

О.В. Кузьменко,
Н.А. Никифорова,
М.О. Іваненко

Стан добових ритмів імунної системи щурів за дії іонізуючої радіації

ДУ Інститут медичної
радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України, Харків

The state of immune system circadian rhythms in rats at exposure to ionizing radiation

Цель работы: Изучение восстановления суточных ритмов показателей иммунитета у крыс с различной реакцией на стресс, однократно облученных в дозе 6 Гр в разное время суток.

Материалы и методы: Эксперимент проведен на 80 белых беспородных крысах-самцах. За две недели до рентгеновского облучения животных подвергали 3-часовому иммобилизационному стрессу в положении лежа на животе. По соотношению числа лимфоцитов и нейтрофилов крысы были разделены на гипо- и гиперреактивных. Их облучали тотально однократно в дозе 6 Гр в 8:00 и 20:00. Иммунологические показатели определяли на 3, 7, 14, 21 и 30-е сутки после лучевого воздействия. Для изучения циркадных ритмов иммунологических показателей (фагоцитарная активность нейтрофилов, циркулирующие иммунные комплексы, Ig G) забирали кровь с 6-часовым интервалом (в 6:00, 12:00, 18:00, 24:00 и 6:00 часов следующих суток).

Результаты: Показано, что индивидуальные различия в реакции животных на стресс определяют степень пострадиационных нарушений суточных ритмов иммунитета, начиная с 3-х суток после рентгеновского облучения. Изменения суточных ритмов иммунологических показателей крови крыс, облученных в 20:00, достоверно различались у гипо- и гиперреактивных животных во все сроки наблюдения. Установлено, что независимо от времени суток, когда проводилось рентгеновское облучение, как у гипо-, так и у гиперреактивных животных полного восстановления суточных ритмов изучаемых иммунологических показателей не происходило вплоть до конца наблюдения (30-е сутки), в отличие от гипореактивных животных, облученных в 20:00.

Выводы: У гипореактивных животных, облученных в 20:00, выявлено минимальное повреждающее действие радиации на суточные ритмы изучаемых показателей иммунитета по сравнению с гиперреактивными, а также со всеми крысами, облученными в 8:00, независимо от реакции на стресс.

Ключевые слова: иммобилизационный стресс, ионизирующая радиация, индивидуальная реакция, иммунитет, суточные ритмы.

Мета роботи: Вивчення відновлення добових ритмів показників імунної системи у щурів з різною реакцією на стрес, опромінені тотально одноразово у дозі 6 Гр у різний час протягом доби.

Матеріали і методи: Експериментальні дослідження виконані на 80 білих беспородних щурах-самцях. За два тижні до рентгеновського опромінення тварин піддавали 3-годинному иммобілізаційному стресу в положенні лежачи на животі. За співвідношенням числа лімфоцитів до нейтрофілів щури були розділені на гіпо- та гіперреактивних. Тварин опромінювали тотально одноразово у дозі 6 Гр о 8:00 та о 20:00 годині. Імунологічні показники визначали на 3, 7, 14, 21-шу та 30-ту добу після опромінювання. Для вивчення циркадних ритмів імунологічних показників (фагоцитарна активність нейтрофілів, ЦІК, Ig G) відбір крові здійснювали з 6-годинним інтервалом (о 6:00, 12:00, 18:00, 24:00 та 6:00 наступної доби).

Результати: Показано, що індивідуальні розбіжності в реакції тварин на стрес визначають ступінь пострадіаційних порушень добових ритмів імунітету, починаючи з 3-ї доби після рентгеновського опромінення. Зміни добових ритмів імунологічних показників крові щурів, опромінені о 20:00, вірогідно розрізнялися між гіпо- та гіперреактивними тваринами в усі терміни спостереження. Було встановлено, що, незалежно від часу доби проведення рентгеновського опромінення, як у гіпо-, так й у гіперреактивних тварин не спостерігалось повного відновлення добових ритмів досліджуваних імунологічних показників аж до кінця спостереження (30-ї доби), крім гіпореактивних тварин, опромінені о 20:00.

Висновки: У гіпореактивних тварин, опромінені о 20:00, виявлено мінімальну пошкоджуючу дію радіації на добові ритми досліджуваних показників імунітету порівняно з гіперреактивними, а також з усіма тваринами, опромінені о 8:00, незалежно від реакції на стрес.

Ключові слова: иммобілізаційний стрес, іонізувальна радіація, індивідуальна реакція, імунітет, добові ритми.

Підхід, заснований на оцінці індивідуальних особливостей реакції організму на дію як радіаційних, так і нерадіаційних чинників у наш час набув особливої актуальності. Важливість такого підходу викликана необхідністю прогнозування ускладнень, які виникають, зокрема з боку імунітету, при застосуванні радіації в онкологічній практиці. Експериментальні дані свідчать, що радіочутливість є окремим проявом особливостей загальної реактивності індивідуума [1]. Останнім часом виявлено зацікавленість до питань ритмічної організації різноманітних процесів у організмі в нормі та при патології. Оскільки в біоритмологічному аспекті здоров'я є оптимальним співвідношенням взаємозалежних ритмів фізіологічних функцій організму та їхньої відповіді на закономірні ритмічні зміни умов довкілля, аналіз зміни цих ритмів та їх неузгодженості допомагає глибше зрозуміти механізми виникнення й розвитку патологічних процесів [2, 3]. Відомо, що фізіологічні реакції організму залежать від ритмічної організації основних систем гомеостазу. Тому одним із шляхів дослідження реакції індивідуума на вплив екзогенних факторів радіаційної природи може бути використання часового аспекту, тобто добового ритму взаємодії й взаємозумовленості в системі гомеостазу організму [4, 5].

