

УДК 577.34:636.083.39:616.15

**Н. К. Родіонова, Н. П. Агаманюк*, Л. П. Дерев'янку,
В. В. Талько, А. М. Яніна**

*Державна установа "Національний науковий центр радіаційної медицини
Національної академії медичних наук України",
вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050, Україна*

ГЕМАТОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ В УМОВАХ ПОЄДНАНОЇ ДІЇ ЗОВНІШНЬОГО І ВНУТРІШНЬОГО ОПРОМІНЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

Досліджували вплив зовнішнього (0,5; 1,0 Гр) і внутрішнього (^{137}Cs ; 1,85 МБк/кг) опромінення на гематологічні показники периферичної крові щурів у динаміці (1, 7, 14, 28 діб після введення радіонукліда). За гематологічними показниками комбіноване опромінення призводить до більш виражених змін порівняно з окремою дією радіаційних факторів. В діапазоні малих і середніх доз домінуючу роль відіграє внутрішнє опромінення, яке спричиняє пригнічення відновлення кровотворення. Попереднє зовнішнє опромінення в дозі 0,5 Гр модифікує (прискорює) виведення ^{137}Cs , знижує променеве навантаження на організм.

Ключові слова: *щури-самці, іонізуюча радіація, опромінення, периферична кров.*

Система кровотворення є однією з найбільш чутливих систем організму, яка досить швидко реагує на дію пошкоджуючих факторів [1]. Одним із загрозливих факторів впливу на цю систему є іонізуюче випромінювання. В реальних умовах, які складаються після масштабних радіаційних аварій і катастроф (в тому числі, аварії на ЧАЕС, на Фукусіма-1) на організм впливають два типи опромінення: зовнішнє і внутрішнє опромінення радіонуклідами, які потрапляють в організм, в основному, із забрудненим повітрям і їжею.

Біологічний ефект при поєднанні двох типів опромінення оцінюється різними авторами по-різному (адитивність, синергізм) в залежності від умов дослідження та обраних показників. Автори відмічають особливості реакції організму на зовнішнє та внутрішнє опромінення

* Агаманюк Наталя Павлівна, e-mail: ataman_natali@mail.ru

© Родіонова Н. К., Агаманюк Н. П., Дерев'янку Л. П., Талько В. В., Яніна А. М., 2012

[2–4]. Разом з тим, необхідно враховувати певну неточність в таких співставленнях, яка обумовлюється недосконалістю дозиметричних методів визначення поглинутих доз внутрішнього опромінення та особливостями кінетичних параметрів організмів.

В умовах поєднаного зовнішнього та внутрішнього опромінення в малих дозах біологічні ефекти розгортаються повільно протягом певного латентного періоду, коли йде накопичення дози за рахунок внутрішнього опромінення. Вони мають свої особливості, обумовлені тим, що в цих умовах велику роль відіграють компенсаторні механізми. В результаті їх дії формується кінцева відповідь організму на опромінення. Попереднє зовнішнє опромінення в малих дозах викликає реакцію, яка змінює проникність клітинних мембран і впливає на швидкість трансмембранних іонних потоків. Збільшується проникність мембран для основних неорганічних іонів. В результаті збільшується виведення калію з організму і близького йому за фізико-хімічними властивостями елемента цезію. Оскільки цезій філогенетично не властивий організму, він виводиться швидше, ніж фізіологічний елемент калій. Кровотворна тканина, як найбільш динамічна система організму, швидко відображає зміни, які відбуваються в цих умовах під впливом іонізуючого випромінювання.

Метою роботи було вивчити зміни в периферичній крові щурів після поєднаної дії внутрішнього (^{137}Cs ; 1,85 МБк/кг) і зовнішнього (0,5; 1,0 Гр) опромінення. Вивчення гематологічних показників дає можливість скласти уявлення про спільність або відмінність впливу зовнішнього, внутрішнього і поєднаного іонізуючого випромінювання на організм.

