

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ  
ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ,  
ОНКОЛОГІЇ ТА РАДІОБІОЛОГІЇ  
ІМ. Р.Є.КАВЕЦЬКОГО

*На правах рукопису*

**ВОЄЙКОВА ІРИНА МИХАЙЛІВНА**

***ВПЛИВ ПОСТІЙНОГО ОПРОМІНЕННЯ В  
ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ ЗОНІ ВІДЧУЖЕННЯ НА  
ІМУННУ СИСТЕМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ  
ТВАРИН ТА ЇХ НАЩАДКІВ***

03.00.08. - радіобіологія

**А в т о р е ф е р а т**

**дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата біологічних наук**

КИЇВ - 1997



Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Інституті експериментальної патології, онкології та радіобіології ім.Р.Є.Кавецького НАН України.

Науковий керівник - доктор медичних наук З.Д.Савцова

Офіційні опоненти: доктор біологічних наук, професор М.Ф. Гамалія,  
кандидат біологічних наук І.О. Блюм

Провідна установа - Науковий центр радіаційної медицини АМН  
України

Захист відбудеться "24.04" 1997 р. о 14 годині 00 хв. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.01.83.01 в Інституті експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України (252022, м.Київ-22, вул. Васильківська, 45).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України.

Автореферат розісланий "21" квітня 1997 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
кандидат біологічних наук

Лавренчук Г.Й.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність проблеми.** Вивчення біологічних ефектів малих доз іонізуючого опромінення, визначення механізмів виникнення таких ефектів та оцінка їхнього впливу на життєздатність і опірність організму - чи не найактуальніші питання сучасної радіобіології. Це обумовлено, з одного боку, вкрай недостатньою вивченістю проблеми дії малих доз на біологічні об'єкти і відсутністю прийнятних теоретичних узагальнень результатів, що вже напрацьовані. З іншого - впливом малих доз іонізуючого випромінювання на дедалі ширше коло організмів (включаючи людину) за рахунок антропогенних забруднень довкілля радіонуклідами. Особливої актуальності набула розробка проблеми для країн, значні території та контингенти населення яких зазнають радіаційного впливу внаслідок аварії на ЧАЕС.

На сьогодні вже доведено високу біологічну ефективність малих доз радіації (А. М. Кузин, 1978; Ю. И. Москалев, 1985; А. А. Козлов, 1992). Визначено, що дія таких доз на організм (особливо при тривалому опроміненні призводить до змін на різних рівнях, починаючи з регуляції та структури геному і до такої узагальнюючої біологічної характеристики, як тривалість життя (Е. Ф. Конопля с соавт., 1989; Н.Л. Назимок, 1969; И. И. Пелевина с соавт., 1991; В. Г. Пинчук с соавт. 1991; Л. Б. Пинчук с соавт., 1991; А. В. Севанькаев с соавт., 1990; Я. И. Серкиз с соавт., 1992; В. А. Шевченко, 1990; D. Gofman, 1994; L. A. Sagan, 1990). Система імунітету належить до систем організму, зміна характеристик яких при опроміненні малими дозами є досить ранньою й практично облігатною, а також відіграє патогенетичну роль у розвитку багатьох найближчих та віддалених наслідків опромінення (А. Я. Гончарова с соавт., 1985; А. И. Нягу, 1994; В. И. Шубик, 1987; А. А. Ярилин, 1988; R. E. Anderson et al., 1983; K. Ishii et. al., 1989; C. C. Stewart et al., 1988). Після 1986 року накопичено значний обсяг інформації, яка свідчить, що тривале зовнішнє та внутрішнє опромінення радіонуклідами чорнобильського викиду призводить до зрушень, які зачіпають різні ефекторні та регуляторні імунологічні механізми, відбиваючи як безпосередній або опосередкований вплив опромінення на імунокомпетентні клітини та органи, так і їхню компенсаторну реакцію. Слід зазначити, що незважаючи на наявність останньої зміни багатьох

ЛНБ ім. В. Стефанива  
АН України

показників були негативними (Л. Г. Борткевич с соавт., 1989; О.Ф. Мельников з співавт., 1994; З. Д. Савцова с соавт., 1990; М. Ю. Самбур, 1994; Н. Н. Спивак с соавт., 1993; В. В. Талько, 1994). Одночасно ряд питань щодо змін імунного статусу при постійному опроміненні залишаються нез'ясованими. Зокрема, не визначено чітко, чи приводять такі зміни до виникнення імунодефіцитів, і за яких умов це може відбуватись. Майже не вивчена залежність спектру та глибини імунологічних змін в опроміненому організмі від вихідних особливостей останнього, від того, в якому періоді онтогенезу почалося опромінення, від впливу іонізуючого випромінювання на попередні батьківські покоління. Потребує уточнення "локалізація" критичних ланок системи, з ураження яких починається каскад імунологічних змін. Нарешті, невідомо, чи можлива повноцінна адаптація до дії малих доз протягом життя індивідууму або при зміні поколінь постійно опромінюваної популяції. Вивчення цих питань шляхом обстеження когорт населення, яке постраждало від аварії на ЧАЕС, потребує тривалого проміжку часу. Крім того, з об'єктивних причин важко, а іноді й неможливо чітко відрізнити радіогенні ефекти від змін, викликаних дією інших чинників - хімічних впливів, нерадіогенних соматичних захворювань, порушень структури й якості харчування, психо-емоційного стресу, тощо. Тому особливої уваги набувають спостереження в контрольованих натурних експериментах, де постійно підвищені радіаційні навантаження, обумовлені дією природного спектру чорнобильських радіонуклідів.

**МЕТОЮ** данної роботи є вивчення закономірностей реакцій імунної системи на постійний вплив радіонуклідів чорнобильського викиду протягом життя кількох поколінь експериментальних тварин.

Для досягнення вказаної мети вирішували такі **ЗАВДАННЯ**:

1. Дослідити морфо-функційні характеристики органів системи імунітету та основних популяцій імунокомпетентних клітин у кількох поколіннях постійно опромінюваних експериментальних тварин;
2. Зробити порівняльний аналіз змін у системі імунітету кількох поколінь тварин різних ліній; оцінити на його основі ризик порушення імунного гомеостазу та залежність такого ризику від лінійних (генетично обумовлених) особливостей і кількості попередніх опромінених поколінь;
3. Вивчити чутливість опромінених тварин до вірусних інфекцій, змодельованих з використанням патогенних та непатогенних для данного

виду тварин (мишей) вірусів;

4. Оцінити дію викликаних постійним опроміненням змін у системі імунітету на протипухлинну стійкість організму на моделі росту перещеплюваних пухлин;

5. На основі сукупності одержаних даних оцінити вірогідність розвитку імунодефіцитів у нащадків опромінених мишей різних ліній або можливість їх адаптації до постійного іонізуючого опромінення в малих дозах.

**Наукова новизна та теоретична цінність роботи.** Вперше проведено порівняльне комплексне вивчення системи імунітету у різних поколінь постійно опромінюваних в зоні відчуження лінійних тварин і на основі аналізу 23 імунологічних параметрів розраховано ризик порушення імунного статусу. Показано, що коефіцієнти ризику залежать від покоління та вихідних (лінійних) особливостей імунної системи.

