

Г.А. Замотаєва,  
Н.М. Степура,  
Н.В. Сологуб

Інститут ендокринології  
та обміну речовин  
ім. В.П. Комісаренка  
АМН України,  
м. Київ

## Вплив препаратів тимуса на рівень тимуліну та циркулюючих імунних комплексів при інкорпорації $^{131}\text{I}$ в експерименті

Effect of thymic preparations on thymulin level  
and circulating immune complexes at experimental  
iodine-131 incorporation

**Цель работы:** Изучить в экспериментальных условиях влияние разных доз  $^{131}\text{I}$  на содержание тимулина и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), а также возможность применения препаратов тимуса с целью иммунореабилитации.

**Материалы и методы:** Работа выполнена на мышах-самцах линии СВА. Раствор натриевой соли  $^{131}\text{I}$  вводили внутривентриально в дозах 0,925 и 9,25 кБк/г, тактивин — подкожно — 1 мкг, тимоген — внутримышечно в дозе 0,1 мкг через день, всего 10 инъекций. Определяли содержание тироксина, трийодтиронина, ЦИК и тимулина. Исследования проводили на 7, 14, 28, 56-е и 84-е сутки после введения изотопа.

**Результаты:** Установлено, что однократное парентеральное введение 0,925 и 9,25 кБк/г  $^{131}\text{I}$  (поглощенные дозы в щитовидной железе соответственно составили: 5,38 и 56 Гр) приводит к дозозависимым изменениям в иммунном статусе мышей: повышению уровня циркулирующих иммунных комплексов и угнетению эндокринной функции тимуса. Применение иммуномодуляторов — тактивина и тимогена у животных, подвергшихся воздействию радиойода в дозе 9,25 кБк/г, стимулирует продукцию тимических гормонов и снижает уровень ЦИК.

**Выводы:** Инкорпорация  $^{131}\text{I}$  мышам в дозах 0,925 и 9,25 кБк/г приводит к значительному повышению уровня ЦИК и угнетению эндокринной функции тимуса, что проявляется снижением содержания тимулина в сыворотке крови. Динамика, степень и длительность иммунологических изменений зависят от дозы введенного изотопа и уровня тиреоидных гормонов. Иммуномодуляторы — тимоген и тактивин — могут быть эффективно использованы с целью иммунореабилитации при облучении  $^{131}\text{I}$ .

**Ключевые слова:**  $^{131}\text{I}$ , тиреоидные гормоны, тимулин, циркулирующие иммунные комплексы, иммунокоррекция, тимоген, тактивин.

**Objective:** Experimental study of the effect of different doses of iodine-131 on the content of thymulin and circulating immune complexes, and possibility to use thymus preparations with the purpose of immunorehabilitation.

**Material and Methods:** This work was carried out on male CBA mice. I-131 was injected intraperitoneally at a dose of 0.925 and 9.25 kBq/g. Tactivin was administered subcutaneously at a dose of 1 mcg, thymogen was injected intramuscularly at a dose of 0.1 mcg every other day — a total of 10 injections. The content of thyroxine, triiodothyronine, circulating immune complexes (CIC) and thymulin was determined. The studies were performed on days 7, 14, 28, 56, and 84 after isotope administration.

**Results:** It was established that single  $^{131}\text{I}$  parenteral administration at a dose of 0.925 and 9.25 kBq/g (absorbed doses were 5.38 and 56 Gy, respectively) caused dose-dependent changes in the immune status of the mice: increase in CIC level and inhibition of thymic endocrine function. The use of immunomodulators (tactivin and thymogen) in animals exposed to radioiodine effect at a dose of 9.25 kBq/g stimulated thymic hormone production and decreased CIC level.

**Conclusion:** Iodine-131 incorporation at a dose of 0.925 and 9.25 kBq/g caused a significant increase in CIC level and inhibition of thymic endocrine function, which manifested by changes in blood serum thymulin content. Intensity, degree, and duration of immunologic changes depended on the dose of injected isotope and thyroid hormone level. Immunomodulators (thymogen and tactivin) may be effectively used for immunorehabilitation at  $^{131}\text{I}$  incorporation.