При стрес-реакції відбувається фазна зміна імунологічної реактивності. Початковий період характеризується перерозподілом імунокомпетентних клітин, зниженням імунної відповіді як клітинної, так і гуморальної ланки імунної системи. Подальші реакції залежать від інтенсивності та тривалості дії негативного фактора, реактивності організму, а також часового аспекту [6, 7]. Дані про вплив стресового фактора на імунологічні показники різних за реактивністю тварин досить нечисленні й не дозволяють скласти чітке уявлення про відповідну реакцію імунної системи на зміну стану організму [7, 8]. Проблема регуляції імунної відповіді на будь-який екстремальний вплив є актуальною у сучасній біології та медицині. При цьому найважливішим є експериментальне обґрунтування механізмів, що визначають варіабельність відповіді на екстремальні фактори, зокрема, й іонізуювальне випромінювання, на імунну систему.

Використання іонізуювального випромінювання у хрономодулюючому режимі дозволяє не тільки визначати час його найменшої дії відносно системи імунітету, але й використовувати вищі дози опромінення з урахуванням реактивності тварин [9, 10].

Мета даної роботи полягала у вивченні відновлення добових ритмів показників імунної системи у щурів із різною реакцією на стрес, опромінених тотально одноразово у дозі 6 Гр у різний час протягом доби.

Методика дослідження

Експериментальні дослідження виконували на 80 білих безпородних щурах-самцях вагою 180–220 г, які перебували в умовах стандартного світлового та харчового режиму (вода та їжа *ad libitum*).

Дослідження на тваринах проводили у відповідності до «Загальних етичних принципів проведення експериментів на тваринах» (Україна, 2001 р.), що узгоджується з положенням Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986). Роботу проведено під контролем Комітету з медичної етики ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України».

Для формування необхідного емоційно-стресового стану використовували модель іммобілізаційного стресу [11]. Тварин на 3 години прив'язували за лапи до дерев'яної основи 26 × 15 см у положенні лежачи на животі. Дослідження проводили о 6:00, за два тижні до опромінювання.

Перед іммобілізацією та через 3 години після неї у периферичній крові тварин визначали вміст лімфоцитів і нейтрофілів за допомогою гематологічного аналізатора Sysmex M 2000 (Японія), та обчислювали коефіцієнт їх співвідношення (л/н). За ступенем змін цього коефіцієнта після іммобілізації щурів розподілили відносно вихідного значення на дві групи — гіпер- і гіпореактивних.

Тварин опромінювали о 8:00 (група I — гіперреактивні, група III — гіпореактивні, n = 20 у всіх групах) та о 20:00 (група II — гіперреактивні, група IV — гіпореактивні тварини) у дозі 6 Гр, по м'яких тканинах, на рентген-апараті РУМ-17 при напрузі 190 кВ, силі струму 10 мА, фільтрах 0,5 мм Cu +1 мм Al. Потужність дози 0,216 Гр/хв у м'яких тканинах (кількості тварин у групах та спостережень збігаються).

Наслідки впливу ікс-проміння на добові ритми показників гуморальної та клітинної ланок імунної системи вивчали в динаміці на 3, 7, 14, 21, 30-ту добу після променевої дії.

Кров відбирали з латеральної хвостової вени під легким ефірним наркозом протягом доби з інтервалом 6 годин (о 6:00, 12:00, 18:00, 24:00 та 6:00 годині наступної доби). Ці часові точки були обрані на підставі попередніх досліджень [12–14] як такі, що найоб'єктивніше відображують добові коливання досліджуваних імунологічних показників.

Імунологічні дослідження включали: спектрофотометричний мікрометод визначення сироваткового імуноглобуліну класу G, циркулюючих імунних комплексів (ЦК), та фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові методом завершеного фагоцитозу [15–17].

Отримані дані опрацьовували за допомогою пакета статистичних програм BIOPSTAT (ver. 4.03). Для оцінки вірогідності різниці між групами використовували t-критерій Стьюдента для незв'язаних явищ. Щоб оці-

нити біологічні ритми, використовували методи математичного аналізу Cosinor-Analysis 2.4 for EXCEL 2000/XP та Cosinor Ellipse 2006 (свідоцтво про офіційну реєстрацію № 2006611345), які дозволяють схарактеризувати ритмічність процесу, зокрема, за такими показниками, як амплітуда (половина різниці між мінімумом та максимумом відповідної функції косинуса), та акрофаза (час максимуму від 0 годин, як відбиття функції) [18, 19].

Результати та їх обговорення

Реактивність кровотворної системи експериментальних тварин перевіряли способом, заснованим на підрахунку формули білої крові до стресу та після нього й визначенні коефіцієнта відношення вмісту лімфоцитів до вмісту нейтрофілів, вираженого у відсотках, для кожної тварини. Вихідне значення коефіцієнта до іммобілізації в середньому у вибірці становило $2,30 \pm 0,09$. За змінами цього коефіцієнта через 3 години після іммобілізації щурів розподілили на гіперреактивних (коэф. $< 2,30 \pm 0,09$) і гіпореактивних (після іммобілізації, коэф. $> 2,30 \pm 0,09$). Середні значення даного коефіцієнта у гіпер- і гіпореактивних тварин, відповідно, дорівнювали $0,47 \pm 0,01$ і $1,02 \pm 0,08$ (відмінності між групами вірогідні, $n = 80$; $\rho < 0,01$).

