

УДК 612.119 + 612.017.1 + 612.014.482

ВІДНОВЛЕННЯ ДОБОВОГО РИТМУ ПОКАЗНИКІВ КРОВОТВОРЕННЯ Й ІМУНІТЕТУ ПІСЛЯ РАДІАЦІЙНОГО ВПЛИВУ

Кузьменко О.В.

*Державна Установа «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України»,
Харків, Україна
E-mail: kuzmenko@meta.ua*

Виявлено вплив типу реагування досліджуваних показників гемопоезу експериментальних тварин на тривалість пострадіаційного відновлення добових ритмів системи кровотворення: гіперреактивні тварини мали більш високий ступінь панцитопенії в порівнянні з гіпореактивними. Було показано, що дія іонізуючої радіації в сублетальній дозі (4,0 Гр) по-різному впливає на зміну добових ритмів системи гемопоезу залежно від часу доби опромінення й реактивності тварин: ушкоджуюча дія радіації на лімфопоез у гіпореактивних щурів, опромінених о 20:00, була мінімальною. Оцінка досліджуваних показників імунітету щурів різних типів реагування, опромінених у різний час доби, показала глибоку депресію системи імунітету у гіперреактивних тварин, опромінених о 8:00, у порівнянні з гіпореактивними, опроміненими о 20:00. Встановлено залежність радіочутливості щурів в експерименті від типу їх реакції на психоемоційний стресовий вплив.

Ключові слова: добові ритми, рентгенівське випромінювання, система кровотворення, система імунітету, індивідуальна радіочутливість.

ВСТУП

Розвиток сучасних технологій супроводжується застосуванням іонізуючих випромінювань в медицині, біології та промисловості, що зумовлює потребу розробки методів мінімізації їх негативних наслідків. Тому поглиблені різносторонні радіобіологічні дослідження, зокрема в галузі радіаційної медицини та біології, є актуальними. Визначення групової та індивідуальної радіочутливості організму є одним з першочергових завдань радіобіології. Реакції організму у відповідь на пошкоджуючу дію радіаційного фактора не супроводжуються автономними змінами фізіологічних параметрів та функцій, а є взаємообумовленою інтегральною відповіддю різноманітних функціональних систем [1–4]. Серед яких істотну роль відіграють кровотворна та імунна системи [5, 6]. Складні нейроендокринні зміни, що характеризують реактивність організму з дії стрес-факторів, відображують зміни морфологічного складу крові [7–10] та імунореактивності, і проявляються в перерозподілі імунокомпетентних клітин, активації аутоімунних процесів та фазних змін функціональної активності макрофагово-фагоцитарної ланки імунітету [11, 12].

Значний науковий та практичний інтерес пов'язаний з питанням ритмічної організації різноманітних процесів в організмі як в нормі, так і при патології. Оскільки в біоритмологічному аспекті здоров'я є оптимальним співвідношенням

взаємозалежних ритмів фізіологічних функцій організму та їхньою відповіддю закономірним ритмічним змінам умов довкілля, аналізом зміни цих ритмів та їх неузгодженості допомагає глибше зрозуміти механізми виникнення й розвитку патологічних процесів [13, 14].

Відомо, що фізіологічні реакції організму підпорядковані ритмічній організації основних систем гомеостазу. Тому, одним із шляхів дослідження реакції організму на вплив екзогенних факторів радіаційної природи, може бути здійснене з урахуванням часового аспекту, тобто добового ритму взаємодії й взаємозумовленості системи гомеостазу організму [15, 16]. У медико-біологічних дослідженнях все більшого поширення набуває біоритмологічний підхід, на основі якого визначається чутливість показників гомеостазу за дії пошкоджувальних чинників. За сучасними уявленнями відповідь гомеостатичних систем на екстремальний вплив значною мірою детермінована індивідуальною реактивністю організмів. Вирішення цієї проблеми потребує розробки нових експериментальних підходів [17, 18].

Сьогодні не викликає сумнівів той факт, що в умовах стресу відбувається фазна зміна показників гомеостазу [19]. Дані про вплив стресового фактора на імунологічні показники різних за реактивністю тварин нечисленні й не дозволяють отримати чітке уявлення про відповідну реакцію гомеостатичних систем на зміну стану організму [20]. Вивчення механізмів розвитку реакцій гомеостатичних систем на зовнішній подразник (стресор) в залежності від її вихідного стану може відкрити перспективи цілеспрямованого впливу на дані системи, а також прогнозувати результат дії стресового фактора залежно від вихідного стану лімфоендокринних взаємодій [21, 22]. Однак залежність стосовно реакцій організму у відповідь на подразники, у тому числі, й іонізуюче випромінювання, не завжди очевидна [23].

Проблема регуляції гемопоезу та імунної відповіді, за екстремального впливу вважається однією з актуальних у сучасній медицині. При цьому найважливішим є експериментальне обґрунтування механізмів, що обумовлює варіабельність відповіді на екстремальні фактори, у тому числі іонізуюче випромінювання, кровотворної та імунної систем з використанням біоритмологічного підходу для визначення оптимальних часових схем корекції ятрогенних ускладнень [24, 25].

Метою роботи є з'ясування динаміки післярадіаційного відновлення добових ритмів функціонування систем кровотворення й імунітету відмінних за реактивністю експериментальних тварин (щурів) для оцінки групової та індивідуальної радіочутливості.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проведено на 184 білих безпородних щурах-самцях тримісячного віку, масою 180 – 220 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію при стандартному світловому та харчовому режимах (вода та їжа *ad libitum*). Дослідження проводили відповідно до національних „Загальних етичних принципів проведення експериментів на тваринах” (Україна, 2001), що узгоджується з положенням „Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей ” (Страсбург,

1986). Циркадні ритми вивчали протягом доби о 6:00, 12:00, 18:00, 24:00 та о 6:00 наступної доби. Характеристика 24-годинного (циркадного) ритму була відображена: мезором (середня величина погодженого ритму показників, що вивчаються), амплітудою (половинна різниця між мінімумом і максимумом відповідної Cosinus функції), та акрофазою (час максимуму від 24:00 годин, як відбиття функції). Такий підхід дозволяє схарактеризувати ритмічність процесу і визначити його значущість. Ритм є значущим, якщо амплітуда коливань відрізняється від нуля [26].