**Key words:** Iodine-131, thyroid hormones, thymulin, circulating immune complexes, immunocorrection, thymogen, tactivin.

При розгляді біологічних ефектів радіонуклідів йоду, в тому числі  $^{131}\text{I}$ , на організм основна увага традиційно приділяється тироїдній патології. Це обумовлено селективним накопиченням  $^{131}\text{I}$  в щитоподібній залозі, де через малі розміри органа, навіть при введенні невеликої активності ізотопу можуть акумулюватися достатньо високі тканинні дози. Наслідком є розвиток того чи іншого захворювання щитоподібної залози: гіпотирозу, тироїдиту, доброякісних та злоякісних пухлин. Доза опромінення екстратироїдних органів у 1000—

10000 разів менша і прямо не залежить від кількості радіойоду в щитоподібній залозі [1, 2]. Проте клінічні спостереження та експериментальні дослідження свідчать, що застосування  $^{131}\text{I}$  в терапевтичних і навіть діагностичних дозах спричиняє ряд істотних порушень в імунній системі: довготермінові зміни кількості та субпопуляційного співвідношення лімфоцитів периферичної крові, порушення їх структури і функцій, пригнічення імунологічної реактивності на антигени вірусної та бактеріальної природи, активацію аутоімунних реакцій [3–6].

Доведено, що імунологічні дисфункції відіграють суттєву роль у реалізації віддалених наслідків променевого ураження, таких як інфекційні, автоімунні хвороби та злоякісні новоутвори [7, 8], що зумовлює необхідність пошуку розробки засобів їх профілактики і лікування.

Експериментальними і клінічними роботами показана висока ефективність біологічно активних факторів тимуса щодо відновлення імунологічних порушень при опромінуванні [9, 10]. Тимічні препарати мають радіопротекторні властивості, прискорюють відновлення імунологічних реакцій, стимулюють гемопоєз, підвищують виживаність. Встановлено імуномодулювальну дію і виражений клінічний ефект при їх застосуванні в комплексному лікуванні осіб, що зазнали впливу радіаційного випромінювання. Разом з тим, слід зазначити, що наведені дані стосуються лише різних видів зовнішнього опромінування; проблема імунореабілітації за умов внутрішнього опромінування інкорпорованими радіонуклідами, зокрема  $^{131}\text{I}$ , практично не досліджена.

Метою нашої роботи було вивчення впливу імуномодуляторів тимічного походження — тимогену і тактивіну на вміст тимуліну та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у мишей при інкорпорації  $^{131}\text{I}$ . Тимулін являє собою  $\text{Zn}^{++}$ -зв'язуючий нонапептид і є основним гормоном, що продукується епітеліальними клітинами тимуса [11]. За сучасними уявленнями рівень тимуліну в сироватці крові — це інтегральний показник ендокринної функції тимуса, що і є однією з найважливіших характеристик імунологічного статусу. За умов надлишкового утворення і тривалої циркуляції ЦІК є патогенним чинником розвитку запальних процесів, автоімунних хвороб, судинних уражень [12].

## Методика дослідження

Експерименти проведені на 337 мишах-самцях лінії СВА віком 8–10 тижнів з вагою тіла 18–20 г, яких утримували в умовах віварію на стандартному кормовому раціоні. Всі тварини були розподілені на 5 груп: I — інтактні миші (контроль); II, яким вводили  $^{131}\text{I}$  у дозах 0,925 та 9,25 кБк/г, — III і IV групи відповідно; V — які отримували  $^{131}\text{I}$  у дозі 9,25 кБк/г і тактивін; VI —  $^{131}\text{I}$  в дозі 9,25 кБк/г і тимоген.

Розчин натрієвої солі  $^{131}\text{I}$  (виробництво дослідного підприємства «Радиофармацевт» Інституту ядерної фізики АН Узбекистану) вводили внутріочеревинно в об'ємі

0,2 мл з розрахунку 0,925 та 9,25 кБк/г маси тіла. Миші контрольної групи одержували ізотонічний розчин натрію хлориду в такому ж об'ємі. Контрольних і дослідних тварин утримували окремо. Поглинені дози у щитоподібній залозі від  $\beta$ -випромінювання  $^{131}\text{I}$  за повний розпад для 0,925 та 9,25 кБк/г відповідно становили 5,38 та 56 Гр (розрахунки проведені згідно з рекомендаціями лабораторії дозиметрії внутрішнього опромінування НДІ медичної радіології АМН Росії, м. Обнінськ).