Матеріал та методи дослідження. Робота виконана на щурах-самцях лінії Вістар масою 150–170 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію — комбікормі для щурів. Експериментальна модель включала наступні групи тварин: 1 — біологічний контроль (інтактні тварини); 2 — одноразове пероральне введення радіоізоотопу ^{137}Cs (1,85 МБк/кг); 3 — однократне зовнішнє опромінення в дозі 0,5 Гр; 4 — однократне зовнішнє опромінення в дозі 1,0 Гр; 5 — зовнішнє опромінення в дозі 0,5 Гр і одноразове (наступної доби) пероральне введення ^{137}Cs (1,85 МБк/кг); 6 — зовнішнє опромінення в дозі 1,0 Гр і одноразове пероральне введення ^{137}Cs (1,85 МБк/кг); 7 — одноразове пероральне введення води. Однократне зовнішнє опромінення здійснювали на апараті “Рокус” (джерело — ^{60}Co , потужність дози 40 сГр/хв). Забір крові проводили з хвостової вени щурів. Кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів підраховували меланжерно-камерним способом. Мазки крові фарбували за методом

Паппенгейма, лейкограми підраховували з 200 клітин. Проводили якісну оцінку лейкограм: підраховували кількість патологічних, атипових клітин. Гематологічні показники вивчали в динаміці: перед опроміненням та в типові терміни після опромінення, починаючи з першої доби після введення щурам радіоактивного цезію і до забою тварин (28-а доба), з метою виявити як первинні, так і більш віддалені ознаки пошкодження в системі крові. Для оцінки поглинутих доз внутрішнього опромінення проводили радіометричні дослідження вмісту ^{137}Cs в організмі в динаміці (відразу після введення ^{137}Cs , через 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28 діб після введення ^{137}Cs) на гамма-тиреографі ГТРМ-01Ц.

Результати та їх обговорення. Вибрана нами модель дослідження максимально наближена до умов аварійної ситуації, коли зовнішнє опромінення передє внутрішньому. Проведені дослідження показали, що попереднє однократнє зовнішнє опромінення щурів в дозі 0,5 Гр модифікує кінетику ^{137}Cs в організмі: прискорює виведення ^{137}Cs і достовірно зменшує ефективний період напіввиведення з $(9,0 \pm 1,1)$ діб у тварин групи контролю ізотопу до $(6,1 \pm 0,5)$ діб. При поєднанні зовнішнього опромінення в дозі 1,0 Гр і внутрішнього опромінення період напіввиведення радіонукліду достовірно не змінювався в порівнянні з показником у тварин групи контролю ізотопу. Відповідно з визначеними періодами напіввиведення ^{137}Cs розраховували середні поглинуті дози внутрішнього опромінення за період спостереження [5]. Зовнішнє опромінення в дозі 0,5 Гр достовірно знижувало поглинуту дозу внутрішнього опромінення. Попереднє зовнішнє опромінення в дозі 1,0 Гр істотно не впливало на величину поглинутої дози внутрішнього опромінення в порівнянні з контролем. На 28-му добу поглинуті дози внутрішнього опромінення складають: у тварин групи контролю ізотопу — $(9,02 \pm 0,68)$ сГр; у групі тварин, попередньо опромінених в дозі 0,5 Гр, — $(5,87 \pm 0,53)$ сГр і $(8,61 \pm 0,58)$ сГр — у групі тварин, зовнішньо опромінених в дозі 1,0 Гр.

Динаміка змін гематологічних показників при поєднаній дії зовнішнього гамма-опромінення та внутрішнього опромінення ^{137}Cs представлена на рисунках 1–6. Дані наведені у відсотках до показників контрольної групи. Оскільки показники групи тварин, яким вводили перорально воду, не відрізнялися від показників тварин контрольної групи, їх було приєднано до контрольної групи. Дослідження показало, що гематологічний профіль тварин контрольної групи відповідав фізіологічній нормі для даного виду. Протягом всього періоду спостереження достовірної різниці в показниках периферичної крові цих

тварин не виявлено. Кількість атипівих клітин в лейкограмах тварин контрольної групи не перевищувала 1–2%.

При зовнішньому опроміненні в дозах 0,5 Гр і 1,0 Гр спостерігали дозозалежні зміни гематологічних показників з помірним зниженням кількості клітин в периферичній крові в ранні терміни і активацією відновних процесів вже з 7-ї доби, що є типовим для діапазону малих та середніх доз.

