

ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОСТІ ЗНИЖЕННЯ ГЕНЕТИЧНИХ НАСЛІДКІВ ТРИВАЛОГО ОПРОМІНЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН У ЗОНІ ВІДЧУЖЕННЯ ЧАЕС ЗА ДОПОМОГОЮ ФЛАМІКАРУ

З. Д. Савцова¹, О. Ю. Юдіна¹, І. М. Восійкова¹, Н. І. Федосова¹, Л. М. Євстратьєва¹,
С. А. Ковбасюк¹, В. М. Індик¹, Л. П. Купраш²

¹ Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології (ІЕПОР)

ім. Р. Є. Кавецького НАН України, Київ

² Інститут геронтології АМН України, Київ

Показано, що постійне опромінення експериментальних тварин у зоні відчуження ЧАЕС має генетичні наслідки, проявом яких є зниження життєздатності та фізіологічна неповноцінність потомства, у тому числі недостатність імунної системи. На противагу цьому показано, що нащадки F₁ - F₃, батьки яких (самці або самці і самки) під час опромінення одержували поліекстракт плодів горобини звичайної (фламікар), не мали суттєвих відмінностей від контролю за показниками народжуваності та ранньої постнатальної загибелі. У цих тварин не спостерігали ні значних порушень дискретних імунологічних характеристик, ні зниження противірусної або протипухлинної стійкості. Одержані результати обґрунтовують перспективність використання фламікару як засобу зменшення негативного впливу на організм тривалого комбінованого опромінення.

Багаточисельні експериментальні дослідження [1 - 7], епідеміологічні та клінічні спостереження [8 - 11] свідчать про існування широкого спектра негативних біологічних ефектів тривалого впливу малих доз іонізуючої радіації на організм людини і тварин – соматичних і генетичних наслідків опромінення. До останніх відносять спадкові порушення, фізіологічну неповноцінність та збільшення канцерогенного ризику в нащадків опромінених батьків при відсутності надфонових радіаційних навантажень на цих нащадків [12, 13]. Наявність порушень у стані здоров'я різних категорій населення, що постраждало від аварії на ЧАЕС, а також дітей, чії батьки були опромінені в період, що передував зачаттю або народженню дитини (ліквідатори, евакуйовані з 30-кілометрової зони відчуження) [14, 15], обґрунтовує пошук і розробку профілактично-лікувальних засобів, які б ефективно гальмували розвиток передпатологічних і патологічних станів, мали б широкий коригуючий вплив на опромінений організм та підвищували його компенсаторно-адаптивні можливості. Такі засоби мають бути нетоксичними препаратами багаторазового введення, здатними тривалий час утримувати на достатньому рівні радіорезистентність і загальну неспецифічну резистентність; не викликати побічних ефектів при тривалому використанні. Багатьом переліченим вимогам відповідають препарати рослинного походження, одним із яких є фламікар – новий лікарський засіб, створений українськими вченими на основі плодів горобини звичайної (реєстраційне посвідчення № 94/99/3) [16, 17]. Раніше було показано, що курсове застосування фламікару гальмувало накопичення радіонуклідів в органах і тканинах тварин, що постійно утримуються в зоні відчуження ЧАЕС; мало антиоксидантний ефект та протекторну дію на стан клітинних мембран; стабілізувало імунний гомеостаз; справляло чіткий геропротекторний вплив на опромінених тварин [16 - 19]. Тобто препарат виявився ефективним засобом корекції багатьох негативних соматичних ефектів постійного опромінення в зоні відчуження ЧАЕС.

Метою нашого дослідження було експериментальне вивчення ефективності фламікару як радіопротекторного засобу для корекції генетичних наслідків тривалого опромінення одного (самця) або обох (самця і самки) батьків радіацією низької інтенсивності.

Матеріали та методи досліджень

Дослідження проведено на мишах лінії С₅₇В1 та неінбредних мишах розпліднення віварію ІЕПОР ім. Р. Є. Кавецького НАН України (Київ). Тварин покоління F₀ (самці С₅₇В1,

неінбредні самці і самки) у віці 2 міс було завезено до 30-кілометрової зони відчуження ЧАЕС і утримували там протягом 3,5 міс. Радіаційні навантаження формувались за рахунок зовнішнього і, переважно, внутрішнього опромінення, обумовленого радіонуклідами чорнобильського викиду, що надходили в організм тварин з їжею та питною водою. Активність радіонуклідів (γ - та β -випромінювачі) у добовому раціоні мишей становила 200 – 225 Бк. Активність добового раціону та питної води формувалась, головним чином, за рахунок ^{134}Cs , ^{137}Cs , ^{90}Sr , ^{90}Y . Загальна поглинута доза опромінення, обчислена за методиками [20, 21], становила 60 мГр, у тому числі від зовнішнього γ -впливу – 9,5 мГр, від внутрішнього опромінення – 50,5 мГр. Дозові навантаження від трансуранових α -випромінювачів не визначались. Спектральний склад радіонуклідів у кормах, їх активність, розподіл в органах і тканинах визначали, як описано раніше [22].

