

О. Б. Ганжа^{1,*}, Н. М. Рябченко¹, А. І. Липська¹, Н. К. Родіонова¹, В. В. Талько²¹ Інститут ядерних досліджень НАН України, Київ, Україна² Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини
Національної академії медичних наук України», Київ, Україна*Відповідальний автор: olganzha@ukr.net**ГЕМАТОЛОГІЧНІ ТА ЦИТОГЕНЕТИЧНІ ЕФЕКТИ
У ПОТОМКІВ ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ, ОПРОМІНЕНИХ ІНКОРПОРОВАНИМ ¹³¹I**

Проведено дослідження гематологічних показників та цитогенетичних маркерів у клітинах кісткового мозку білих лабораторних щурів-самців, батьки яких зазнали впливу інкорпорованого ¹³¹I. За створеною експериментальною моделлю шурам-самцям і самкам (батькам нащадків першого покоління) одноразово вводили перорально розчин натрію йодиду з активністю 27,35 кБк на тварину. Обговорюються виявлені у потомків першого покоління від опроміненних щурів закономірності та особливості змін у кровотворній системі.

Ключові слова: лабораторні щури, ¹³¹I, потомки першого покоління, периферична кров, кістковий мозок, гематологічні та цитогенетичні показники.

1. Вступ

Радіоактивні ізотопи йоду, зокрема ¹³¹I, відносять до основних радіаційних загроз для здоров'я людини через високий ризик опромінення населення внаслідок аварійних ситуацій на об'єктах ядерно-енергетичного комплексу [1]. Слід зазначити, що препарати ¹³¹I також широко застосовують при проведенні терапевтичних та діагностичних процедур в ядерній медицині, найчастіше – для визначення функціонального стану та терапії патологій щитоподібної залози, зокрема злоякісних новоутворень.

З перших днів після аварії на ЧАЕС ¹³¹I був основним радіоізотопом, викид якого в атмосферу становив майже $7,3 \cdot 10^6$ Кі та призвів до опромінення великих контингентів населення [2]. Дані багаторічних медико-біологічних обстежень показали, що серед постраждалих унаслідок Чорнобильської катастрофи найбільш уразливи щодо розвитку поліморбідної захворюваності виявились діти, які були опромінені ізотопом ¹³¹I *in utero*, а також діти із сімей батьків-ліквідаторів наслідків аварії з різним радіаційним анамнезом [3, 4]. Оскільки йод є тиреотропним елементом, більшість досліджень присвячена опису негативних наслідків впливу ¹³¹I на щитоподібну залозу плоду, що, зокрема, відображено в багатьох міжнародних публікаціях по оцінці доз та ризиків внутрішньоутробного опромінення плоду людини [5 - 7]. У них зазначається, що медичні наслідки внутрішньоутробного опромінення залежать від поглинутої дози та стадії гестації плоду при опроміненні: поглинуті дози вище 100 - 200 мГр на плід людини в перший триместр вагітності є вірогідними факторами ризику фор-

мування трансгенераційних детерміністичних та стохастичних патологій.

При цьому вкрай недостатньо робіт по вивченню віддалених та трансгенераційних ефектів даного радіонукліда на інші критичні органи у потомства, до яких, насамперед, належить система кровотворення. Якісні та кількісні показники кісткового мозку і периферичної крові не тільки характеризують стан гемопоезу, а також є об'єктивним критерієм оцінки стану організму в цілому та мають важливу діагностичну і прогностичну значимість.

Подібні дослідження наслідків впливу радіонуклідів, інкорпорованих до організму батьків, на потомство можливі за умов проведення модельних експериментів із використанням лабораторних тварин, що дозволяє коректно оцінювати дозові навантаження на критичні органи при внутрішньоутробному опроміненні плоду, ризики формування віддалених патологій у потомства, зокрема трансгенераційної передачі нестабільності геному та захворювань стохастичної природи.

Метою представленої роботи було дослідження особливостей гематологічних та цитогенетичних показників кровотворної системи щурів першого покоління, батькам яких одноразово вводили ¹³¹I.

2. Матеріали та методи

Експериментальна модель із вивчення біологічних ефектів інкорпорованого ¹³¹I у різних режимах була створена у відділі радіобіології та радіоекології Інституту ядерних досліджень НАН України.

Дослідження проведено на білих лабораторних щурах-самцях віком 4,5 міс (потомки першого покоління), батьки яких зазнали впливу інкорпорованого ^{131}I . За схемою експерименту шурам-самцям і самкам (батькам потомків першого покоління) одноразово вводили перорально через зонд приготований на дистильованій воді розчин натрію йодиду (Na^{131}I , POLATOM, Польща) з активністю 27,35 кБк на тварину. Щурам контрольної групи вводили (також через зонд) дистильовану воду. Через одну добу після введення радіонукліда самців і самок відсажували для спаровування.

Питомий вміст ^{131}I в органах і тканинах самців та самок вимірювали гамма-спектрометричним методом за допомогою Ge-Li напівпровідникового детектора ДГДК-60 та попереднього підсилювача ПУГ-1к. Проводили дозиметричні дослідження плоду на різних стадіях гестації та розраховували дозу відповідно до [8].

