz)
[2]Department of Radiology, West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov NC JSC (030000, Republic of Kazakhstan, Aktobe c., Maresyeva str., 68; e-mail: info@zkmu.kz)

***Yerbolat Maratovich Iztleuov** – Department of Radiology, West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov NC JSC; 030000, Republic of Kazakhstan, Aktobe c., Maresyeva str., 68; e-mail: ermar80@mail.ru

Aim. Study of the state of blood homeostasis in female rats under isolated and combined exposure to hexavalent chromium and gamma radiation.

Materials and methods. The experiment included groups of rats exposed to gamma radiation, as well as combined exposure to gamma radiation and chromium. In the acute phase, peripheral blood parameters, markers of oxidative stress (MDA, SOD, CAT) and cytokine status (IL-1-beta, IL-6, IL-10, TNF-α) were evaluated.

Results and discussion. Gamma radiation significantly reduced antioxidant protection (SOD, CAT) and caused severe inflammation (increased the level of IL-1-beta). These changes were statistically significant, and the high correlation between the groups confirmed the reliability of the results. The mechanisms of induced mutagenesis under combined exposure are associated with increased free radical oxidation and depletion of the antioxidant system.

Conclusions. Combined exposure to hexavalent chromium and gamma radiation causes more severe homeostasis disorders compared to isolated use. The data suggest the need to develop chemoprophylaxis methods to reduce cancer risks, especially in cases where carcinogens have a combined effect.

Key words: gamma radiation; hexavalent chromium (Cr(VI); oxidative stress; homeostasis; female rats

*М. К. Изтлеуов[1], Е. М. Изтлеуов[2]**

АЛТЫ ВАЛЕНТТІ ХРОМ МЕН ГАММА-СӘУЛЕЛЕНУДІҢ ОҚШАУЛАНҒАН ЖӘНЕ АРАЛАС ӘСЕРІНДЕГІ АНАЛЫҚ ЕГЕУҚҰЙРЫҚТАРДАҒЫ ҚАН ГОМЕОСТАЗЫНЫҢ ЖАҒДАЙЫ

[1]Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті КЕАҚ жаратылыстану-ғылыми пәндер кафедрасы (030000, Қазақстан Республикасы, Ақтөбе қ., Маресьев к-сі, 68; e-mail: info@zkmu.kz)
[2]Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті КЕАҚ радиология кафедрасы (030000, Қазақстан Республикасы, Ақтөбе қ., Маресьев к-сі, 68; e-mail: info@zkmu.kz)

***Ерболат Маратұлы Ізтілеуов** – Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті КЕАҚ радиология кафедрасы; 030000, Қазақстан Республикасы, Ақтөбе қ., Маресьев к-сі, 68; e-mail: ermar80@mail.ru

Зерттеудің мақсаты. Алты валентті хром мен гамма-сәулеленудің оқшауланған және аралас әсерінен аналық егеуқұйрықтардың қан гомеостазының күйін зерттеу.

Материалдар және әдістер. Эксперимент γ-сәулеленуге ұшыраған егеуқұйрықтар тобын, сондай-ақ γ-сәулелену мен хромның аралас әсерін қамтыды. Жедел фазада перифериялық қан көрсеткіштері, тотығу стрессінің маркерлері (MDA, SOD, cat) және цитокин күйі (IL-1-бета, IL-6, IL-10, TNF-α) бағаланды.

Нәтижелер және талқылау. γ-сәулелену антиоксиданттық қорғанысты (СОД, КАТ) едәуір төмендетіп, айқын қабынуды тудырды (IL-1-бета деңгейін жоғарылатты). Бұл өзгерістер статистикалық маңызды болды және топтар

арасындағы жоғары корреляция нәтижелердің дұрыстығын растады. Біріктірілген әсер етудегі индукцияланған мутагенез механизмдері бос радикалды тотығудың жоғарылауымен және антиоксиданттық жүйенің сарқылуымен байланысты.

Қорытындылар. Алты валентті хром мен гамма-сәулеленудің біріктірілген әсері оқшауланған қолданумен салыстырғанда гомеостаздың ауыр бұзылыстарын тудырады. Деректер қатерлі ісік қаупін азайту үшін химиопрофилактика әдістерін әзірлеу қажеттілігін көрсетеді, әсіресе канцерогендер аралас әсер ететін жағдайларда.

Кілт сөздер: гамма-сәулелену; алты валентті хром (Cr (VI); тотығу стрессі; гомеостаз; аналық егеуқұйрықтар