Методом випадкового відбору завезених у зону відчуження тварин було розподілено на три групи: 1 – миші, що не отримували радіопротектор; 2 – миші, які протягом 1 міс від початку опромінення щоденно одержували з кормом фламікар у дозі 250 мг/кг маси тіла (профілактична схема); 3 – тварини, які отримували фламікар в аналогічних дозах протягом 1 міс, починаючи з 2,5-місячного терміну перебування в зоні відчуження (терапевтична схема).

Спарювання опромінених неінбредних мишей F_0 (один самець, дві самки) відбувалось у зоні відчуження, починаючи за 10 діб до повернення тварин у київський віварій ІЕПОР. Опромінених самців $C_{57}Bl$ F_0 спарювали з інтактними самками в київському віварії ІЕПОР. Друге і третє покоління нащадків опромінених неінбредних самців і самок або опромінених самців $C_{57}Bl$ одержували, спарюючи відповідно самців F_1 або F_2 віком 4,5 - 5,5 міс з інтактними самками у київському віварії ІЕПОР. В якості контрольних груп використовували інтактних неінбредних мишей та мишей лінії $C_{57}Bl$ (утримання та розпліднення поколінь $F_0 - F_3$ у київському віварії).

У дослідних і контрольних групах оцінювали показники репродуктивної функції сформованих пар, розвиток у ранньому постнатальному періоді та стан імунної системи їх нащадків поколінь $F_1 - F_3$, використовуючи методи, описані раніше [5, 23, 24].

В окремій серії досліджень оцінювали особливості пухлинного росту на моделі меланоми В-16 у нащадків F_1 опромінених самців $C_{57}Bl$. Пухлини індукували введенням клітин меланоми внутрим'язево в дозі $3 \cdot 10^5$ клітин/мишу. Оцінювали частоту виникнення, латентний період, динаміку росту первинних пухлин, кількість та об'єм метастазів, тривалість життя тварин із пухлиною в дослідних і контрольній групах [25, 26].

Експериментальну грипозну інфекцію моделювали на нащадках опромінених неінбредних самців і самок. Тварин інфікували інтраназально алантоїсною культурою вірусу грипу А/PR₈/34 в дозі $10^{3,0-3,5}$ ЕІД₅₀. Враховували летальність до 21 доби після зараження, визначали в цей термін індекс збільшення маси легень у мишей, які вижили [27].

Математичну обробку результатів проводили за загальноприйнятими методиками [28].

Результати досліджень та їх обговорення

Результати дослідження репродуктивної функції мишей $C_{57}Bl$ показали, що тривале комбіноване опромінення самців F_0 призвело до значного зменшення (на 50,9 %, $p < 0,05$) порівняно з неопроміненими тваринами кількості самок, які мали потомство, але суттєво не впливало на розміри вигону та постнатальну загибель їх нащадків покоління F_1 (табл. 1). У наступних поколіннях ($F_1 - F_2$) у сім'ях нащадків опромінених самців спостерігали суттєве збільшення постнатальної загибелі потомства ($F_2 - F_3$) порівняно з неопроміненим контролем. У групі тварин, які одержували фламікар за профілактичною схемою, спостерігали тенденцію до збільшення частоти самок-породіль (на 18,5 %) та до зменшення постнатальної загибелі їх нащадків порівняно із „сім'ями” опромінених самців, які не отримували радіопротектор (див. табл. 1). Частота постнатальної загибелі потомства в цій

Таблиця 1. Вплив фламікару на показники репродуктивної функції опромінених самців $C_{57}Bl$ (F_0) та їх нащадків поколінь $F_1 - F_2$

Покоління	Група тварин	Кількість породіль	Розмір вигону	Постнатальна загибель потомства	
				до 5 діб	до 30 діб
F_0/F_1	Неопромінений контроль	$55,0 \pm 11,1$	$4,0 \pm 0,8$	$4,5 \pm 3,3$	$34,1 \pm 7,1$
	Опромінення	$27,0 \pm 7,7^*$	$5,0 \pm 0,4$	$4,3 \pm 2,9$	$28,3 \pm 6,6$
	Опромінення + фламікар (профілактична схема)	$32,0 \pm 9,3$	$5,3 \pm 0,6$	$2,4 \pm 2,3$	$16,7 \pm 5,8$
	Опромінення + фламікар (терапевтична схема)	$44,9 \pm 7,1$	$6,2 \pm 0,5$	$10,2 \pm 2,6$	$38,7 \pm 4,2$
F_1/F_2	Неопромінений контроль	$47,7 \pm 7,5$	$5,5 \pm 0,6$	$6,0 \pm 2,2$	$34,5 \pm 4,4$
	Опромінення	$34,0 \pm 6,2$	$5,5 \pm 0,7$	$15,1 \pm 3,6^*$	$47,3 \pm 5,2$
	Опромінення + фламікар	$47,1 \pm 5,7$	$5,5 \pm 0,9$	$15,0 \pm 3,0^*$	$34,0 \pm 3,5$
F_2/F_3	Неопромінений контроль	$34,4 \pm 8,4$	$5,8 \pm 0,6$	$3,1 \pm 2,2$	$21,8 \pm 5,2$
	Опромінення	$46,3 \pm 7,8$	$5,6 \pm 0,3$	$11,3 \pm 3,1^*$	$35,8 \pm 4,7^*$
	Опромінення + фламікар	$38,0 \pm 6,9$	$5,6 \pm 2,5$	$9,0 \pm 3,0$	$33,3 \pm 4,8$

* $p < 0,05$ порівняно з неопроміненим контролем.