Біологічні ефекти внутрішнього опромінення досліджували за показниками периферичної крові щурів, яким вводили ^{137}Cs з розрахунку 1,85 МБк/кг. Аналіз результатів свідчить про значну біологічну ефективність дії ^{137}Cs . При внутрішньому опроміненні зміни клітинного складу периферичної крові були набагато більшими, ніж при зовнішньому опроміненні в дозі 0,5 Гр, що перевищувала в 5 разів дозу внутрішнього опромінення (9 сГр). За показниками еритроцитарної та тромбоцитарної ланок крові зміни в окремі терміни навіть перевищували ефект опромінення в дозі 1,0 Гр (рис. 1, 2).

Вже через добу після введення радіонукліду спостерігали значну первинну реакцію: вміст лейкоцитів був достовірно зниженим переважно за рахунок лімфоцитарної фракції (рис. 3, 4). Імовірно, в даному

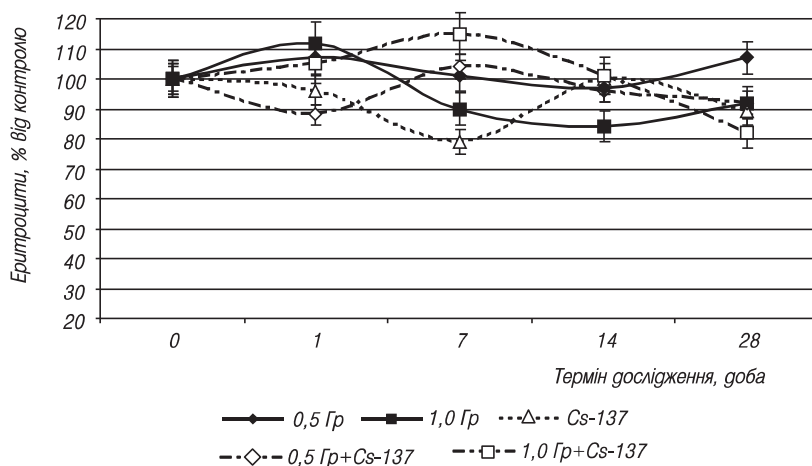


Рис. 1. Динаміка змін вмісту еритроцитів у периферичній крові щурів після поєднаного зовнішнього (0,5; 1,0 Гр) і внутрішнього (^{137}Cs) опромінення. Показники тварин контрольної групи прийнято за 100%

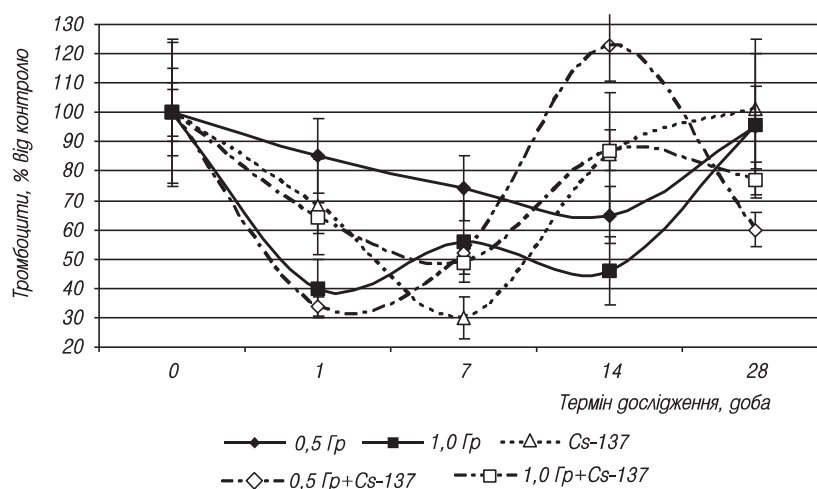


Рис. 2. Динаміка змін вмісту тромбоцитів у периферичній крові щурів після поєднаного зовнішнього (0,5; 1,0 Гр) і внутрішнього опромінення. Показники тварин контрольної групи прийнято за 100%