Для гематологічних та цитогенетичних досліджень використовували самців першого покоління (F1, $n = 28$), народжених від: 1) інтактних самця і самки (контроль) – F1; 2) інтактною самки та опроміненого самця – F1 (♂); 3) інтактного самця та опроміненої самки – F1 (♀); 4) опроміненних самця і самки – F1 (♂ ♀).

Досліджували вміст лейкоцитів та еритроцитів у периферичній крові, кількість клітин кісткового мозку. Кров брали із хвостової вени, кістковий мозок отримували зі стегових кісток щурів. Кількість формених елементів периферичної крові щурів (лейкоцитів, еритроцитів) та клітин кісткового мозку визначали пробірковим методом із застосуванням камери Горяєва [9]. Підрахунок лейкоцитарної формули здійснювали за допомогою світлового мікроскопа, аналізували по 200 клітин у фарбованих за Папенгеймом мазках крові.

Розраховували лейкоцитарні індекси: лімфоцитарний індекс – співвідношення лімфоцитів до нейтрофільних гранулоцитів; індекс ядерного зсуву – співвідношення паличкоядерних до сегментоядерних нейтрофілів; індекс Гаркаві – співвідношення лімфоцитів до сегментоядерних нейтрофілів.

Рівень генотоксичних ушкоджень клітин кісткового мозку щурів оцінювали за частотою поліхроматофільних еритроцитів (ПХЕ, ретикулоцитів) із мікроядрами (МЯ) методом протокової цитометрії [10]. Клітини кісткового мозку вимивали із стегової кістки тварин ембріональною телячою сироваткою, після чого фіксували та фарбували акридинним оранжевим для аналізу на протоковому цитофлуориметрі EPICS XL (Beckman Coulter, США, Центр колективного

користування науковими приладами НАН України при Інституті біохімії НАН України). Реєстрували такі параметри: пряме та бічне світлорозсіювання, флуоресценцію ДНК (FL1, зелена флуоресценція, 525 нм) та РНК (FL4, червона флуоресценція, 675 нм). Аналізували не менше, ніж 50 тисяч клітин на одну експериментальну точку. Популяції ПХЕ та ПХЕ з МЯ, а також нормохромних еритроцитів (НХЕ, нормоцитів) кісткового мозку визначали на контурних діаграмах та здійснювали їхній кількісний аналіз за допомогою програми WinMDI 2.8. Частоту ПХЕ з МЯ визначали в перерахунку на 1000 ПХЕ (%). Процеси диференціації та проліферації еритроїдних клітин оцінювали за допомогою співвідношення ПХЕ/НХЕ (індексу цитотоксичності).

Методом протокової цитометрії на одержаних ДНК-гістограмах кісткового мозку визначали фракцію гіподиплоїдних клітин (subG1 область), що репрезентують субпопуляцію на пізніх стадіях апоптозу [11]. Клітини кісткового мозку фіксували в 70 % етанолі, обробляли буфером, що містив РНКазу А та пропідіум йодид (PI). Визначали флуоресценцію PI на довжині хвилі FL2. Одержані гістограми аналізували за допомогою програми Modfit (Topsham, ME).

Дослідження виконано відповідно до Міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Закону України № 3447 IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2014).

Статистичну обробку результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента.

3. Результати та обговорення

Модель досліджень показників гемопоезу потомства, народженого від опроміненних ^{131}I щурів, передбачає декілька факторів постпроменевого формування ефектів у кровотворній системі: унаслідок опромінення плоду *in utero* впродовж усього терміну гестації; порушень функціонування опроміненої щитоподібної залози матері впродовж вагітності; трансгенераційної передачі нестабільності геному гамет самців та самок.

Пряме внутрішньоутробне опромінення плоду відбувається внаслідок впливу ^{131}I як на стадії ембріогенезу, так і фетогенезу при безперешкодному перетині радіоізотопом плацентарного бар'єра. Відомо, що зародження кровотворних клітин на початковому етапі ембріогенезу відбувається у позаембріональній мезенхімі з подальшим переміщенням осередків кровотворення в печінку, а згодом – у кістково-мозкову тканину

та селезінку плоду [12]. Ці процеси здійснюються впродовж першого триместру вагітності, коли реєстрували найвищу активність радіоїоду в організмі матері, і мають важливе значення для функціонування системи крові плоду в постнатальному періоді. Іншим суттєвим фактором, що впливає на показники периферичної крові у потомства внаслідок опромінення ¹³¹I, є ушкодження щитоподібної залози вагітної самки і плоду, що призводить до порушень гормонального гомеостазу та функціонування репродуктивної системи. Формування щитоподібної залози в ході ембріогенезу щурів відбувається після другого тижня гестації плоду (III триместр вагітності самки, що триває в середньому 21 добу) [13].