За два тижні до опромінення тварин піддавали стрес-впливу (імобілізація). Для формування стійкого психоемоційного-стресового стану використовували модель імобілізаційного стресу. Тварин прив'язували за лапи до дерев'яної основи 26x15 см у положенні на животі. Щури знаходилися в умовах моделі протягом 3-х годин. Перед імобілізацією та відразу після цієї процедури у тварин визначали вміст лімфоцитів та нейтрофілів в периферичній крові за допомогою гематологічного аналізатора, та обчислювали коефіцієнт їх співвідношення (л/н). За ступенем змін коефіцієнту л/н після імобілізації відносно вихідного значення щурів розподілили на групи – гіперреактивні та гіпореактивні.

Тварин разово тотально опромінювали о 8:00 (група I – гіперреактивні, група III – гіпореактивні тварини) та о 20:00 (група II – гіперреактивні, група IV – гіпореактивні тварини) у дозі 4,0 Гр на рентгенівському апараті РУМ-17 при напрузі 190 кВ, силі струму 10 мА, фільтрах 0,5мм Cu + 1 мм Al. Потужність поглинутої дози 0,216 Гр/хв, шкірно-фокусна відстань становила 15 см.

Показники систем кровотворення та імунітету вивчали прижиттєво на 3, 7, 14, 21, 30-ту добу після разового опромінення.

Кров відбирали з хвостової вени. Проведені гематологічні (визначення вмісту еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів, лімфоцитів та нейтрофілів у периферичній крові; визначення клітинності кісткового мозку) та імунологічні (визначення фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові, вмісту імуноглобуліну класу Ig G та циркулюючих імунних комплексів у периферичній крові) методи дослідження, а також методи математичної статистики та метод математичного аналізу "Косинор" для оцінки біологічних ритмів [27, 28].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Стан кровотворної системи щурів, які піддалися стресу, після опромінення. Реактивність експериментальних тварин оцінювали за величиною коефіцієнту відношення вмісту лімфоцитів до нейтрофілів, вираженому у відсотках для кожної тварини до та після стресу [29]. Вихідне значення коефіцієнту л/н до імобілізації в середньому за вибіркою складало $2,30 \pm 0,09$. За змінами коефіцієнту л/н після імобілізації щурів розподілили на: гіперреактивних (л/н $< 2,30 \pm 0,09$) і гіпореактивних (після імобілізації л/н $> 2,30 \pm 0,09$). Середнє значення даного коефіцієнту л/н у гіпер- (групи I, II) і гіпореактивних (групи III, IV) тварин, відповідно, дорівнювали $0,47 \pm 0,01$ і $1,02 \pm 0,08$ (відмінності між групами вірогідні; $P < 0,01$).

ВІДНОВЛЕННЯ ДОБОВОГО РИТМУ ПОКАЗНИКІВ КРОВОТВОРЕННЯ...

Кількісне співвідношення тварин складало: гіперреактивні щури – 16 %, гіпореактивні – 30 %, нормореактивні – 54 %.

Згідно з даними [3, 7], найбільшу радіорезистентність мають нормореактивні тварини. Тому, в роботі ці тварини не використовувались.

Тварин з різною реактивністю опромінювали у дозі 4,0 Гр у двох часових точках о 8:00 та о 20:00. Проведені дослідження показали, що час опромінення істотно впливає на характер післярадіаційного відновлення системи кровотворення у тварин з різною реакцією на стрес.

У досліджених групах тварин на 3-тю добу загальний вміст лейкоцитів (рис.2) знижувався більш ніж на 75% порівняно з вихідним рівнем. На 7-му добу спостерігали короточасне підвищення вмісту цих клітин, яке залишалось нижчим порівняно з контрольними значеннями. Причому навіть на 30-ту добу не було зареєстровано повного відновлення рівня клітин до вихідних величин. Виняток склали гіпореактивні тварини, опромінені о 20:00 (група IV).

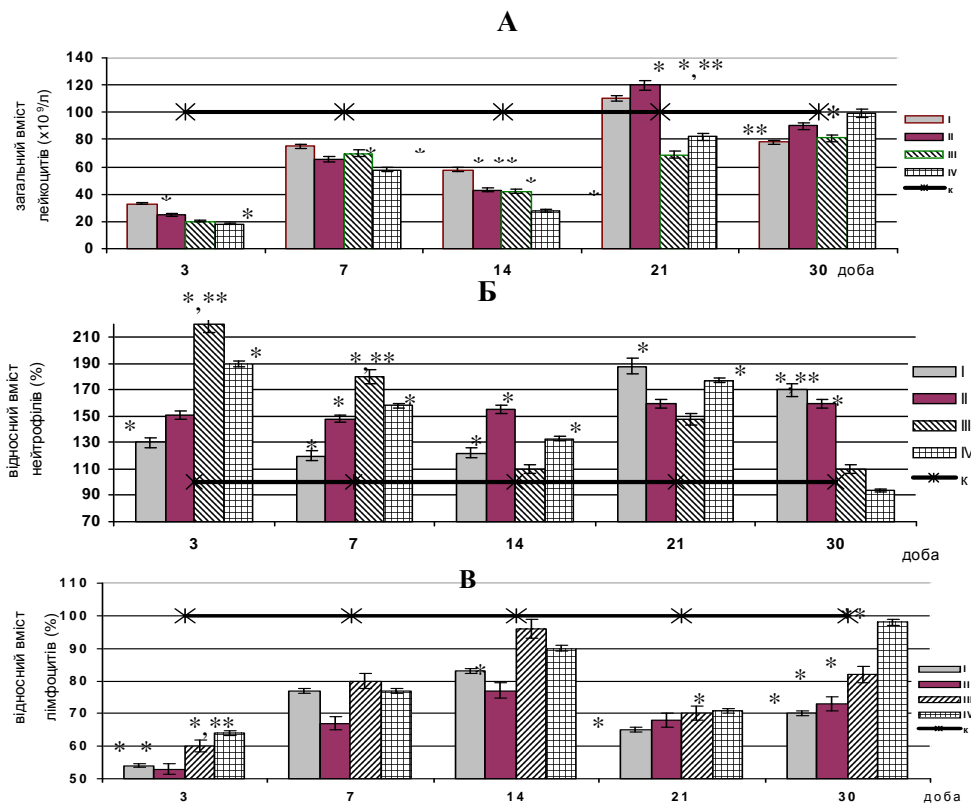


Рис. 2. Післярадіаційна динаміка кількості клітин периферичної крові гіпо- та гіперреактивних тварин: А – загальна кількість лейкоцитів (x 10⁹/л), Б – кількість нейтрофілів (%), В – кількість лімфоцитів (%), контроль – до іммобілізації, * – P<0,05 – відносно контролю, ** – P ≤ 0,05 – між показниками груп (I, III) та (II, IV)