Кров для гормональних та імунологічних досліджень одержували шляхом декапітації мишей гільйотинним ножом із попередньою анестезією натрію тіопенталом (50 мг/кг, внутріочеревинно).

Визначення загального тироксину ( $T_4$ ) і трийодтироніну ( $T_3$ ) проводили радіоімунологічним методом з використанням наборів «Total  $T_4$  RIA» і «Total  $T_3$  RIA» («Immunotech») на 7, 14, 28, 56-ту і 84-ту доби після введення радіоїоду.

Рівень тимуліну в сироватці крові визначали методом, принцип якого полягає у відновленні під впливом гормонів тимуса чутливості до азатіоприну спонтанних розеткоутворювальних клітин селезінки (сРУК) тимектомованих мишей [13]. Зразки сироватки центрифугували в ультрафільтрах Centriflow Amicon CF-50 (Amicon, Lexington, MA). За допомогою гомогенізатора Поттера одержували суспензію клітин селезінки тимектомованих (за 4–8 тижнів до проведення дослідження) мишей, двічі відмивали в середовищі 199 («Мед-біопрот», Росія) і використовували в концентрації  $4 \times 10^7$ /мл. Сироватку — 100 мкл нерозведеної та по 100 мкл серійно розведеної (від 1:2 до 1:512) змішували із суспензією спленоцитів у співвідношенні 1:1 та інкубували 30 хв у термостаті за температури 37 °С. Кожну пробу ставили в дуплетах. Чотири адекватні об'єми суспензії спленоцитів без додавання сироватки використовували як контроль. Після культивування клітини змішували з азатіоприном в концентрації 10 мкг/мл та інкубували при 37 °С протягом 90 хв. Азатіоприн додавали в дві з чотирьох контрольних проб, в інші — тільки середовище 199. Завис еритроцитів барана (100 мкл), що містив  $12 \times 10^7$  клітин, вносили в кожную пробірку, 5 хв інкубували при 37 °С, 1 хв центрифугували при 100 g і далі витримували при 4 °С протягом 1 год. Активним титром тимуліну вважали максимальне розведення зразка сироватки, при якому спостерігали 50 % -ву редукцію кількості сРУК порівняно з контролем. Одиниці вимірювання тимуліну —  $1/\log_2$  титру — величина, зворотна  $\log_2$  розведення тестованої сироватки.

Концентрацію ЦІК визначали методом їх преципітації поліетиленгліколем («Serva», мол. маса 6000) з наступним вимірюванням оптичної густини досліджуваних зразків на спектрофотометрі СФ-46 при 450 нм і виражали в одиницях оптичної густини на 100 мл сироватки крові ( $E_{450} \times 10^3$ ) [14].

Тактивін вводили підшкірно в дозі 1 мкг, тимоген — внутрим'язово — 0,1 мкг через день, усього 10 ін'єкцій. Контрольним опромінюваним мишам вводили по 0,2 мл 0,9 % -вого розчину NaCl.

## Результати та їх обговорення

Визначення вмісту тироїдних гормонів у сироватці крові мишей, що зазнали дії  $^{131}\text{I}$ , виявило дозозалежні зміни тироїдного статусу. Доза  $^{131}\text{I}$  — 0,925 кБк/г у ранні терміни (перші 2 тижні) спричиняє гіпертироксинемію, яка потім змінюється зменшенням вмісту  $T_4$ . Ці зміни мають помірний характер і згодом

компенсуються (табл. 1). Порушення тироїдної функції, індуковані введенням дози 9,25 кБк/г  $^{131}\text{I}$ , істотніші й призводять до стійкого гіпотирозу. Починаючи з 14-го дня вміст  $T_4$  у мишей III групи стає вірогідно нижчим норми, а на 28, 56, 84-ту доби складає відповідно 54,6, 59,2 і 53,3 % від показників контрольних тварин ( $p < 0,05$ ). Динаміка концентрації  $T_3$  була аналогічною, хоча зміни виражені меншою мірою.