Проведені нами експерименти та розрахунки дали змогу визначити, що поглинена доза у щитоподібній залозі плоду, сформована протягом ембріогенезу, становила $0,26 \pm 0,05$ Гр. За одно-разового введення ¹³¹I з активністю 27,35 кБк доза опромінення щитоподібної залози у самок становила 5,8 Гр на кінець періоду гестації. У самців у період спарювання (1 - 3 доба після введення радіоіотопу) доза опромінення щитоподібної залози становила 0,9 - 1,5 Гр, а величина поглиненої дози у сім'яниках упродовж трьох діб збільшилась із 0,21 до 0,5 мГр. У потомків першого покоління опромінених щурів реєстрували

значні структурні та функціональні порушення щитоподібної залози (як і у батьків), що, у свою чергу, призводить до дискоординації в системі гіпоталамус-гіпофіз-гонади та підсилює радіаційно-індуковані метаболічні зміни на подальших етапах онтогенезу. У цих тварин визначено порушення про- та антиоксидантної рівноваги, зміни ліпідно-ліпопротеїнового спектра крові, що характеризується атерогенною спрямованістю внаслідок підвищення концентрації холестеролу у складі ліпопротеїдів низької щільності [14]. У випадках, коли ¹³¹I вводили самкам, серед потомків першого покоління відзначено збільшення стохастичних ефектів радіації (рак щитоподібної залози). Зміни в організмі щурів-потомків опромінених батьків зумовлені не тільки ендокринними та метаболічними розладами, але, імовірно, пов'язані з патологічними процесами у кровотвірній системі.

Інтегральним показником стану кровотворення є кількість формених елементів, що циркулюють у периферичній крові. При дослідженні вмісту лейкоцитів і еритроцитів у периферичній крові тварин дослідних груп не виявлено значних змін (табл. 1). Кількість лейкоцитів та еритроцитів достовірно не відрізнялась від даних контролю та знаходилась у межах вікової фізіологічної норми лабораторних щурів [15].

Таблиця 1. Вміст лейкоцитів і еритроцитів у периферичній крові щурів-потомків

Показник	Група щурів			
	F1	F1 (♂)	F1 (♀)	F1 (♂ ♀)
Еритроцити, $10^{12}/л$	$5,42 \pm 0,51$	$5,03 \pm 0,22$	$5,52 \pm 0,31$	$5,76 \pm 0,04$
Лейкоцити, $10^9/л$	$9,27 \pm 0,42$	$9,53 \pm 0,47$	$8,92 \pm 0,43$	$9,5 \pm 0,23$

При аналізі лейкограм щурів першого покоління встановлено відмінності вмісту в периферичній крові окремих форм лейкоцитів (рис. 1).

У тварин контрольної групи співвідношення окремих фракцій лейкоцитарної формули було типовим для даного виду тварин. У лейкограмах превалювали лімфоцити, складаючи більш ніж 70 % лейкоцитарної формули. З них основна частина припадала на малі лімфоцити – 68 %. Нейтрофільні гранулоцити становили до 20 %, з яких молоді форми були представлені паличкоядерними нейтрофілами (до 4 %), еозинофіли становили близько 5 %. У щурів-потомків усіх груп, за принциповою схожістю розподілу клітин у лейкограмах із контролем, спостерігали одно-

спрямовані зміни, що характеризувались збільшенням відсотка лімфоцитів до 82 - 88 % та відповідним зменшенням гранулоцитів – нейтрофілів і еозинофілів до 9 - 15 та 1 - 2 % відповідно. Моноцити в периферичній крові тварин усіх дослідних груп зустрічались рідко та становили менше 1 %.

При аналізі абсолютних даних (табл. 2) за більшістю гематологічних показників не встановлено достовірних змін порівняно з контрольною групою щурів-потомків, що, значною мірою, пов'язано з їхньою індивідуальною варіабельністю. Але загальна тенденція, яка повторюється у тварин усіх груп, дає змогу зробити припущення, що ці зміни є наслідком саме радіаційного впливу на щурів-батьків та їхніх потомків.