Відносний вміст лімфоцитів у тварин I та II груп на 3-тю добу був нижчим порівняно з показниками, зареєстрованими у щурів III та IV груп і значно відрізнявся від контрольних значень. Відносний вміст нейтрофілів у тварин III та IV груп був вдвічі вищим за вихідний рівень, як у тварин I та II груп. На 14-ту добу спостерігали короточасне, найбільш виражене зростання відносного вмісту лімфоцитів та зниження відносного вмісту нейтрофілів.

Однак, на 30-ту добу не відбувалося повного відновлення кількості клітин (лімфоцитів та нейтрофілів) до контрольного рівня, за винятком тварин IV групи (рис.2).

Наявність короточасного підвищення в периферичній крові відносного вмісту лімфоцитів (більше як на 85 %), при загальному опромінюванні щурів, є відображенням процесів післяпроменевої регенерації різних ростків кісткового мозку. В механізмі утворення лімфоїдного піку (на 14 добу після опромінення) мають значення два процеси – розмноження та міграція клітин. Саме міграція може обумовлювати подальше (після 14 діб) зниження лімфоцитів, оскільки периферична кров – основний мобільний резервуар, з якого клітини надходять до місць функціонування [30].

Опромінення в ранкові години (о 8:00) як для гіпо-, так і для гіперреактивних щурів призводило до зниження клітинного складу кісткового мозку, що вказує на ушкоджуючу дію опромінення на кровотворну систему. Активна проліферація в кістковому мозку гіпореактивних тварин, опромінених о 20:00, через 21 добу після опромінення сприяла активнішому відновленню пулу кровотворних клітин в цій групі тварин. Це може бути пов'язано не тільки з реактивністю тварин, але й з ритмічними змінами клітинної проліферації в кровотворній тканині.

На другому етапі експерименту проведено дослідження циркадних (добових) ритмів кровотворної системи. Впродовж доби змінюється проліферативна активність її центрального органа – кісткового мозку. Відображенням проліферативної активності кісткового мозку є добові зміни рівня ядровмісних клітин периферичної крові: лейкоцитів, нейтрофілів та лімфоцитів [31, 32].

Вивчено вплив опромінення на характеристики циркадних ритмів коливань величин гематологічних показників у гіпер- та гіпореактивних щурів, опромінених у різний час доби, впродовж дослідженого післяпроменевого періоду. Наведені дані свідчать, що хроноритмам гематологічних показників властиві групові відмінності від інтактних щурів (рис. 3, 4).

На 3-тю добу після радіаційного впливу спостерігали (рис. 3, 4) зсув акрофаз добових ритмів змін відносного вмісту лейкоцитів, яка приходилась на $1:56 \pm 0:45$ – для групи I, та $20:12 \pm 1:15$ – для групи II. Для гіпореактивних тварин акрофаза зміщувалась і приходилась на $1:40 \pm 0:12$ – для групи III, та на $13:18 \pm 1:10$ – для групи IV. Акрофази добових ритмів змін загального вмісту лімфоцитів вірогідно зміщувались з ранкового на нічний час, як для гіпер- так і для гіпореактивних щурів. Акрофази добових ритмів змін відносного вмісту нейтрофілів вірогідно зміщувались і приходились на $13:09 \pm 0:35$, та на $16:51 \pm 1:10$ ($P < 0,05$) – для групи I та II відповідно. Для гіпореактивних тварин акрофаза зміщувалась і приходилась на $15:52 \pm 0:22$ – для групи III, та на $17:07 \pm 1:40$ – для групи IV.