Результати досліджень імунологічних показників наведені у табл. 2. У групі мишей, яким вводили  $^{131}\text{I}$  в дозі 0,925 кБк/г, спостерігали фазові коливання вмісту ЦІК. Їх рівень збільшувався вже на 7-му добу після інкорпорації ізотопу, перевищуючи показники контролю у 2,18 рази ( $p < 0,05$ ), на 28-му добу вміст ЦІК дещо знижувався, але залишався віро-

гідно вищим норми, а в кінці терміну спостереження знов підвищувався в 2,75 рази порівняно з контролем. Доза  $^{131}\text{I}$  — 9,25 кБк/г призводила до значного (в 6–10 разів) збільшення кількості ЦІК протягом усього періоду дослідження. Пік утворення імунних комплексів у цій групі мишей, зареєстрований через 1 місяць після введення ізотопу, перевищував контрольні показники майже у 10 разів.

Внутрішнє опромінювання мишей радіонуклідами йоду змінює вміст тимуліну в периферичній крові. Як свідчать наведені в табл. 2 дані, ступінь і тривалість порушень ендокринної функції тимуса залежать від дози введеного ізотопу. В перші дні після введення  $^{131}\text{I}$  в меншій із досліджуваних доз (0,925 кБк/г) спостерігали стимуляцію секреції тимуліну, яка згодом змінювалася помірним зниженням. Через

Таблиця 1 — Концентрація тироїдних гормонів (нмоль/л) у сироватці крові мишей СВА в різні терміни після одноразового парентерального введення  $^{131}\text{I}$

Table 1 — Thyroid hormone concentration (nmol/l) in the blood serum of CBA mice at different terms after single parenteral I-131 administration

Термін після введення $^{131}\text{I}$ , дб	Контроль		Доза $^{131}\text{I}$			
			0,925 кБк/г		9,25 кБк/г	
	$T_4$	$T_3$	$T_4$	$T_3$	$T_4$	$T_3$
7	102,3 ± 5,24 10	3,77 ± 0,45 10	166,4 ± 6,42* 10	4,04 ± 0,22 10	89,3 ± 5,88 10	3,45 ± 0,29 10
14	104,6 ± 10,8 10	3,54 ± 0,25 10	145,8 ± 4,87* 12	4,36 ± 0,38* 12	71,0 ± 2,63* 12	3,67 ± 0,33 12
28	99,8 ± 4,95 10	3,89 ± 0,36 10	85,3 ± 4,46* 10	4,00 ± 0,55 10	54,5 ± 2,90* 15	2,53 ± 0,31* 15
56	92,9 ± 3,50 12	3,78 ± 0,29 12	75,2 ± 3,82* 12	2,96 ± 0,23* 12	55,0 ± 2,82* 12	2,42 ± 0,18* 12
84	93,1 ± 5,63 11	3,93 ± 0,33 8	79,9 ± 5,29 13	3,08 ± 0,69 9	49,7 ± 3,76* 8	2,74 ± 0,38* 8

Примітка. \* — відмінності вірогідні відносно норми.

Таблиця 2 — Динаміка рівня ЦІК та тимуліну в сироватці крові мишей після інкорпорації різних доз  $^{131}\text{I}$

Table 2 — CIC and thymulin levels in the blood serum of mice after incorporation of different doses of iodine-131

Група тварин	Показник	Термін після введення $^{131}\text{I}$ , дб		
		7	28	84
I інтактні	ЦІК	2,80 ± 0,20	2,90 ± 0,30	2,80 ± 0,30
	Тимулін	6,29 ± 0,18	6,20 ± 0,18	4,33 ± 0,21
	n	11	10	8
II $^{131}\text{I}$ 0,925 кБк/г	ЦІК	6,10 ± 0,50*	4,80 ± 0,40*	7,70 ± 0,60*
	Тимулін	7,14 ± 0,34*	5,14 ± 0,21*	4,00 ± 0,32
	n	10	9	9
III $^{131}\text{I}$ 9,25 кБк/г	ЦІК	21,50 ± 0,80* <sup>**</sup>	28,60 ± 0,50* <sup>**</sup>	17,70 ± 0,70* <sup>**</sup>
	Тимулін	4,00 ± 0,52* <sup>**</sup>	4,20 ± 0,20* <sup>**</sup>	2,78 ± 0,22* <sup>**</sup>
	n	9	8	11

Примітка. Порівняно: \* —  $p < 0,01$  з інтактними тваринами; \*\* —  $p < 0,01$  з мишами II групи.