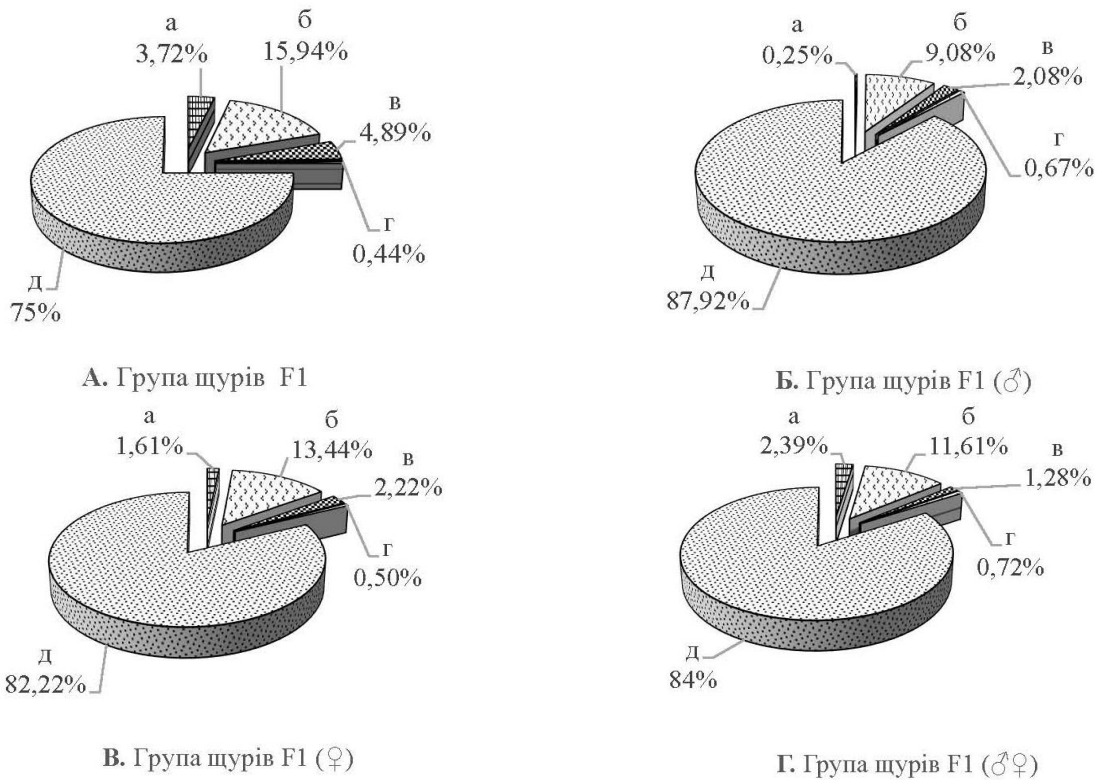


Рис. 1. Вміст окремих форм лейкоцитів у периферичній крові щурів-потомків: а – нейтрофіли паличкоядерні; б – нейтрофіли сегментоядерні; в – еозинофіли; г – моноцити; д – лімфоцити.

Таблиця 2. Абсолютна кількість окремих форм лейкоцитів у периферичній крові щурів-потомків

Показник, 10 ⁹ /л	Група щурів			
	F1	F1 (♂)	F1 (♀)	F1 (♂♀)
Нейтрофільні гранулоцити	1,82 ± 0,15	0,84 ± 0,20*	1,35 ± 0,53	1,32 ± 0,12
паличкоядерні	0,34 ± 0,02	0,02 ± 0,02*	0,15 ± 0,12	0,23 ± 0,10
сегментоядерні	1,48 ± 0,15	0,82 ± 0,17*	1,20 ± 0,41	1,10 ± 0,12
Еозинофільні гранулоцити	0,47 ± 0,18	0,19 ± 0,06	0,20 ± 0,03	0,12 ± 0,04
Моноцити	0,04 ± 0,03	0,06 ± 0,03	0,05 ± 0,03	0,07 ± 0,01
Лімфоцити	6,93 ± 0,20	8,08 ± 0,68	7,32 ± 0,62	7,98 ± 0,32

* Статистично значимі відмінності від контролю (p < 0,05).

Відзначено, що вміст лімфоцитів у периферичній крові щурів-потомків груп F1 (♂), F1 (♀) і F1 (♂♀) перевищував дані контрольних тварин на 17, 5 та 15 % відповідно. Підвищення стосувалось фракції як великих, так і малих лімфоцитів, тому їхнє співвідношення практично не відрізнялось від контролю: F1 – 0,10 ± 0,02; F1 (♂) – 0,09 ± 0,01, F1 (♀) – 0,09 ± 0,05; F1 (♂♀) – 0,11 ± 0,03.

Найбільш суттєве зменшення кількості нейтрофілів (на 53 %) порівняно з контролем (p < 0,05) спостерігали у тварин групи F1 (♂), тоді як у групах F1 (♀) та F1 (♂♀) цей показник знижувався відносно контролю на 26 і 27 % відповідно. Привертає увагу більш істотне зниження вмісту паличкоядерних нейтрофілів у периферичній крові щурів-потомків. У тварин групи F1 (♂) їхня кількість була меншою відносно контролю на 94 % (p < 0,05), а в групах F1 (♀) та F1 (♂♀) – на 56 і

32 % відповідно. Даний факт на фоні зниження загальної кількості нейтрофілів указує на ймовірність пригнічення гранулоцитарного ряду кровотворення в кістковому мозку щурів-потомків першого покоління, батьки яких зазнали впливу внутрішнього опромінення (¹³¹I). Про це свідчить і зниження, порівняно з контрольною групою тварин, індексу ядерного зсуву, який характеризує швидкість процесів диференціювання та дозрівання гранулоцитів у кістковому мозку: F1 – 0,24 ± 0,03; F1 (♂) – 0,03 ± 0,01 (p < 0,05); F1 (♀) – 0,08 ± 0,06; F1 (♂♀) – 0,22 ± 0,10.

Крім того, при дослідженні стану кістково-мозкового кровотворення спостерігали вірогідне зниження відносно контролю кількості клітин кісткового мозку (рис. 2) у тварин груп F1 (♂♀) і F1 (♂) – на 26 та 34,5 % відповідно, тоді як у тварин групи F1 (♀) цей показник знаходився на рівні контрольних значень.

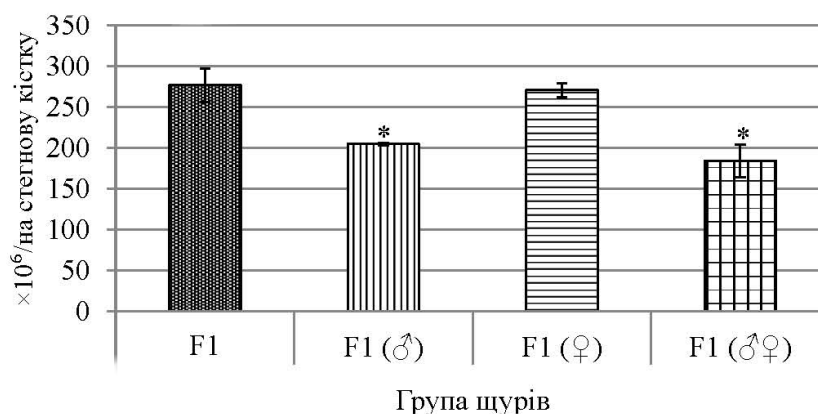


Рис. 2. Кількість клітин кісткового мозку у щурів-потомків:
* – статистично значимі відмінності від контролю ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що виявлені зміни не є критичними, кількість клітин кісткового мозку та периферичної крові знаходилась у межах допустимих значень для даного виду тварин, але дисбаланс між окремими формами лейкоцитів свідчить про наявність реактивних реакцій, можливо у відповідь на патологічні процеси, що відбуваються в організмі. При визначенні лейкоцитарних індексів (табл. 3), що характеризують адап-

таційний потенціал організму (лімфоцитарний індекс та індекс Гаркаві) встановлено, що у щурів усіх дослідних груп дані показники перевищують контрольні значення практично вдвічі. Згідно з [16] показники зазначених лейкоцитарних індексів у щурів-потомків свідчать про напруженість процесів адаптації системи крові та її перехід в якісно новий функціональний стан.

Таблиця 3. Лейкоцитарні індекси щурів-потомків

Показник	Група щурів			
	F1	F1 (♂)	F1 (♀)	F1 (♂♀)
Лімфоцитарний індекс	3,85 ± 0,35	10,34 ± 3,21	7,51 ± 2,72	6,20 ± 0,86
Індекс Гаркаві	4,79 ± 0,56	10,49 ± 3,06	7,80 ± 2,58	7,50 ± 1,03

Привертає увагу, на нашу думку, той факт, що найбільш виражені зміни стосовно напруженості процесів адаптації і зниження вмісту клітин у кістковому мозку, а також нейтрофільних лейкоцитів у периферичній крові були виявлені у тварин групи F1 (♂♀) (опромінені самка і самець) та F1 (♂) (опромінений самець та інтактна самка). Отже, можна припустити, що формування нестабільного стану системи крові у щурів-потомків відбувається головним чином за рахунок трансгенераційної передачі радіаційно-індукованих ушкоджень генетичного апарату статевих клітин батька. Підтвердженням цього припущення є наведені нижче результати досліджень нестабільності геному клітин кісткового мозку у щурів-потомків за цитогенетичними показниками.

Стабільність хромосомного апарату клітин кісткового мозку у потомків першого покоління щурів, опроміненних унаслідок одноразового введення ¹³¹I, вивчали за рівнем клітин еритроїдного паростка, що містили МЯ. Мікроядерний тест широко використовують для оцінки генотоксичних ефектів мутагенів довкілля та ступеня нестабільності геному клітин. Його методична модифікація за допомогою протокової цитофлуори-

метрії, що використана в даній роботі, дозволяє істотно підвищити чутливість методу за рахунок великого об'єму проаналізованого матеріалу. У результаті проведених досліджень було виявлено статистично вірогідне підвищення частоти ПХЕ з МЯ у щурів-потомків групи F1 (♂♀) і F1 (♂) у порівнянні з показниками групи F1 та F1 (♀) (рис. 3).

Слід зазначити, що у щурів-батьків найвищий рівень цитогенетичних пошкоджень клітин кісткового мозку був зареєстрований у перші три доби після введення радіоїоду, протягом яких відбувалось спарювання та запліднення.

У щурів-потомків дослідних груп цитотоксичні реакції проявлялись у зниженні чисельності популяції більш зрілих форм еритроцитів у кістковому мозку відносно загального числа міелокаріоцитів та вірогідної зміни співвідношення чисельності популяцій еритроцитів на різних стадіях дозрівання (ПХЕ та НХЕ), що може свідчити про порушення процесів диференціації клітин еритроїдного паростка у потомства опроміненних батьків (рис. 4). Проте, як показано вище, загальний вміст еритроцитів у периферичній крові щурів-потомків першого покоління не змінювався.

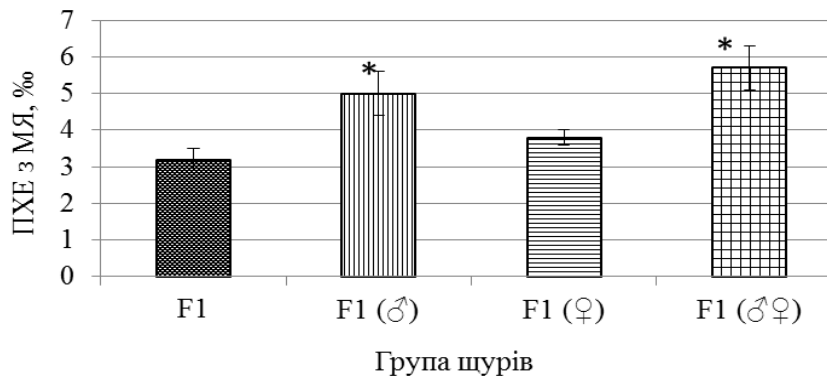


Рис. 3. Рівень ПХЕ з МЯ, % у кістковому мозку щурів-потомків:
* – статистично значимі відмінності від контролю ($p < 0,05$).

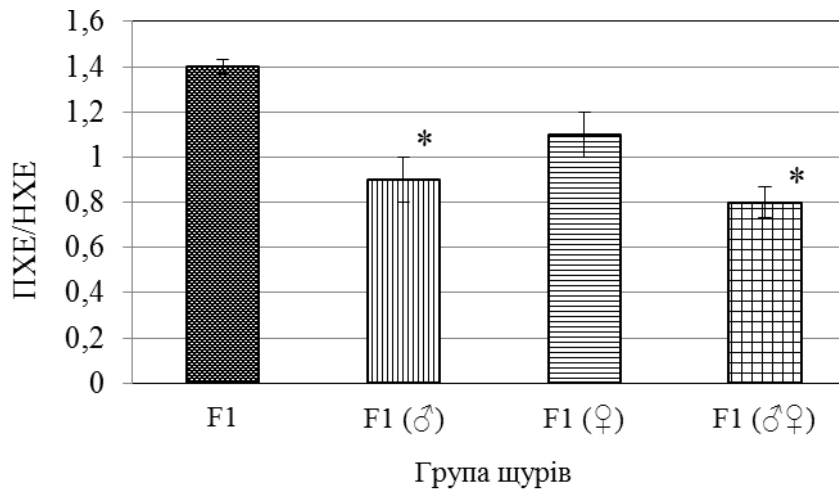


Рис. 4. Співвідношення ПХЕ та НХЕ у кістковому мозку щурів-потомків:
* – статистично значимі відмінності від контролю ($p < 0,05$).

Визначення рівня спонтанного апоптозу в мієлокаріоцитах визначали за відсотком субпопуляції гіподиплоїдних клітин (sub-G1). У щурів-потомків усіх груп рівень апоптичних клітин вірогідно не відрізнявся від групи контролю та між собою: F1 – $2,4 \pm 0,4$; F1 (♂) – $2,2 \pm 0,3$; F1 (♀) – $1,5 \pm 0,4$; F1 (♂♀) – $2,0 \pm 0,4$. Імовірно, зниження клітинності кісткового мозку у потомства опромінених щурів відбувалось, насамперед, за рахунок пригнічення процесів кістково-мозкового кровотворення, а не внаслідок активної апоптичної загибелі клітин.

Одержані дані щодо цитогенетичних показників нестабільності геному клітин кісткового мозку у потомства від опромінених ^{131}I щурів-батьків можуть свідчити як про пряму радіаційну дію на стовбурові клітини крові плоду протягом ембріогенезу (у групі F1 (♀) та F1 (♂♀)), так і про можливість трансгенераційних ефектів радіаційно-індукованої нестабільності геному. Феномен передачі/успадкування геномної нестабільності продемонстровано в багаторічних медико-біологічних дослідженнях ряду поколінь, народжених від батьків, які постраждали внаслідок ядерних аварій та радіоактивного забруднення

[1, 3, 4]. Установлено, що наслідки спадкової передачі нестабільності геному проявляються як на рівні організму, так і на молекулярно-генетичному, у вигляді підвищеного мутагенезу, порушення генетичного контролю проліферації, епігенетичної регуляції експресії генів, функціональної недостатності різних систем організму, ризику злякисної трансформації клітин тощо [17, 18]. У модельних експериментах на тваринах показано, що нестабільність геному у потомства, найімовірніше, є наслідком радіаційно-індукованих ушкоджень генетичного апарату статевих клітин самців. Паралельно з гематологічними дослідженнями у створеній моделі вивчали ембріональну летальність як показник мутагенезу у потомства опромінених батьків, що визначалась за частотою загибелі плоду на різних етапах онтогенезу. Було показано збільшення постімплантаційної та загальної летальності, репродуктивних втрат у щурів-потомків першого покоління, народжених від обох опромінених батьків та від опромінених самок та інтактних самців [19].

У нашому дослідженні показники нестабільності геному у потомків опромінених щурів, що проявлялась у підвищеній частоті цитогенетич-

них уражень клітин кісткового мозку, виявлено у групах, де опромінення зазнали як самці та самки (F1 (♂ ♀)), так і лише самці (F1 (♂)). Можна припустити, що порівняно висока радіаційна чутливість генеративних структур сім'яників (за критерієм індукції хромосомних перебудов) може бути однією з основних причин формування нестабільності геному у потомства, народженого від інтактної матері та опроміненого батька.

4. Висновки

Проведено порівняльне дослідження пострадіаційних ефектів у потомства першого покоління щурів, що сформувались унаслідок опромінення батьків-щурів інкорпорованим ¹³¹I у різних комбінаціях.

Зниження кількості мієлокаріоцитів (F1 (♂) – на 34,5 %, F1 (♂ ♀) – на 26 %) та вмісту нейтрофільних гранулоцитів у периферичній крові (F1 (♂) – на 53 %, F1 (♂ ♀) – на 27 %, F1 (♀) – на 26 %) відносно контролю свідчить про пригнічення кровотворення в кістковому мозку щурів-потомків.

Ці зміни відбувались на фоні реактивних процесів у лімфоїдній системі зі збільшенням відносно контролю вмісту лімфоцитів (F1 (♂) – на

17 %, F1 (♂ ♀) – на 15 %, F1 (♀) – на 5 %) та значним підвищенням лейкоцитарних індексів (лімфоцитарного та Гаркаві) у тварин усіх груп із максимальними значеннями у групі F1 (♂).

Виявлено, що нестабільність геному у потомків-щурів проявлялась на рівні дестабілізації хромосомного апарату клітин системи кровотворення, зокрема еритроцитарної ланки кісткового мозку. Установлено статистично вірогідне підвищення частоти ПХЕ із МЯ, порівняно з контрольними показниками, у щурів-потомків групи F1 (♂ ♀) і F1 (♂) у 1,8 та 1,6 разів відповідно.

Таким чином, за показниками периферичної крові та цитогенетичними маркерами в клітинах кісткового мозку найістотніші зміни в системі кровотворення виявлено у щурів, народжених від інтактної самки та опроміненого самця, а також від обох опромінених щурів-батьків.

Результати проведених досліджень свідчать про наявність пострадіаційних ефектів у системі кровотворення потомків, народжених від опромінених інкорпорованим ¹³¹I лабораторних щурів, що зумовлені як внутрішньоутробним опроміненням у ранні терміни гестації, так і ефектами трансгенераційної передачі нестабільності геному.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. D. Bazyka (ed.) et al. *Health Effects of the Chernobyl Accident – Thirty Years Aftermath* (Kyiv: DIA, 2016) 524 p.
2. V.G. Baryakhtar. Assessing the scope of the catastrophe. In: *Chernobyl Catastrophe*. Ed. V.G. Baryakhtar (Kyiv: Export Publishing House, 1997) p. 24.
3. Ye. Stepanova et al. Early and late consequences in children evacuated from the 30-km zone and residents of radiation contaminated area. In: *Health Effects of the Chernobyl Accident – a Quarter of Century Aftermath* (Kyiv: DIA, 2011) p. 591.
4. M.M. Korenev, V.I. Kovaleva, N.V. Bagatskaya. Clinical, genealogical and cytogenetic peculiarities of children born from fathers – liquidators of the Chernobyl accident. *Int. J. Radiat. Med.* 6 (2004) 78.
5. ICRP Publication 88. Doses to the Embryo and Fetus from Intakes of Radionuclides by the Mother. *Ann. ICRP* 31 (2001) 19.
6. ICRP Publication 84. Pregnancy and Medical Radiation. *Ann. ICRP* 30 (2000) 1.
7. ICRP Publication 90. Biological Effects after Prenatal Irradiation (Embryo and Fetus). *Ann. ICRP* 33 (2003) 1.
8. І.П. Дрозд та ін. Патент № 113045 UA. Спосіб визначення поглиненої дози від інкорпорованого ¹³¹I на щитоподібну залозу плоду лабораторних щурів. Інститут ядерних досліджень НАН України;
9. О.С. Монастирська. *Клінічні лабораторні дослідження*. Під ред. М.Б. Шегедин (Вінниця: Нова книга, 2007) 165 с.
10. K. Criswell et al. Validation of a flow cytometric acridine orange micronuclei methodology in rats. *Mutat. Res.* 528 (2003) 1.
11. C. Riccardi, I. Nicoletti. Analysis of apoptosis by propidium iodide staining and flow cytometry. *Nature Prot.* 1 (2006) 1458.
12. J. Palis et al. Development of erythroid and myeloid progenitors in the yolk sac and embryo proper of the mouse. *Development* 126 (1999) 5073.
13. J. Feldman, J. Vazquez, S. Kurtz. Maturation of the rat fetal thyroid. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 11 (1961) 365.
14. В.В. Талько та ін. Віддалені радіобіологічні ефекти у щурів унаслідок опромінення радіоізотопами ¹³¹I *in utero*. *Ядерна фізика та енергетика* 18 (2017) 350.
15. В.М. Запорожан та ін. *Морфологія клітин крові лабораторних тварин і людини: Атлас* (Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2002) 118 с.
16. О.А. Пахрова и др. Лейкоцитарные показатели крови при адаптации к острой эксперименталь-

- ной гипоксии головного мозга в зависимости от уровня стрессоустойчивости. *Современные проблемы науки и образования* 6 (2016)
17. T. Nomura et al. Transgenerational effects of radiation on cancer and other disorders in mice and humans. *J. Radiat. Cancer. Res.* 8 (2017) 123.
18. Y.E. Dubrova. Radiation-induced transgenerational instability. *Oncogene* 22 (2003) 7087.
19. Є.М. Прохорова. Дослідження мутагенних ефектів у потомства щурів, народжених від батьків, що зазнали дії інкорпорованого ^{131}I . *Наукові праці Чорноморського національного університету імені Петра Могили. Сер. «Техногенна безпека. Радіобіологія»* 289(277) (2017) 136.

О. Б. Ганжа^{1*}, Н. Н. Рябченко¹, А. І. Липська¹, Н. К. Родионова¹, В. В. Талько²

¹ *Институт ядерных исследований НАН Украины, Киев, Украина*

² *Государственное учреждение «Национальный научный центр радиационной медицины Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, Украина*

*Ответственный автор: olganzha@ukr.net

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ У ПОТОМКОВ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС, ОБЛУЧЕННЫХ ИНКОРПОРИРОВАННЫМ ^{131}I

Проведено дослідження гематологічних показателів і цитогенетичних маркерів в клітках кісткового мозгу білих лабораторних крыс-самців, родителі яких підвергалися впливу інкорпорованого ^{131}I . Згідно створеної експериментальної моделі крысам-самцям і самкам (родителям потомков первого поколения) одноразово вводили перорально розчин натрія йодиду з активністю 27,35 кБк на животноє. Обсуждаются обнаруженные у потомков первого поколения крыс закономерности и особенности изменений в кроветворной системе.