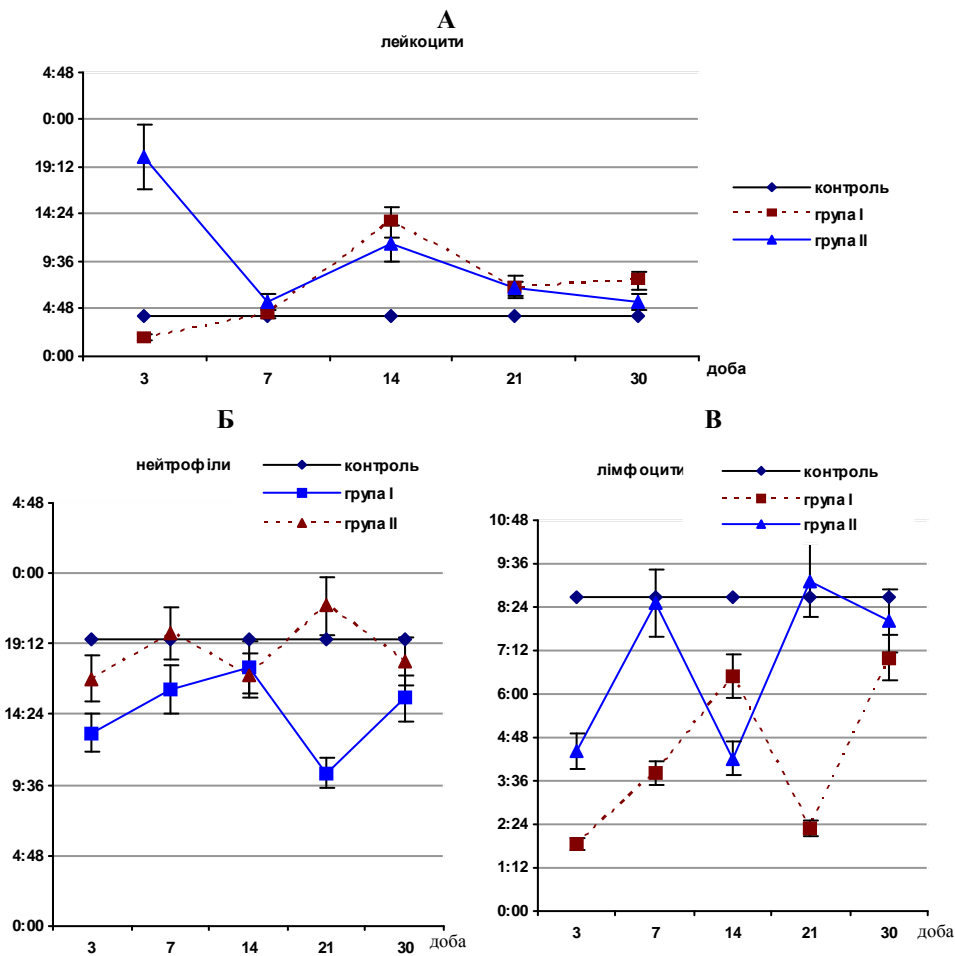


Рис. 3. Динаміка акрофаз добових ритмів змінення кількості клітин периферичної крові гіперреактивних тварин, опромінених в різний час доби: А – загальна кількість лейкоцитів ($\times 10^9/\text{л}$), Б – кількість нейтрофілів (%), В – кількість лімфоцитів (%). По осі ординат – год/хв

Гіперреактивні тварини характеризуються відновленням добових ритмів вмісту клітин периферичної крові (загальний вміст лейкоцитів, відносний вміст нейтрофілів та лімфоцитів) на 7-у добу, однак потім спостерігали зниження даних показників (до 30-ї доби). До 30-ї доби тільки в групі IV спостерігалось відновлення добових ритмів вмісту усіх вивчених лейкоцитарних клітинних популяцій. У гіперреактивних тварин спостерігали широкий часовий інтервал, у межах якого від доби до доби коливається положення акрофаз на 24-годинній шкалі. Чим більше даний часовий інтервал, тим менш стійким виявляється добовий ритм. Широкий часовий інтервал зсуву акрофаз на 24-годинній шкалі призводить до розвитку

десинхронозу, що супроводжується зниженням стійкості до дії пошкоджувальних чинників (іонізуюче випромінювання). Для гіпореактивних тварин, опромінених о 20:00 (група IV), цей часовий інтервал був вужчим. Це підтверджується і змінами амплітуд добових ритмів, у гіперреактивних тварин вони були вищими на 1,5 – 2 %, ніж у гіпореактивних тварин за весь період спостережень. Циркадна система з стійкими ритмами є більш рухливою [33], тобто організми такого типу швидше адаптуються за дії пошкоджувальних чинників.

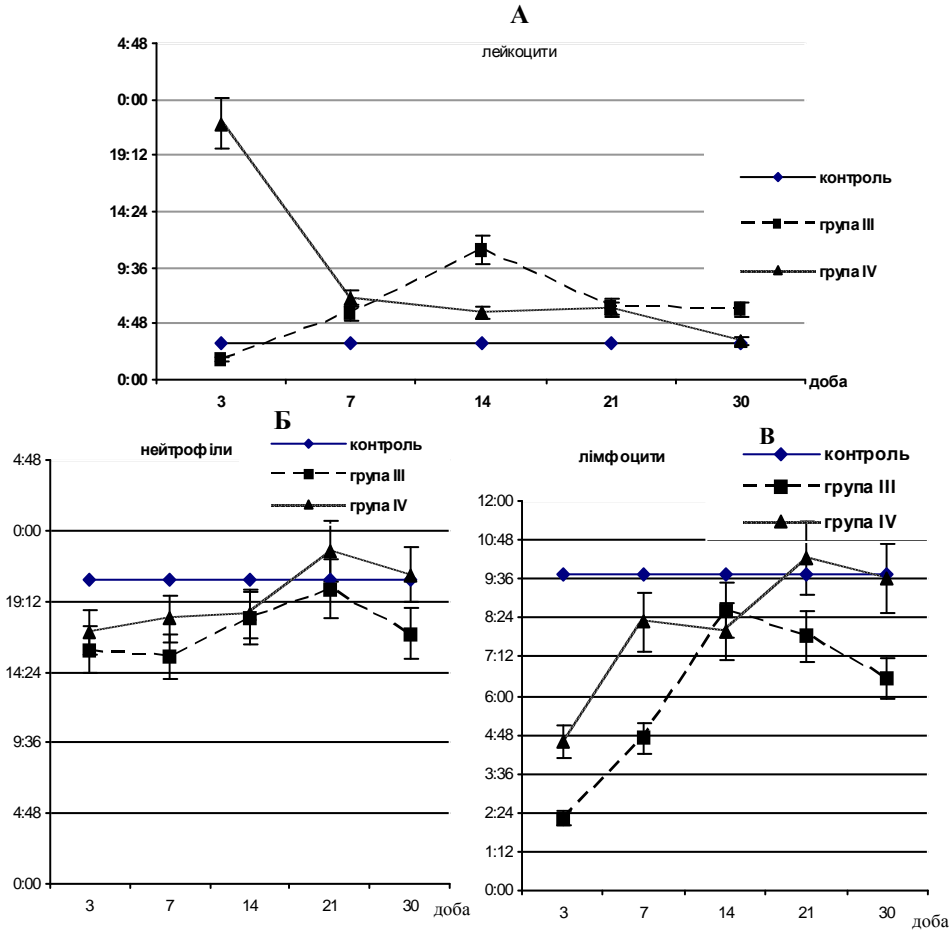


Рис. 4. Динаміка акрофаз добових ритмів змін кількості клітин білої крові гіпореактивних тварин, опромінених в різний час доби: А – загальна кількість лейкоцитів ($\times 10^9/\text{л}$), Б – кількість нейтрофілів (%), В – кількість лімфоцитів (%). По осі ординат – час доби, год/хв

Для визначення вірогідності існування ритмів було використано метод математичного аналізу «Косинор», що дозволяє охарактеризувати ритмічність

процесу та визначити його вірогідності. Під час аналізу вірогідності ритмів урахували, що еліпс не повинен проходити крізь центр координат (тому що в цьому випадку акрофаза припадатиме на весь 24-годинний період). З дотриманням даної умови розраховані нами ритми є вірогідними. У даних тварин було виявлено чіткі вірогідні ритмічні коливання вмісту клітин білої крові (рис. 5)

Відновлення циркадних ритмів до 30-ї доби не спостерігалось для всіх груп. Найбільші зміни акрофаз на 24-часовій шкалі зафіксовано у гіперреактивних щурів, опромінених о 8:00 (група I). Опромінення експериментальних тварин у дозі 4,0 Гр у вечірні години, що збігається з максимальним вмістом кортикостероїдів і мінімальною проліферативною активністю кісткового мозку тварин, призводить до меншого ефекту щодо мієлопоезу, порівняно з ранковим опроміненням. Тобто застосування іонізуючого випромінювання у хронотропному режимі дозволяє не тільки визначити час його найменшої дії, але й надає можливість використання більш високих доз опромінення з урахуванням його ефекту у фазах підвищеної резистентності організму.