місяць рівень тимуліну складав приблизно 80 % від норми ( $p < 0,01$ ), а на кінець терміну дослідження різниця порівняно з контролем ставала статистично невірогідною (слід зазначити, що в нормі з віком відбувається фізіологічне послаблення функції тимуса, тому зниження секреції тимічних гормонів спостерігається і в групі контрольних мишей). Більш висока доза  $^{131}\text{I}$  (9,25 кБк/г) спричиняє значно більше зниження продукції тимуліну (приблизно в 1,5 разу,  $p < 0,001$  відносно контролю).

Таким чином, інкорпорація  $^{131}\text{I}$  призводить до вірогідних змін в імунній системі мишей: пригнічення ендокринної функції тимуса і підвищення вмісту ЦІК. Ступінь імунологічних порушень залежить від дози радіоїоду: в усі терміни дослідження зміни вмісту ЦІК і тимуліну при введенні 9,25 кБк/г  $^{131}\text{I}$  були істотнішими.

На відміну від зовнішнього опромінювання, дія радіоїоду на імунну систему включає як прямий, так і опосередкований ефект радіації, пов'язаний з порушенням функції щитоподібної залози. На користь значущого впливу останнього чинника свідчить встановлений нами позитивний кореляційний зв'язок між вмістом тимуліну і тироксину:  $r = +0,91$ , а також дані публікацій останніх років про безпосередню участь гіпоталамо-гіпофізарно-тироїдної системи в регуляції ендокринної активності тимуса та імунної відповіді [15].

Наявність виражених тривалих змін показників імуногенезу при опромінюванні радіоїодом та їх патогенетична значущість зумовили проведення досліджень щодо вивчення можливості та умов їх відновлення. Для імунокорекції нами використані вітчизняні офіційні препарати тимічного походження — тактивін і тимоген. Перший становить комплекс імунорегуляторних поліпептидів тимуса, другий — синтетичний дипептид (Gly-Trp). Підставою до вибору саме цих імуномодуляторів були дані літератури про позитивні результати їх застосування при радіаційних імунодефіцитах, спричинених зовнішнім опромінюванням [9, 10]. До того ж, раніше нами було встановлено, що тактивін і тимоген мають властивості гормонів тимуса й індукують *in vitro* експресію диференційного маркера Thy-1 на клітинах кісткового мозку і сРУК дорослих тимектомованих

мишей, а в дослідях *in vivo* показана стимуляція продукції ендогенного тимуліну в мишей з віковою інволюцією тимуса. Визначено оптимальні дози та схеми введення препаратів.

Імунокорекцію проводили тільки в мишей, підданих дії  $^{131}\text{I}$  в дозі 9,25 кБк/г, оскільки в цій групі тварин зміни в системі імунітету більш значні і зберігаються протягом усього періоду спостереження. Імунотерапію починали на 21-шу добу після введення ізотопу — час, який є початком стійкого зниження ендокринної функції тимуса, що було встановлено нами в попередніх дослідженнях [16]. Препарати вводили через день: тактивін підшкірно в дозі 1 мкг, тимоген — внутрим'язово — 0,1 мкг, курсом 10 ін'єкцій. Досліджували найближчі (через 3 дні після останньої ін'єкції імуномодуляторів) та віддалені (через 30 днів) ефекти імунотерапії. Результати дослідження впливу імуномодуляторів на показники імуногенезу опромінюваних радіоїодом мишей подані в табл. 3.