Ключевые слова: лабораторные крысы, ^{131}I , потомки первого поколения, периферическая кровь, костный мозг, гематологические и цитогенетические показатели.

О. В. Ganzha^{1*}, N. M. Riabchenko¹, A. I. Lypska¹, N. K. Rodionova¹, V. V. Talko²

¹ *Institute for Nuclear Research, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

² *State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine*

*Corresponding author: olganzha@ukr.net

HEMATOLOGICAL AND CYTOGENETIC EFFECTS IN THE OFFSPRING OF LABORATORY RATS EXPOSED TO INCORPORATED ^{131}I

Investigations of peripheral blood counts and bone marrow cytogenetic parameters of laboratory white male rats, descendants of the animals treated with incorporated ^{131}I , were carried out. According to the established experimental model, sodium iodide was administered to male and female rats (parents of the first generation offspring) with the activity of 27.35 kBq per animal. Patterns and features of alterations in the hematopoietic system found in the rat first generation offspring are discussed.

Keywords: laboratory rats, ^{131}I , first generation offspring, peripheral blood, bone marrow, hematological and cytogenetic parameters.

REFERENCES

1. D. Bazyka (ed.) et al. *Health Effects of the Chernobyl Accident – Thirty Years Aftermath* (Kyiv: DIA, 2016) 524 p.
2. V.G. Baryachtar. Assessing the scope of the catastrophe. In: *Chernobyl Catastrophe*. Ed. V.G. Baryachtar (Kyiv: Export Publishing House, 1997) p. 24.
3. Ye. Stepanova et al. Early and late consequences in children evacuated from the 30-km zone and residents of radiation contaminated area. In: *Health Effects of the Chernobyl Accident – a Quarter of Century Aftermath* (Kyiv: DIA, 2011) p. 591.
4. M.M. Korenev, V.I. Kovaleva, N.V. Bagatskaya. Clinical, genealogical and cytogenetic peculiarities of children born from fathers – liquidators of the Chernobyl accident. *Int. J. Radiat. Med.* 6 (2004) 78.
5. ICRP Publication 88. Doses to the Embryo and Fetus from Intakes of Radionuclides by the Mother. *Ann. ICRP* 31 (2001) 19.
6. ICRP Publication 84. Pregnancy and Medical Radiation. *Ann. ICRP* 30 (2000) 1.
7. ICRP Publication 90. Biological Effects after Prenatal Irradiation (Embryo and Fetus). *Ann. ICRP* 33 (2003) 1.
8. I.P. Drozd et al. Patent No. 113045 UA. Method of determining the absorbed dose from the incorporated ^{131}I on the thyroid gland of the fetus of laboratory rats. Institute for Nuclear Research, National Academy of Sciences of Ukraine; State Enterprise "National

- Scientific Center of Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". Published by 10.01.2017; Bull No. 1. (Ukr)
9. O.S. Monastyr'ska. *Clinical Laboratory Studies*. Ed. M.B. Shegedin (Vinnitsa: Nova knyga, 2007) 165 p. (Ukr)
 10. K. Criswell et al. Validation of a flow cytometric acridine orange micronuclei methodology in rats. *Mutat. Res.* 528 (2003) 1.
 11. C. Riccardi, I. Nicoletti. Analysis of apoptosis by propidium iodide staining and flow cytometry. *Nature Prot.* 1 (2006) 1458.
 12. J. Palis et al. Development of erythroid and myeloid progenitors in the yolk sac and embryo proper of the mouse. *Development* 126 (1999) 5073.
 13. J. Feldman, J. Vazquez, S. Kurtz. Maturation of the rat fetal thyroid. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 11 (1961) 365.
 14. V.V. Talko et al. Long-term radiobiological effects in rats after exposure of ^{131}I in utero. *Yaderna Fyzyka ta Energetyka (Nucl. Phys. At. Energy)* 18 (2017) 350. (Ukr)
 15. V.M. Zaporozhan et al. *Morphology of Blood Cells of Laboratory Animals and Humans: Atlas* (Odessa: Odessa State Medical University, 2002) 118 p. (Ukr)
 16. O.A. Pakhrova et al. Leukocyte blood indices when adapting to acute experimental hypoxia of the brain, depending on the level of stress tolerance. *Sovremennyye Problemy Nauki i Obrazovaniya* 6 (2016).
 17. T. Nomura et al. Transgenerational effects of radiation on cancer and other disorders in mice and humans. *J. Radiat. Cancer. Res.* 8 (2017) 123.
 18. Y.E. Dubrova. Radiation-induced transgenerational instability. *Oncogene* 22 (2003) 7087.
 19. Ye.M. Prokhorova. Investigation of mutagenic effects in the offspring of rats born from parents who have undergone the action of incorporated ^{131}I . *Scientific papers of the Petro Mohyla Black Sea Nat. Univ. Ser. "Technogenic Safety. Radiobiology"* 289(277) (2017) 136. (Ukr)

Надійшла 26.02.2019
Received 26.02.2019