Добові біологічні ритми — надійний модифікатор дії терапевтичних засобів, зокрема опромінювання. Це свідчить, що доза опромінення, яка потребує адекватної реакції з боку імунної системи, може змінюватися протягом доби.

Імунні функції модулюються у дослідних тварин (щурів) амплітудними циркадними (добовими) ритмами. Зокрема, циркулюючі імунні комплекси, імуноглобулін класу G та фагоцитарна активність нейтрофілів периферичної крові виявляють високовідтворювані коливання за 24-годинною шкалою.

Аналіз концентрації Ig G у сироватці крові гіпер- та гіпореактивних щурів (до опромінювання) у різний час доби виявив його максимальний рівень у ранішньо-ранковій годині — о 3:20 та о 4:00 для гіпер- і гіпореактивних тварин відповідно (рис. 1). Мінімум припадав на денний час — 13:40 — для гіперреактивних тварин, та на 12:50 — для гіпореактивних. Розбіжність між часовими дослідними точками 6:00 та 12:00 була вірогідною ($\rho < 0,05$).

У зв'язку з тим, що розходження між часовими точками 18:00 та 6:00 також було вірогідним ($\rho < 0,05$), можна говорити, що період підвищеної концентрації Ig G припадає на часовий проміжок з 24:00 до 6:00 години, а найменший — на період з 18:00 до 12:00 як для гіпо-, так і для гіперреактивних тварин. Аналіз індивідуальних значень концентрації Ig G у експериментальних щурів показав, що рівень вмісту Ig G не виходив за межі норми (2,5–3,5 г/л). Добові ритми досліджуваних імунологічних показників інтактних та стресованих щурів вірогідно не відрізнялися в усі терміни дослідження. Після радіаційного впливу спостерігали (див. рис. 1) зсув акрофази з $3:20 \pm 0:50$ на $16:05 \pm 0:45$ — для групи I, $17:20 \pm 1:15$ — для групи II. Для гіпореактивних тварин акрофаза зміщувалася з $4:00 \pm 0:52$ на $16:50 \pm 1:12$ — для групи III та на $15:00 \pm 1:10$ — для групи IV. Відновлення добового ритму Ig G відбувалося на 14-ту добу в гіперреактивних тварин, опромінених о 20:00 (група II), акрофаза зміщувалася на $5:20 \pm 0:38$. Однак на 30-ту добу в цій групі зсув акрофази стався на $7:00 \pm 1:12$. Відновлення добового ритму концентрації Ig G на 30-ту добу мало місце тільки в групі IV, в решті ж (I, II, III) повного відновлення даного показника не відзначено.

Схожими були й післярадіаційні зміни добових ритмів вмісту ЦІК у периферичній крові гіпо- та гіперреактивних тварин, опромінених у різний час доби (рис. 2).

Після радіаційного впливу відбувався зсув акрофази з $4:40 \pm 0:55$ на $17:05 \pm 1:11$ — у групі I (гіперреактивні тварини, опромінені о 8:00), на $16:20 \pm 0:55$ — у групі II (такі ж тварини, опромінені о 20:00). Для гіпореактивних тварин акрофаза зміщувалася з $5:00 \pm 0:50$ на $15:50 \pm 0:40$ — для групи III (гіпореактивні тварини, опромінені о 8:00) та на $16:00 \pm 1:10$ — для групи IV (такі ж тварини, опромінені о 20:00). Відновлення добового ритму ЦІК спостерігали на 14-ту добу для гіперреактивних тварин, опромінених о 20:00 (група II), акрофаза зміщувалася на $4:40 \pm 0:58$. На 30-ту добу в цій групі зсув акрофази відбувався на $8:00 \pm 1:12$. Відновлення добового ритму ЦІК на 30-ту добу характерне тільки для групи IV, в інших групах (I, II, III) було відсутнім.