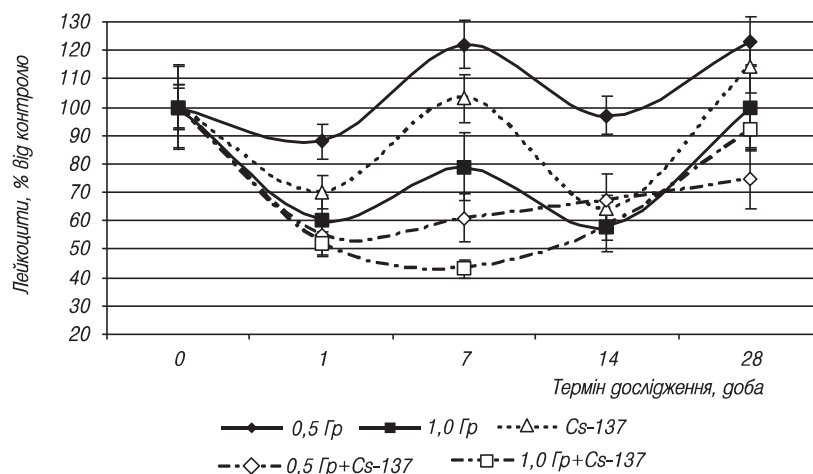


Рис. 3. Динаміка змін вмісту лейкоцитів у периферичній крові щурів після поєднаного зовнішнього (0,5; 1,0 Гр) і внутрішнього опромінення. Показники тварин контрольної групи прийнято за 100%

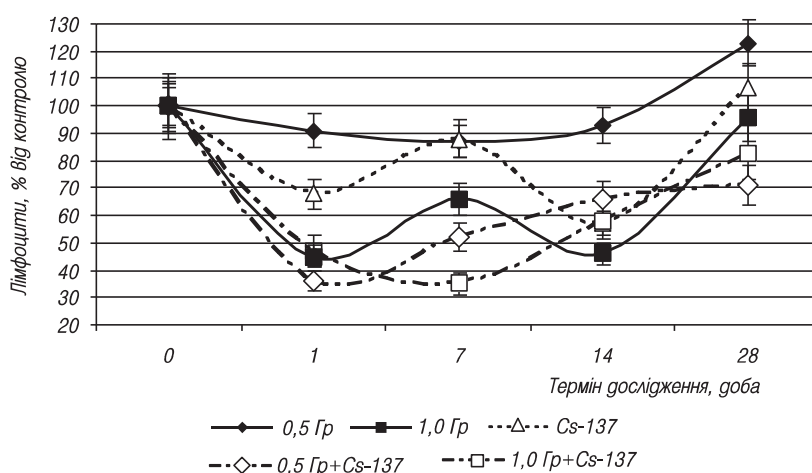


Рис. 4. Динаміка змін вмісту лімфоцитів у периферичній крові щурів після поєднаного зовнішнього (0,5; 1,0 Гр) і внутрішнього опромінення. Показники тварин контрольної групи прийнято за 100%

випадку ефект обумовлений високою концентрацією радіонукліду, яка була в момент його введення. Крім того, внаслідок уповільненого кровообігу в синусоїдах кісткового мозку та периферичних кровотворних органах збільшувався час прямого контакту кровотворних клітин з циркулюючим радіонуклідом, що призводило до підвищеного локального опромінення.

На 7-му добу після введення ^{137}Cs при достовірному зниженні вмісту еритроцитів та тромбоцитів відмічали значний нейтрофілоз в периферичній крові (рис. 5) з появою молодих гранулоцитарних елементів аж до міелоцитів. В даний термін дослідження продовжувалося накопичення поглинутої дози, незважаючи на те, що вміст радіонукліда знижувався і залишок радіоактивності складав 57,5%. Нейтрофілози зі зсувом лейкоцитарної формули ліворуч відмічали і при зовнішньому опроміненні, але, на відміну від ефекту дії ^{137}Cs , на 14-ту, 28-му добу спостерігали нормалізацію цього показника.

Тривала дія ^{137}Cs призвела не тільки до кількісних, але й до значних якісних порушень клітин кровотворної системи. У тварин даної групи атипові клітини лімфоцитарного ряду периферичної крові зустрічались значно частіше і в більшій кількості, ніж у групах зовнішнього опромінення (7–12% проти 3–6%). Відмічалася наявність двоядерних