групі була меншою навіть порівняно з аналогічними показниками у неопромінених тварин. При застосуванні фламікару за терапевтичною схемою кількість породіль збільшувалась ще більшою мірою (порівняно із „сім'ями" опромінених самців на 66,3 %), достовірно порівняно з неопроміненим контролем зростали розміри вигону (на 55 %). Не мали суттєвих відмінностей від контрольних показники народжуваності та ранньої постнатальної загибелі в поколіннях F_2 та F_3 (див. табл. 1).

Як було описано раніше [5], при дослідженні імунного статусу нащадків опромінених самців $C_{57}Bl$ найбільші зміни було виявлено у тварин F_1 – суттєву відмінність від контрольних мали шість показників з 12 досліджених (50 %): зміни відносної маси лімфоїдних органів (тимусу, селезінки, периферичних лімфатичних вузлів), зниження активності природних кілерних клітин (ПКК) (на 86 %), кількості життєздатних лімфоцитів у периферичних лімфовузлах (на 12 %) та їх відповіді на поліклональний Т-мітоген (на 65 %) (рис. 1, а).

Застосування фламікару призводило до зменшення кількості суттєво змінених показників до 16,7 % (два з 12 досліджених). При використанні препарату за профілактичною схемою суттєво зниженою порівняно з інтактним контролем була лише кількість життєздатних клітин у тимусі та лімфатичних вузлах (на 7 і 10 % відповідно) (див. рис. 1, б); за терапевтичною схемою збільшувалась відносна маса селезінки (на 52,5 %) і зменшувалась кількість життєздатних клітин у лімфовузлах (на 9,9 %) (див. рис. 1, в). Крім того, застосування фламікару в опромінюваних самців призводило до нормалізації у їх нащадків F_1 відносної маси лімфоїдних органів, відповіді лімфоцитів на дію поліклонального Т-мітогену та цитотоксичної активності ПКК. Ефективність обох схем застосування фламікару за впливом на імунологічні характеристики потомства F_1 була практично однаковою. Нащадки F_2 та F_3 тварин, які одержували фламікар, мали збільшені порівняно з інтактними мишами відносну масу ($5,3 \pm 0,2$ проти $4,0 \pm 0,1$, $p < 0,05$) або життєздатність ($93,5 \pm 0,5$ проти $83,2 \pm 2,4$, $p < 0,05$) клітин селезінки; порівняно з нащадками аналогічних поколінь опромінюваних без радіопротекції самців – збільшену кількість перитонеальних макрофагів ($9,8 \pm 1,1$ проти $6,2 \pm 2,7$, $p < 0,05$ в F_2) або підвищену активність ПКК ($23,3 \pm 2,0$ проти $16,0 \pm 2,5$, $p < 0,05$ в F_3).

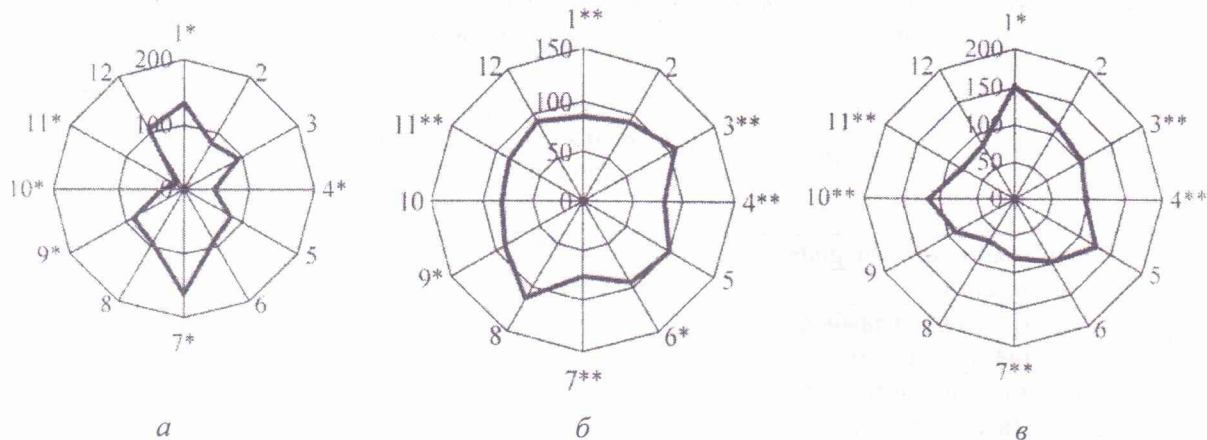


Рис. 1. Вплив фламікару на імунологічні характеристики нащадків F_1 тривалоопромінюваних самців $C_{57}Bl$: опромінення без радіопротекції (а); застосування фламікару за профілактичною (б) та терапевтичною (в) схемами. 1 - 12 – показники, % (по відношенню до інтактного контролю), що характеризують: 1 - 3 – селезінку (відносна маса – 1, кількість клітин на 1 мг маси органу – 2, кількість життєздатних клітин – 3); 4 - 6 – тимус (відносна маса – 4, кількість клітин на 1 мг маси органу – 5, кількість життєздатних клітин – 6); 7 - 9 – лімфатичні вузли (відносна маса – 7, кількість клітин на 1 мг маси органу – 8, кількість життєздатних клітин – 9); 10 – відповідь на поліклональний Т-мітоген; 11 – активність ПКК; 12 – активність макрофагів.