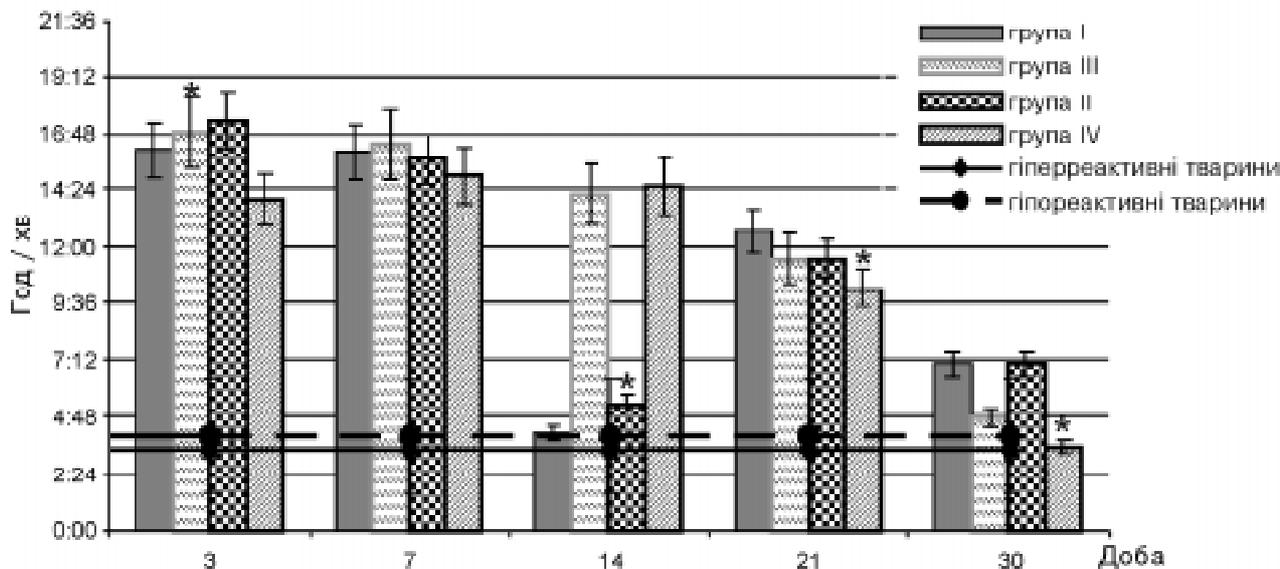


Рис. 1. Зміни акрофаз добових ритмів концентрації Ig G у сироватці крові гіпо- та гіперреактивних щурів, опромінених у різний час доби. * Розбіжності між групами (I та III; II та IV) вірогідні, $p < 0,05$

Fig. 1. Changes in acrophases of circadian rhythms of blood serum Ig G concentration in hypo- and hyperreactive rats exposed at different time of day. * The intergroup difference (I and III, II and IV) is significant, $p < 0.05$

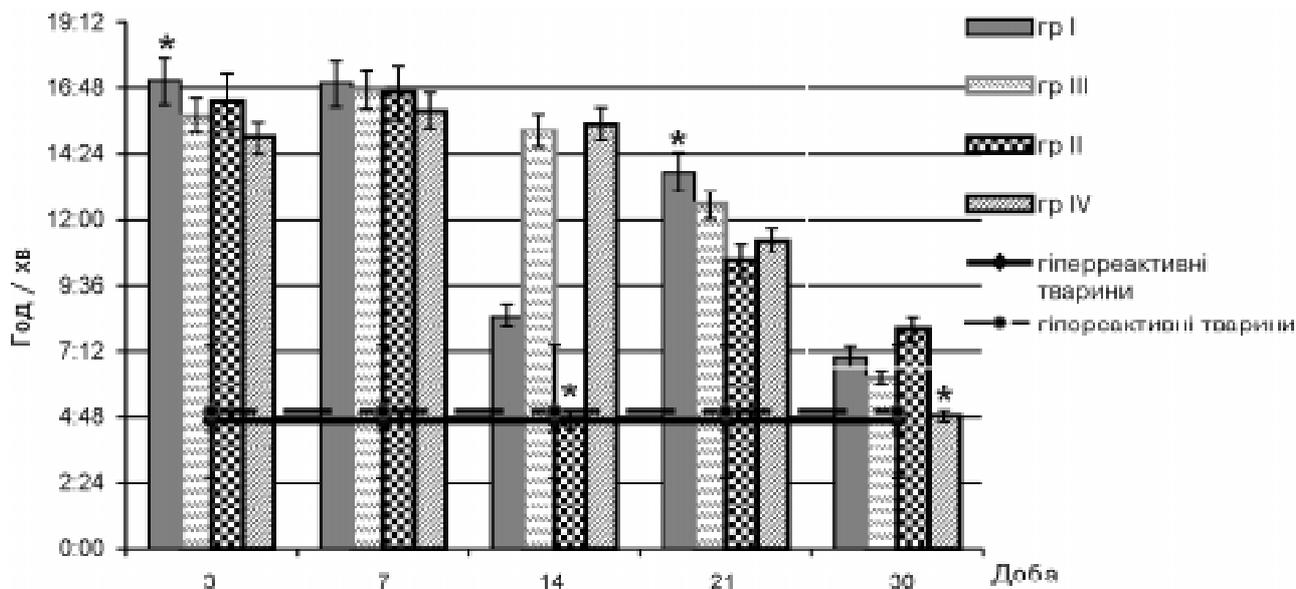


Рис. 2. Зміни акрофаз добових ритмів концентрації ЦІК у сироватці крові гіпо- та гіперреактивних щурів, опромінених у різний час доби. * Розбіжності між групами (I та III; II та IV) вірогідні, $p < 0,05$

Fig. 2. Changes in acrophases of circadian rhythms of blood serum CIC concentration in hypo- and hyperreactive rats exposed at different time of day. * The intergroup difference (I and III, II and IV) is significant, $p < 0.05$

Було досліджено динаміку добових змін коливальності фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові: кількість фагоцитуючих нейтрофілів (Φ_i , %); фагоцитарне число (Φ_{ch} , умов.од.); бактерицидну активність нейтрофілів (БАН, %); індекс завершеності фагоцитозу ($I_{3\Phi}$, умов.од.).

Аналіз отриманих даних (рис. 3, 4) показав, що акрофазы добових ритмів фагоцитуючих нейтрофілів до опромінювання у тварин обох

типів припадали на ранковий час $6:41 \pm 1:21$. У зв'язку з тим, що добові ритми фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові можуть змінюватися під дією радіаційних факторів [20], такі ритми було досліджено при опромінюванні гіпо- та гіперреактивних тварин у різний час доби о 8:00 та 20:00.