Одночасно визначено, що імунологічні зміни мають загальну закономірність - незважаючи на лінійну привалелжність тварин, більш чутливою до опромінення є Т-система імунітету, показники В-системи стабільніші. Виявлено значне зниження опірності постійно опромінюваних тварин до патогенного вірусу (вірус грипу А/PR<sub>8</sub>/34), що є експериментальним доказом можливості виникнення імунодефіциту як наслідку тривалого опромінення в малих дозах. Вперше вивчено чутливість постійно опромінюваних мишей до вірусів, апатогенних для даного виду і продемонстровано, що природна видова резистентність до таких вірусних інфекцій не змінюється протягом життя, принаймні F<sub>0</sub>.

Вперше показано, що постійне опромінення радіонуклідами чорнобильського викиду суттєво змінює ряд характеристик росту перещеплюваної пухлини (карциноми Льюїс). Цей результат доводить наявність самостійного значення змін протипухлинної резистентності в патогенезі підвищеного пухлиноутворення - стохастичного наслідку дії малих доз.

**Практичне значення та впровадження.** Робота має переважно теоретичну спрямованість. Водночас, одержані результати становлять експериментальну базу для розрахунків ризиків та прогнозу вірогідності розвитку імунодефіциту у різних когортах населення, що потерпіло від аварії, на стадії доклінічних змін в імунній системі, а також у нащадків опромінених людей.

Розроблені моделі слугують для випробування ефективності фармакологічних препаратів та харчових домішок як засобів профілактики та/або корекції негативних змін в організмі під впливом тривалого опромінення в малих дозах на організм. Зокрема, результати випробування двох препаратів ("ФЛАМКАР" та "БЛАСТОЛЕН") включено до матеріалів доклінічного вивчення, на основі яких Фармкомітетом МОЗ України ці препарати рекомендовано до клінічного використання.

Декларація конкретного особистого внеску дисертанта у розробку наукових результатів, що виносяться на захист. Дисертант брала участь у дослідженні морфо-функційних характеристик органів системи імунітету, основних популяцій імунокомпетентних клітин опромінюваних тварин, а також впливу змін імунологічних характеристик на чутливість опромінених тварин до вірусних інфекцій та протипухлинну стійкість організму. Самостійно здійснювала облік і аналіз усього отриманого матеріалу, сформулювала основні положення та висновки роботи. Брала участь у підготовці до друку всіх наукових робіт, що відображають результати дисертації.

#### Основні положення, що виносяться на захист

1. При опроміненні радіонуклідами чорнобильського викиду зміни імунологічних показників є облігатним ефектом, але ризик незбалансованих зрушень у системі імунітету та виникнення імунодефіциту залежить від вихідних (генетично детермінованих) особливостей системи.

2. При порівнянні кількох поколінь постійно опромінюваних тварин найнесприятливіші імунологічні показники незалежно від лінійної приналежності мишей спостерігаються у  $F_2$ . У подальшому ( $F_3$ - $F_4$ ) система імунітету більш збалансована, проте повна компенсація відсутня.

3. Постійне опромінення в малих дозах значно знижує опірність організму до інфекційного процесу, але не впливає на видову резистентність до певних вірусів.

4. Імуномодулюючий вплив малих доз іонізуючої радіації може призводити до таких змін протипухлинної резистентності організму, коли пухлини виникають частіше й мають скорочений латентний період, але їхня подальша прогресія уповільнена. Одним із механізмів останнього є

гальмування (зменшення) розвитку пухлиноасоційованої супресії.

**Апробація роботи.** Основні положення дисертації викладені та обговорені на Всесоюзній конференції "Радіобіологічні наслідки аварії на Чорнобильській АЕС" (Мінськ, 1991); III Всесоюзній науково-технічній нараді за підсумкам ліквідації аварії на ЧАЕС (Зелений Мис, 1992); I Науковій конференції Міжнародної фундації "Колиска" (Київ, 1992); Радіобіологічному з'їзді (Київ, 1993); II Міжнародній конференції "Радіобіологічні наслідки ядерних катастроф" (Москва, 1994); II З'їзді Радіобіологів України (Дніпропетровськ, 1995), V Міжнародній науково-технічній конференції "Підсумки 10 років робіт по ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС" (Зелений Мис, 1996); Міжнародній конференції "10-річчя після Чорнобилю і підсумки наслідків аварії" (Австрія, Відень, 1996).

**Публікації.** За матеріалами досліджень опубліковано 14 наукових праць.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 136 сторінках друкованого тексту, складається з вступу, аналітичного огляду літератури, 5-ти глав власних досліджень з обговоренням, заключення та висновків. Текст ілюстровано 12 таблицями та 15 малюнками. Список літератури складається з 148 вітчизняних та 68 іноземних джерел.

## ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження проведені на лінійних мишах, які протягом життя перебували на експериментальній базі ІЄПОР НАН України в м. Чорнобилі в умовах постійного опромінення природним спектром радіонуклідів чорнобильського викиду. Основою формування радіаційних навантажень слугувало внутрішнє опромінення за рахунок радіонуклідів, що надходили в організм переважно з їжею, та інкорпоровали в органи та тканини. Збалансований раціон складався з продуктів із забруднених регіонів України та Білорусі (зерно, м'ясо, риба, овочі). Активність радіонуклідів ( $\gamma$ - та  $\beta$ -випромінювачів) у добовому раціоні не перевищувала 200-225 Бк. Загальні поглинені дози за рахунок комбінованого опромінення варіювали в різних дослідах залежно від термінів утримання в м. Чорнобилі та віку тварин, але не перевищували 2 сГр на все тіло за 12

міс. без урахування трансуранових  $\alpha$ -випромінювачів. Визначення спектрального складу радіонуклідів у кормах, їх активності, розподілу в органах і тканинах та розрахунки доз провадили за стандартними методами (Я.І. Серкіз із співавт., 1991) співробітники відділу радіобіології ІЕПОР НАН України.

Дослідження проведені на 630 мишах ліній  $CC_{57}W$  ( $F_0$ - $F_4$ ),  $C_{57}Bl$  ( $F_0$ - $F_3$ ) та  $CBA$  ( $F_0$ ). На час обстеження мишей  $CC_{57}W$  та  $C_{57}Bl$  (вік 4 міс) поглинена доза на все тіло, розрахована за  $^{137}Cs$  становила 0,43 сГр у всіх поколіннях. У мишей лінії  $CBA$  поглинені дози на все тіло, розраховані також за  $^{137}Cs$ , становили: через 3 міс від початку досліду - 0,26 сГр, через 6 міс - 0,45 сГр, через 10 міс - 0,77 сГр.

Контролем в усіх дослідженнях слугували неопромінені тварини тих самих ліній, статі та віку, з тих самих розплідників, звідки було завезено до зони ЧАЕС мишей  $F_0$ :  $CC_{57}W$  - з розплідника НДП "Біомодель" (Московська обл, Росія);  $C_{57}Bl$  - з розплідника ІЕПОР НАН України;  $CBA$  - з розплідника Інституту мікробіології АН Латвії (м. Рига).

Характер досліджень та кількісний розподіл матеріалу наведені в таблиці 1.