Таблиця 3 — Вміст тимуліну і ЦІК у мишей, що зазнали дії  $^{131}\text{I}$  в дозі 9,25 кБк/г, після імунокорекції тимогеном і тактивіном  
Table 3 — The amount of thymulin and CIC in mice exposed to the effect of iodine-131 at a dose of 9.25 kBq/kg after immune correction with thymogen and tactivin

Група	Кількість тварин	ЦІК ( $E_{450} \times 10^3$ )	Тимулін $1/\text{Log}_2$
Інтактні	14	$1,5 \pm 0,3$	$6,90 \pm 0,26$
Через 3 дні після імунотерапії			
$^{131}\text{I}$	12	$7,6 \pm 0,2^*$	$3,80 \pm 0,31^*$
$^{131}\text{I}$ + тактивін	15	$6,0 \pm 0,2^{*,**}$	$6,67 \pm 0,29^{**}$
$^{131}\text{I}$ + тимоген	15	$5,2 \pm 0,9^{*,**}$	$7,65 \pm 0,25^{*,**}$
Через 30 днів після імунотерапії			
$^{131}\text{I}$	10	$10,6 \pm 0,2^*$	$3,56 \pm 0,24^*$
$^{131}\text{I}$ + тактивін	14	$5,8 \pm 0,2^{*,**}$	$4,91 \pm 0,18^{*,**}$
$^{131}\text{I}$ + тимоген	12	$3,6 \pm 0,3^{**}$	$4,40 \pm 0,16^{*,**}$

Примітка. Відносно: \*  $p < 0,05$  — до інтактних мишей; \*\*  $p < 0,05$  — контролю ( $^{131}\text{I}$  без препаратів).

Встановлено, що тактивін і тимоген вірогідно знижують вміст ЦІК у опромінюваних тварин. У ранні терміни (3-й день після останнього введення імуномодуляторів) тактивін зменшував даний показник у 1,3 разу, а тимоген — у 1,5. Вміст ЦІК у сироватці крові на 30-й день після закінчення імунотерапії зменшився у групі тварин, які отримували ін'єкції тактивіну в 1,8 разу, а тимогену — в 2,9.

Проведення імунокорекції тактивіном і тимогеном при інкорпорації радіоїоду в дозі 9,25 кБк/г дозволяє пом'якшити пригнічуючу дію радіоїоду на рівень тимуліну: в усі терміни досліджуваній показник у мишей, які одержували препарати, значно вищий від значень, що були в опромінюваних контрольних тварин.

Порівняльний аналіз імунокоригувальних властивостей препаратів показав, що в умовах нашого експерименту тимоген виявився ефективнішим як стосовно зменшення вмісту імунних комплексів, так і щодо стимуляції ендокринної функції тимуса. Хоча через 30 днів вірогідної різниці в дії препаратів на вміст тимуліну не виявлено.

Слід зауважити, що сприятлива дія імуномодуляторів зберігається протягом тривалого часу після закінчення курсу імунотерапії. Так, через 3 місяці рівні тимуліну в мишей, які одержували тактивін і тимоген, перевершували значення опромінюваного контролю і склали:  $3,50 \pm 0,16$  —  $^{131}\text{I}$  + тактивін;  $3,61 \pm 0,20$  —  $^{131}\text{I}$  + тимоген;  $2,56 \pm 0,24$  —  $^{131}\text{I}$  ( $p < 0,01$ ), хоч і були вірогідно нижчими показників інтактних тварин ( $4,83 \pm 0,31$ ).

Ефект імуномодуляторів пов'язаний не тільки з мобілізацією резервів секреторної функції тимуса, а й, принаймні частково, реалізується через стимуляцію функції щитоподібної залози. На користь цього припущення свідчить виявлене нами підвищення концентрації тироксину в сироватці крові опромінюваних радіоїодом тварин, що одержували препарати тимуса; а також дані літератури про прямий стимулювальний вплив гормонів щитоподібної залози на ендокринну функцію тимуса [17].

Стимуляція тимічними препаратами ендогенної продукції тимуліну в організмі, що зазнав впливу радіації, має винятково важливе значення, оскільки поряд із загальним регулювальним впливом на диференціювання й функціональну активність клітин імунної системи тимулін має радіопротекторні властивості, що вірогідно знижують смертність тварин після тотального рентгенівського опромінювання в летальних дозах [18]. Ефект тимуліну опосередкований стимуляцією імуно- і гемопоезу [19].