Після опромінення у дозі 6 Гр о 8:00 акрофазы добових ритмів Φ_i тварин груп I та III вірогідно зміщувалися на вечірній час і припа-

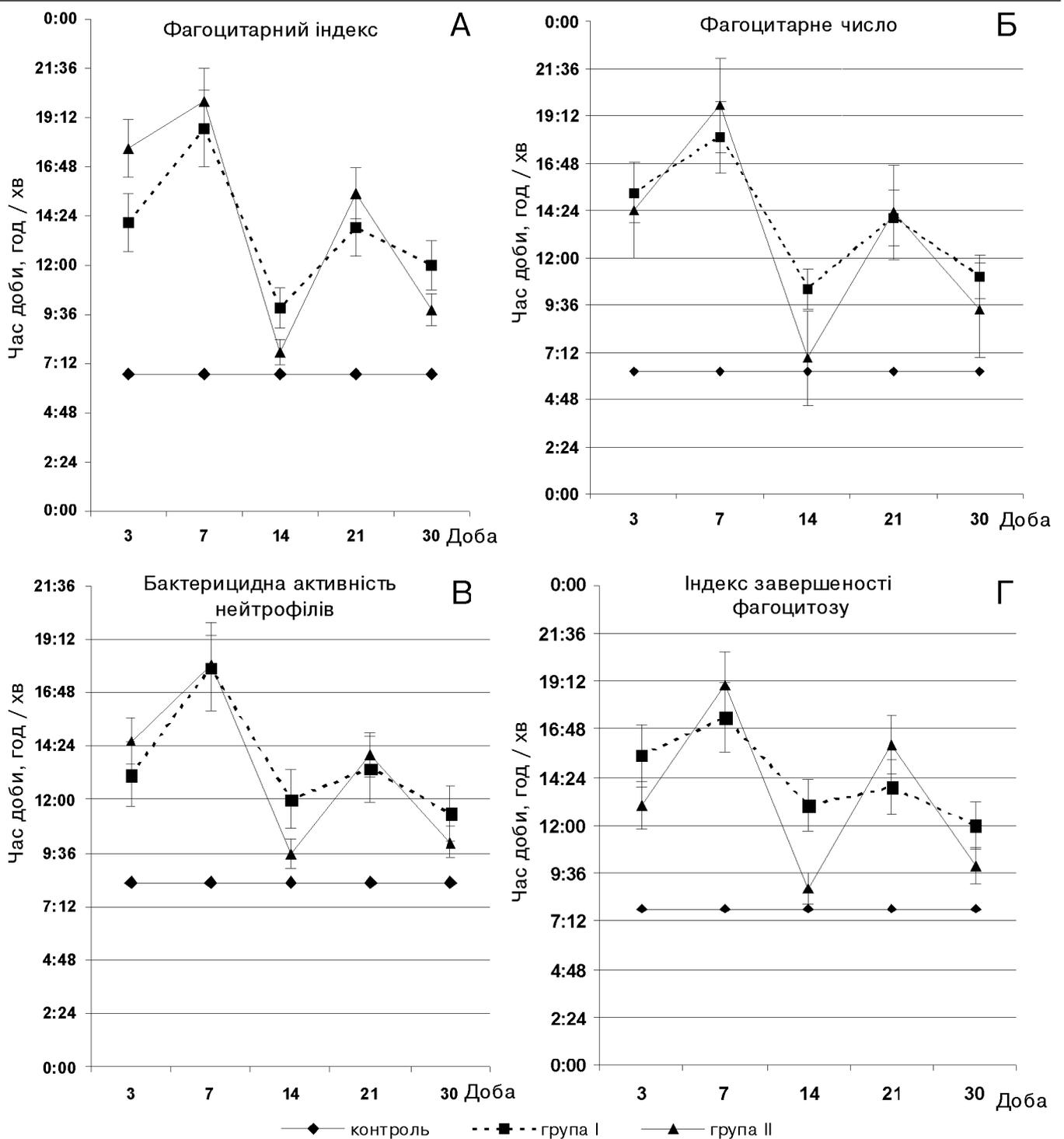


Рис. 3. Зміна акрофаз добових ритмів фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові гіперреактивних тварин, опромінених о 8:00 (група I), та о 20:00 (група II): А — фагоцитарний індекс, Б — фагоцитарне число, В — бактерицидна активність нейтрофілів, Г — індекс завершеності фагоцитозу

Fig. 3. Changes in acrophases of circadian rhythms of peripheral blood neutrophil phagocyte activity in hyperreactive rats exposed at 8 a.m. (group I) and 8 p.m. (group II): A – phagocyte index, Б – phagocyte number, В – neutrophil bactericide activity, Г – phagocytosis completion index

дали на $14:05 \pm 1:15$ та $16:00 \pm 1:20$ ($p < 0,05$) відповідно. Статистичний аналіз змін Фч, що характеризує поглинальну активність нейтрофілів, показав вірогідний зсув акрофаз у групах I та III на $15:18 \pm 1:11$ та $14:45 \pm 2:05$ відповідно. Оцінка БАН, що характеризує

перетравлюючу активність нейтрофілів, виявила зсув акрофаз з ранкового часу на $13:06 \pm 2:10$ та $15:52 \pm 2:04$ для груп I і III відповідно. На 14-ту добу експерименту в групі I спостерігали короткочасне відновлення добового ритму фагоцитарної активності нейтрофілів. На 30-ту