Для визначення впливу постійного опромінення на імунну систему експериментальних тварин провадили комплексне дослідження ряду морфо-функціональних показників. Визначали абсолютну та відносну масу тимусу, селезінки та лімфовузлів (2 підколінних, 2 пахвинних, 4 пахвових, всього - 8) і кількість лімфоцитів, виділених із цих органів. Визначення субпопуляційного клітинного складу лімфатичних вузлів провадили при фарбуванні цитологічних препаратів за методом Штокінгера і Кельнера (1952). Можливість ідентифікувати за допомогою такого методичного прийому Т- та В-лімфоцитів мишей продемонстровано Ю. А. Уманським (1975). Проліферативну активність нестимульованих лімфоцитів різних субпопуляцій досліджували за допомогою методу радіоавтографії (D. W. Bekkum, 1971; О. И. Епифанова с соавт., 1977). Реакцію лімфоцитів лімфовузлів на введення поліклональних Т-клітинного (Конканавалин А, "Sigma", США) і В-клітинного (Декстран-сульфат, "Lobo-Chemie", Австрія) мітогенів *in vivo* оцінювали за допомогою радіометричного методу (В. М. Юдин с соавт., 1982). Реакцію

гіперчутливості уповільненого типу (індуктор - еритроцити барана) вивчали за методом К. Kitamura (1980). Для реакції "трансплантат проти хазяїна" використовували локальний варіант тесту (А. Н. Маянский, А.Н. Мейлихова, 1976). Реципієнтами для проведення РТІХ слугували гібриди  $F_1$  ( $CC_{57}W/H^b/$  x  $C_3H/H-2^p/$  та  $C_{57}Bl/H-2^b/$  x  $C_3H/H-2^p/$ ).

Активність ЦТЛІ (імунний цитоліз) та ПК (природний цитоліз) визначали в реакціях *in vitro* (М. Hokland et al., 1983). Ефектори виділяли з селезінок за стандартними методами (А.Ж. Russo et al., 1979; Т. Timonen, 1982). Клітинами-мішенями для імунного цитолізу (ефектори від тварин з експериментальною гриппозною інфекцією) слугувала первинна культура сингенних ембріональних фібробластів, інфікованих вірусом грипу A/PR<sub>8</sub>/34 (Т.Ж. Braciale, 1979), для природного цитолізу - ПК-чутливі клітини ліній A<sub>3</sub> або SH<sub>2</sub> (М.Ю. Зарицкая, 1992). Клітини-мішені мітили <sup>14</sup>C-гідролізатом білку ( $18,5 \times 10^4$  Бк/мл середовища). Співвідношення ефекторів до мішеней становило 100:1 - 200:1. Строк інкубації - 6 годин при імунному цитолізі, 18 годин - при природному цитолізі.

Активність макрофагів визначали за допомогою гістохімічного фарбника - нітросинього тетразолію (К.А. Войткевич, 1977).

Спонтанну антигеннеспецифічну супресорну активність оцінювали в системі адоптивного перенесу лімфоцитів селезінки обстежуваних тварин сингенним реципієнтам та ступенем зменшення реакції останніх на Кон А (З.Д. Савцова с соавт., 1991).

Титри антитіл до вірусу грипу (антигемаглютининів) у сироватці крові, екстрактах трахей та легенів визначали за допомогою стандартної реакції РГА.

Для порівняння тварин дослідної і контрольної груп розраховували індекси модуляції (ІМ) (С.А.Ковбасюк с соавт., 1985):  $IM = [(показник\ досліду - показник\ контролю) : показник\ контролю] \times 100\%$ .

Чутливість тварин до вірусної інфекції (вірус грипу A/PR<sub>8</sub>/34) оцінювали за стандартними критеріями: ЛД<sub>50</sub>, визначеною за методом Ріда і Менча; титрами вірусу в гомогенатах легенів (титрування на 10-добових курячих ембріонах); кратністю збільшення відносної маси легенів у порівнянні з неінфікованим контролем (З.Д. Савцова с соавт., 1984); летальністю в гострому періоді інфекції після зараження

Таблиця 1. Структура досліджень, проведених при виконанні роботи

	Характер досліджень	Методи досліджень	Використано в експериментах мишей			
			лінія	покоління від завезення тварин в 30-км зону ЧАЕС	кількість тварин	
					опроміненних	неопроміненних (контроль)
1.	Вивчення стану імунної системи різних поколінь мишей, які утримувалися в умовах впливу радіоекологічних факторів аварії на ЧАЕС	Дослідження імунокомпетентних органів, РБТЛ, РГУТ, РТПХ	CC <sub>87</sub> W	F <sub>0</sub> , F <sub>1</sub> -F <sub>4</sub>	80	30
			C <sub>87</sub> Bl	F <sub>0</sub> , F <sub>1</sub> -F <sub>3</sub>	65	25
2.	Дослідження чутливості до патогенного вірусу (вірус грипу А/PR <sub>8</sub> /34) та формування противірусного імунітету	Визначення ЛД <sub>50</sub> вірусу грипу, вивчення особливостей перебігу грипозної інфекції (титри вірусу в легенях, відносна маса легенів, титри місцевих і сироваткових антитіл, природний та імунний цитоліз)	CC <sub>87</sub> W	F <sub>1</sub> -F <sub>5</sub>	160	30
			C <sub>87</sub> Bl	F <sub>0</sub>	10	10
3.	Дослідження чутливості до природно апатогенних вірусів (ECHO-7, BLV)	Дослідження імунокомпетентних органів, визначення спонтанної антигеннеспецифічної супресії, титрів противірусних антитіл	CBA	F <sub>0</sub>	45	90
4.	Вивчення протипухлинної стійкості організму та асоційованої з пухлинним процесом імунної відповіді	Дослідження стійкості до росту модельних пухлин, інтенсивності спонтанного метастазування, дослідження імунокомпетентних органів; РБТЛ; РТПХ; активності ПКК і макрофагів; пухлиноасоційованої супресії	C <sub>87</sub> Bl	F <sub>2</sub>	19	71
Всього					CC <sub>87</sub> W	300
					C <sub>87</sub> Bl	200
					CBA	135

сублетальною дозою вірусу; титрами антигемаглютининів.

Чутливість мишей СВА до непатогенних вірусів (ЕCHO-7 та BLV) оцінювали за титрами сироваткових вірус-нейтралізуючих антитіл до ентеровірусу ЕCHO-7 у тесті інгібіції цитопатогенної дії цього вірусу в культурі диплоїдних клітин людини М-22 (Л.А. Витолинь с соавт., 1990) та за рівнем сироваткових антитіл до внутрішнього білку (р24) BLV (радіоімунологічний аналіз з використанням  $^{125}\text{I}$ -р-24 за методикою А. Д. Альштейна з співавт., 1977).

Стійкість до росту перещеплюваних пухлин та динаміку пухлиноасоційованого імунітету вивчали на мишах  $\text{C}_{57}\text{Bl}$ , використовуючи модель карциноми Льюїс. Реєстрували частоту пухлин, латентний період, динаміку росту первинних пухлин, частоту та об'єм метастазів, тривалість життя. Протипухлинні клітинні реакції в латентному періоді або рівень пухлиноасоційованої супресії оцінювали за методикою А. J. Treves et al., 1974) за здатністю видлених у відповідний час лімфоцитів селезінки тварин з пухлиною гальмувати або стимулювати ріст гомологічних пухлин у сингенних реципієнтів.