* $p < 0,05$ порівняно з інтактним контролем.

** $p < 0,05$ порівняно з опроміненням без радіопротекції.

Після тривалого опромінення в зоні відчуження ЧАЕС обох батьків (неінбредні миші F_0) спостерігали тенденцію до зменшення частоти породіль серед зпарованих самок (на 21 %), суттєве зменшення середніх розмірів вигону (на 38 %), тенденцію до підвищення перинатальної загибелі нащадків F_1 , особливо в перші п'ять діб після народження (табл. 2). Особливістю показників розпліднення тварин F_1 і F_2 було достовірне збільшення постнатальної загибелі їх нащадків (F_2 і F_3) (див. табл. 2). Наслідком застосування фламікару як за профілактичною, так і за терапевтичною схемами було суттєве збільшення розмірів вигону в поколіннях F_1 та F_3 (до рівня інтактного неопромінюваного контролю) та зменшення постнатальної загибелі потомства у поколіннях F_2 і F_3 порівняно з нащадками тварин, що не зазнали радіопротекторного впливу (див. табл. 2). Це, вірогідно, вказує на зменшення під дією фламікару напівлетальних мутацій у статевих клітинах опромінених самців F_0 , зменшення ембріональної загибелі, а також зниження проявів фізіологічної неповноцінності потомства.

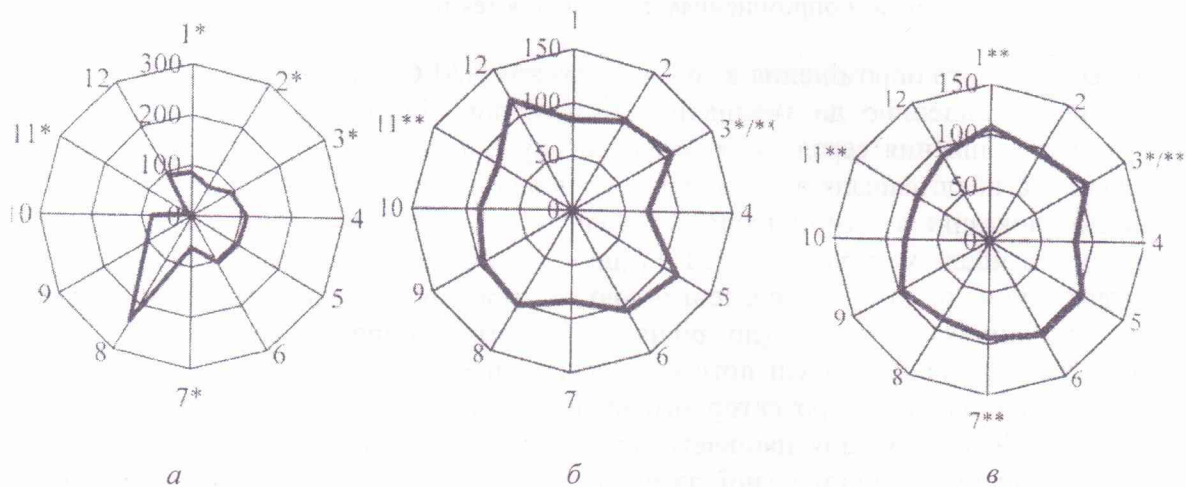
На відміну від серії дослідів, в якій опромінювали лише самців, у випадку опромінення обох батьків суттєві зміни характеристик імунної системи спостерігали в нащадків усіх трьох обстежених поколінь. Найбільші зміни в імунному статусі виявлено у тварин F_1 : суттєве зменшення відносної маси (на 16,9 %), клітинності (на 35,7 %) і життєздатності (на 11,7 %) лімфоцитів селезінки, відносної маси периферичних лімфовузлів (на 38,9 %), активності ПКК (на 92,8 %) (рис. 2, а). Імунологічні характеристики нащадків F_1 - F_3 , батьки яких під час опромінення одержували фламікар як за терапевтичною, так і за профілактичною схемами, практично не відрізнялись від аналогічних показників у контрольних тварин – у кожному з поколінь статистично вірогідні відмінності від контролю спостерігали лише за одним з 12 досліджуваних показників (8,3 %). Зокрема, у поколінні F_1 суттєво вищою, ніж у контрольних тварин, була життєздатність лімфоцитів селезінки, а порівняно з нащадками опромінених батьків, які не одержували фламікар, достовірно збільшувались активність ПКК, життєздатність клітин селезінки, відносна маса селезінки та лімфатичних вузлів (див. рис. 2, б, в).