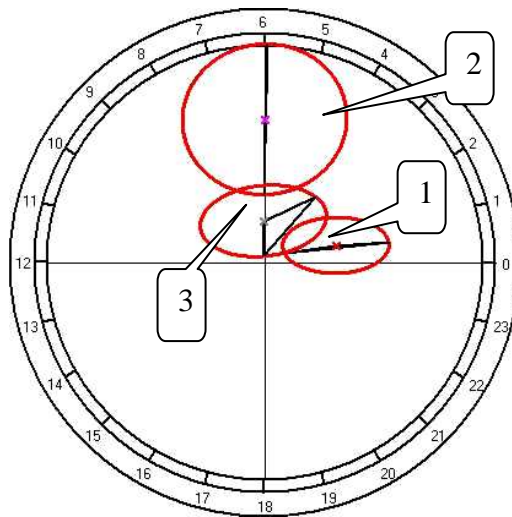


Рис. 5. Розподіл групових косинор-діаграм добових ритмів змін кількості клітин білої крові: 1 – для добового ритму загальної кількості лейкоцитів ($\times 10^9/\text{л}$), 2 – для добового ритму кількості лімфоцитів (%), 3 – для добового ритму кількості нейтрофілів (%)

Оцінка стану імунної системи щурів різної реактивності після опромінення. Після іммобілізаційного стресу в групі гіперреактивних тварин спостерігали зниження вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), та підвищення вмісту імуноглобуліну класу G (IgG). У групі гіпореактивних щурів ця динаміка була інвертована (рис. 6), тобто вміст ЦІК – підвищувався на 13 %, а вміст IgG навпаки знижувався на 46 %. Це може бути пов'язано з перевагою симпатикотонічної (ерготропної) фази у гіперреактивних тварин, в той час, як для гіпореактивних щурів більш виражена парасимпатична (трофотропна) реакція [33].

Це підтверджується підвищенням вмісту ЦІК у периферичній крові в гіпореактивних щурів після стрес-впливу.

Після опромінення зміна циркадних ритмів досліджуваних імунологічних показників, як у гіпо-, так і у гіперреактивних тварин, були односпрямованими.

Відмінності імунної відповіді у тварин різних типів полягала в часі відновлення циркадних ритмів, що важливо для організму, який перебуває в екстремальній ситуації (рис. 7).

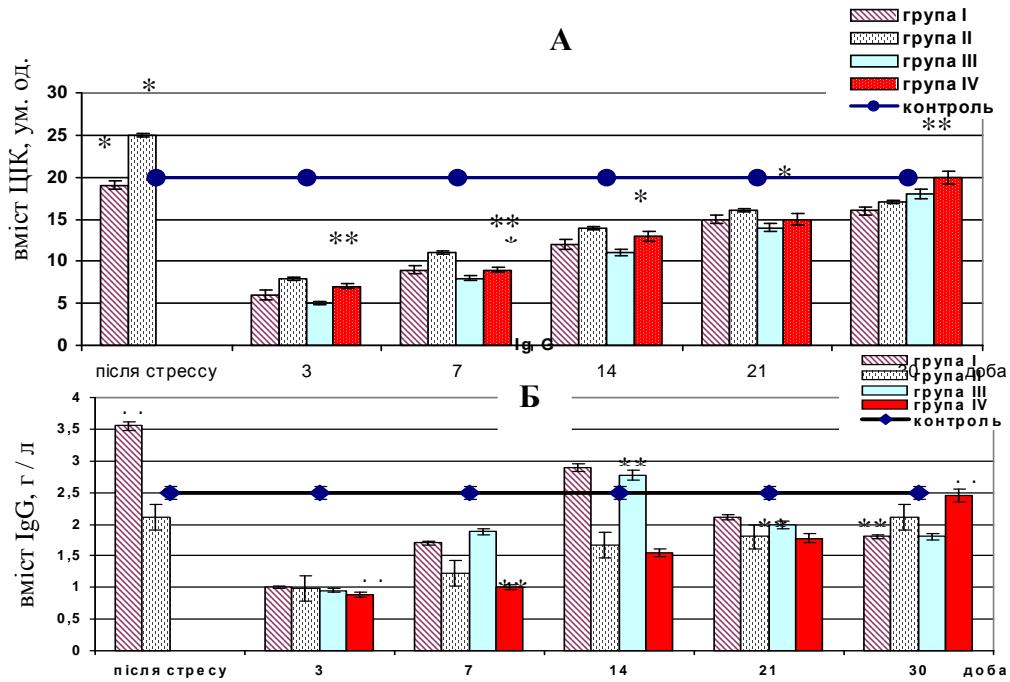


Рис. 6. Зміни показників імунної системи в сироватці крові гіпо- та гіперреактивних щурів, опроміненних у різний час доби: А – циркулюючі імунні комплекси, Б – імуноглобулін класу G, * – $P \leq 0,05$ відносно контролю, ** $P \leq 0,05$ – між показниками груп (I, III) та (II, IV), контроль – до іммобілізації

У гіперреактивних тварин на 14-у добу після радіаційного впливу спостерігали відновлення циркадних ритмів імунологічних показників (фагоцитарної активності нейтрофілів, Ig G та ЦІК).

Для гіпореактивних тварин відновлення добових ритмів даних імунологічних показників спостерігалось тільки для тварин, опроміненних о 20:00 (група IV) до 30-ї доби спостереження.