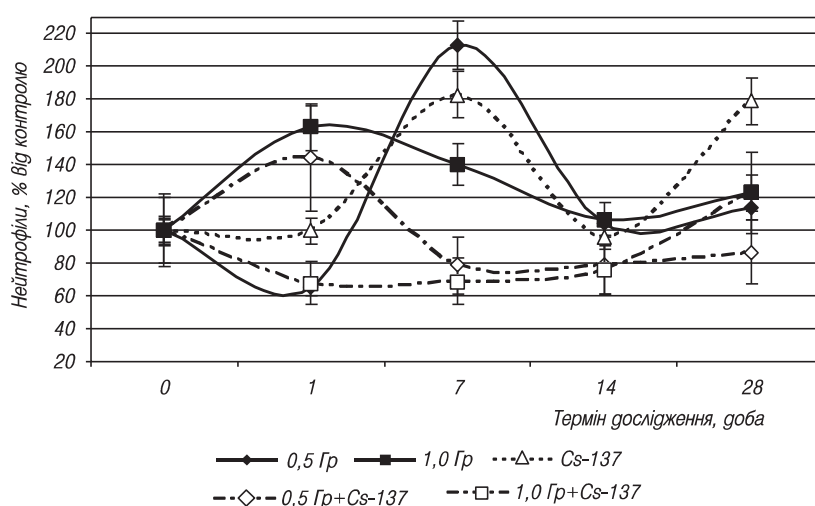


Рис. 5. Динаміка змін вмісту нейтрофілів у периферичній крові щурів після поєднаного зовнішнього (0,5; 1,0 Гр) і внутрішнього опромінення. Показники тварин контрольної групи прийнято за 100%

лімфоцитів і лімфоцитів із включеннями ядерної речовини у цитоплазмі (2–5%). Постійна наявність в лейкограмах великих гранульованих лімфоцитів, імовірно, обумовлена специфікою внутрішнього опромінення. Якщо після зовнішнього опромінення в дозах 0,5 Гр і 1,0 Гр, починаючи з 7-ї доби, відмічали компенсаторно-відновні реакції, то при внутрішньому опроміненні спостерігали зниження компенсаторних можливостей системи. Це обумовлено особливістю внутрішнього опромінення, коли навіть після одноразового введення радіонуклідів відбувається поступове накопичення поглинутої дози. Впродовж всього експерименту реєстрували відносно високий вміст радіоактивного цезію в кістках, кістковому мозку, тимусі, селезінці, що викликало безпосереднє опромінення кровотворних клітин та їх ранніх попередників і обумовлювало виражені зміни гематологічних показників у більш віддалені терміни. Дана специфіка механізмів формування радіобіологічних ефектів при зовнішньому та внутрішньому опроміненні впливала на особливості патогенезу їх поєднаної дії.

Введення радіоактивного цезію проводили на фоні вже запущеного ланцюга патологічних процесів, які формують радіобіологічні ефекти. Це в першу чергу вплинуло на вираженість первинних реакцій опро-

мінених тварин. Так, у тварин, зовнішньо опромінених у дозі 0,5 Гр, введення ^{137}Cs призвело до достовірного зниження вмісту еритроцитів, лейкоцитів, лімфоцитів вже на першу добу. Слід підкреслити, що це зниження було більшим, ніж в умовах окремої дії факторів. Про підвищення впливу на кровотворні тканини поєданого зовнішнього і внутрішнього опромінення свідчать результати вмісту нейтрофільних лейкоцитів (рис. 5). Їх кількість збільшена на 40% порівняно з контролем, відмічається поява значної кількості молодих гранулоцитарних елементів. Відомо, що таке явище відбувається лише в умовах дії великих доз опромінення і пов'язане з виходом у кров'яне русло клітин з місць їх природного депонування. Такі зміни ми спостерігали при окремому зовнішньому опроміненні у відносно більшій дозі — 1,0 Гр. Особливістю змін в системі крові при внутрішньому опроміненні, як окремому, так і в поєднанні із зовнішнім опроміненням в дозі 0,5 Гр, були значні еозінофілії (рис. 6). На нашу думку, це може бути пов'язане з розвитком аутоалергічних реакцій в організмі тварин внаслідок мікронекрозів тканин в місцях розпаду радіонуклідів.