Таблиця 2. Вплив фламікару на показники репродуктивної функції опроміненних самців і самок неінбредних мишей (F₀) та їх нащадків поколінь F₁ - F₂

Покоління	Група тварин	Кількість породіль	Розмір вигону	Постнатальна загибель потомства	
				до 5 діб	до 30 діб
F ₀ /F ₁	Неопромінений контроль	63,3 ± 8,8	6,3 ± 0,6	1,7 ± 1,2	9,2 ± 2,6
	Опромінення	50,0 ± 13,4	3,9 ± 0,4*	11,1 ± 6,0	11,1 ± 6,0
	Опромінення + фламікар (профілактична схема)	52,9 ± 12,3	5,0 ± 1,1	6,7 ± 3,7	15,5 ± 4,5
	Опромінення + фламікар (терапевтична схема)	55,6 ± 9,6	6,3 ± 0,6**	2,1 ± 1,5	15,8 ± 3,7
F ₁ /F ₂	Неопромінений контроль	57,1 ± 6,2	6,5 ± 0,4	9,4 ± 1,9	26,6 ± 2,9
	Опромінення	61,1 ± 11,5	6,8 ± 0,7	41,3 ± 5,6*	52,0 ± 5,8*
	Опромінення + фламікар	58,3 ± 7,1	7,2 ± 0,4	7,4 ± 1,8**	24,33,0**
F ₂ /F ₃	Неопромінений контроль	63,3 ± 8,8	6,3 ± 0,6	1,7 ± 1,2	8,3 ± 2,5
	Опромінення	43,7 ± 12,1	4,9 ± 0,7	29,4 ± 7,8*	38,2 ± 8,3*
	Опромінення + фламікар	56,2 ± 12,4	8,0 ± 0,9**	8,8 ± 1,6*/**	16,3 ± 1,8*/**

* p < 0,05 порівняно з неопроміненим контролем.

** p < 0,05 порівняно з опроміненням без радіопротекції.

Рис. 2. Вплив фламікару на імунологічні характеристики нащадків F₁ тривалоопромінованих самців і самок нелінійних мишей: опромінення без радіопротекції (а); застосування фламікару за профілактичною (б) та терапевтичною (в) схемами. 1 - 12 – показники, % (по відношенню до інтактного контролю), що характеризують: 1 - 3 – селезінку (відносна маса – 1, кількість клітин на 1 мг маси органу – 2, кількість життєздатних клітин – 3); 4 - 6 – тимус (відносна маса – 4, кількість клітин на 1 мг маси органу – 5, кількість життєздатних клітин – 6); 7 - 9 – лімфатичні вузли (відносна маса – 7, кількість клітин на 1 мг маси органу – 8, кількість життєздатних клітин – 9); 10 – відповідь на поліклональний Т-мітоген; 11 – активність ПКК; 12 – активність макрофагів.

* p < 0,05 порівняно з інтактним контролем.

** p < 0,05 порівняно з опроміненням без радіопротекції.

Застосування фламікару у тварин F₀ приводило до нормалізації у нащадків F₂ клітинності лімфатичних вузлів (0,6 ± 0,1 проти 1,0 ± 0,1, p < 0,05), кількості життєздатних клітин тимусу (92,1 ± 2,3 проти 82,9 ± 1,4, p < 0,05), активності ПКК (17,2 ± 2,4 проти 10,0 ± 1,1, p < 0,05) порівняно з нащадками тварин, опромінюваних без одночасної радіопротекції. У F₃ спостерігали підвищення життєздатності клітин тимусу (96,3 ± 0,6 проти

91,8 ± 1,3, $p < 0,05$), селезінки (91,3 ± 2,0 проти 83,3 ± 1,4, $p < 0,05$), зменшення активності ПКК (21,2 ± 1,5 проти 36,7 ± 2,3, $p < 0,05$).

Тобто застосування фламікару як засобу радіопротекції при тривалому комбінованому опроміненні в зоні відчуження як одного (самця), так і обох батьків мало корегуючий вплив на показники раннього постнатального розвитку та фізіологічної повноцінності їх нащадків.

Як інтегральні характеристики функціонування імунної системи використовували показники стійкості тварин до експериментальної грипозної інфекції або до прищеплення модельних пухлин (меланома В-16). На основі визначених змін дискретних характеристик імунної системи розраховували показники відносного порушення імунного гомеостазу [29, 30].

Противірусну резистентність оцінювали у нащадків F_1 та F_3 опроміненних самців і самок нелінійних мишей. Від експериментальної грипозної інфекції протягом трьох тижнів після зараження вірусом А/PR₈/34 ($10^{3,5}$ ЕІД₅₀) загинуло 40 % (4/10) контрольних мишей, 60 % (6/10) нащадків F_1 опроміненних мишей та 30 % (3/10) нащадків F_1 , батьки яких одержували фламікар. Індекс збільшення маси легенів (показник, що об'єктивно відбиває розповсюдження вірусної пневмонії в паренхімі легенів) становив у контрольних тварин 1,1, у нащадків опроміненних самців і самок – 1,98 ($p < 0,05$ порівняно з контролем), у нащадків опроміненних батьків, які одержували радіопротектор, – 1,4. При дослідженні тварин покоління F_3 летальність протягом трьох тижнів після інфікування вірусом грипу ($10^{3,0}$ ЕІД₅₀) становила 10 % (1/10) у контрольній групі, 11,1 % (1/9) у нащадків опроміненних мишей, 0 % (0/15) у нащадків, батьки яких одержували фламікар. Індеси збільшення маси легенів в усіх трьох групах не мали суттєвих відмінностей і становили: у контрольній групі – 1,1, у нащадків опроміненних мишей – 1,15, у нащадків, батьки яких одержували фламікар, – 1,0. Полегшення перебігу грипозної пневмонії у нащадків опроміненних мишей у поколінні F_3 порівняно з F_1 добре узгоджується зі збільшенням у тварин F_3 активності ПКК та реакції бласттрансформації лімфоцитів на В-мітоген, що є підґрунтям до нормалізації продукції протигрипозних антитіл у цьому поколінні. Позитивний вплив фламікару на противірусну стійкість спостерігався в обох обстежених поколіннях, що співпадає з результатами, одержаними при вивченні показників репродуктивної активності та дискретних характеристик імунної системи.

Дослідження протипухлинної резистентності мишей F_1 $C_{57}Bl$ виявило існування певних відмінностей між нащадками опроміненних батьків (самців) та контрольними тваринами (табл. 3).

І в контрольній, і в дослідній групах частота прищеплення та латентний період розвитку пухлин були практично однаковими. Проте в дослідній групі спостерігали прискорення росту пухлин, суттєве збільшення кількості та об'єму метастазів, значне скорочення тривалості життя тварин з пухлиною. Застосування фламікару за обома схемами запобігало зниженню протипухлинної резистентності у нащадків опроміненних самців. Динаміка росту первинних пухлин, кількість та об'єм метастазів у мишей цієї групи не відрізнялись від аналогічних показників у контролі, практично не змінювалась і тривалість життя тварин з пухлиною (див. табл. 3). Таким чином, результати дослідження особливостей росту та метастазування меланоми В-16 у нащадків F_1 опроміненних самців та самців, які під час опромінення одержували фламікар, підтверджують дані про корегуючий вплив цього препарату на генетичні наслідки опромінення в зоні відчуження ЧАЕС самців-мишей $C_{57}Bl$.

Аналогічний висновок дає змогу зробити і співставлення розрахункових показників відносного порушення імунного гомеостазу (ПВПІГ). Якщо ПВПІГ у кожному з поколінь опроміненних самців або опроміненних самців і самок прийняти за 1,0, то в усіх поколіннях нащадків тварин, які одержували фламікар, ПВПІГ були значно менші: у мишей $C_{57}Bl$ – 0,05/0,3; 0,1; 0,1; у неінбредних мишей – 0,03/0,04; 0,2; 0,07. За ПВПІГ у тварин F_1 більш ефективною при опроміненні тільки самців була профілактична схема застосування фламікару; при опроміненні самців і самок ефективність профілактичної та терапевтичної схем практично однакова.

Таблиця 3. Вплив фламікару на особливості росту та метастазування меланоми В-16 у нащадків F₁ тривалоопромінених самців C₅₇Bl

Показник	Група тварин			
	контроль	опромінення	опромінення + фламікар (профілактична схема)	опромінення + фламікар (терапевтична схема)
Частота індукції пухлин, %	90,9 ± 8,3	92,3 ± 7,1	80,0 ± 17,9	83,3 ± 15,2
Латентний період, діб	8,3 ± 0,5	8,6 ± 0,4	9,3 ± 1,0	8,4 ± 0,7
Середній розмір пухлин, мм ³ :				
на 23 добу	1900 ± 400	5100 ± 500*	2350 ± 300	2200 ± 100**
на 30 добу	3700 ± 900	9200 ± 1000*	4200 ± 600**	3500 ± 1300
на 37 добу	10300 ± 2500	14700 ± 500	15800 ± 2500	20200 ± 2600*
Кількість метастазів: на 30 - 40 добу	11,2 ± 5,1	20,7 ± 7,5	7,5 ± 2,5	12,3 ± 4,1
Об'єм метастазів на 30 - 40 добу, мм ³ :	41,3 ± 27,4	508,1 ± 162,3*	165,7 ± 72,3	154,1 ± 85,9
Тривалість життя від початку досліду, діб	45,5 ± 3,5	31,3 ± 1,8*	37,0 ± 4,2	31,0 ± 7,8

* p < 0,05 порівняно з інтактним контролем.

** p < 0,05 порівняно з нащадками опромінених тварин.

Таким чином, результати проведених досліджень показали, що тривале комбіноване опромінення в зоні відчуження ЧАЕС як одного (самця), так і обох батьків призводило до зниження фертильності, збільшення постнатальної загибелі та розвитку суттєвих порушень в імунній системі їх нащадків поколінь F₁ - F₃. Застосування фламікару протягом 1 міс до парування в обох серіях експерименту достовірно зменшувало кількість самок, які не мали потомства, та перинатальну смертність. У нащадків тварин, які під час опромінення одержували фламікар, не спостерігали ні значних порушень дискретних імунологічних характеристик, ні зниження протівірусної або протипухлинної стійкості організму. Як зазначено вище, фламікар виявився ефективним засобом корекції багатьох негативних соматичних наслідків постійного опромінення в малих дозах іонізуючої радіації [16 - 19]. Результати наших досліджень показали, що цей препарат може бути використано і для корекції генетичних наслідків тривалого опромінення тварин у зоні відчуження ЧАЕС. Важливо, що корегуючий вплив мало як профілактичне, так і терапевтичне застосування фламікару. Це значно розширює можливості використання препарату в практичній медицині: як у населення, яке постраждало від аварії на ЧАЕС (терапевтичне використання), так і у людей, які зазнають надфонових радіаційних навантажень у зв'язку з професійною діяльністю (профілактичне використання).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Савцова З.Д., Ковбасюк С.А., Юдина О.Ю. и др. Биологические эффекты у животных в связи с аварией на Чернобыльской АЭС. Сообщение 9 - 10. Морфофункциональное изучение некоторых иммунокомпетентных органов. Влияние постоянного воздействия малых доз радиации низкой интенсивности на кооперативные иммунные реакции мышей // Радиобиология. – 1991. – № 5. – С. 679 – 693.
2. Savtsova Z.D., Indyk V.M., Kovbasyuk S.A., et al. 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 the Chernobyl Accident. Proceedings of the Koliska Foundation. Budapest, Hungary. – 1993. – No. 1. – P. 17 – 18.

3. Козиненко И.И., Заводникова С.С. Иммуномикробиологические исследования мышевидных грызунов из зоны влияния ЧАЭС // Тез. докл. радиобиол. съезда. Киев, 20 – 25 сент. 1993 г. – Пушино, 1993. – Ч. 2. – С. 469 – 470.
4. Савцова З.Д., Воєйкова І.М., Індик В.М. та ін. Зміни в імунній системі експериментальних тварин внаслідок постійного опромінення кількох поколінь в зоні відчуження ЧАЭС // Укр. радіол. журн. – 2000. – Т. 8, № 1. – С. 71 – 76.
5. Савцова З.Д., Воєйкова І.М., Джаман Н.І. та ін. Генетичні наслідки тривалого комбінованого опромінення експериментальних тварин в зоні відчуження ЧАЭС // Там же. – № 2. – С. 158 – 163.
6. Самбур М.Б. Стан імунної системи та механізмів імунного гомеостазу в умовах дії малих доз іонізуючої радіації: Дис. ... докт. мед. наук / Київський НДІ отоларингології ім. О.С. Коломийченка МОЗ України. – Київ, 1994. – 233 с.
7. Самбур М.Б., Мельников О.Ф., Індык В.М. и др. Состояние системы иммунитета у различных поколений мышей, подвергшихся хроническому действию ионизирующей радиации в малых дозах // Імунологія та алергологія. – 2000. – № 1. – С. 81 – 85.
8. Последствия Чернобыльской катастрофы: Здоровье человека / Под ред. Е. Б. Бурлаковой. – М.: Центр экологической политики России, 1996. – 289 с.
9. Материалы 2-й междунар. конф. “Отдаленные медицинские последствия Чернобыльской катастрофы” / Под ред. А. И. Нягу, Г. Н. Сушкевича. – К.: Чернобыльинтеринформ, 1998. – 655 с.
10. Бузунов В.А., Страпко Н.П., Красникова Л.И. Динамика здоровья участников ЛПА на ЧАЭС // Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной станции. Кн. 1. Эпидемиология медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС. – Киев: МЕДЭКОЛ, 1999. – С. 65 – 85.
11. Бебешко В.Г., Базика Д.А., Коваленко О.А., Талько В.В. Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи // 15 років Чорнобильської катастрофи. Радіаційна безпека в Україні (Бюл. НК РЗУ). – 2001. – № 1 – 4. – С. 20 – 25.
12. Нефедов И.Ю., Нефедова И.Ю., Палыга Г.Ф. Некоторые методологические аспекты экспериментального моделирования и оценки наследственных последствий облучения одного и обоих родителей // Радиационная биология. – 1996. – Т. 36, № 6. – С. 912 – 920.
13. Воробцова Е.И. Генетические последствия действия ионизирующих излучений у животных и человека // Мед. радиол. – 1993. – № 9. – С. 31 – 34.
14. Степанова Е.И., Кондрашова В.Г., Галичанская Т.Я. и др. Оценка последствий внутриутробного облучения детей в результате Чернобыльской аварии // Материалы 2-й междунар. конф. “Отдаленные медицинские последствия Чернобыльской катастрофы” / Под ред. А. И. Нягу, Г. Н. Сушкевича. – Киев, 1998. – С. 376.
15. Степанова Е.И., Кондрашова В.Г., Колпаков І.Є. та ін. Оцінка ефектів внутрішньоутробного опромінення дітей внаслідок Чорнобильської катастрофи // Матеріали міжнар. конф. “П’ятнадцять років Чорнобильської катастрофи. Досвід подолання”. – Київ, 2001. – С. 86.
16. Савцова З.Д., Купраш Л.П., Бутенко Г.М. та ін. Модифікація в експерименті ефектів постійного опромінення радіацією низької інтенсивності за допомогою фізіологічно збалансованого фітокомплексу // Проблеми Чорнобильської зони відчуження. – 1998. – № 5. – С. 132 – 137.
17. Савцова З.Д., Купраш Л.П., Індик В.М. та ін. Ефективність фламікару як засобу профілактики і терапії патологічних змін в організмі, пов’язаних з постійним впливом радіаційно-екологічних умов Чорнобильської зони відчуження // Ліки. – 1997. – № 6. – С. 6 – 11.
18. Kuprash L.P., Zaritskaya M.Yu., Butenko G.M. Possibilities of pharmacological correction of the complex of biological effects caused by Charnobyl A. P. S. accident // Experim. oncol. – 1995. – Vol. 17, No. 2. – P. 157 – 158.
19. Серкіз Я.І., Індик В.М., Кузнецов Г.П., Савцова З.Д. Дослідження особливостей дії на організм комбінованого внутрішнього та зовнішнього опромінення в малих дозах з метою прогнозування віддалених наслідків // Віддалені радіобіологічні та радіоекологічні наслідки Чорнобильської аварії / Під ред. Д. М. Гродзинського, В. П. Зотова. – Київ: МЕДЕКОЛ, 1996. – С. 103 – 130.
20. Мойсеев А.А., Иванов В.И. Справочник по дозиметрии и радиационной гигиене. – М.: Энергоатомиздат, 1990. – 252 с.
21. Козлов В.Ф. Справочник по радиационной безопасности. – М.: Энергоатомиздат, 1991. – 352 с.
22. Серкіз Я.І., Липская А.Л., Пинчук Л.Б. и др. Модель эксперимента. Радиационные нагрузки у животных, постоянно находившихся в условиях внешнего и внутреннего радиационного воздействия в зоне ЧАЭС // Радиобиология. – 1991. – Т. 31, № 5. – С. 629 – 634.
23. Палыга Г.Ф., Нефедова И.Ю., Лепехин Н.П. и др. Гибель в онтогенезе потомства первого

- поколения крыс, облученных в различные сроки до оплодотворения // Мед. радиология и рад. безопасность. – 1994. – № 4. – С. 26 – 28.
24. Палыга Г.Ф., Нефедова И.Ю., Нефедов И.Ю. Связь сроков пострадиационного зачатия после облучения обоих родителей крыс с распределением в онтогенезе гибели потомства второго поколения // Мед. радиология и рад. безопасность. – 1994. – № 4. – С. 29 – 31.
25. Турусов В.С., Парфенов Ю.Д. Методы выявления и регламентирования химических канцерогенов. – М.: Медицина, 1986. – 152 с.
26. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США / Под ред. З. П. Софьиной, А. В. Сыркина. – М.: Медицина, 1980. – 79 с.
27. Гюллинг Э.В., Савцова З.Д., Павлишин В.В. Повышение эффективности противогриппозной вакцинации с помощью левамизола // Вопр. вирусол. – 1984. – № 2. – С. 216 – 218.
28. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высш. шк., 1980. – 290 с.
29. Калмыкова З.И., Любчанский Э.Р., Чудин В.А. и др. Риск развития детерминированных эффектов от воздействия ^{239}Pu в детском возрасте в условиях аварийной ситуации // Тез. докл. I-й междунар. симп. “Хроническое радиационное воздействие: риск отдаленных эффектов”. Челябинск, 9 – 13 янв. 1995 г. – Т. 1. – М.: Атомиздат, 1996. – С. 61 – 67.
30. Восейкова І.М. Вплив постійного опромінення в Чорнобильській зоні відчуження на імунну систему експериментальних тварин і їх нащадків: Автореф. дис. ... канд. біол. наук / ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України. – Київ, 1997. – 26 с.

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ СНИЖЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ ДЛИТЕЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ В ЗОНЕ ОТЧУЖДЕНИЯ ЧАЭС С ПОМОЩЬЮ ФЛАМИКАРА

**З. Д. Савцова, О. Ю. Юдина, И. М. Восейкова, Н. И. Федосова, Л. Н. Евстратьева,
С. А. Ковбасюк, В. М. Индык, Л. П. Купраш**

Показано, что постоянное облучение экспериментальных животных в зоне отчуждения ЧАЭС имеет генетические последствия, проявлением которых являются снижение жизнеспособности и физиологическая неполноценность потомства, в том числе недостаточность иммунной системы. В отличие от этого потомки $F_1 - F_3$, родители которых (самцы или самцы и самки) во время облучения принимали полиэкстракт плодов рябины обыкновенной (фламикар), существенно не отличались от контроля по показателям рождаемости и ранней постнатальной гибели. У этих животных не наблюдали ни значительных нарушений дискретных иммунологических характеристик, ни снижения противовирусной или противоопухолевой резистентности. Полученные результаты обосновывают перспективность использования фламикара в качестве средства снижения негативного влияния на организм длительного комбинированного облучения.

RESEARCH OF POSSIBILITIES TO DECREASE GENETIC CONSEQUENCES OF PROLONGED EXPOSURE OF EXPERIMENTAL ANIMALS TO RADIATION IN THE CHORNOBYL NPP ZONE BY MEANS OF FLAMIKAR

**Z. D. Savtsova, O. Yu. Yudina, I. M. Voieykova, N. I. Fedosova, L. M. Evstratieva,
S. A. Kovbasiuk, V. M. Indyk, L. P. Kuprash**

Permanent exposure of experimental animals to irradiation in the Chernobyl NPP zone was shown to have genetic consequences. One manifestation of these is the reduced viability and physiological deficiency in progeny, including deficiency of the immune system. As a counter to this, it was shown that progeny of $F_1 - F_3$ whose parents (males or both males and females) were given Flamikar, polyextraction from ashberries, did not differ considerably from control in terms of birth rate and early postnatal death. Moreover, these animals showed neither significant alterations of discrete immunologic characteristics nor changes in their anti-viral and anti-tumor resistance was not affected. The obtained results proved that Flamikar is promising as a means to reduce the adverse effect of prolonged exposure to combined irradiation.

Надійшла до редакції 03.06.02,
після доопрацювання – 24.09.02.