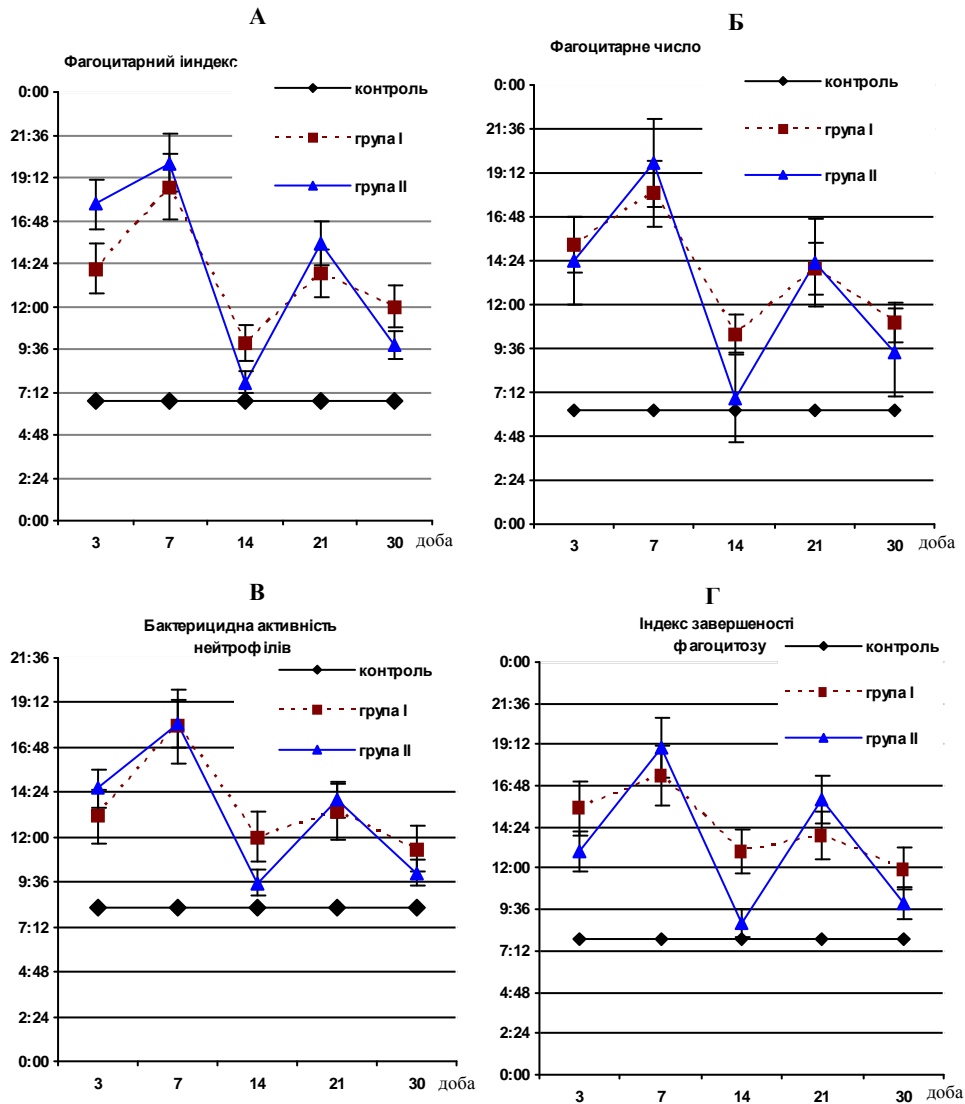


Рис. 7. Зміна акрофаз добових ритмів фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові гіперреактивних тварин, опромінених о 8:00 (група I) та о 20:00 (група II): А – фагоцитарний індекс, Б – фагоцитарне число, В – бактерицидна активність нейтрофілів, Г – індекс завершеності фагоцитозу. По осі ординат – час доби, год/хв

Така інтенсивна первинна реакція на дію радіації у гіперреактивних тварин може сприяти тому, що відновлення спостерігається в короткий часовий проміжок, а потім настає виснаження й тривала депресія імунної системи. Зазначені розбіжності в часі прояву реакцій імунної системи на радіаційний вплив можуть бути одним з факторів, що визначають радіорезистентність організму.

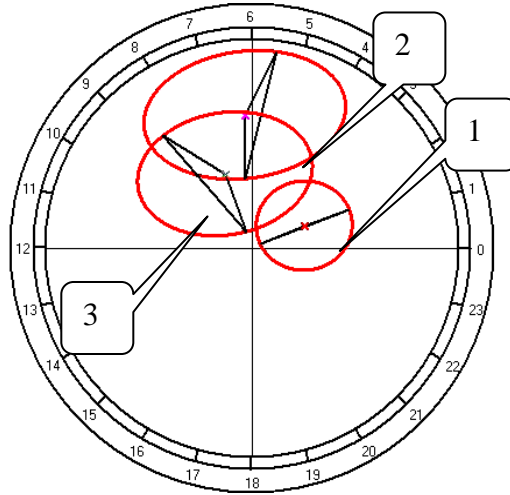


Рис. 9. Розподіл групових косинор-діаграм добових ритмів показників гуморальної (Ig G, ЦІК) та клітинної (фагоцитарної активності нейтрофілів: Фі, Фч, БАН, ІЗФ) ланок імунної системи експериментальних тварин (I, II, III та IV груп): 1 – для добового ритму Ig G та ЦІК, 2 – для добового ритму БАН та ІЗФ, 3 – для добового ритму Фі та Фч

Примітка: Ig G – імуноглобулін класу G, ЦІК – циркулюючі імунні комплекси, Фі – фагоцитарний індекс, Фч – фагоцитарне число, БАН – бактерицидна активність нейтрофілів, ІЗФ – індекс завершеності фагоцитозу

Використання методу математичного аналізу „Косинор” свідчить, що для експериментальних тварин (I, II, III та IV груп) характерні вірогідні ритмічні коливання показників гуморальної (Ig G, ЦІК) та клітинної (фагоцитарної активності нейтрофілів: фагоцитарний індекс, фагоцитарне число, бактерицидна активність нейтрофілів, індекс завершеності фагоцитозу) ланок імунної системи (рис. 8).

Проведені експериментальні дослідження є підставою вважати, що гіперреактивні тварини мають високу радіочутливість порівняно з гіпореактивними. Добові ритми систем кровотворення та імунітету тісно пов’язані між собою та без сумніву генетично детерміновані, що підтверджує необхідність урахування циркадної ритмічності у кожного організму за умов радіаційного впливу, оскільки їх ритми індивідуальні.