Привертає увагу практична відсутність підсилення ранніх радіаційних ефектів у системі крові при введенні ^{137}Cs після попереднього

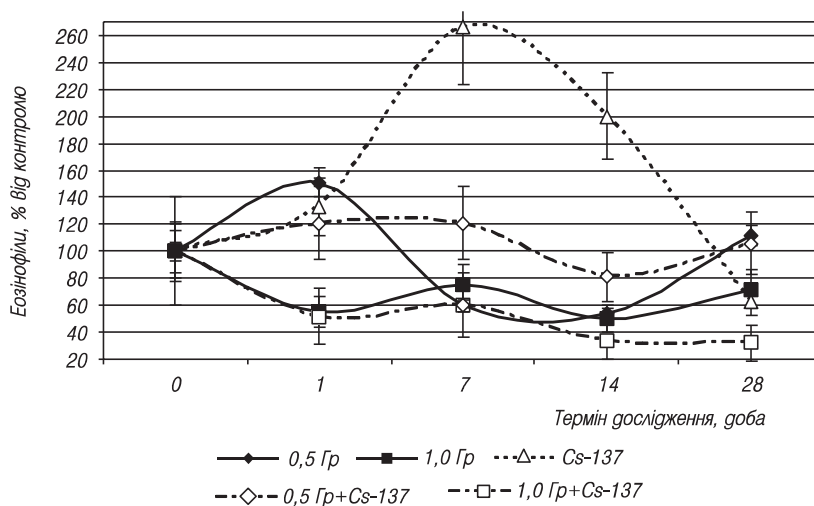


Рис. 6. Динаміка змін вмісту еозінофілів у периферичній крові щурів після поєданого зовнішнього (0,5; 1,0 Гр) і внутрішнього опромінення. Показники тварин контрольної групи прийнято за 100%

опромінення в дозі 1,0 Гр. Пояснити даний феномен можна особливостями впливу іонізуючого випромінювання в різних дозах на проникність клітинних мембран. При опроміненні в дозі 0,5 Гр спостерігалось збільшення проникності мембран та більш інтенсивне проникнення радіонукліду в клітини, підсилюючи їх радіаційно-хімічне пошкодження. Імовірно, цим феноменом пояснюється інтенсифікація виведення ^{137}Cs з сечею в умовах його поєднаної дії із зовнішнім опроміненням в дозі 0,5 Гр внаслідок збільшення проникності мембран клітин нирок. В умовах зовнішнього опромінення в дозі 1,0 Гр для ранніх термінів характерні летальні ефекти на клітинному рівні, що відображається на клітинному складі периферичної крові. Більш значне пошкодження мембран перешкоджає зростанню проникності. Тому введення ^{137}Cs після опромінення в даній дозі не призвело до підсилення радіаційних ефектів і не мало впливу на швидкість виведення радіонукліду. Отже, рання реакція кровотворної системи на дію поєднаних факторів була більшою в умовах опромінення в меншій дозі. Разом з тим і відновлення кровотворення при попередньому опроміненні в дозі 0,5 Гр було більш інтенсивним.

З наведених даних видно, що практично за всіма гематологічними показниками поєднане опромінення призводить до більш виражених змін у порівнянні з окремо діючими радіаційними чинниками. Але слід враховувати не тільки сумачію ефектів від кожного радіаційного чинника, а й величину загальної поглинутої дози опромінення. Так, у групах поєданого опромінення загальна поглинута доза за 28 діб складала ($55,87 \pm 0,53$) сГр (при дозі зовнішнього опромінення 0,5 Гр) і ($108,61 \pm 0,56$) сГр (при дозі зовнішнього опромінення 1,0 Гр).

Таким чином, при оцінці ефективності поєданого зовнішнього і внутрішнього опромінення слід зазначити, що в діапазоні малих та середніх доз домінуючу роль відіграє внутрішнє опромінення, що призводить до пригнічення процесів відновлення кровотворення і в подальшому реалізується у віддалених наслідках.

Висновки.

1. Поєднаний вплив одноразового зовнішнього (0,5 Гр і 1,0 Гр) та внутрішнього іонізуючого випромінювання ^{137}Cs (1,85 МБк/кг, поглинуті дози за 28 діб відповідно 5,87 сГр і 8,61 сГр) призводить до більш виражених змін у системі крові, у порівнянні з окремою дією радіаційного чинника, з домінуючим вкладом внутрішнього компоненту.