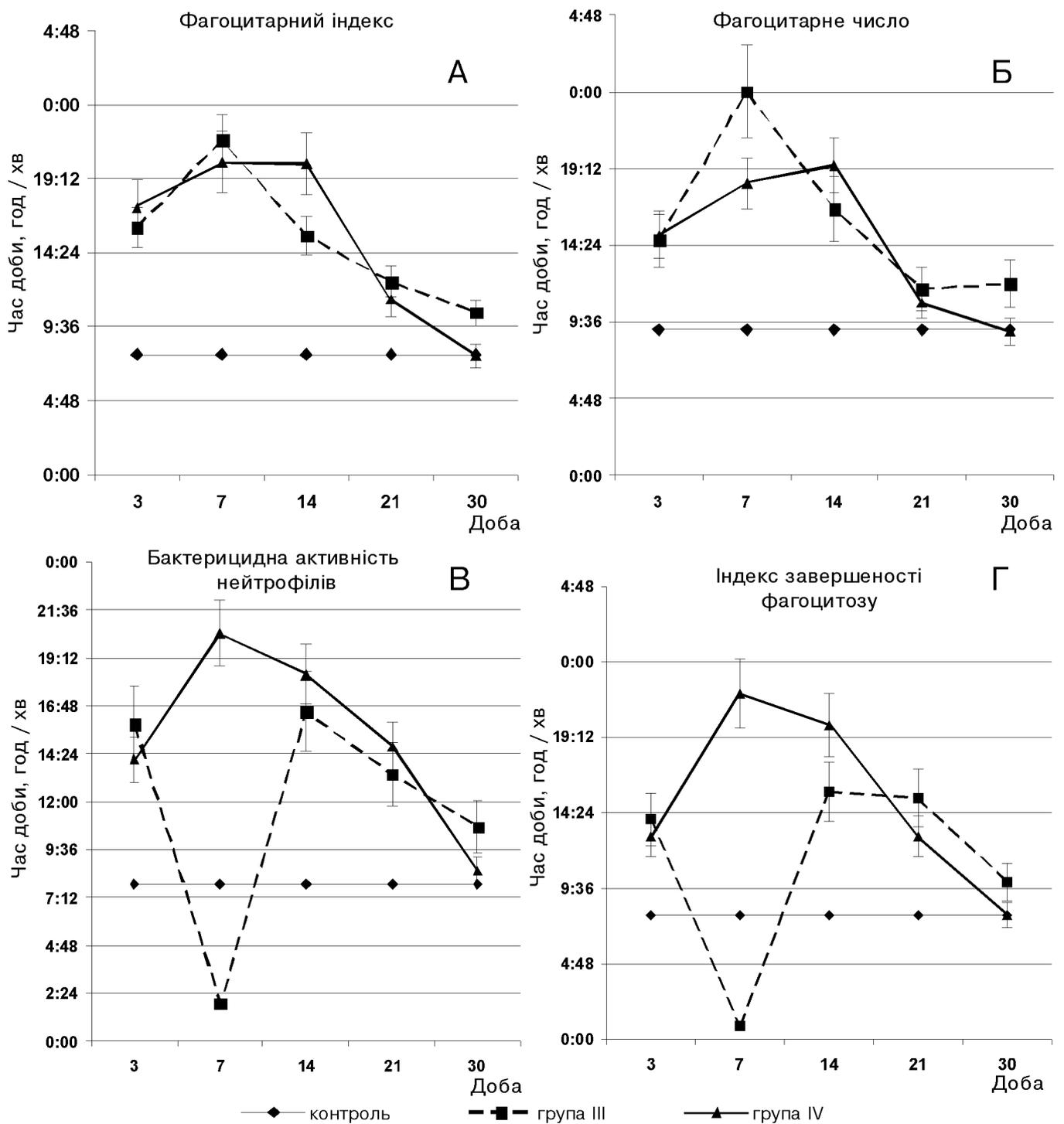


Рис. 4. Зміна акрофаз добових ритмів фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові гіпореактивних тварин, опромінених о 8:00 (група III), та о 20:00 (група IV): А — фагоцитарний індекс, Б — фагоцитарне число, В — бактерицидна активність нейтрофілів, Г — індекс завершеності фагоцитозу

Fig. 4. Changes in acrophases of circadian rhythms of peripheral blood neutrophil phagocyte activity in hyporeactive rats exposed at 8 a.m. (group III) and 8 p.m. (group IV): A – phagocyte index, Б – phagocyte number, В – neutrophil bactericide activity, Г – phagocytosis completion index

добу його вірогідного відновлення ні в групі гіперреактивних, ні гіпореактивних тварин не виявлено.

Потім гіпер- та гіпореактивних тварин (групи II, IV) опромінювали о 20:00 (див. рис. 3, 4). На 3-тю добу в усіх щурів відбувався зсув ак-

рофаз Фч: з $6:41 \pm 1:21$ на $17:42 \pm 1:22$ — для групи II, й з $7:46 \pm 2:15$ на $17:22 \pm 2:18$ — для групи IV. Односпрямована тенденція зсуву акрофаз Фі, Фч, БАН та ІЗФ на вечірній час спостерігалася у тварин обох типів на 7-му добу, а на 14-ту в групі II нормалізувався циркадний

ритм фагоцитарної активності нейтрофілів. Акрофази Φ_i , Φ_{ch} , БАН, ІЗФ припадали на ранковий час: $8:09 \pm 2:10$, $9:35 \pm 3:30$, $9:33 \pm 2:12$, $8:50 \pm 2:10$ відповідно (див. рис. 3, 4).