ВИСНОВКИ

1. У роботі досліджена динаміка післярадіаційного (вплив іонізуючої радіації у дозі 4,0 Гр) відновлення добових ритмів систем гемопоезу та імунітету у тварин різних типів реагування на психоемоційний стрес для оцінки радіочутливості організму.
2. Виявлено розходження у змінах показників гемопоезу в експериментальних тварин (щурів) на іммобілізаційний стрес, що дозволило розділити їх на групи (гіпо- та гіперреактивних).

3. Виявлено, що тривалість післярадіаційного відновлення циркадних ритмів кровотворення тварин залежить від типу реагування на психоемоційний стрес: гіперреактивні тварини мали більш високий ступінь панцитопенії порівняно з гіпореактивними.
4. Показано, що зміни циркадних ритмів гемопоезу після опромінення тварин залежать від часу доби опромінення й їх реактивності: лімфопоез у гіпореактивних щурів, опромінених о 20:00, виявився найбільш резистентним порівняно з іншими тваринами та часом їх опромінення.
5. Показано вірогідне зниження досліджених показників імунної системи на 30 – 40 % у гіперреактивних тварин, опромінених о 8:00 відносно контрольного рівня, порівняно з гіпореактивними, опроміненими о 20:00 (зниження даних показників відносно контрольного рівня, склало менш 5%).
6. Виявлено, що опромінення у різний час доби істотно впливає на післярадіаційне відновлення добових ритмів показників систем кровотворення та імунітету у різних по чутливості на психоемоційний стрес тварин. Для гіпореактивних тварин (опромінених о 20:00) показано відновлення 24 годинного ритму досліджуваних показників.

Список літератури

1. Гольдберг Е.Д. Закономерности структурной организации систем жизнеобеспечения в норме и при развитии патологического процесса / Е.Д. Гольдберг, А.М. Дыгай, В.В. Удут [и др.] – Томск: Изд-во Томского Университета, 1996. – 282 с.
2. Даренская Н.Г. Возможности прогнозирования индивидуальной тяжести поражения при лучевых воздействиях в сверхлетальных дозах. Прогнозирование по ранней реакции на облучение / Н.Г. Даренская, А.О. Короткевич, Т.С. Малютина [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2001. – Т.41, №2. – С. 165 – 170.
3. Гродзинський Д.М. Радіобіологія: [підруч. для студ. біол. спеціальностей вищих закладів освіти] / Д.М.Гродзинський. – К.: Либідь, 2000. – 448 с.
4. Кудаева О.Т. Влияние длительной физической нагрузки на иммунные реакции in vitro и in vivo у экспериментальных животных / О.Т. Кудаева, О.П. Колесникова, И.Н. Оськина [и др.] // Иммунология. – 2007. – №2. – С. 102 – 105.
5. Азарскова М. В. Пристосувальні реакції імунної системи у рековалесцентів гострої променевої хвороби у віддаленому періоді після опромінення: автореф. дис на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 00.01.03 / М.В. Азарскова. – К., 2002. – 20, [1] с.
6. Ito A., Long Term Health. Effect of Radioactive Contamination. Proc 2 nd ISTC/SAC seminar “Large Scale Area Remediation” VN11TF / A.Ito, Long Term Health. – Snezhinsk, 21 – 25 June. – 1999. – P.69–75.
7. Гаркави Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б.Квакина, М.А. Уколова. – [3-е изд.]. – Ростов-на-Дону: Издательство Ростовского Университета, 1990. – 224 с.
8. Никифорова Н.А. Стан деяких показників клітинного імунітету іноперабельних хворих на рак шийки матки залежно від часу проведення хемопроменевої терапії / Н.А.Никифорова, Н.Е.Прохач, О.В.Кузьменко [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2006. – №4. – С.114 – 117.
9. Halberd F. Chronomics: circadian and circaseptan timing of radiotherapy, calories, perhaps nutraceuticals and beyond / F. Halberd, G. Cornelissen, M. Hasting [et al.] // Journal of Experimental Therapeutics and Oncology. – 2003. – №3. – P. 223 – 260.
10. Барабой В. А. Стресс: Природа, биологическая роль, механизмы, исходы / В.А. Барабой. – К.: Фитосоцицентр, 2006. – 424 с.

11. Хлусов И.А. Адренергическая регуляция продукции интерлейкинов клетками костного мозга в условиях иммобилизационного стресса / И.А. Хлусов, А.М. Дыгай, Е.Д. Гольдберг // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1993. – №12. – С.570 – 572.
12. Орлова Е.Г. Модуляция функциональной экспрессии адренорецепторов фагоцитирующих клеток при остром стрессе и введении гидрокортизона / Е.Г. Орлова, Д.В. Ланин, Ю.И. Шилев // Медицинская иммунология. – 2003. – Т.5, № 3 – 4. – С.209 – 210.
13. Немирович-Данченко Е.А. Влияние пролактина на стресс-индуцированное изменение пролиферативной активности лимфоцитов / Е.А. Немирович-Данченко, Е.Е. Фомичева // Медицинская иммунология. – 2003. – Т.5, № 3 – 4. – С.209.
14. Tru R. Clonality of the stem cell compartment during evolution of myelodysplastic syndromes and other bone marrow failure syndromes / R.Tru, L. Gondek, C.O'keefe, J.P.Maciejewski. // Leukemia. – 2007. – Vol. 7. – P.165 – 170
15. Михайленко А.А. Гипотеза пространственно-временной организации функциональной активности иммунной системы. / А.А. Михайленко // Медицинская иммунология. – 2006. – Т.6, №3 – 5. – С.239 – 240.
16. Haus E. Chronobiology of the Mammalian Response to Ionizing Radiation. Potential Applications in Oncology / E. Haus // Chronobiol. Int. – 2002. – Vol.19, № 1. – P.77 – 100.
17. Кириличева Г.Б. Адаптационно-биоритмологический подход при изучении особенностей влияния иммуномодуляторов на показатели иммунной и нейроэндокринной систем у мышей имбредных линий / Г.Б.Кириличева, М.С.Соловьева, А.В.Пронин // Медицинская иммунология. – 2003. – Т.5. №3 – 4. – С. 299.
18. Collis S.J. Emerging links between the biological clock and the DNA damage response / S.J. Collis, S.J. Boulton // Chromosoma. – 2007. – № 5. – P. 45 – 55.
19. Шаляпина В.Г. Индивидуально-топологические особенности гормональных реакций у собак при психоэмоциональном стрессе / В.Г.Шаляпина, Н.И.Войлокова, Н.Ф.Суворов, В.В.Ракицкая // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. – 2001. – Т. 87, №7. – С.926 – 932.
20. Шапиро Ф.Б. Гормональная регуляция секреции гепарина тучными клетками крыс при стрессорных воздействиях / Ф.Б. Шапиро, Б.А.Умарова, С.М. Струкова // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 1998. – Т. 84, № 5 - 6. – С.469 – 473.
21. Кузьменко О.В. Добові коливання мієлотоксичності циклофосфану / О.В. Кузьменко // Український радіологічний журнал. – 2004. – Т. XII, вип. 3. – С. 277 – 291.
22. Рагинене И.Г. Влияние вегетативной нервной системы на показатели иммунитета и особенности иммунореактивности человека. / И.Г.Рагинене, Н.И. Камзавлакова, Г.В.Булыгин // Медицинская иммунология. – 2002. – Т. 4, №2. – С. 131 – 132.
23. Arjona A. The circadian gene mPer2 regulates the daily rhythm of IFN-gamma / A. Arjona, D.K. Sarkar // J. Interferon Cytokine Res. – 2006. – Vol.26 (9). – P. 645 – 649.
24. Haus F. Biologic rhythms in hematology / F. Haus // Path.Biol. – 1996. – Vol. 44, N 7. – P. 618 – 630.
25. Хаитов Р.М. Иммунитет и стресс. / Р.М.Хаитов, В.П.Лесков // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2001. – Т. 87, №8. – С. 1060 – 1073.
26. Карп В.П. Вычислительные методы анализа в хронобиологии и хрономедицине / В.П.Карп, Г.С. Катинас – СПб: Восточная корона, 1997. – 116 с.
27. Медицинско лабораторные технологии и диагностика. Т.2 / [под ред. проф. А.И. Карпищенко] – СПб: Интермедика, 1999. – С. 307 – 308.– (Справочник мед. лаб. технологий).
28. Гамалея Н.Б. Сравнение двух методов определения Ig G, A, M (спектрофотометрия и радиальная иммунодиффузия) / Н.Б.Гамалея, Н.А. Мондрус // Клиническая лабораторная диагностика. – 1994. – № 1. – С. 6 – 7.
29. Горизонтов П.Д. Система крови как основа резистентности и адаптации организма / П.Д. Горизонтов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1981. – №2. – С. 55 – 63.
30. Кончаловский М.В. Дозовые кривые нейтрофилов и лимфоцитов при общем относительно равномерном гамма-облучении / М.В.Кончаловский, А.Е. Баранов, В.Ю.Соловьев // Медицинская радиология. – 1991. – Т.36, №1. – С. 29 – 33.
31. Focan C. Chronobiological Concepts Underlying the Chronotherapy of Human Lung Cancer / C. Focan // Chronobiol. Intern. – 2002. – Vol.19, №1. – P.253 – 274.

32. Комаров Ф.И. Роль проблемной комиссии «Хронобиология и хрономедицина» РАМН в развитии внутренней медицины / Ф.И. Комаров, С.И.Рапорт, С.М.Чибисов // Клиническая медицина. – 2007. – №9. – С. 14 – 16.
33. Степанова С.И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации / С.И. Степанова – М.: Наука, 1986. – 244 с.

Кузьменко Е.В. Восстановление суточного ритма показателей кроветворения и иммунитета после радиационного воздействия / Е.В. Кузьменко // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2012. – Т. 25 (64), № 4. – С. 122-135.

Выявлено влияние типа реагирования изучаемых показателей гемопоэза экспериментальных животных (крыс) на длительность послерадиационного восстановления циркадных ритмов кроветворения: гиперреактивные животные имели более высокую степень панцитопении по сравнению с гипореактивными. Показано, что действие ионизирующей радиации в сублетальной дозе (4,0 Гр) по разному влияет на изменение циркадных ритмов гемопоэза в зависимости от времени суток облучения и реактивности животных: повреждающее действие радиации у гипореактивных крыс, облученных в 20:00, на лимфопоэз было минимальным. Оценка изучаемых показателей иммунитета крыс разных типов реагирования, облученных в разное время суток, показала глубокую депрессию иммунитета у гиперреактивных животных, облученных в 8:00, по сравнению с гипореактивными, облученными в 20:00. Использование ионизирующего излучения в хрономодулирующем режиме позволило не только определить время его наименьшего действия в отношении систем кроветворения и иммунитета, но и использовать более высокие дозы облучения с учетом механизма их действия в фазах повышенной резистентности организма и реактивности животных.

Ключевые слова: суточные ритмы, рентгеновское облучение, система кроветворение, система иммунитета, индивидуальная радиочувствительность.

Kusmenko E.V. Circadian rhythm restoration of some haemopoiesis characteristics and an immunity after radiation exposure / E.V. Kusmenko // Scientific Notes of Taurida V.I. Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2012. – Vol. 25 (64), No 4. – P. 122-135.

The influence of response type of haemopoiesis characteristics on the duration of postradiation circadian rhythm blood creation restoration was discovered: hyperreactive animals have had more higher degree of pancytopenia in comparison with hyporeactive animals. It was shown that effect of ionizing radiation in sublethal dose (4.0) has different influence on the shifts of haemopoiesis circadian rhythm and depends on exposure time to radiation and animals reactivity: destructive effects of radiation on lymphopoiesis among hyporeactive rats exposed to 20:00 have been minimal. Estimation of immunity of rats with the different types of reactivity exposed in different time of 24 hours cycle has shown deep depression of immune system in hyperreactive animals exposed at 8:00 in comparison with hyporeactive rats exposed at 20:00. The relationship between radiosensitivity and type of rats response on psychoemotional stress influence has been discovered.

Keywords: circadian rhythm, X-ray, immune system, haemopoiesis system, individual sensitivity.

Поступила в редакцию 19.11.2012 г.