2. Попереднє одноразове зовнішнє гамма-опромінення шурів в дозі 0,5 Гр модифікувало кінетику ^{137}Cs (1,85 МБк/кг) в організмі: достовірно прискорювало його виведення, зменшувало поглинуту дозу внутрішнього опромінення і викликало в системі крові активацію компенсаторних механізмів, спрямованих на мінімізацію радіоіндукованих порушень.

3. Попереднє зовнішнє опромінення в дозі 1,0 Гр суттєво не впливало на ефективний період напіввиведення ^{137}Cs і поглинуту дозу внутрішнього опромінення, викликало підсилення радіоіндукованих змін, які знаходили відображення у пригніченні процесів кровотворення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Гематологічні ефекти в ранньому та віддаленому періодах після аварії на Чорнобильській АЕС / В. Г. Бебешко, І. С. Дягіль, С. В. Клименко [та ін.] // Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції / за ред. О. Ф. Возіанова, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики. — К. : ДІА, 2007. — С. 327–355.
2. Якубовский С. Н. Постлучевые изменения кинетических параметров ферментов пуринового катаболизма сыворотки крови крыс после сочетанного действия внешнего и внутреннего облучения, обусловленного цезием-137 / С. Н. Якубовский // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2001. — Т. 41, № 3. — С. 259–264.
3. Ионова А. К. Изменения в периферической крови у крыс при сочетанном воздействии внешнего гамма-облучения и ^{131}I / А. К. Ионова // Распределение, кинетика обмена и биологическое действие радиоактивных изотопов йода. — М. : Медицина, 1970. — С. 205–209.
4. Романова И. Б. Влияние многократного сочетанного внешнего воздействия гамма-излучения и введения ^{241}Am на организм крысы / И. Б. Романова // Радиационная биология. Радиоэкология. — 1997. — Т. 37, № 2. — С. 202–206.
5. Вплив величини введеної радіоактивності (1,85 МБк/кг та 18,5 МБк/кг) на кінетику ^{137}Cs та формування поглинутих доз в організмі шурів / Н. П. Атаманюк, Л. П. Дерев'янюк, С. О. Аверіна [та ін.] // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології : зб. наук. пр. — 2004. — Вип. 10. — С. 381–385.

Стаття надійшла до редакції 06.07.2012.

*Н. К. Родионова, Н. П. Атаманюк, Л. П. Дерев'янюк,
В. В. Талько, А. Н. Янина*

*Государственное учреждение “Национальный научный центр радиационной
медицины Национальной академии медицинских наук Украины”,
ул. Мельникова, 53, г. Киев, 04050, Украина*

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННОГО ДЕЙСТВИЯ ВНЕШНЕГО И ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Исследовали влияние внешнего (0,5; 1,0 Гр) и внутреннего (^{137}Cs ; 1,85 МБк/кг) облучения на гематологические показатели периферической крови крыс в ди-

намике (1, 7, 14, 28 суток после введения радионуклида). По гематологическим показателям сочетанное облучение приводит к более выраженным изменениям по сравнению с отдельно действующими радиационными факторами. В диапазоне малых и средних доз доминирующую роль играет внутреннее облучение, которое приводит к угнетению восстановления кроветворения. Предварительное внешнее облучение в дозе 0,5 Гр модифицирует (ускоряет) выведение ^{137}Cs , снижает лучевую нагрузку на организм.

Ключевые слова: крысы-самцы, ионизирующая радиация, облучение, периферическая кровь.

*N. K. Rodionova, N. P. Atamaniuk, L. P. Derevianko, V. V. Tal'ko, A. M. Yanina
State Institution "National Research Center for Radiation Medicine
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine",
Melnykov str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine*

HAEMATOLOGICAL EFFECTS OF COMBINED EXTERNAL AND INTERNAL IRRADIATION IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Effects of combined external (0.5; 1.0 Gy) and internal (^{137}Cs ; 1.85 MBq/kg) irradiation on peripheral blood haematological indices in dynamics (1, 7, 14, 28 days after radionuclide injection) were studied. Combined irradiation causes more expressed changes of haematological indices in comparison with separate effects of external and internal exposure. Internal irradiation plays a dominant role in the range of small and medium doses and causes suppression of hemopoietic process restoration. Preliminary external irradiation at the dose of 0.5 Gy modifies (accelerates) ^{137}Cs elimination, decreases radiation load on the organism.

Key words: rats-males, ionizing radiation, irradiation, peripheral blood.