Проведені дослідження виявили нові аспекти дії  $^{131}\text{I}$  на імунну систему і показали мож-

ливість ефективного використання офіційних препаратів тимуса для імунокорекції при ендогенному опромінюванні радіоїодом.

## ВИСНОВКИ

1. Інкорпорація  $^{131}\text{I}$  призводить до значного підвищення рівня ЦІК і пригнічення ендокринної функції тимуса, що виявляється зниженням вмісту тимуліну в сироватці крові. Динаміка, ступінь і тривалість імунологічних змін залежать від дози введеного ізотопу.

2. Імуномодулятори — тимоген і тактивін — стимулюють ендогенну продукцію тимічних гормонів, знижують рівень ЦІК і можуть бути ефективно використані з метою імунокорекції при опромінюванні  $^{131}\text{I}$ .

## Література

1. Степаненко В.Ф., Норец Т.А., Дедов В.И. // *Мед. радиол.* — 1987. — № 6. — С. 45–49.
2. Loevinger R., Budinger T.F., Watson R.E. *MIRD primer for absorbed dose calculations* // *The Society of Nucl. Med.* — New-York, 1988.
3. Tofani A., Sciuto R., Cioffi R.P. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1999. — Vol. 26, № 8. — P. 824–829.
4. Monteiro Gil O., Oliveira N.G., Rodrigues A.S. et al. // *Int. J. Canc.* — 2002. — Vol. 102, № 6. — P. 556–561.
5. Vykhovanets E.V., Chernyshov V.P., Slukvin I.I. et al. // *Radiat. Res.* — 2000. — Vol. 153, № 6. — P. 760–772.
6. DeGroot L.J. // *Thyroid.* — 1997. — Vol. 7, № 2. — P. 259–264.
7. Ильин Б.Н., Борисов В.В., Ветух В.А. *Отдаленные биологические эффекты комбинированного действия радионуклидов различной тропности.* — М.: Энергоатомиздат, 1991. — 160 с.
8. Ярилин А.А., Шарова Н.И., Кузьменок О.И. // *Радиацион. биол. Радиозкол.* — 1996. — Т. 36, вып. 4. — С. 587–600.
9. Смирнов В.С., Хавинсон В.Х., Яковлев Г.М., Новиков В.С. *Коррекция радиационных иммунодефицитов.* — СПб: Наука, 1992. — 32 с.
10. Поверенный А.М., Виноградова Ю.Е., Дейгин В.И. // *Тер. архив.* — 2000. — № 7. — С. 74–76.
11. Ярилин А.А. // *Inter J Immunorehabilit.* — 1998. — № 10. — P. 8–18.
12. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. // *Иммунология.* — М.: Мир, 2000. — 581 с.
13. Vocchegiani E., Paolucci P., Granchi D. et al. // *Blood.* — 1994. — Vol. 83. — P. 749–757.
14. Hackova V., Kaslik J., Riha I., et al. // *Immunitatsforsch.* — 1978. — № 4. — P. 399–406.
15. Savino W., Dardenne M. // *Endocr. rev.* — 2000. — Vol. 21, № 4. — P. 412–443.
16. Замотаєва Г.А., Чеботарьов В.Ф. // *Радиацион. безпека в Україні.* — 1997. — № 1–4. — С. 4–10.
17. Fabris N., Mocchegiani E., Mariotti S. et al. // *J. Clin. Endocrin. Metab.* — 1986. — Vol. 62. — P. 456–462.
18. Kobayashi H., Abe H., Awaya A., Inano H., Shikita M. // *Experientia.* — 1990. — Vol. 46, № 5. — P. 484–486.
19. Kobayashi H., Abe H., Ueyama T., Awaya A., Shikita M. // *Radiat. Res.* — 1992. — Vol. 129, № 3. — P. 351–356.

Надходження до редакції 18.08.2003.

Прийнято 05.01.2004.

Адреса для листування:  
Замотаєва Галина Анатоліївна,  
Інститут ендокринології та обмін речовин  
ім. В.П. Комісаренка АМН України,  
вул. Вишгородська, 69, Київ, 04114, Україна