Для визначення вірогідності існування ритмів було побудовано еліпс вірогідності. При цьому враховували, що він не має проходити крізь центр координат (тому що в цьому випадку акрофаза припадатиме на весь 24-годинний період). При дотриманні даної умови розраховані нами ритми є вірогідними. В усіх дослідних тварин обох типів були виявлені чіткі вірогідні ритмічні коливання показників гуморальної (Ig G, ЦІК) та клітинної (фагоцитарної активності нейтрофілів: Φ_i , Φ_{ch} , БАН, ІЗФ) ланок імунної системи (рис. 5).

На 30-ту добу тільки в групі IV вірогідно відновлювалися добові ритми показників фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові: Φ_i , Φ_{ch} , БАН, ІЗФ, в решті груп (I, II, III) відновлення не відбувалося. Різниця імунної відповіді у тварин різних типів полягала в часі відновлення добових ритмів, що досить важливо для організму, який перебуває в екстремальній ситуації.

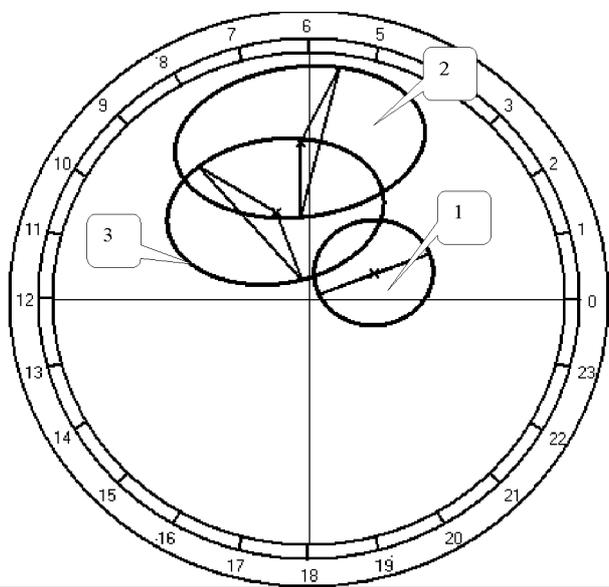


Рис. 5. Розподіл групових косінодіаграм добових ритмів показників гуморальної (Ig G, ЦІК) та клітинної (фагоцитарної активності нейтрофілів: Φ_i , Φ_{ch} , БАН, ІЗФ) ланок імунної системи для добових ритмів: 1 — Ig G та ЦІК, 2 — БАН та ІЗФ, 3 — Φ_i та Φ_{ch}

Fig. 5. Distribution of group diagrams of circadian rhythms of humoral (Ig G and CIC) and cellular (neutrophil phagocyte activity, PI, PN, NBA, PCI) indices of the immune system: 1 — for circadian rhythms of Ig G and CIC, 2 — for circadian rhythms of NBA and PCI, for circadian rhythms of PI and PN

Таким чином, варто зазначити, що зміна добових ритмів досліджуваних імунологічних показників (фагоцитарної активності нейтрофілів, вмісту Ig G, ЦІК) після радіаційного впливу у тварин обох типів були односпрямованими. Це може пояснюватись не тільки реактивністю кровотворної системи, але й ритмічними змінами клітинної проліферації в кровотворній тканині тварин. Відомо, що добові коливання кількості клітин кісткового мозку експериментальних тварин прив'язані у них до ритму фізіологічної активності і відбивають циклічність процесів проліферації й розподілу клітин крові. У наш час доведено, що ритмічні зміни клітинної проліферації у кровотворних тканинах — клітинах кісткового мозку — зазнають циркадних коливань, що експресують різні фази клітинного циклу [21, 22]. Опосередкованим показником проліферативної активності кісткового мозку є добові коливання кількості ядромісних клітин периферичної крові — лейкоцитів, нейтрофілів та лімфоцитів. Опромінювання щурів у вечірній час (о 20:00) справляло меншу ушкоджуючу дію на кістковий мозок у зв'язку зі зниженням проліферативної активності останнього.

Різниця полягала в часі відновлення добових ритмів, що небайдуже для організму, який перебуває у екстремальній ситуації. Інтенсивна первинна реакція на пошкоджувальну дію радіації у гіперреактивних тварин може стати згубною для організму, оскільки відновлення відбувається в короткий проміжок часу, а потім настає тривала депресія імунної системи. Відзначені розходження в часі прояву реакцій імунної системи на радіаційний вплив можуть бути одним із факторів, які визначають радіочутливість імунної системи.

Проведені експериментальні дослідження дають можливість вважати, що гіперреактивні тварини, порівняно з гіпореактивними, мають вищу радіочутливість кровотворної тканини.

Знання закономірностей зміни чутливості нормальних тканин до впливу пошкоджуючого фактора (радіації протягом доби) дозволяє знайти підходи до зменшення токсичності радіотерапії.

Існуючі на сьогоднішній день дані про ритмічну організацію організму як в умовах норми,

так і патології є одними з тих, які надають можливості використання в діагностиці циркадних ритмів імунної системи. Вивчення циркадних ритмів у медичній практиці дозволить підвищити ефективність медикаментозного лікування, а також збільшити розв'язувальну здатність функціонально-діагностичного обстеження.