Коефіцієнти ризику порушення іонного гомеостазу визначали за методикою З. И. Калмикової з співавт. (1995) у власній модифікації, яка полягала в тому, що враховували не тільки статистично значуще зменшені, але й достовірно збільшені імунологічні показники. Коефіцієнти ризику визначали на основі частоти та глибини зміни показників (в % від контролю), в розрахунку на 1 сГр (за  $^{137}\text{Cs}$ ) поглиненої дози на все тіло.

Математичну обробку результатів проводили з використанням  $t$ -критерію Ст'юдента, критерію Пірсона та, в окремих випадках, коефіцієнтів кореляції ( $r$ ) або кореляційного відношення ( $h$ ).

### **Основні результати досліджень та їхнє обговорення.**

Обстеження лінійних мишей, які народжувались і протягом життя утримувались у контрольованій зоні ЧАЕС, показало, що різноманітні зміни в імунній системі є невід'ємною складовою реакції організму на постійне опромінення малими дозами

радіації.

Зокрема, на відносно ранніх етапах тривалого опромінення (3-4 міс) у тимусі тварин різних ліній і поколінь виявлено переважно зменшення маси і клітинності, що співпадає з результатами інших дослідників (Л.Г.Борткевич с соавт., 1993; В.Н. Чабанный с соавт., 1994; В.Н. Ярыгин с соавт., 1990). Але, як показало обстеження протягом життя мишей СВА, віддаленим наслідком постійного опромінення за певних умов може стати гіперплазія тимусу та виникнення тимом. Ці дані співпадають з відомостями про особливості пострадіаційних процесів у мишей згаданої лінії (Л.А. Витолинь с соавт., 1990) та про спектр спонтанних пухлин, що рееструються у постійно утримуваних в зоні ЧАЕС тварин (Я.И.Серкис с соавт., 1992).

Периферійні органи системи імунітету - селезінка та лімфозузли - реагували на постійне опромінення по-різному. Показники, що характеризують селезінку, були більш стабільними. Їх суттєву зміну реестрували переважно при тривалішому впливі умов зони відчуження на окремих організм або популяцію тварин (у поколіннях  $F_2$  -  $F_4$ ). Напрямок змін маси і клітинності цього органу чітко залежав від лінії мишей: у всіх поколіннях мишей  $CC_{57}W$  обидва показники зменшувались, у  $F_2$  -  $F_3$  лінії  $C_{57}Bl$  - збільшувались. Периферійні лімфозузли виявились більш чутливими (їх суттєву зміну спостерігали вже в поколінні  $F_1$  обох ліній) та реагували на постійне опромінення досить однотипно (збільшенням відносної маси, двофазовою зміною клітинності, зниженням проліферативної активності в нестимульованих лімфозузлах, зміною субпопуляційного складу). Вірогідно, такі розбіжності між реакцією на опромінення селезінки та лімфозузлів пов'язані з неоднаковим клітинним складом цих органів.

Спостерігали також сталу зміну активності окремих субпопуляцій лімфоцитів та імунологічних реакцій різних типів: як більш простих - відповідь на мітогени, так і кооперативних - ефекторних (РТПХ, РГУТ, продукція антитіл до вірусів грипу, ЕСНО-7, р24 BLV, специфічна клітинна цитотоксичність для пухлини 3LL) та імунорегуляторних (неспецифічна Т-супресія, пухлиноасоційована супресія).

Водночас, співставлення імунного статусу постійно опромінюваних мишей ліній  $CC_{57}W$  (табл. 2) і  $C_{57}Bl$  (табл. 3) дозволяє визначити ряд розбіжностей в їхній реакції на вплив факторів аварії.

Зокрема, Т-система імунітету мишей  $CC_{57}W$  характеризувалась:

- порушенням визрівання лімфоцитів ( $F_1 - F_4$ );
- посиленням ( $F_1 - F_2$ ), а в подальшому зменшенням ( $F_3 - F_4$ ) міграції лімфоцитів з тимусу в периферійні лімфовузли зі зміною субпопуляційного складу останніх: зменшенням відносної кількості зрілих Т-лімфоцитів та різким підвищенням кількості бластів ( $F_1 - F_4$ );
- посиленням проліферативного потенціалу субпопуляції зрілих Т-лімфоцитів ( $F_1 - F_4$ ) і двофазовою зміною такого у субпопуляції бластів  $F_1 > F_2 > \text{норма} > F_3 > F_4$ ;
- зниженням реакції на неспецифічний Т-мітоген у  $F_1 - F_3$  та підвищення цієї реакції у  $F_4$ ;
- зниженням кооперативних Т-клітинних реакцій: гіперчутливості уповільненого типу у всіх поколіннях та трансплантаційного імунітету в поколіннях  $F_1 - F_3$ ;
- зниженням у  $F_4$  спонтанної антигеннеспецифічної Т-супресії.

В-система імунітету у постійно опромінюваних мишей  $CC_{57}W$  виявлялась стабільнішою: суттєві зміни відносної маси та клітинності селезінки (антитілопродукуючий орган) спостерігали, починаючи з  $F_3$ ; відносний вміст В-лімфоцитів у периферійних лімфовузлах протягом опромінення чотирьох поколінь практично не змінювався, стабільним був і їхній проліферативний потенціал. Реакція на неспецифічний В-мітоген значно відхилялась від норми лише в поколіннях  $F_2 - F_3$ . Насамкінець, в усіх поколіннях мишей  $CC_{57}W$  спостерігали значне зменшення активності природних кілерних клітин.

Зміни імунологічних показників у мишей  $C_{57}Bl$  як якісно, так і кількісно не співпадали з такими у мишей лінії  $CC_{57}W$ . Визначали такі основні розбіжності з боку Т-системи:

- більш пізній розвиток (у  $F_2 - F_3$ ) посилення міграції лімфоцитів на периферію; значно менше, ніж у  $CC_{57}W$ , падіння відносного вмісту

зрілих Т-лімфоцитів, відсутність різкого збільшення вмісту в лімфовузлах бластів;

- зменшення (а не збільшення) проліферативного потенціалу зрілих Т-лімфоцитів та бластів;
- значно менше, ніж у мишей  $CC_{57}W$  ( $P < 0,05$  при порівнянні  $F_1-F_3$  знижувалась реакція на Т-клітинний мітоген та підвищувалась (а не пригнічувалась) РТПХ.

Більшою мірою, ніж у мишей  $CC_{57}W$  змінювалась В-система:

- в поколіннях  $F_2-F_3$  зростають маса і, особливо, клітинність селезінки;
- підвищувався відносний вміст В-лімфоцитів у периферійних лімфовузлах, а в поколіннях  $F_2-F_3$  зростала і їх абсолютна кількість;
- спостерігали суттєві коливання їх проліферативної активності;
- значно підвищеною була реакція на В-мітоген.

Активність ПКК, як і у мишей  $CC_{57}W$ , знижена.

Узагальнюючи наведене, можна зазначити, що реакція мишей  $C_{57}Bl$  на постійне опромінення характеризується менш вираженими ознаками альтерації та компенсаторно-адаптаційних змін з боку Т-системи і більш вираженими змінами з боку В-системи, які вказують на зростаючу можливість розвитку алергічних чи аутологічних процесів. Імунний гомеостаз у тварин цієї лінії більш стійкий до постійного опромінення, ніж у мишей  $CC_{57}W$  (менші відхилення від нормального "імунологічного профілю" та коливання окремих показників при порівнянні різних поколінь). З цим положенням співпадають і теоретичні розрахунки коефіцієнтів ризику (КР), за якими ризик розвитку незбалансованих порушень в імунній системі мишей  $C_{57}Bl$  у 2-3 рази менший, ніж у аналогічних поколінь тварин лінії  $CC_{57}W$  (табл. 4).

Таблиця 2. Зміни імунологічних показників у різних поколіннях постійно опромінюваних мишей лінії СС<sub>57</sub>W

Показник	Індекс модуляції, % <sup>1</sup>			
	F <sub>1</sub>	F <sub>2</sub>	F <sub>3</sub>	F <sub>4</sub>
<b>Відносна маса</b>				
тимусу	+ 25,0	- 8,3	-30,0*	-21,4
селезінки	- 6,8	- 16,9	-28,8*	-20,8*
лімфовузлів	+ 26,6*	+ 75,0*	+25,8*	+13,0
<b>Клітинність</b>				
тимусу	+ 16,5	+ 39,5*	-27,6	-15,1
селезінки	- 1,8	- 9,7	- 51,7*	-8,5
лімфовузлів	+128,2*	+177,3*	-20,1	-22,9
<b>Відносна кількість в периферійних лімфовузлах</b>				
T-лімфоцитів	- 27,5*	- 20,2*	- 18,9*	- 10,0*
B-лімфоцитів	+ 1,7	+ 3,0	+7,0	+14,0
Бластів та вел. л/ц	+427,5*	+302,0*	+262,0*	+65,0*
<b>Загальний індекс мічення</b>				
T-лімфоцитів	- 11,8	+ 36,8*	+ 1,5	-5,9
B-лімфоцитів	+ 17,6	+ 8,8	+ 8,8	+17,6
Бластів та вел. л/ц	+102,2*	+ 51,6*	- 10,9	-43,8*
<b>Питомий індекс мічення</b>				
T-лімфоцитів	+20,9	+71,4*	+20,9	+4,8
B-лімфоцитів	+15,6	+4,4	0,0	+2,6
бластів та вел. л/ц	- 61,3*	- 62,4*	- 75,6*	- 65,6*
<b>Індекс реакції</b>				
РБТЛ на Кон А	- 57,8*	- 99,2*	- 68,5*	+49,9*
РБТЛ на ДС	+11,3	- 39,2*	+32,2*	+26,0
РТПХ	- 55,3*	- 71,9*	- 45,6*	+2,3
РГУТ	- 72,4*	- 83,4*	- 65,4*	- 57,3*
Активність ПКК	- 72,2*	- 75,1*	- 34,5*	- 28,7

1 - "+" - збільшення показника; "-" - зменшення показника

\* - P < 0,05 у порівнянні абсолютних показників з неопроміненим контролем

Таблиця 3. Зміни імунологічних показників у різних поколіннях постійно опромінюваних мишей лінії C<sub>57</sub>Bl

Показник	Індекс модуляції, % <sup>1</sup>		
	F <sub>1</sub>	F <sub>2</sub>	F <sub>3</sub>
<b>Відносна маса</b>			
тимусу	- 6,8	- 13,4	- 23,9*
селезінки	- 18,9**	+45,9	+47,3*
лімфовузлів	- 16,0	+21,6	+24,0
<b>Клітинність</b>			
тимусу	- 46,8	- 14,8	- 5,9
селезінки	- 15,9	+106,2*	+46,9
лімфовузлів	- 58,8	+113,1*	+47,5
<b>Відносна кількість в периферійних лімфовузлах</b>			
T-лімфоцитів	- 6,2*	- 6,5*	- 3,5
B-лімфоцитів	+10,5*	+16,9*	+11,3
Бластів та великих лімфоцитів	+9,0	- 3,0	-10,5
<b>Загальний індекс мічення</b>			
T-лімфоцитів	+21,8*	- 37,5*	- 21,9*
B-лімфоцитів	+4,2	+27,1	+14,6
Бластів та великих лімфоцитів	- 31,4*	- 21,4**	- 28,6*
<b>Питомий індекс мічення</b>			
T-лімфоцитів	- 16,9	- 33,3*	- 18,7*
B-лімфоцитів	+4,8	- 36,5*	+4,7*
бластів та великих лімфоцитів	- 40,3*	- 20,9	- 20,4
<b>Індекс реакції</b>			
РБТЛ на Кон А	- 38,7*	- 25,4	- 33,6**
РБТЛ на ДС	+47,9*	+73,9*	- 56,3*
РТПХ	+48,7*	не визн.	+2,9
Активність ПКК	- 38,7*	- 25,4	- 33,6**

1 - "+" - збільшення показника; "-" - зменшення показника

\* -  $P < 0,05$  у порівнянні абсолютних показників з неопроміненим контролем.

**Таблиця 4. Інтегральна зміна імунологічних показників і ризик виникнення дисбалансу в імунній системі постійно опромінюваних мишей різних ліній та поколінь**

Лінія тварин	Покоління	Суттєво змінені показники			Модуляція імунологічних показників в % від контролю, M+m	Коефіцієнти ризику (КР) на 1 сГр по <sup>137</sup> Cs, обчислені відносно:				
		зі збільшенням	зі зменшенням	всього <sup>1</sup>		F <sub>1</sub>	F <sub>2</sub>	F <sub>3</sub>	F <sub>4</sub>	аналогічного покоління тварин лінії СС <sub>87</sub> W
СС <sub>87</sub> W	F <sub>1</sub>	8	5	13 (56,5)	110,9±29,0	•	0,85	1,49	4,10**	•
	F <sub>2</sub>	11	6	17 (73,9)	99,2±17,9	1,17	•	1,75	4,80*	•
	F <sub>3</sub>	4	10	14 (60,9)	68,9±18,6	0,67	0,57	•	2,80	•
	F <sub>4</sub>	2	6	8 (34,8)	43,9±7,1	0,24**	0,21*	0,36	•	•
С <sub>87</sub> Bl	F <sub>1</sub>	4	8	12 (52,2)	36,3±5,8	•	0,52*	0,97	н.д.	0,30*
	F <sub>2</sub>	7	5	12 (52,2)	70,0±12,8	1,93*	•	1,87*	н.д.	0,50
	F <sub>3</sub>	6	7	13 (56,5)	34,6±4,4	1,03	0,53*	•	н.д.	0,46**

ПРИМІТКА: \* -  $P < 0,05$ ; \*\* -  $0,05 < P < 0,1$ .

• - КР = 1,0.

<sup>1</sup> - В дужках наведено частоту суттєво змінених показників у % до загальної кількості вивчених параметрів.

Слід зазначити, що характерною лінійною особливістю імунної системи мишей  $CC_{57}W$  є відносна недостатність активності тимусу, зокрема, його ендокринної функції, а також відносно низький рівень реакцій Т-клітинного імунітету (З.Д. Савцова с соавт., 1982). Таким чином, одержані нами результати непрямо підтверджують припущення про визначальну роль тимусу в патогенезі розвитку імуномодулюючого ефекту тривалого опромінення в малих дозах (М.Б. Самбур, 1994; А.А. Ярилин с соавт., 1996).

Порівняння імунологічних характеристик тварин різних поколінь однієї й тієї самої лінії показує, що і у мишей  $CC_{57}W$ , і у мишей  $C_{57}Bl$  найбільші зрушення в імунній системі мають місце в поколінні  $F_2$  (таблиці 2, 3, 4). Це співпадає з результатами обстеження різних поколінь постійно опромінюваних в зоні відчуження ЧАЕС неінбредних щурів (О.Ф.Мельников з співавт., 1994).

Оцінка впливу постійного опромінення на функціонування імунної системи як цілого здійснена шляхом дослідження стійкості опромінених тварин до дії вірусної інфекції, підтвердила викладене вище. У всіх поколіннях опромінюваних мишей  $CC_{57}W$  спостерігали чітке зменшення стійкості до вірусу грипа  $A/PR_8/34$ . Проявами розвитку імунодефіцитного стану були: значуще зменшення  $LD_{50}$ , більш важкий та тривалий перебіг грипозних пневмоній, персистенція вірусу в тканині легенів, зниження рівнів клітинних реакцій протигрипозного імунітету та зростання післягрипозної супресії імунної відповіді на невірусні антигени. Найменш стійкими виявились миші покоління  $F_2$ . Зокрема, якщо  $LD_{50}$  вірусу грипу для неопроміненого контролю  $CC_{57}W$  становить  $10^{4.0}-10^{5.0}$  ЕІД<sub>50</sub>, то для тварин  $F_1$  -  $10^{3.0}$  (тобто в 10-100 разів менша), для  $F_2$  -  $10^{2.0}$  (зменшення в порівнянні з нормою в 100-1000 разів). У подальших поколіннях  $LD_{50}$  починала повільно зростати й становила для  $F_3-F_4$  -  $10^{2.7}$ , для  $F_5$  -  $10^{3.5}$  ЕІД<sub>50</sub> (рис. 1).

Про певний дефіцит функцій імунної системи як цілого свідчило й підвищення чутливості постійно опромінюваних мишей  $C_{57}Bl$  ( $F_2$ ) до перещеплення клітин карциноми Льюїс.

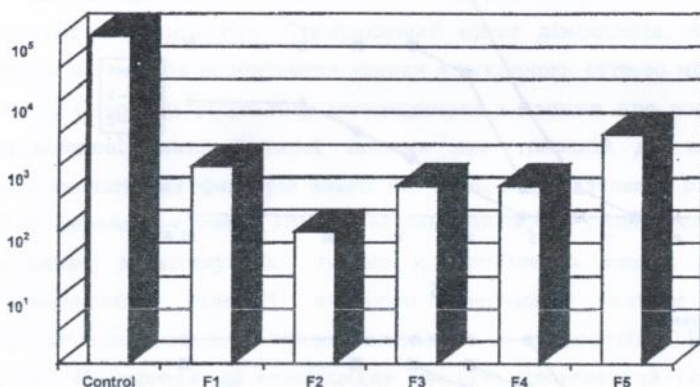
ЕІД<sub>50</sub>

Рис. 1. Зміни ЛД<sub>50</sub> вірусу А/PR<sub>8</sub>/34 у різних поколіннях мишей СС<sub>37</sub>W, постійно утримуваних в 30-км зоні ЧАЕС.

Було показано, що у таких тварин спостерігається негативна модуляція більшості характеристик ефektorів протипухлинного імунітету. Індекси модуляції становили: для відносного вмісту Т-лімфоцитів - 6,3%, для показників проліферативної активності нестимульованих Т-лімфоцитів - 35% та -37% для реакції Т-лімфоцитів на Кон А - 50,7%, для цитотоксичності ПК - 73%, для активності макрофагів - 37,5%. Позитивну модуляцію мав лише один показник - РТПХ. На цьому тлі спостерігали чітку тенденцію до збільшення частоти виникнення пухлин після введення клітин карциноми Льюїс. У контрольній групі частота пухлин - 69,2±9,0%, у опромінених тварин - 85,7±9,0%; відносний ризик складав 0,92 і 1,14, відповідно; міра співвідношення відносних ризиків - 1,23. Латентний період у опромінених тварин у порівнянні з контролем значно скорочувався: 23,6±2,7; 39,3±3,0 діб, відповідно ( $P < 0,05$ ). Лімфоцити, виділені в латентному періоді від опромінених донорів-носіїв клітин карциноми Льюїс мали значно меншу ефективність проти росту гомологічних пухлин у сингенних реципієнтів, ніж лімфоцити, виділені в латентному періоді від неопромінених донорів (рис. 2, А).

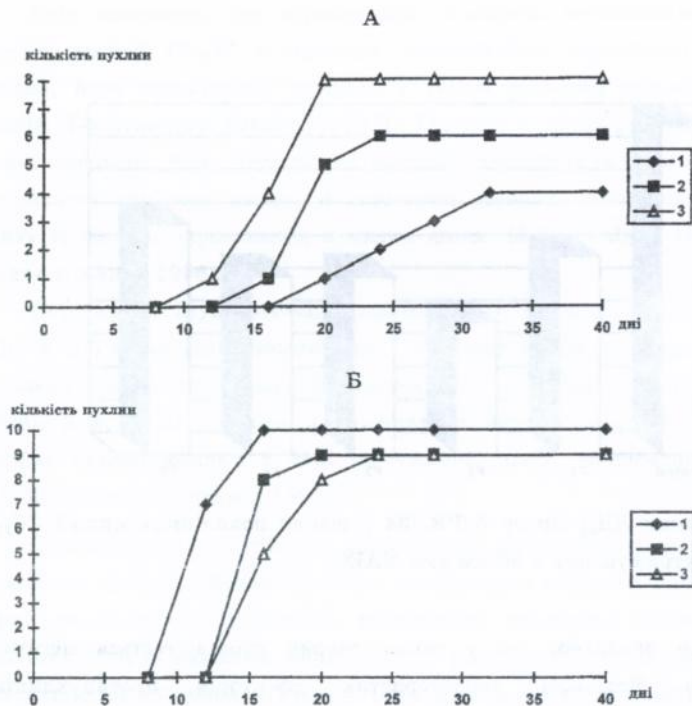


Рис. 2. Вплив лімфоцитів контрольних /1/ і опромієних /2/ донорів з пухлинами, індукованими клітинами LL, на ріст гомологічних пухлин у сингенних реципієнтів /3/.

А - використання лімфоцитів, вилучених із селезінки донорів - (5 тварин) на 8-у добу після перещеплення їм гомологічних пухлинних клітин. Б - використання лімфоцитів, вилучених із селезінок донорів-пухлиноносіїв (5 тварин) 1 і 2 груп на 40 добу після перещеплення.

Проте в подальшому розвиток пухлинного процесу в опромієних тварин дещо загальмовувався. На 40-у добу від початку дослідження розміри первинних пухлин і загальний об'єм метастазів у легенях контрольних та опромієних тварин практично не відрізнялись. Кількість метастазів на мишу була меншою у опромієних пухлиноносіїв. Тривалість життя з моменту реєстрації первинної пухлини становила в контрольній групі -  $34,5 \pm 2,0$  діб, у дослідній групі ( $F_2$ ) -  $47,8 \pm 5,3$  діб ( $P < 0,1$ ). Нами показано, що однією з причин гальмування прогресії пухлинного процесу в опромієних мишей є зменшення пухлиноасоційованої супресії.

Лімфоцити, виділені на 40-у добу пухлинного процесу від неопромінених пухлиноносіїв значно посилювали ріст гомологічних пухлинних клітин у сингенних реципієнтів. Стимулюючий ефект лімфоцитів, виділених у такий же час від опромінених тварин з пухлиною, суттєво менший (рис. 2, Б). Одержані результати узгоджуються з даними про порушення Т-супресорної ланки імунної системи при тривалій дії на організм радіоекологічних факторів аварії на ЧАЕС (З.Д.Савцова с соавт., 1991; Н.Л. Бережная с соавт., 1993). Можливо також, що уповільнення росту й, особливо, метастазування пухлин у опромінених мишей пов'язані з гальмуванням селекції найбільш злоякісних клітин унаслідок пригнічення активності природних кілерів та макрофагів (Г.И. Дейчман, 1984). На сьогодні це припущення має суто гіпотетичний характер, але непрямо підтверджується результатами кореляційного аналізу. Між активністю ефекторів природної резистентності та тривалістю латентного періоду в обох групах визначено високу позитивну кореляцію:  $r_{\text{контр}} = 0,71$ ;  $r_{\text{дослід}} = 0,87$ . При співставленні тих же імунологічних показників з тривалістю життя від моменту появи пухлини в контрольній групі кореляція практично відсутня ( $r = 0,1$ ), а у дослідній групі стає від'ємною ( $r = -0,45$ ).

## ВИСНОВКИ

1. Постійне утримання в зоні відчуження ЧАЕС мишей різних ліній супроводжується численими змінами імунологічних показників у різних поколіннях тварин ( $F_0$ - $F_4$ ) опромінюваної популяції. Таким чином, імуномодуляція - типовий ефект іонізуючого опромінення довгоживучими радіонуклідами чорнобильського викиду.

2. Дія постійного опромінення відбивається на паренхімі й стромі органів системи імунітету, на міграції, рециркуляції та проліферативній активності лімфоцитів, на ефекторних імунологічних реакціях та на імунорегуляторних механізмах. Спектр, напрямок та глибина змін імунологічних характеристик значною мірою залежать від лінії та покоління тварин.

3. Ризик розвитку імунодефіциту в мишей  $CC_{57}W$ , лінійною особливістю яких є відносно низька активність тимусу та периферійної Т-

системи, в 2-3 рази більший, ніж в аналогічних поколіннях мишей лінії  $C_{57}Bl$ . Це є додатковим доказом значної ролі тимусу в реалізації імуномодулюючого ефекту малих доз радіації.

4. Порівняння поколінь опромінених мишей показує, що в обох лініях найбільш несприятливий стан імунної системи мають тварини  $F_2$ . У подальшому ( $F_3 - F_4$ ) імунологічні показники поліпшуються, але повна адаптація до дії іонізуючого опромінення відсутня.

5. У всіх обстежених поколіннях постійно опромінюваних мишей ліній  $CC_{57}W$  та  $C_{57}Bl$  зменшується стійкість до патогенного збудника - вірусу грипу. Водночас, опромінення протягом життя мишей лінії  $CBA$  ( $F_0$ ) не змінювало стійкості до природно апатогенних для мишей вірусів - ентеровірусу  $ECHO-7$  та вірусу лейкозу великої рогатої худоби (BLV).

6. Постійне опромінення мишей  $C_{57}Bl$  призвело до порушення основних ланок протипухлинного імунітету, підвищення частоти та скорочення латентного періоду росту модельної пухлини - карциноми Льюїс. У той же час, формування пухлиноасоційованої супресії та подальший розвиток пухлинного процесу в опромінених тварин загальмовані. Це вказує на можливість двоїстої дії постійного опромінення в малих дозах на ріст в організмі зляккісно трансформованих клітин.

7. Встановлена наявність сильного оберненого кореляційного зв'язку  $r_h = 0,77 \pm 0,10$  між узагальнюючим експериментальним показником повноцінності імунної системи -  $LD_{50}$  патогенного вірусу в кожній групі опромінених тварин та розрахунковими коефіцієнтами ризику некомпенсованого порушення імунологічної реактивності. Це дозволяє припустити, що використана нами методика розрахунку ризиків може бути адекватно застосована для уточненого прогнозу розвитку імунодефіцитних станів при тривалому опроміненні в малих дозах.

#### **Матеріали дисертації викладені в таких публікаціях:**

1. Савцова З.Д., Ковбасюк С.А., Юдина О.Ю., Зарицкая М.Ю., Воейкова И.М., Индык В.М., Серкиз Я.И. Биологические эффекты у животных в связи с аварией на Чернобыльской АЭС. Сообщение 9. Морфофункциональное изучение некоторых иммунокомпетентных органов // Радиобиология. - 1991. - №5. - С. 679-686.

2. Савцова З.Д., Юдина О.Ю., Зарицкая М.Ю., Воейкова И.М. Орловский А.А., Ковбасюк С.А., Индык В.М., Серкиз Я.И. Биологические эффекты у животных в связи с аварией на Чернобыльской АЭС. Сообщение 10. Влияние постоянного воздействия малых доз радиации низкой интенсивности на кооперативные иммунные реакции мышей // Радиобиология. - 1991. - №5. - С. 687-693.
3. Бердинських Н.К., Савцова З.Д., Індик В.М., Зарицька М.Ю., Юдіна О.Ю., Воейкова І.М. Вплив церулоплазміну на деякі показники гуморального та клітинного імунітету у опромінених тварин // Доп. АН України. - 1993. - № 7. - С.150-153.
4. Savtsova Z.D., Yalkut S.I., Baraboy V.A., Zhukova V.M., Zinchenko V.A., Yudina O.Yu., Sauer N.V., Kovbasyuk S.A., Voyejkova I.M. Influence of low molecular thymic factors on postradiation and chemically induced cytosuppression in experiment // Experimental Oncology. -1995. - 17, N2.- P.145-150.
5. Савцова З.Д., Сахаров Д.Ю., Ледницький Г., Індик В.М. Ковбасюк С.А., Воейкова І.М., Зарицька М.Ю., Орловський О.А., Серкіз Я.І. Експериментальне вивчення ефективності використання біорезонансної ЕМП-терапії для корекції імунологічних зрушень, спричинених дією умов зони аварії на ЧАЕС // Укр. Радіологічний Журнал. - 1995. - т. 3, вип. 2. - С. 143-146.
6. Savtsova Z.D., Voyejkova I.M., Sauer N.V., Zaritskaya M.Yu., Kovbasyuk S.A., Yudina O.Yu., Indyk V.M., Serkiz Ya.I. Immunologically mediated effect of long-living radionuclides from a break-down ejection of the Ch.A.P.S. on experimental tumor process // Experimental Oncology. - 1996. - v. 18, N 2. - P. 132-138.
7. Савцова З.Д., Индык В.М., Ковбасюк С.А., Юдина О.Ю., Зарицкая М.Ю., Воейкова И.М., Серкиз Я.И. Иммунная реактивность лабораторных животных и их потомков, постоянно находящихся под воздействием низких уровней радиации / Радиобиологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС. Всесоюзная конф., Минск, 30 октября - 1 ноября 1991 г., Минск, 1991.- С. 122.
8. Савцова З.Д., Индык В.М., Юдина О.Ю., Зарицкая М.Ю., Воейкова И.М., Серкиз Я.И., Ковбасюк С.А. Характеристики иммунокомпетентных органов разных поколений мышей при постоянном воздействии низких уровней радиации / Чернобыль 92. т.

- IV, ч. III. Радиобиологические аспекты последствий аварии. Доклады 3-го Всес. научно-технического совещания по итогам ликвидации аварии на ЧАЭС. -1992. - т. IV, ч. III. - С. 357-364.
9. Савцова З.Д., Индык В.М., Ковбасюк С.А., Воейкова И.М., Юдина О.Ю., Зарицкая М.Ю. Изменения в иммунном статусе линейных мышей, постоянно находящихся в условиях внешнего и внутреннего воздействия радиации низких интенсивностей / Радиобиологический съезд, Киев, 20-25 сентября 1993 г. Пушино, 1993. ч. III. - С. 879.
  10. Savtsova Z.D., Kovbasyuk S.A., Yudina O.Yu., Zaritskaya M.Yu., Vovejkoiva I.M., Serkiz Ya.I. Some immunological and physiological parameters in generations of experimental animals which were constantly kept in the 30 kilometers zone of Chernobyl accident / Medical consequences of Chernobyl Accident. Proceedings of the Koliska foundation. Budapest, Hungary.- 1993.-N1.-P. 17-18.
  11. Savtsova Z.D., Vovejkoiva I.M., Sauer N.V., Zaritskaya M.Yu., Indyk V.M. The effect of constant internal and external low-intensity irradiation on antitumor resistance of experimental animals / 2<sup>nd</sup> International Conference "Radiobiological consequences of nuclear accidents" Moskow, 1994. - Part 2. -P. 232.
  12. Савцова З.Д., Купраш Л.П., Пантелеймонова Т.Н., Воейкова И.М., Максюк Т.В., Шарабура Л.Б., Щербина Е.В., Лабунец И.Ф., Индык В.М., Серкиз Я.И., Бутенко Г.М. Радиопротекторное действие препарата "Фламикар" / "Пострадіаційні засоби та їх застосування у зв'язку з аварією на ЧАЕС". Матеріали симпозиуму. Київ, 28-29 вересня 1995 р. Київ, 19956. - С. 55-56.
  13. Савцова З.Д., Воейкова И.М., Щербина О.В., Индик В.М., Серкиз Я. И. Дискретні зміни імунного гомеостазу в популяції експериментальних тварин, що утримувались в 1989-1995 р.р, в 30-км зоні ЧАЕС / Чернобыль 1996 / V Международная н/т конференция "Итоги 10 лет работ по ликвидации последствий аварии на ЧАЭС". Зеленый Мыс, 1996.- С. 143.
  14. Savtsova Z.D., Serkiz Ya.I., Indyk V.M., Danko I.M., Zaritskaya M.Yu., Moiseyenko K.I., Nikitina I.Yu., Shcherbina O.V., Lipskaya A.I., Vovejkoiva I.M. Effect of radioecological conditions of the Chernobyl A. P. S. zone on an organism assessed in generations of permanently irradiated animals / International Conference "One Decade after

Chernobyl: Summing up the consequences of the accident. Austria, 8-12 April 1996. European Commission International Atomic Energy Agency World Health Organization. Vienna. Austria Center. - 1996. - P. 563-564.

## АННОТАЦИЯ

Воейкова И.М. Влияние постоянного облучения в Чернобыльской зоне отчуждения на иммунную систему экспериментальных животных и их потомков (рукопись).

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.08 - радиобиология, Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев, 1997.

Защищается диссертационная работа, основные положения которой изложены в 14 научных публикациях, посвященных изучению влияния постоянного облучения в Чернобыльской зоне отчуждения на иммунную систему экспериментальных животных и их потомков.

Проведено комплексное изучение системы иммунитета линейных мышей разных поколений ( $F_0 - F_4$ ), постоянно содержащихся в зоне отчуждения ЧАЭС и на основе анализа 23 параметров рассчитаны риски нарушения иммунного статуса. Установлено, что спектр, направленность и выраженность иммунологических изменений в значительной мере зависят от исходных (линейных) особенностей иммунной системы. В то же время, независимо от линейной принадлежности, наибольшие изменения выявлены у животных поколения  $F_2$ . В дальнейшем ( $F_3 - F_4$ ) иммунологические показатели более сбалансированы, однако полная компенсация отсутствует. Установлено, что во всех обследованных поколениях облученных животных существенно повышена чувствительность к патогенному вирусу (вирус гриппа А/PR<sub>8</sub>/34), но не нарушена резистентность к вирусам, апатогенным для мышей (ECHO-7, BLV).

Выявлено неоднозначное изменение противоопухолевой резистентности постоянно облучаемых животных, которое проявилось в увеличении частоты перевиваемости опухолевых клеток (карцинома Льюис) и сокращении латентного периода, с одной стороны, и замедлении метастазирования, с другой. Одним из механизмов последнего феномена является снижение развития у облученных мышей опухоли-ассоциированной супрессии.

## SUMMARY

Voyekova, I.M. Influence of permanent irradiation in the Chernobyl zone of alienation on the immune system of experimental animals and their progeny.

The Doctor in Biology thesis, specialization 03.00.08 - Radiobiology, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Science of Ukraine, Kyiv, 1997.

A dissertation thesis is defended, which is based on 14 scientific publications devoted to investigation of the effect of permanent irradiation in the Chernobyl A.P.P. alienation zone on the immune system of experimental animals and their progeny.

A complex investigation was carried out to study the system of immunity in different generations of inbred mice ( $F_0$ - $F_4$ ) that have been constantly kept in the Ch.A.P.P. alienation zone. Based on the analysis of twenty three parameters, the risks of deteriorations in the immune status were computed. It is shown that the range, direction, and degree of manifestation of immunological alterations depend upon the initial (strain-related) peculiarities of the immune system. At the same time, regardless of the strain, the most significant shifts were revealed in the  $F_2$  of irradiated animals. Later on (in  $F_3$  and  $F_4$  generations) the immunological indices were in better balance; however, the complete compensation was lacking. It was established that all the generations of irradiated animals studied show an increase in the susceptibility to a pathogenic virus (influenza virus A/PR<sub>8</sub>/34), but remain resistant to the viruses that are apathogenic in mice (ECHO-7, BLV).

Ambiguous changes were revealed in the anti-tumor resistance of permanently irradiated animals. This ambiguity manifested itself in the increase in the rate of tumors developing following introduction of tumor cells (Lewis carcinoma) and the decrease in the latent period, on the one hand, and the retardation of metastases development, on the other hand. One mechanism of the latter phenomenon is a decrease in the development of tumor-associated suppression that is characteristic of irradiated animals.

**Ключові слова:** зона відчуження ЧАЕС, постійне низькоінтенсивне опромінення, експериментальні тварини, різні покоління, імунна система.

---

Підписано до друку 05.03.97р. Формат 60x84/16.  
Ум. друк. арк. 1,0. Обл.-вид. арк. 1,0.  
Наклад 100. Зам. 77.

---

Відділ оперативної поліграфії  
Центру Міжнародної освіти  
227-12-75, 227-37-86

435225

AB 37.180