Отримані результати можуть бути використані при обґрунтуванні методів радіотерапії з урахуванням часового фактора (променева хроноterapia) та стресорної реактивності організму; схем супровідної терапії для корекції пострадіаційних порушень гемопоєзу та імунітету. Встановлені закономірності знайшли використання в розробках, спрямованих на прогнозування й мінімізацію негативних реакцій з боку нормальних тканин у онкологічних хворих під час променевої терапії [23]. Отримані дані можуть служити теоретичною базою для розробки біоритмологічних підходів при лікуванні пацієнтів, які зазнали променевого ураження внаслідок радіаційних аварій.

ВИСНОВКИ

1. Інтенсивність пострадіаційної депресії добових ритмів показників імунітету (фагоцитарної активності нейтрофілів, вмісту Ig G та ЦІК) визначається індивідуальними особливостями організму, зокрема, вихідною реактивністю імунної системи на неспецифічний стресорний вплив.

2. У гіпореактивних щурів, опромінених у вечірній час, швидше відновлюються добові ритми показників імунітету як порівняно з гіперреактивними, так із усіма тваринами, опроміненими о 8:00, незалежно від реакції на стрес. Це може пояснюватись тим, що опромінення щурів о 20:00 справляє меншу ушкоджуючу дію на кістковий мозок у зв'язку зі зниженням проліферативної активності останнього.

3. Результати проведених досліджень свідчать, що метод використання іонізуючого випромінювання у хрономодулюючому режимі дозволяє не тільки визначити час його найменшої шкідливої дії на систему імунітету, але й скористатися вищими дозами випромінювання з урахуванням механізму їх дії у фазах підвищен-

ної резистентності організму та реактивності тварин.

Література

1. Даренская Н.Г., Короткевич А.О., Малютина Т.С., Насонова Т.А. // *Рад. биол. Радиоэкол.* — 2001. — Т. 41, № 2. — С. 165–170.
2. Черешнев В.А., Юшков Б.Г. // *Мед. иммунол.* — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 135–136.
3. Судаков К.В. *Индивидуальная устойчивость к эмоциональному стрессу.* — М.: Горизонт, 1998. — 317 с.
4. Шаляпина В.Г., Войлокова Н.И., Суворов Н.Ф., Ракицкая В.В. // *Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова.* — 2001. — Т. 87, № 7. — С. 926–932.
5. Шапиро Ф.Б., Умарова Б.А., Струкова С.М. // *Там же.* — 1998. — Т. 84, № 5–6. — С. 469–473.
6. Казаков А.А., Анциферова М.А. // *Мед. иммунол.* — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 122–123.
7. Рагинене И.Г., Камзавлакова Н.И., Булыгин Г.В. // *Там же.* — С. 131–132.
8. Поспишил М., Ваха И. *Индивидуальная радиочувствительность, ее механизмы и проявления* — М.: Энергоатомиздат, 1986. — 112 с.
9. Арушанян Э.Б. Чудновский В.С. // *Журн. невропатол. и психиатр.* — 1988. — Т. 88, № 4. — С. 126–131.
10. Степанова С.И. *Биоритмологические аспекты проблемы адаптации.* — М.: Наука, 1986. — 206 с.
11. Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.И. *Стресс и система крови.* — М.: Медицина, 1983. — 240 с.
12. Лозинская И.Н., Никифорова Н.А., Москаленко И.П. // *Радиобиол.* — 1992. — Т. 32, вып. 4 — С. 534–539.
13. Лозинская И.Н., Никифорова Н.А., Москаленко И.П. // *Там же.* — Вып. 2 — С. 218–221.
14. Никифорова Н.А. // *УРЖ.* — 2005. — Т. XIII, вып. 2. — С. 162–167.
15. *Медицинские лабораторные технологии* // Под ред. А.И. Карпищенко. — СПб: Интермед. — 1999. — Т. 2. — 656 с.
16. *Энциклопедия клинических лабораторных тестов* / Под ред. Н.У. Тица; перевод В.В. Меньшикова. — М.: Лабинформ, 1997. — С. 495–496.
17. Кудревицкий А.И. // *Лаб. дело.* — 1985. — № 1. — С. 45–47.
18. Стентон Гланц. *Медико-биологическая статистика.* — М.: Практика, 1999. — 459 с.
19. Nelson W. *Methods for cosinor-rhythmometry* / W. Nelson, Y. Liang Tong, J-K. Lee, F. Halberg // *Chronobiol.* — 1999. — № 6. — P. 305–323.
20. Хаитов Р.М., Лесков В.П. // *Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова.* — 2001. — Т. 87, № 8. — С. 1060–1073.
21. Яковсон Г.С., Антонов А.Р., Петрова Г.В., Маслова Л.Н. и др. // *Общая патол. и пат. физиол.* — 1996. — № 5. — С. 495–498.
22. Пилипенко М.І., Никифорова Н.А., Москаленко І.П. та ін. // *УРЖ.* — 2003. — Т. XI, вып. 2. — С. 208–210.
23. Козловская М.М., Козловский И.И., Вальдман Е.А., Середенин С.Б. // *Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова.* — 2002. — Т. 88, № 6. — С. 751–761.

Надходження до редакції 05.02.2010.

Прийнято 22.02.2010.

Адреса для листування:
Кузьменко Олена Вікторівна,
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна