

Д.З. Шибкова, А.В. Аклеев

**АДАПТАЦИОННО-КОМПЕНСАТОРНЫЕ
РЕАКЦИИ СИСТЕМЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ ПРИ
ХРОНИЧЕСКОМ РАДИАЦИОННОМ
ВОЗДЕЙСТВИИ**

Челябинск – 2006

УДК

ББК

Шибкова Д.З., Аклеев А.В. Адаптационно-компенсаторные реакции системы кроветворения при хроническом радиационном воздействии. – Челябинск: Изд-во ЧГПУ. – 2006. – 328 с., табл., илл.

Монография по своему содержанию является теоретико-экспериментальной работой, во многом компенсирующей недостаток системного анализа радиобиологических эффектов. В монографии представлены материалы многолетних исследований по биологическому действию на организм хронического, сопоставимого с продолжительностью жизни экспериментальных животных, радиационного воздействия. Использование двух моделей облучения – внешнего, равномерного гамма-облучения и внутреннего бета-облучения со снижающейся мощностью дозы, вызванного однократным поступлением стронция-90, позволило выявить особенности адаптационно-компенсаторных реакций системы кроветворения. Книга представляет интерес для специалистов в области радиологии, радиобиологии и клинической медицины, студентов медико-биологического профиля высших учебных заведений.

Рецензенты:

© Издательство Челябинского государственного педагогического университета, 2005

Содержание

ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ЗАКОНОМЕРНОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ГОМЕОСТАЗА В НОРМЕ И ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ	108
1.1. Гомеостаз. Механизмы структурно-функционального обеспечения гомеостаза	108
1.2. Стереотипность и специфичность адаптационных реакций при радиационном воздействии	123
1.3. Закономерности реакции системы гемопоза на хроническое радиационное воздействие	35
1.3.1. Роль стволовых кроветворных клеток в гомеостатических реакциях системы гемопоза в норме и при радиационном воздействии	41
1.3.2. Физиологическая регенерация – основа компенсаторно-приспособительных реакций системы гемопоза на хроническое лучевое воздействие	52
1.3.3. Роль гемопозиндуцирующего микроокружения в реализации компенсаторно-приспособительных реакций системы гемопоза при радиационном воздействии.....	58
1.4. Взаимосвязь показателей гемопоза и иммуногенеза в норме и при радиационном воздействии.....	68
1.5. Структурно-функциональный подход к анализу биологических эффектов ионизирующего излучения.....	79
ГЛАВА 2. СИСТЕМНАЯ МЕТОДОЛОГИЯ И ЕЕ РОЛЬ В АНАЛИЗЕ АДАПТАЦИОННО-КОМПЕНСАТОРНЫХ РЕАКЦИЙ СИСТЕМЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ РАДИАЦИОННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ	85

2.1. Системное понимание функций организма.....	85
2.2. Методологические подходы к исследованию кроветворной системы экспериментальных животных	88
2.3. Условия облучения животных.....	90
2.4. Оценка доз.....	92
2.5. Гематологические исследования	94
2.6. Методы исследования иммунной системы.....	97
2.7. Статистическая обработка результатов исследований	97

ГЛАВА 3. АДАПТАЦИОННО-КОМПЕНСАТОРНЫЕ РЕАКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ НА ХРОНИЧЕСКОЕ РАДИАЦИОННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ..... 99

3.1. Интегральные показатели реакции мышей линии СВА на хроническое радиационное воздействие	99
3.2. Адаптационно-компенсаторные реакции в системе клеточного обновления кроветворения при разных моделях хронического радиационного воздействия... ..	104
3.2.1. Клеточность периферической крови и кроветворных органов мышей генотипа СВА при хроническом радиационном воздействии	104
3.2.2. Влияние хронического облучения на последовательность изменений в субсистеме клеточного обновления эритроцитов.....	118
3.2.3. Влияние хронического облучения на последовательность изменений в субсистеме клеточного обновления гранулоцитов.....	122
3.2.4. Влияние хронического облучения на последовательность изменений в субсистеме клеточного обновления лимфоцитов.....	127
3.2.5. Цитологическая характеристика клеток костного мозга мышей линии СВА при хроническом γ -облучении с мощностью дозы 16 сГр/сут.....	133
3.3. Адаптационно-компенсаторные реакции гемопоэтических стволовых клеток при различных моделях и режимах радиационного воздействия	146

3.3.1. Выживаемость СКК при действии ^{90}Sr в различных концентрациях.....	146
3.3.2. Количественная оценка пула КОЕс системы гемопоэза при хроническом облучении ^{90}Sr	150
3.3.3. Количественные изменения КОЕс костного мозга и селезенки при макроучете в зависимости от суммарной дозы и мощности дозы γ -облучения	156

ГЛАВА 4. ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ И НАПРАВЛЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КОЕ_с КОСТНОГО МОЗГА И СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ РАДИАЦИОННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

4.1. Гистологический анализ селезеночных колоний при клонировании КОЕс костного мозга и селезенки мышей линии СВА в отдаленные сроки хронического γ -облучения с мощностью дозы 16 сГр/сут	166
4.2. Гистологический анализ селезеночных колоний при клонировании КОЕс костного мозга и селезенки мышей линии СВА в отдаленные сроки после однократного введения ^{90}Sr в количестве 29,6 кБк/г веса животного	176
4.3. Сравнительный гистологический анализ селезеночных колоний, образованных 9- и 12-суточными КОЕс костного мозга мышей линии СВА при однократном введении ^{90}Sr в количестве 29,6 кБк/г.....	185

ГЛАВА 5. АДАПТАЦИОННО-КОМПЕНСАТОРНЫЕ РЕАКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ХРОНИЧЕСКОГО РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ.....

5.1. Качественные изменения популяции лимфоцитов периферической крови в ответ на хроническое радиационное воздействие	190
5.2. Динамика состояния клеточного иммунитета при хроническом γ -облучении с различной мощностью дозы	192
5.3. Динамика состояния гуморального иммунитета при хроническом γ -облучении с различной мощностью дозы	196

ГЛАВА 6. СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К АНАЛИЗУ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ХРОНИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ.....	198
6.1. Биологические эффекты хронического облучения на уровне целостного организма	198
6.2. Радиобиологические эффекты и механизмы их компенсации в системе гемопоза в условиях хронического облучения мышей с различными мощностями доз.....	202
6.3. Механизмы обеспечения гомеостаза в системе гемопоза в условиях хронического воздействия ионизирующего излучения.....	210
6.3.1. Управление процессами коммитации и дифференцировки кроветворных клеток.....	210
6.3.2. Функциональная роль миграции СКК в регенерации гемопозитической ткани при радиационном воздействии.....	220
6.4. Структура взаимоотношений системы иммунитет - гемопоз в организме облученных животных.....	224
6.5. Структурно-функциональная модель адаптации биологических систем к хроническому радиационному воздействию.....	234
Заключение.....	245
Библиографический список	247

ВВЕДЕНИЕ

В связи с целым рядом, имевших место в Российской Федерации, нерегламентированных радиационных ситуаций: сбросы радиоактивных отходов в р.Теча (1949-1956 г. г.), авария хранилища радиоактивных отходов ПО "Маяк" (1957 г.), испытания ядерного оружия на Семипалатинском полигоне, авария на ЧАЭС и др., произошло значительное загрязнение биосферы техногенными радионуклидами, что обусловило актуальность проблемы хронического облучения в малых дозах. Эпидемиологические исследования в когорте людей Уральского региона, подвергшихся хроническому (преимущественно за счет ^{90}Sr и ^{137}Cs) радиационному воздействию показали, что сопоставимое по эффективной дозе, но различающееся по мощности воздействие в когорте людей, пострадавших в результате атомной бомбардировки в Хиросиме и Нагасаки, приводит к различным по степени выраженности эффектам [6; 8; 507]. Одной из возможных причин более низкой эффективности хронического радиационного воздействия может быть восстановление радиационно-индуцированных повреждений [84; 247; 432].

Судьба облученного организма, как известно, определяется состоянием кроветворной ткани, являющейся одной из критических систем организма млекопитающих при радиационном воздействии. В связи с этим актуальным представляется выяснение механизмов адаптации организма и компенсации повреждений в условиях непрекращающегося облучения, связанных в первую очередь с исследованиями кроветворения. Обширный раздел радиобиологических исследований позволил выявить основные закономерности поражения и восстановления гемопоэза в период острой лучевой болезни, в постлучевой период, при пролонгированном и фракционированном облучении в широком диапазоне доз [31; 9; 43; 100; 30; 67; 180; 175; 10; 163; 95; 117; 124; 362; 59; 52; 89; 99; 300; 301; 353; 354 и др.]. Количественные и функциональные изменения системы кроветворения при

хроническом радиационном воздействии до настоящего времени изучены недостаточно полно, несмотря на наличие ряда обобщающих работ [100; 39; 141; 46; 86; 247; 494; 53; 328; 99 и др.]. Остаются актуальными ключевые вопросы, связанные с состоянием гемопоэза: влияние дозы, мощности и продолжительности облучения при общем внешнем и локальном внутреннем облучении организма на состояние кроветворения в отдаленные сроки; регенераторные возможности кроветворной системы и полнота ее восстановления при длительном хроническом радиационном воздействии. Наименее изучена популяция КОЕ_С костного мозга, селезенки, периферической крови в условиях длительного, сопоставимого с продолжительностью жизни животного, внешнего облучения. Данных по состоянию пула КОЕ_С при внутреннем облучении, вызванном ⁹⁰Sr, в научных публикациях последних десятилетий нами не обнаружено.

Исследование системных механизмов реагирования гемопоэза на хроническое, сопоставимое с продолжительностью жизни животных, воздействие ионизирующей радиации, является, на наш взгляд, наиболее перспективным. Вместе с тем, любой уровень структурно-функциональной организации биологических систем характеризуется генетически детерминированными механизмами адапционно-компенсаторных реакций, реализация которых обусловлена интенсивностью действия факторов среды. Поэтому изучение процессов реализации механизмов адаптации систем клеточного обновления кроветворения и их жизнедеятельности (пролиферации, дифференцировки, миграции) в условиях хронического радиационного воздействия в широком диапазоне мощностей доз представляется актуальной задачей, как радиобиологии, так и адаптологии.

Авторы выражают благодарность сотрудникам Научно – практического центра радиационной медицины (г.Челябинск) – главному научному сотруднику, доктору биологических наук В.Л. Шведову; старшему научному сотруднику, кандидату биологических наук Е.А. Пряхину; старшему научному сотруднику, кандидату биологических наук Г.А. Тряпицыной - за помощь в проведении экспериментальной части работы.

ГЛАВА 1. ЗАКОНОМЕРНОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ГОМЕОСТАЗА В НОРМЕ И ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

1.1. Гомеостаз. Механизмы структурно-функционального обеспечения гомеостаза

Одним из самых замечательных свойств живых существ, приобретаемых в процессе эволюции, является способность адаптироваться к меняющимся условиям среды обитания [410]. Живой организм осуществляет активный поиск оптимального и наиболее устойчивого состояния, что находит отражение в адаптации к новым условиям его существования. При изменении условий окружающей среды в организме включаются реакции выработки или сохранения оптимальных форм взаимодействия организма и среды, при этом биологический смысл адаптации заключается в поддержании гомеостаза. Возможны ли эволюция животных и их адаптация к меняющимся условиям среды обитания, если вся деятельность организма направлена только на поддержание гомеостаза [375]?

Как подчеркивал П.К.Анохин [17], каждый организм представляет собой динамическое сочетание устойчивости и изменчивости, в котором последняя служит его адаптивным реакциям и, следовательно, защите его наследственно закрепленных жизненно важных констант. Он различал три категории физиологических констант: а) жесткие, диапазон которых между уровнем константного состояния и предельным отклонением, несовместимым с жизнью, очень узок; б) с менее жестким диапазоном, имеющие определенное адаптивное значение для других функций; в) пластические, с достаточно широким диапазоном изменчивости. При развитии этих положений К.В.Судаков [341] показал, что постоянство распространяется лишь на ограниченную часть наиболее значимых физиологических показателей, причем лишь в определенной области организма.

По современным представлениям, гомеостаз связан не только с поддержанием относительного постоянства внутренней среды, но также с реализацией адаптивного потенциала при нарушении функций организма в ответ на действие факторов среды [375]. При этом в организме возникает комплекс последовательно индуцирующих друг друга реакций, обуславливающих в целом определенную их связь и взаимную зависимость. Способность организма поддерживать гомеостаз в условиях непрерывно меняющихся внешних воздействий обозначают такими понятиями как адаптация и компенсация.

Термин “адаптация” используется для обозначения, во-первых, процесса, при котором организм приспосабливается к новой среде, во-вторых, относительного соответствия, которое устанавливается между организмом и средой, и, в-третьих, результата эволюционного процесса адаптиогенеза [310]. Наиболее распространенным в биологии можно считать определение адаптации, сформулированное Н.В. Тимофеевым-Ресовским и др.: “Адаптации являются постоянно возникающими, изменяющимися, совершенствующимися и иногда исчезающими эволюционными приспособлениями организма в среде в самом широком понимании” [349].

Физиологическое содержание адаптации заключается в эффективной и экономной, адекватной приспособительной деятельности организма к воздействию факторов внешней среды. В адаптации можно выделить две противоборствующие тенденции: с одной стороны, отчетливые изменения, затрагивающие в той или иной мере все системы организма, с другой – перевод организма на новый уровень функционирования, при неременном условии – сохранении динамического равновесия [371].

Развитие представлений о динамической структуре адаптации дано в концепции П. К. Анохина [17] об опережающем отражении действительности. В соответствии с этой концепцией можно предполагать, что факторы среды обуславливают формирование в высших регуляторных центрах не только

опережающей стратегии поведения, но и оценку вероятных морфофункциональных и энергетических изменений в организме. Именно последнее и является важным фактором в выборе дальнейшей динамики адаптации биосистемы, которая таким способом опережающе отражает не только возможные варианты поведенческих реакций, но и вероятную меру морфофункциональной “платы” за их реализацию.

Проблема стресса и адаптационных реакций в приложении к действию ионизирующего излучения осложняется тем, что ионизирующее излучение считают бессенсорным раздражителем. Анализируя определения понятия "адаптация" и его использование в биологии и медицине, Б.Н.Ильин [137] предлагает под адаптацией понимать только такое приспособление, которое не заканчивается патологическими последствиями, т.е. речь идет о физиологической адаптации. Под физиологической адаптацией подразумевается "совокупность физиологических реакций, направленных на приспособление организма к изменению окружающих условий и сохранение гомеостаза. Автор [137] считает, что не следует называть адаптацией реакции на последствия воздействия тех факторов среды, которые не имеют в организме рецепторов, и тех, которые действуют деструктивно на любом структурном уровне организма.

Однако официальное признание существования радиационного гормезиса НКДАР ООН указывает на становление реалистического подхода к оценке уровней риска за счет радиации [596; 417].

Впервые в мировой литературе обзор работ, выявляющих стимулирующее действие на живые организмы сравнительно малых доз ионизирующих излучений, был представлен А.М.Кузиным [188]. На базе структурно-метаболической теории, [189] развивающей многофакторность формирования радиобиологических эффектов, автором подчеркивается необходимость рассмотрения процессов не только в отдельных частях, но и в биологической системе в целом для понимания и управления

радиобиологическими феноменами. Структурно-метаболическая теория рассматривает механизмы как поражающего действия сублетальных и летальных доз радиации, так и стимулирующего действия малых доз радиации.

В ряде публикаций [478; 565; 566; 12; 121; 321; 118; 332] на основе новых идей объясняются интимные механизмы радиационного гормезиса. Авторы отмечают, что трансформированных клеток много больше тех, из которых развивается рак, что обусловлено мощными защитными и восстановительными процессами. Рак развивается тогда, когда истощаются механизмы регенерации, в связи с чем радиационный гормезис возможен за счет предотвращения возникновения части спонтанных раков вследствие стимуляции излучением защитных и восстановительных процессов.

Трансформированные клетки уничтожаются иммунной системой независимо от причины их трансформации. Стимуляция иммунной системы облучением малыми дозами показана в экспериментах [406; 419; 420; 326]. С увеличением дозы облучения возрастает число клеток с повреждениями, репаративные процессы достигают насыщения, радиационный гормезис отсутствует.

С.А.Гераськин [74; 75] считает, что эффекты стимуляции при облучении разных видов животных организмов малыми дозами ионизирующих излучений представляют собой феномен компенсаторного усиления физиологических функций, само существование которых косвенно свидетельствует об индукции изменений в наследственном аппарате. Отсюда термин "стимуляция" нельзя считать синонимом полезности или безвредности воздействия. Автор также подчеркивает противоречие оценки генетического риска малых доз радиации, на основе линейной беспороговой концепции с экспериментально наблюдаемыми реакциями клеток. В пользу нелинейного характера дозовой зависимости по выходу генетических повреждений в области малых значений в экспозиции приводятся материалы публикаций [184; 150; 331]. Показано, что поведение кривой доза-эффект определяется не случайными флуктуациями, а

обусловлено молекулярно-клеточными механизмами формирования ответной реакции клетки на облучение в низких дозах. Большая часть цитированных авторов объясняет наличие регистрируемого в их экспериментах дозозависимого участка функционированием внутриклеточных репарационных систем.

Особое мнение в этом вопросе выражает Д.М.Спитковский, считая, что плато связано с существованием специализированной малой субпопуляции клеток эволюционного резерва [331; 332]. Среди гетерогенного пула клеток эволюционного резерва имеется программируемая субпопуляция (порядка десятых долей % или процентов), гибели которых предшествует генетически детерминированная реакция клеток – аутоиндукция в них хромосомных аномалий или других структурных перестроек генома. Это приводит к появлению новых генетических вариантов и возможному отбору из них наиболее приспособленных к измененным условиям среды или к потенциально ожидаемому новому воздействию. Некоторые из возникающих вариантов могут представлять собой клетки, находящиеся на начальном этапе злокачественной трансформации. Пусковой механизм последней, равно, как и ряда хромосомных болезней человека, обусловлен последствиями генетической адаптации (ГА). Критическое состояние клеток, предшествующее ГА, может быть долгоживущим (предрасположенность), а характеристики этих клеток, так же как адаптивных состояний всей популяции, могут быть использованы с целью профилактики последующих генетически значимых событий.

Генетической адаптации предшествует переход клеток в новое интегральное состояние, являющееся критической стадией физиологической адаптации, для которой характерен переход хроматина в новое стационарное состояние, являющееся завершающим этапом дифференцировки клеток данного типа. Такое программируемое эпигенетическое состояние и предрасполагает к ГА. Переход в это состояние осуществляется через топологическую реорганизацию генома, что изменяет пространственную координацию

процессов, в которых участвует генетический субстрат клетки и тем самым программу ее развития. Указанное стационарное состояние можно описать в терминах увеличения степени конденсации локусов или полностью интерфазных хромосом и их измененном взаиморасположении в ядре клетки, что в конечном итоге с увеличенной вероятностью (хромосомная нестабильность) приводит к возникновению ряда аномалий хромосом, в частности их нерасхождения (из-за нарушения расписания подходов хромосом к экватору) и некоторых типов aberrаций (из-за сдвига в расположении в пространстве ядра определенных, участвующих во взаимодействиях повторяющихся последовательностей ДНК). Число клеток среди указанной популяции, находящихся в процессе ГА, при малой дозе будет зависеть от величины последней. Естественно, что при топологической реорганизации генома изменяется и функциональная активность генов, в той мере, в которой она определяется структурой хроматина [331; 332].

Таким образом, согласно развиваемой концепции, процесс генетической адаптации по своей природе является стохастическим, хотя он программируемо индуцируется в клетке - возникновение хромосомных аномалий или других структурных нарушений генома при весьма малых дозах не является прямым результатом их действия, а реализуется самой клеткой в процессе ее функционирования, т.е. является еще одной ее эволюционно закрепленной фундаментальной реакцией. Естественно, что это не исключает возникновение нарушения в геноме и при малых воздействиях, однако они, по-видимому, в основном репарируются, т.е. их количество далеко не выходит за пределы репарационных возможностей клетки.

Наблюдаемые в области малых доз феномены могут быть интерпретированы активацией индуцибельных систем репарации на основе которой у всех, подвергшихся внешнему воздействию клеток, изменяется вероятность фиксации в истинной мутации потенциальных повреждений. Такой подход, как считает С.А.Гераськин [75], не требует для своего обоснования

постулирования новых клеточных реакций и способен непротиворечиво объяснить весь спектр наблюдаемых в области малых доз феноменов - от снижения выхода генетических повреждений до увеличения их выхода по сравнению с ожидаемым, исходя из линейной концепции в области несколько больших уровней воздействия.

Следует заметить, что все живые организмы, как и их системы, адаптированы к действию ионизирующей радиации в пределах эволюционно сформировавшейся нормы реакции [239; 184]. Ю.К. Кудрицкий и соавт. [185] предложили классификацию адаптивных состояний, которые возникают в связи с воздействием ионизирующего излучения, превышающего естественный радиационный фон, выделив и охарактеризовав ряд качественно отличающихся друг от друга диапазонов адаптации. В частности:

1) диапазон оптимальной адаптации – характеризуется полным соответствием между морфофункциональными возможностями организма и условиями существования на основе гомеостаза;

2) диапазон напряженной адаптации – обратимое состояние, при котором развивающиеся реакции и процессы находятся в пределах физиологической регуляции функций в результате включения компенсирующих механизмов, но которое может разрешиться как в сторону достижения оптимальной формы, так и переходом в состояние ограниченной адаптации;

3) диапазон ограниченной адаптации – отличается значительным снижением адаптационных возможностей организма, ведущим к развитию преморбидных и даже патологических состояний;

4) срыв адаптации – возникает при тяжелой патологии, особенно в ее терминальной стадии.

Развивая свои взгляды на адаптацию к воздействию ионизирующего излучения, Ю.К. Кудрицкий и соавт. [239; 184; 185] аргументируют актуальность смены в радиобиологии, как они считают, устаревшей парадигмы – линейно-беспороговой концепции на предлагаемую ими адаптационную

теорию биологической эффективности ионизирующего излучения. В наиболее общем виде их аргументация актуальности смены парадигмы сводится к тому, что линейно-беспороговая концепция, возникшая в результате необходимости прагматического решения вопросов радиационной безопасности при недостатке научной информации о биологической эффективности низких уровней ионизирующего излучения, стала в настоящее время барьером между теоретической биологией и развивающейся теоретической радиобиологией. Она исключает из рассмотрения основную биологическую зависимость качества реакции организма в интегрированном ее виде от уровня воздействия, вследствие присущего методологического недостатка – кондиционализма. Последний заключается в условности допущения линейно-беспороговой зависимости и произвольной экстраполяции закономерностей, характерных для патогенных лучевых воздействий на область влияния низких уровней ионизирующего излучения [162].

Действительно, накопившиеся данные о наличии гормезиса [528; 417; 426; 150; 186; 187; 425], с одной стороны, и наличия порога для индукции отдаленных эффектов [88; 93; 111; 179; 240], с другой стороны, подтверждают позитивное начало адаптационной гипотезы. Она делает возможной индивидуализацию радиационного воздействия в том смысле, что изначально предполагает подход к оценке реальных последствий этого воздействия на здоровье, отталкиваясь не от дозы, а от живого объекта с его индивидуальными гено- и фенотипическими характеристиками.

В то же время линейно-беспороговую концепцию нельзя считать устаревшей, так как она описывает генетический (или молекулярно-клеточный) уровень адаптации, а адаптационная теория биологической эффективности ионизирующего излучения - системно-организменный. Необходимо лишь помнить один из основных постулатов системного подхода к изучаемым явлениям, который исключает возможность переноса закономерностей одного системного уровня на другой [162].

Феномен радиоадаптации [384; 114; 408], связанный с микроэволюционными процессами перестройки генотипа в хронически облучаемых популяциях, показан на примере адаптационных процессов в природных популяциях организмов разного уровня организации, изучено современное состояние популяций животных, обитающих на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа [330] на примере мышевидных грызунов, систематические наблюдения за которыми были начаты в 1962 году. В настоящее время остаточное загрязнение среды ^{90}Sr в головной части ВУРСа сопровождается постоянным β -облучением их в низких дозах (около 1 сГр/сут). Как отмечают авторы, в целом, отклонения в показателях жизнедеятельности мышей (общая численность, возрастной и половой состав, величина выводка, гибель яйцеклеток до имплантации и др.) носят устойчивый и разнокачественный характер ("хуже-лучше" нормы), что позволяет рассматривать их как компенсаторные и адаптивные реакции популяций животных на длительное обитание в условиях хронического облучения в низких дозах.

Природные системы изменяются во времени генетически в зависимости от уровня мутагенного воздействия, от генотипа, биологического окружения и т.д. Для оценки последствий таких перестроек В.А.Шевченко [408] считает целесообразным выделить анализ адаптационных механизмов к новым условиям среды.

Исследование генетических эффектов хронического облучения низкой интенсивности [121] на дрозофилах позволило установить изменение частоты мутаций, снижающих жизнеспособность и увеличение доли супервитаальных мутаций, приводящих к повышению жизнеспособности. Одной из причин такой реакции генотипа автор считает его дестабилизацию, на фоне которой и возможна столь быстрая адаптация организма к воздействию неблагоприятного фактора. Причиной такой дестабилизации генотипа могут быть мобильные

генетические элементы (МГЭ), играющие большую роль в процессах адаптации организма к быстро меняющимся условиям окружающей среды.

Одна из причин, приводящих к различиям в реакции организма на действие малых и "немалых" доз, связана с механизмом утилизации повреждений, приводящих к радиочувствительности и радиопоражаемости.

Вероятно, основным ответом организма на воздействие факторов малой интенсивности является изменение стабильности генома, на фоне которого возможны сколь угодно различные реакции организма - от гормезиса до гибели. Это и было обнаружено при исследовании эффектов малых доз на растительных и животных организмах [241; 264; 121].

Экспериментальные данные, которые были опубликованы за последние два десятилетия, поддерживают гипотезу о том, что тяжесть отдаленных эффектов воздействия на клетки высокими дозами мутагена может быть уменьшена предварительным воздействием мутагена в низкой концентрации. Такая реакция была обозначена как "адаптивный ответ" [557].

Подобный ответ вызывает также широкий спектр агентов, не способных по своей природе к нарушению первичной структуры ДНК (соли некоторых соединений, тепловой шок, нетепловое воздействие электромагнитных полей в определенных частотных диапазонах и др.). Адаптивный ответ, соответствующий известным из общей патологии закономерностям при малых раздражениях многими факторами, указывает, что он является эволюционно закрепленной фундаментальной реакцией клеток, механизмы которой интенсивно исследуются. Эту реакцию следует учитывать при экстраполяции в область малых доз [333].

Для того, чтобы *in vitro* проявился цитогенетически выделяемый адаптивный ответ, требуется, чтобы адаптирующее облучение было не менее 0,005 - 0,01 Гр с мощностью не менее 0,2 Гр/мин [575], то есть необходимо некоторое количество повреждений ДНК в единицу времени для инициации адаптивного ответа. Время между облучениями должно быть не менее 4 - 6

часов , и в дальнейшем механизмы адаптации остаются эффективными в течение 3 делений [576].

Цитогенетический адаптивный ответ не обязательно сопровождается увеличением выживаемости клеток. B.S.Sanderson and A.A.Morley [568] обнаружили, что при использовании схемы воздействий, вызывающих цитогенетически адаптивный ответ, выживаемость клеток не изменялась, но регистрировалось достоверное снижение частоты мутаций. Похожие результаты были получены в работе [515].

Адаптивный ответ был зарегистрирован у мышей подвергнутых γ -облучению в адаптирующих дозах от 0,05 до 0,2 Гр и разрешающей дозе 1,5 Гр через три часа [510]. S. Topalova et. al., [590] регистрировали снижение количества полихроматофильных эритроцитов с микроядрами после адаптирующего γ - облучения мышей ICR в дозе 0,01 Гр ($P=0,005$ Гр/мин) и последующего (через 4 часа) облучения в дозах 1, 2 или 4 Гр по сравнению с действием только одной разрешающей дозы.

В ряде работ высказано предположение, что хроническое облучение с низкой мощностью дозы является адаптирующим воздействием [486; 370]. Однако в работах И.И. Пелевиной и соавт.[264] было обнаружено, что хроническое облучение в малых дозах (от 2,4 до 9,6 сГр) при низкой мощности дозы (0,1 сГр/час), наоборот, приводит к повышению чувствительности к последующему острому облучению в разных дозах у клеток HeLa после экспозиции в районе аварии на ЧАЭС.

Неоднозначные результаты были получены Е.А. Пряхиным [289]. Так, хроническое β -облучение клеток костного мозга со снижающейся мощностью дозы, обусловленное воздействием ^{90}Sr в диапазоне кумулятивных доз от 4 до 111 Гр на костный мозг приводит к развитию компенсаторных реакций, напоминающих адаптивный ответ. Но в отдаленные сроки воздействия ^{90}Sr (550 сут) при использовании модели адаптивного ответа (0,1+ 2 Гр) у мышей линии СВА было выявлено повышение чувствительности к повторному γ -

облучению. Столь противоречивые результаты делают весьма актуальной проблему реализации компенсаторных процессов в отдаленные сроки хронического радиационного воздействия.

Компенсаторные процессы являются одной из частных разновидностей адаптационных реакций, которые реализуются на внутриклеточном, внутриорганном, внутрисистемном, межсистемном уровнях. Компенсаторными процессами принято считать совокупность реакций организма на повреждение, выражающихся в возмещении нарушенных функций организма за счет деятельности неповрежденных систем, отдельных органов или их составных частей. В развитии компенсаторного процесса можно выделить четыре стадии [223].

1. Стадия срочной компенсации. Характеризуется формированием и гиперфункцией компенсирующей функциональной системы и выраженным стресс-синдромом. Если стадия срочной компенсации не ликвидирует функциональный дефект, вызванный повреждением и нарушением гомеостаза, компенсаторный процесс продолжает развиваться.

2. Переходная стадия от срочной компенсации к долговременной. Характеризуется началом формирования системного структурного следа. Функциональный дефект уменьшается и, как следствие, уменьшается стресс-синдром.

3. Стадия устойчивой долговременной компенсации. Характеризуется ликвидацией или значительным уменьшением функционального дефекта. Стресс-синдром отсутствует. Длительность этой стадии может соответствовать видовой продолжительности жизни.

4. Стадия истощения и функциональной недостаточности. Развивается в случаях большого функционального дефекта и чрезмерной гиперфункции и гипертрофии компенсирующих систем, либо в результате дополнительных повреждений организма. Реализация стадии истощения означает переход компенсации в декомпенсацию.

Таким образом, компенсаторный процесс является одним из приспособительных механизмов поврежденного организма и определенным образом отличается от адаптационных реакций организма здорового. Однако отличия эти не принципиальны, так как общую основу всех долговременных адаптационных реакций составляют структурные изменения, которые можно рассматривать как компенсаторные [223].

Компенсаторные и приспособительные реакции относят к одному классу биологических явлений [313; 314], считая, что и те, и другие протекают непрерывно с момента рождения и до смерти, в связи с чем обоснованно говорить о компенсаторно-приспособительных реакциях организма.

В основе структурного обеспечения разнообразия этих реакций лежат следующие принципы:

Непрерывность варьирования числа активно функционирующих структур в соответствии с меняющимися условиями окружающей среды и требованиями, предъявленными к данному органу со стороны всего организма (мобилизация имеющихся ресурсов).

При более или менее длительной функциональной нагрузке происходит гиперплазия и/или гипертрофия клеток, количественно соответствующая уровню возросшей нагрузки.

Названные принципы структурного обеспечения гомеостаза относятся к количественным. Однако существует множество факторов внешней среды (возрастающее число антигенов, с которым контактирует организм, химических токсических веществ, облучения ионизирующей и неионизирующей природы), для нейтрализации действия которых мало количественных изменений и требуются иные ответные реакции организма, которые представляют собой качественную перестройку систем организма.

Перестройки, развертывающиеся на молекулярном уровне, заключаются в рекомбинантных преобразованиях структур при неизменной количественной характеристике. На основе перегруппировок в генетическом

аппарате возникают спонтанные и индуцированные хромосомные aberrации и геномные мутации.

Таким образом, есть основания говорить о рекомбинационных преобразованиях как о важном механизме адаптивных реакций организмов [121; 313; 314]. Структурное обеспечение гомеостаза обусловлено также высокой способностью биологических структур к временной синхронизации между началом действия раздражителя и развертыванием компенсаторно-приспособительных реакций, и в широчайшем дублировании физиологических функций, что обеспечивает неизмеримо большую возможность для их сохранения и восстановления, в случае действия патогенных факторов.

На основе вышеизложенного можно заключить, что компенсаторно-приспособительные реакции, обеспечивающие гомеостаз в условиях воздействия на организм экстремальных факторов, представляют собой разнообразные комбинации его физиологических функций, развертывающихся на той же, что и при норме, структурной основе [310].

Любое конкретное проявление гомеостаза, являясь одним из элементов фенотипа, находится под генетическим контролем, поскольку как фенотип в целом, так и составляющие его элементы, есть продукты реализации наследственной информации при определенных условиях среды [44]. Видимо, чем шире наследственная норма реакции, тем больше способность организма поддерживать гомеостаз, тем меньше возможность развития болезней. Чем жестче и уже норма реакции, тем шире фенотипическая дисперсия и выше чувствительность к факторам среды, а также возможность развития патологии.

В последние годы В.И. Кулинским, И.А. Ольховским [192] разрабатывается концепция о двух стратегиях адаптации.

Резистентная стратегия адаптации характеризуется наличием стресс-реакции, реакции активации, тренировки и их вариантов. Для толерантной стратегии характерно состояние гипобиоза, гипометаболизма.

При различных видах стресса – иммобилизации, охлаждении, мышечной работе, боли, травмах – организм использует стратегию резистентности с типичными для нее гиперкатаболическими и калоригенной реакциями. Такая форма реакции организма имеет очевидные недостатки: неэкономичность, расточительность и возможность возникновения патологических последствий при неадекватном характере стресс-реакций, особенно при их чрезмерности и повторности. Эти последствия могут быть как острыми, так и хроническими – широко известные болезни адаптации. Если раньше их объясняли исключительно повреждающим действием избытка катехоламинов и глюкокортикостероидов, то теперь установлено участие и других гормонов: лейкотриенов – в патогенезе шока, ишемической болезни и повреждении слизистой оболочки желудка [181] и возбуждающих аминокислот – в повреждении головного мозга при ишемии, гипоксии и гипогликемии [293].

Толерантная стратегия адаптации означает, что реакция организма характеризуется минимизацией функций, что неизбежно приводит к определенным нарушениям гомеостаза. Однако организм к ним устойчив: они не чрезмерны и не опасны. Нарушение гомеостаза – явление, конечно, неблагоприятное, но стратегия направлена не на поддержание гомеостаза, а на сохранение жизни в крайне тяжелых условиях.

Хорошо известно, что разные виды гипобииоза, гипотермии, в том числе искусственной, резко (иногда колоссально [192]) увеличивают толерантность организма к самым различным неблагоприятным условиям и даже экстремальным факторам: травмам, гипоксии, интоксикациям. Метаболической основой этой стратегии является снижение катаболизма эндогенных полимеров, энергозатрат и потребления O_2 . Стратегия толерантности – не результат истощения защитных сил организма, истощения ресурсов питательных веществ или стрессовых гормонов, а оптимальный путь для выживания организма в определенных условиях. Надежность биосистемы достигается путем постоянной деструкции отдельных ее элементов,

проработавших характерное для них время и замены их другими, при сохранении всей структуры биосистемы. Основным источником надежности биологической системы является избыточность в строении [250].

Наиболее важная роль в поддержании баланса организма с различными факторами среды принадлежит системам клеточного обновления (СКО). Системы клеточного обновления – это определенные ряды, в которых потери клеток, вызванные гибелью или миграцией, количественно балансируются путем продукции новых элементов. Подобные системы должны иметь самоподдерживающийся пул недифференцированных прекурсоров (пул стволовых клеток). Возможность организма млекопитающих к адаптации связана с регуляторными способностями систем клеточного обновления [2; 152]. Потеря крови, гипоксия или длительное воздействие ионизирующих излучений приводят к изменению скорости клеточной продукции, при этом важную роль играют механизмы обратной связи, определяющие величину того или иного клеточного пула, нервные регуляторные механизмы или гормональные влияния [29; 128; 134; 203; 228; 248; 243; 210; 369]. Детали подобных адаптационных механизмов до настоящего времени полностью не изучены.

1.2. Стереотипность и специфичность адаптационных реакций при радиационном воздействии

При всех отличиях адаптивных ответов на действие различных факторов среды все они строятся на единой неспецифической основе, что отражено в таких классических теориях как “парабиоз” Н.Е. Введенского и “паранекроз” Д.Н. Насонова и В.Я. Александрова. Впервые стереотипный, неспецифический характер реакции нервно-мышечного препарата на действие самых разнообразных раздражителей Н.Е. Введенский описал в 1901 г. Эта реакция была названа парабиотической, неспецифический характер ее в чисто

физиологическом выражении достигается через различные физико-химические механизмы, специфические в зависимости от качественных особенностей действующего раздражителя. Парабиотическая реакция, а именно ее первая фаза, представляет собой гомеостатическую реакцию на тканевом или клеточном уровне.

Стереотипный ответ организма на действие разнообразных раздражений описал Г. Селье [318; 319]. Реакция стресса была оценена как гомеостатическая реакция на уровне целостного организма. Согласно учению Г. Селье реакция животного организма на действие стресса в так называемом общем адаптационном синдроме (ОАС) включает три фазы, многократно описанные при анализе воздействия факторов различной природы на организм человека и животных [71; 72; 54; 85; 86; 224; 225]. Развитие теории ОАС привело к представлению о наличии двух разделенных во времени стадий адаптации – срочной и долговременной. Срочный этап адаптационной реакции реализуется на основе готовых, ранее сформировавшихся механизмов, но является несовершенным. Долговременная адаптация развивается постепенно, при длительном или многократном действии стрессора. По мнению Ф. З. Меерсона, этот этап развивается на основе многократной реализации срочной адаптации [224; 225].

В теории об общем адаптационном синдроме на передний план выдвигается значение гипофизарно-адренокортикальной системы, в результате чего все реакции, возникающие в организме в ответ на действие факторов внешней среды, по существу рассматриваются сквозь призму гуморальной системы регуляции. Ф.З.Меерсон, установив, что всякого рода приспособительные реакции сопровождаются изменением активности синтеза нуклеиновых кислот и белков, считает основополагающими эти процессы в адаптации организма. Не отрицая в механизме общей адаптации роли гуморально-эндокринных факторов и пластических резервов, необходимо подчеркнуть, что всякий приспособительный процесс сопровождается не

автономными изменениями отдельных физиологических параметров и функций, а представляет собой взаимно обусловленную интеграцию различных функциональных систем. Признание сложности и многогранности процесса адаптации позволяет выделить ряд компонентов, обеспечивающих приспособление организма к окружающей среде. Согласно современным представлениям, к ним относятся регуляторные, энергетические и неспецифические компоненты адаптации [369; 343; 344; 346; 301; 371; 433; 310; 143].

По мнению П. Д. Горизонтова и Т. Н. Протасовой [87], Г. Селье необоснованно стремится безгранично расширить понятие стресса, включая в него все неспецифические реакции организма. Реакция стресс – это общая неспецифическая адаптационная реакция на сильный раздражитель. И.А. Аршавский считает стресс, описанный Г. Селье, “патологическим стрессом” и говорит о необходимости выделения “физиологического стресса” [19]. Однако он четко не связывает развитие “физиологического стресса” с определенной величиной действующего фактора, хотя и отмечает, что она не должна быть чрезмерной.

Наличие множества различных приспособительных реакций организма в ответ на действие многочисленных разных по качеству раздражителей представляется невозможным. В такой же степени маловероятным представляется наличие лишь одной реакции на действие раздражителей разной силы [72].

Таким образом, речь идет о количественно-качественном принципе, приспособительной деятельности организма: развитии качественно различных реакций организма в зависимости от меры, количества раздражителя. Следует еще раз подчеркнуть значение количества, меры как того общего, что характеризует действие самых различных по качеству раздражителей. Именно поэтому количество (мера) могло явиться основой для формирования нескольких стандартных, а не бесчисленного множества разного типа

приспособительных реакций организма [71; 72]. В зависимости от силы (дозы) воздействия, в организме могут развиваться минимум три адапционных реакции: на слабые воздействия – реакция тренировки; на воздействия средней силы – реакция активации; на сильные, чрезвычайные – стресс.

Мысль о том, что ионизирующее излучение вызывает типичный стрессовый эффект, была высказана еще в начале сороковых годов [472-474]. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что неспецифические реакции на облучение как на раздражитель могут быть обнаружены в весьма широком диапазоне доз особенно общего облучения, лишь несколько варьируя по частоте и выраженности.

Наличие неспецифических реакций при действии на организм радиации в общей форме установлено [86; 100; 141; 379; 51]. Лучевые реакции на субклеточном и клеточном уровнях запускают в организме ряд последовательных механизмов активации интегрирующих регуляторных систем, значение которых заключается в мобилизации компенсаторных процессов, предназначенных для восстановления гомеостаза данной системы, в связи с чем эти реакции имеют “неспецифический характер”. При однократном воздействии в дозах до 1 Гр включительно все наблюдаемые в раннем периоде изменения являются неспецифическими, стрессорными. Типичная нейроэндокринная реакция, сходная с неспецифическими стресс-реакциями, развивается при облучении животных умеренными дозами: у мышей в пределах 4 – 5 Гр.

По мнению А.В.Лебединского [198], в процессе эволюции природный уровень радиации изменялся весьма незначительно, что объясняет отсутствие в организме животных специфических рецепторов для восприятия энергии излучения. Однако принципиальная возможность обнаружения способности организма человека и животных к “различению” облучения и формированию на него соответствующих рефлекторных реакций [200; 92; 104; 487] свидетельствует, что путем заимствования каких-то неспецифических систем

рецепции организм выработал возможность “определять” излучения как раздражитель, хотя и не идентифицировать его в коре [198]. Вероятность рефлекторного ответа и его выраженность в соотношении с поглощенной энергией излучения описывается кривой, близкой к кривой Гюорвега – Вейса для реакции нервной системы на электрическое раздражение [92; 93].

Для неспецифических реакций на облучение характерно преобладание в клинической феноменологии неспецифических сдвигов функционального характера, реализуемых с помощью систем, адаптирующих организм к внешней среде (нейро-эндокринной, сердечно-сосудистой, иммунной). Менее строгой для них является зависимость от дозы, поглощенной структурой, а возрастает значимость интегральных поглощенных доз для всего организма, что во многом отражает значение для возникновения этих реакций увеличивающегося рецептивного поля с измененной афферентацией [100]. Соотношение функциональной чувствительности системы и ее поражаемости является более сложным, чем для эффектов специфических реакций.

Однозначно к стрессорам относят ионизирующее излучение и авторы [86]. В цитируемой работе представлен обширный экспериментальный материал, показывающий, что в том же периоде, когда в системе крови при воздействии различных раздражителей (иммобилизация, электрический ток, мышечная нагрузка) развивается комплекс изменений, характерных для стресса, и при облучении в широком диапазоне доз отмечены практически все эти изменения.

Вопросам выявления неспецифических реакций системы крови при хроническом облучении посвящены работы [37; 32; 84-86; 112; 196; 197]. Облучение в этих случаях приводит к появлению ряда симптомов, имеющих неспецифичный характер [362], возникающих не только при контакте с ионизирующим излучением, но и микроволновым или при хроническом отравлении малыми дозами токсических веществ и являются эквивалентными стадиям при хроническом стрессе. Об идентичности хронических болезней при

облучении ионизирующей и неионизирующей радиацией в литературе имеются прямые доказательства [71; 72; 102; 213; 309; 153; 327].

В этих условиях в системе крови отмечается либо лейкоцитоз со стойкой лимфопенией, либо лейкопения. Изменений в количестве гемоглобина и числе эритроцитов не прослеживается. В костном мозге наблюдают увеличенное количество клеток в эритроидном ростке и нормальное или сниженное – в миелоидном [100; 247]. В это время снижается лейко-эритробластическое соотношение [362]. В целом, если рассматривать реакцию системы крови в условиях хронического облучения при ежедневных дозах 0,1 – 1 Гр, отмечают три периода, сопоставимые с тремя стадиями общего адаптационного синдрома [86]. Однако работы [196; 197] показывают, что при хроническом облучении изменения в системе крови носят лишь самый общий характер, свойственный и другим продолжительно действующим раздражителям, частные же изменения (продолжительность стадий, степень выраженности изменений отдельных показателей) имеют значительные различия, обусловленные спецификой воздействия.

Общность механизмов развития стресс-синдрома и лучевого поражения заключается в активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), более того, одной из классических моделей стресса является облучение организма. Хорошо известно, что одним из пусковых механизмов, вызывающим повреждение тканей организма при радиационном воздействии, является радиолиз воды, активация ПОЛ, образование свободных радикалов и активных форм кислорода, которые непосредственно повреждают живые ткани [48; 189; 250].

В отношении неспецифических проявлений радиационного воздействия на организм человека можно сказать, что мощности дозы (0,1 – 1 сЗв в год и менее 70 сЗв за всю жизнь) не оказывают заметного неблагоприятного влияния по таким суммарным критериям здоровья популяции как средняя

продолжительность жизни (СПЖ), рождаемость, частота заболеваний наследственного характера [100; 49].

Диапазон суммарных доз (1 – 10 сЗв) при любой его пространственной ориентации (местное или общее облучение) является переходным к следующему (10 – 100 сЗв), при котором становятся реальными некоторые специфические для облучения изменения физиологической регенерации в наиболее радиопоражаемых тканях. При одномоментном и кратковременном облучении в дозе, близкой к 100 сЗв, возникает стертая форма острого лучевого заболевания, при получении той же дозы за годы и месяцы может развиваться медленно формирующийся клинический синдром нетяжелого хронического лучевого заболевания.

Уровни доз общего облучения в 100 – 1000 сЗв должны быть отнесены к категории заведомо повреждающего действия на кроветворение, сперматогенез, эпителий кишечника и др. ткани. Реакция менее раздражаемых систем, как правило, ограничивается неспецифическими рефлекторными сдвигами, в значительной мере носящими адаптивный приспособительный характер и более выраженными при общем облучении [100].

Для класса явлений, характеризующихся как специфические, свойственна четкая зависимость от суммарных и разовых доз, а также энергии излучений, поглощенной непосредственно данной структурой (органом, тканью).

Увеличение дозы облучения уже в ранний период приводит к развитию специфических изменений. В лимфоидных органах и костном мозге происходит гибель клеток в интерфазе, которая зависит от величины дозы [55; 215]. В периферической крови возрастает степень лимфопении, обусловленной значительным снижением поступления лимфоцитов из мест их пролиферации. В костном мозге отсутствует увеличение содержания лимфоидных клеток. По этим причинам значение стресс-реакций в системе крови при воздействии радиации в больших дозах становится незначительным, и значительно большую роль в этом случае играет прямое повреждение клеток [86].

Количественная оценка зависимости между тяжестью повреждения ткани, суммарной дозой, разовой дозой и общей продолжительностью облучения при исследовании кроветворной системы дана в работах [522; 498; 493; 78; 43; 100; 15; 85; 369; 604; 574; 30; 176; 141; 485; 86; 605; 175; 232; 480; 488; 93; 495; 95; 117; 124; 247; 60; 349 и др.]. Показано, что интенсивное местное облучение костного мозга в дозах, превышающих 30-40 Гр, может вызывать локальный некроз с последующей атрофией, фиброзом и замещением жировой тканью, в отсутствие заметного влияния на общую гематологическую функцию.

После облучения в среднелетальном диапазоне доз основными причинами смерти являются инфекции и кровопотеря [100; 93; 348]. Доза острого облучения ($LD_{50/60}$) лежит в пределах 2,5-5 Гр; дозы менее 0,5-1 Гр не оказывают влияния на выживаемость людей; дозы выше 7-10 Гр считаются смертельными для 100% подвергшихся воздействию индивидумов в зависимости от эффективности лечения.

При фракционировании и протрагировании облучения толерантность кроветворных тканей возрастает вследствие репопуляции и в меньшей степени репарации сублетальных повреждений. Экспериментальные животные могут переносить сравнительно большие ежедневные дозы облучения с низкой ЛПЭ в течение длительных периодов времени, например, 0,5 Гр/сут для крыс или 0,05-0,1 Гр/сут для собак [86; 93; 247].

Влияние мощности дозы на повреждение кроветворных тканей у человека точно не известно, но имеющиеся данные по эффектам аварийного общего облучения свидетельствуют, что кроветворная ткань может перенести дозу 3-10 Гр, если воздействие растягивается на период нескольких месяцев. Порог профессионального облучения для видимого подавления гемопоэза, вероятно, превышает 0,4 Зв/год, а порог для фатальной аплазии костного мозга - 1 Зв/год. Следует отметить, что вопросы патогенеза острой лучевой болезни достаточно хорошо изучены [100; 43; 369; 95], в то время как механизмы

воздействия хронического облучения далеки от полного понимания. Анализ литературных данных о закономерностях реакции системы гемопоэза на хроническое радиационное воздействие представлен в разделе 1.4 данного обзора.

Идентификация именно специфических адаптационных изменений, являющихся при лучевом воздействии проявлением патологической адаптации, имеет важное значение, поскольку они указывают на переход механизмов компенсации в нозологическую форму патологии. На примере системы кроветворения О.В.Нейман и В.Г.Горлов [251] попытались вычленить специфические и неспецифические реакции гемопоэза, анализируя его морфологические изменения при протяженном облучении с позиции адаптации к чрезвычайному раздражителю. В опытах использовались белые беспородные крысы весом 180 – 200 г, которые подвергались ежедневному 23-часовому гамма-облучению с мощностью дозы 0,5 Гр/сут ($1,5 \times 10^{-7}$ А/кг) в течение 54 дней. Исследования костного мозга проводили в процессе облучения животных до накопления суммарной дозы от 0,5 до 27 Гр.

Полученные в работе [251] результаты по изучению костномозгового кроветворения в процессе пролонгированного облучения крыс в течение 54 дней свидетельствовали о соответствии реакции костного мозга основным стадиям адаптационного синдрома: мобилизации, резистентности и истощения. Динамика морфологической картины костного мозга проявила себя в данных условиях как общая неспецифическая закономерность, т.е. изменения гемопоэза складывались из обычных (для действия различных чрезвычайных раздражителей) явлений адаптационного синдрома. Гематологические показатели четко отражали хорошо известные гематологические сдвиги в организме (катаболические и анаболические процессы), характерные для различных видов стрессорных агентов. Такая однотипная, неспецифическая реакция костномозгового кроветворения вполне закономерна и является

отражением наиболее эффективных и экономных способов сохранения гомеостаза, выработанных в ходе эволюции.

Однако вопрос о характере реакции организма и его систем на облучение является довольно сложным в связи с тем, что ионизирующая радиация как стрессор, вызывает специфические реакции, обусловленные статистическим характером поражения уникальных структур клетки, приводящего к их репродуктивной гибели. Первичный этап действия радиации, ионизация атомов и молекул вещества тканей организма, также специфичен. Кроме того, считается, что состояние облученного организма характеризуется “метаболическим” или “системным” стрессом, когда наличие радиотоксических гуморальных факторов обуславливает развитие дистанционного эффекта облучения на различные органы и системы. Совокупность и временная последовательность способов и путей, посредством которых радиация нарушает равновесие в организме, носит практически неповторимый характер.

Принимая во внимание большую интенсивность и длительность облучения животных, вполне возможным было бы на общем фоне неспецифической реакции костномозгового кроветворения ожидать появления каких-то отдельных, сугубо специфических изменений, не наблюдаемых при других видах воздействий. В настоящее время существует мнение, что в силу высокой резистентности управляющих систем организма вклад специфических и неспецифических компонентов в формировании ранней лучевой реакции примерно одинаков. И поэтому появление возможных специфических изменений в морфологической картине костного мозга было бы более вероятным при сравнительно больших суммарных дозах в отдаленные сроки хронического облучения [251].

1.3. Закономерности реакции системы гемопоэза на хроническое радиационное воздействие

В настоящем обзоре анализируются материалы экспериментальных наблюдений преимущественно по влиянию внешнего γ -облучения и инкорпорированного ^{90}Sr на органы гемопоэза в условиях хронического воздействия.

Изменения в картине периферической крови и в кроветворных органах являются одними из главных критериев в оценке действия облучения на организм. Общее количество публикаций на эту тему исключительно велико [527; 11; 103; 116; 159; 166; 169; 219; 456; 524; 554; 555; 567; 574 и др.].

Острое лучевое поражение и летальность сложных организмов определяются нарушением их клеточной кинетики [43]. Однократное, локальное облучение костного мозга в дозе 5-10 Гр вызывает тяжелую гипоплазию, расширение и спадение костномозговых синусоидов; облучение в дозе 20 Гр вызывает постоянную аплазию и замещение костного мозга жировой и фиброзной тканью. Более высокие однократные дозы облучения вызывают фиброзное перерождение костного мозга, которое не имеет обратного развития даже после трансплантации костномозговых стволовых клеток [454].

Действию пролонгированного облучения присущи определенные особенности. К их числу следует отнести увеличение дозы облучения по сравнению с биологически равноэффективной, но наносимой кратковременно; повышение радиорезистентности животных (по критерию выживаемости), цикличность процессов угнетения и восстановления кроветворения, сочетание процессов лучевого повреждения и регенерации. Кинетика изменений в кроветворной ткани при хроническом лучевом воздействии представлена в обзорах и монографиях [11; 64; 86; 93; 141; 247; 262; 574; 604; 605 и др.].

Выраженность количественных изменений морфологического состава костного мозга и периферической крови в процессе длительного радиационного

воздействия зависит от мощности дозы и радиочувствительности структурных компонентов системы гемопоэза.

Общая картина развития радиационного поражения организма, в том числе и кроветворной ткани при протяженном непрерывном или фракционированном облучении мелких лабораторных животных в суточной дозе более 180 сГр подобна той, которая наблюдается при остром облучении в летальном диапазоне доз в пределах костномозгового синдрома [93]. Основными причинами гибели являются развитие сепсиса и геморрагических проявлений, что связано с наличием глубокой аплазии костного мозга, панцитопеническими реакциями периферической крови.

Относительное равновесие в системе кроветворения развивается при облучении в диапазоне от 50 до 30 сГр/сут. Радиационная инактивация стволовых кроветворных клеток и делящихся клеток морфологически идентифицируемых отделов костного мозга компенсируется существенным возрастанием относительной доли пролиферирующих клеток и скорости их деления. Как показали К. Н. Муксинова и соавторы [245; 247], при облучении крыс с мощностью дозы 50 сГр/сут. в начальный период облучения (доза менее 10 Гр) усиливается регенерация в эритробластическом ряду и существенно повышается миелопоэз. Значительно (в 2-3 раза) возрастает количество молодых делящихся форм клеток (особенно миелобластов), несмотря на продолжающуюся их радиационную инактивацию и значительное (в 2-6 раз) сокращение притока клеток из менее дифференцированных отделов. Длительность цикла в миелоидном ряду укорачивается на 20-30 %. Скорость вступления клеток в стадию проэритробласта составляет четверть нормальной. Так как при облучении в ежедневной дозе 50 сГр скорость выхода эритроцитов в циркуляцию не нарушается (у крыс не наблюдается анемии), клетки должны пройти две дополнительные клеточные генерации, чтобы скомпенсировать четырехкратное снижение скорости вступления клеток в стадию проэритробласта. Число регенерирующих клеток при этом снижается

приблизительно до 15 % от нормального уровня. Следовательно, эритроидная ткань может адаптироваться к длительному стрессу, вызванному облучением, даже без проявления анемии и без повышения уровня эритропоэтина.

В более поздний период облучения, когда поглощенная доза достигает больших величин, активация кроветворения сменяется постепенным угнетением. Срывы в системе гемопоза, приводящие животных к гибели, обусловлены нарушением регуляторных процессов. При непрерывном облучении животных при мощности дозы 50 сГр/сут. гибель животных наступает в широком временном интервале [443].

Длительный период устойчивого равновесия, когда радиационное поражение системы оказывается скомпенсированным, выявлен при облучении мелких лабораторных животных в ежедневных дозах, не превышающих 20 сГр [443; 86; 93]. Изменение концентрации клеток носит, как правило, волнообразный характер, периоды относительного угнетения сменяются периодами регенераторных процессов в ткани и увеличением количества клеток, несмотря на продолжающееся облучение. Отклонение от нормы средних значений показателей, характеризующих новый равновесный уровень в системе, закономерно увеличивается при возрастании ежедневной поглощенной дозы. Наиболее значимо относительное снижение числа лимфоцитов, что, вероятно, обусловлено не только их радиационной инактивацией, но и перераспределительной реакцией, а также развитием в начальный период облучения общего симптомокомплекса, определяющего неспецифическую реакцию организма, характерную для общего адаптационного синдрома [86; 100].

По данным [443], при облучении с мощностью дозы 16 сГр/сут., начиная примерно с 9-го месяца, наблюдаются различные изменения у отдельных животных (сегментоядерный нейтрофилез, опухоли молочной железы, лейкемии). Экспериментальные крысы гибнут либо от опухолей, либо от естественных причин при значительном сокращении продолжительности

жизни. При мощности дозы ниже 12 сГр/сут труднее демонстрировать статистически значимые изменения клеточных элементов крови. Однако приблизительно через 500 дней после облучения при мощности дозы 3-10 сГр/сут наблюдается снижение числа лимфоцитов до 0,2-0,5 от нормального уровня [505; 526].

Еще в ранних работах Б. Раевского [292], А.К. Гуськовой и Г.Л. Байсоголов [100], И. А. Грибовой [91] и др. было показано, что помимо адаптации системы крови к некоторому колебанию уровня природного радиационного фона, при внесении в среду дополнительных источников излучения также может быть указан диапазон доз, при котором не удается выявить достоверные изменения в картине периферической крови в сравнении с адекватными контрольными группами.

При сравнительно низком уровне доз общего хронического облучения от 0,01 до 1 сГр/день были обнаружены некоторые признаки усиления пролиферативной активности костного мозга, увеличение числа эритроцитов в периферической крови. Указанную активацию, по мнению [100], следует рассматривать не как стимуляцию, а как адаптивный сдвиг в ответ на деструкцию наиболее радиочувствительных клеток кроветворной ткани, присущей ей и в физиологических условиях.

Наряду с тканевыми компенсаторными реакциями, типичными для высокорadiочувствительной ткани, с возможностью истинной регенерации дефекта, при облучении имеют место и некоторые другие функциональные механизмы компенсации и приспособления к повреждению кроветворения. К ним следует отнести изменения в процессах физиологического кровераспределения, сдвиги в фагоцитарной активности, что закономерно входит в общий адаптационный синдром, присущий начальным реакциям организма на облучение в относительно малых суммарных дозах. Возможность выявления отклонений субклинического характера ограничивается

определенными диапазонами разовых (0,01-0, 05 сГр) и суммарных (70-150 сГр) доз облучения.

Закономерности изменений в кроветворных органах при поступлении остеотропных радионуклидов принципиально соответствуют таковым при внешнем хроническом γ -облучении. Однако в случае воздействия остеотропных радионуклидов большое значение имеет пространственная и временная неравномерность, так как, с одной стороны, лучевому воздействию подвергаются, главным образом, костный мозг и значительно в меньшей степени внутренние органы, а с другой, мощность дозы при таком виде радиационного воздействия меняется вместе с метаболическим выведением радионуклида из организма [441; 424; 38; 237; 207]. В частности, в случае однократного поступления ^{90}Sr радиационное воздействие на клетки костного мозга является хроническим со снижающейся мощностью дозы [238].

Анализ состояния кроветворной системы после однократного введения радионуклида можно найти в работах [548-552; 509], при хроническом поступлении ^{90}Sr – в статьях и обзорах [396-399; 15; 359; 360; 295]. Основными клетками-мишенями при облучении костного мозга инкорпорированным ^{90}Sr , как и в случае внешнего γ -облучения, являются стволовые клетки и низкодифференцированные коммитированные предшественники. Снижение количества стволовых клеток зарегистрировано в первые дни после однократной инъекции ^{90}Sr в количестве более 4,625 кБк/г. В дальнейшем наблюдается дозозависимое восстановление количества СКК клеток до субнормальных значений [580].

При однократном введении радионуклида в дозах 3,7 кБк/г (крысы) и 7,4 кБк/г (мыши) отмечалось временное снижение клеточности костного мозга, которое в дальнейшем сменялось повышением общего числа клеток и относительного количества недифференцированных и малодифференцированных предшественников. Прогрессирующее увеличение количества гемопоэтической ткани завершалось гиперплазией костного мозга,

начиная с 13-го месяца после введения радионуклида [57; 58]. При увеличении вводимого количества ^{90}Sr наблюдалась аплазия в костном мозге с восстановлением в отдаленные сроки до контрольного или субконтрольного уровня в зависимости от дозы [550; 552; 274; 275]. Стойкая, дозозависимая панцитопения, с развитием синдрома острой лучевой болезни и гибели животных развилась у крыс после инъекции более 111 кБк/г ^{90}Sr .

Результаты исследования [15; 359; 360] показали, что при хроническом поступлении ^{90}Sr в течение всей жизни в ежедневных дозах от 5×10^{-5} до 5 мкКюри изотопа на крысу характер и глубина нарушений костномозгового кроветворения зависят от ежедневно вводимой концентрации изотопа и поглощенной в скелете дозы. Снижение общего количества клеток костного мозга у экспериментальных крыс начиналось при накоплении поглощенной дозы, равной 10 Гр. При этом численность клеток красного ростка снижалась при дозе 15 Гр, а миелоидного – после 30 Гр.

Анализ миелограмм [15] показал, что численность эритробластических элементов достоверно снижается при накоплении поглощенной дозы, равной 10 Гр. Подобная доза зарегистрирована в критическом органе крыс, получавших по 0,5; 1,0 мкКюри в сутки стронция-90 через 4 и 3 месяца; при введении 0,05 мкКюри в сутки такая доза накапливалась к концу жизни животных. В мазках костного мозга наблюдалось значительное количество распадающихся клеток “красного ряда”. В следующие сроки исследования количество эритробластов увеличивалось, при более или менее равномерном снижении всех остальных форм этого ряда, при этом численность эритроцитов в периферической крови оставалась в пределах контрольных значений. Это указывало на компенсаторные возможности эритроидного ряда, не исключено, что в ток крови поступали клеточные элементы из других очагов кроветворения [208; 359; 360; 15].

Другим пулом клеток костного мозга, определяющим картину радиационного поражения при поступлении ^{90}Sr , являются клетки

гранулоцитарного ряда [541]. В первые сроки исследования численность клеточных форм миелоидной группы изменялась в пределах физиологических колебаний. При достижении поглощенной дозы 20 Гр изменения миелоидного ростка приобретают устойчивый характер, что выражается в нарушении дифференцировки и резком сдвиге влево со значительным снижением промежуточных форм. При накоплении поглощенной дозы до 30 Гр достоверно снижается общее количество клеток миелоидной группы. Последующее увеличение поглощенной дозы в критическом органе заканчивалось цитопенией или извращением кроветворения по мегалобластическому типу.

Начальное снижение клеток белой крови происходило за счет лимфоцитов при поглощенной дозе 3 Гр. Максимальное суточное поступление изотопа, при котором к концу жизни в критическом органе формировалась такая доза, составляло 0,015 – 0,02 мкКюри в сутки на животное. О нарушении лимфопоэза под влиянием ⁹⁰ Sr свидетельствуют структурные изменения этих клеток (пикноз ядер, изменение величины клеток, вакуолизация и цитоллиз ядер [15].

1.3.1. Роль стволовых кроветворных клеток в гомеостатических реакциях системы гемопоэза в норме и при радиационном воздействии

В силу сложности морфологической архитектоники системы гемопоэза и отсутствия статической гистологической структуры термин СКК носит пока некоторые черты абстрактности. Формой реального учета родоначальных кроветворных клеток в настоящее время являются методики, основанные на их способности образовывать макроколонии на селезенке мелких грызунов, феномены, установленные для КОЕс, принято распространять на гемопоэтические стволовые клетки [587-589; 175; 176; 194; 227; 265; 146; 300]. Методом экзогенного колониеобразования стволовые гемопоэтические клетки были обнаружены в костном мозге, селезенке, крови, в соотношении

приблизительно: 1; 0,1; 0,02. Данные о числе истинных стволовых клеток на сегодняшний день отсутствуют, абсолютное количество их маркеров – КОЕс, определено с довольно большой точностью [175; 265].

Общим функциональным свойством стволовых клеток всех тканей является наиболее низкий для данного типа ткани уровень дифференцировки и способность к самообновлению в процессе генерации более дифференцированных потомков [113]. Однако экспериментальных доказательств способности СКК к неограниченному самоподдержанию нет. Имеющиеся экспериментальные данные всегда демонстрируют конечность пролиферативного потенциала [244]. Это согласуется с предположением об отсутствии пула бессмертных стволовых клеток, согласно теории клональной сукцессии [386-388].

К настоящему времени данная гипотеза сводится к следующим основным положениям. Кроветворение поддерживается в течение всей жизни заложенными в онтогенезе примитивными СКК, имеющими высокий, но лимитированный пролиферативный потенциал. Эти клетки вступают в пролиферацию из состояния покоя последовательно, одна за одной, продуцируя сменяющие друг друга клоны кроветворных клеток. Направление дифференцировки СКК выбирается стохастически, независимо от запроса, а размер клона регулируется цитокиновыми гормонами, ростовыми факторами, представляемыми микроокружением, и определяется существующими потребностями в клетках той или иной линии дифференцировки. По мнению автора [388; 389], такая модель носит универсальный характер и пригодна для описания не только кроветворной, но и любой клеточной самообновляющейся системы.

В последние годы получены многочисленные экспериментальные данные, подтверждающие теорию клональной сукцессии. При исследовании судьбы индивидуальных клонов СКК на протяжении жизни облученных мышей, восстановленных трансплантацией кроветворных клеток, меченных с

помощью ретровирусного переноса гена аденозиндезаминазы человека, было показано, что кроветворение поддерживается одновременным функционированием многих десятков клонов. Продолжительность жизни клона коротка и обычно не превышает трех месяцев. Клоны функционируют локально и обмен СКК на протяжении жизни невелик; только редкие клоны репопулируют несколько кроветворных территорий. Исчезнувшие клоны никогда не появляются вновь. Это доказывает, что кроветворение обеспечивается клональной сукцессией. Результаты позволяют предполагать, что СКК во взрослом организме не обладают самоподдержанием и их пролиферативный потенциал хотя и велик, но и лимитирован.

Существование единой полипотентной СКК, способной к дифференцировке по всем направлениям лимфо- и миелопоэза установлено [42; 324; 388]. В соответствии со стохастической теорией кроветворения J.F. Till [589], детерминация дифференцировки СКК в нормальных условиях является нерегулируемым процессом, а действие индукторов гемопоэза типа эритропоэтина, колониестимулирующего фактора направлено на специализацию коммитированных предшественников. Гипотеза индуктивного микроокружения, выдвинутая Curry J.L. и Trentin J.J. [461], напротив, основывается на данных в пользу существования физиологических механизмов регуляции ранних этапов дифференцировки СКК. В настоящее время большое внимание уделяется анализу роли отдельных компонентов микроокружения в регуляции функций СКК [272; 273; 216; 218; 347-349; 416]. Взамен схемы "ветвистой иерархии" гемопоэза [589], согласно которой дифференцировочный потенциал СКК ограничивается прогрессивно и стохастически, выдвигается другая - модель упорядоченного коммитирования [449]. Она предполагает линейную детерминацию в течение гемоиммунопоэза, когда дифференцировочный потенциал СКК реализуется последовательно, вначале для одного типа предшественников, затем для другого в таком порядке:

мегакариоциты, эритроциты, нейтрофилы, моноциты, В-лимфоциты, Т-лимфоциты.

Количественное равновесие СКК в относительно автономно расположенных участках системы кроветворения обусловлено миграцией стволовых клеток. Значимость миграции стволовых клеток для постлучевой репарации гемопоэза и других физиологически обновляющихся тканей показана в работах школы Г.С.Стрелина. Миграционные процессы у высших животных носят отчетливо реактивный характер, что указывает на наличие системы физиологической регуляции расселения стволовых клеток, при этом уровень миграции пропорционален объему поражения [27; 29; 201; 335; 338].

Известно, что кривые выживаемости стволовых кроветворных клеток, образующих колонии в селезенке (КОЕс), носят экспоненциальный характер, при воздействии рентгеновского и γ -излучений (имеют малое плечо $D_q=0-50$ сГр и экстраполяционное число $n<1,5$), что свидетельствует о низкой способности клеток к восстановлению сублетальных повреждений. Параметр D_o , характеризующий радиочувствительность стволовых клеток КОЕс, составляет 1 Гр в случае облучения с большой мощностью дозы (более 10 сГр/мин)¹. Радиочувствительность клеток, образующих колонии в костном мозге, или клеток, дающих колонии на агаре *in vitro* (КОЕ костного мозга), ниже. Для них D_o приблизительно в 2 раза больше [175; 404-406]. С уменьшением мощности дозы в диапазоне 1-10 сГр/мин радиочувствительность стволовых клеток уменьшается, параметр D_o увеличивается приблизительно в 1,5 раза [175; 265; 404-407; 141].

Рядом авторов [278; 357; 407; 532; 562; 578] показано, что популяция стволовых клеток из костного мозга мышей гетерогенна по радиочувствительности и состоит из двух фракций. По мнению [519], одна из них представлена плюрипотентными СК со значением D_o равным 1,8 Гр; другая – первично коммитированными полустволовыми клетками с D_o равным 0,9 Гр. Объяснения данному факту связывают с нахождением популяции

клеток в различных фазах клеточного цикла. Однако в настоящее время считается, что гетерогенный характер КОЕ по радиочувствительности обусловлен не столько нахождением клеток в митотическом цикле или покое, сколько структурой компартмента КОЕ [407]. Установлено [532], что КОЕс представляет собой гетерогенный класс клеток, продуцирующих ранние (КОЕс-7сут.) и поздние (КОЕс-12сут.) колонии в селезенке облученных реципиентов. Эти две субпопуляции КОЕс различаются по времени образования макроскопических колоний, по способности к самоподдержанию, ответу на циклоспецифические агенты, составу гистологических типов колоний.

Предполагается, что КОЕс-12сут. занимают в гистогенетическом ряду СКК более высокое положение, чем КОЕс-7сут. Эти популяции КОЕс различаются по способности к репарации сублетальных радиационных повреждений (СРП) [347; 68; 69]. Выявлено, что независимо от источника кроветворных клеток (эмбрионального или взрослого организма) КОЕс-11сут. обладают существенно сниженной способностью к восстановлению СРП. Механизмы репарации СРП, как считают авторы, формируются в эмбриогенезе, достигая полного развития в постнатальном периоде. При этом их активность неодинакова в клетках, находящихся на разных уровнях иерархии кроветворных предшественников, т.е. проявляется лишь по достижении ранними предшественниками определенного уровня клеточной дифференцировки.

В пользу различной радиочувствительности СК, формирующих “ранние” и “поздние” колонии, свидетельствуют данные Манько В.М. и соавт. [217]. Установлено, что в более поздние сроки учета (13 – 15-е сут.) селезенка летально облученных мышей (8 – 9 Гр) содержит значительное количество колоний эндогенного происхождения, не выявляемых на 7–8-е сут. Эндогенные селезеночные очаги кроветворения “позднего” типа характеризовались преимущественно ростом гранулоцитарных колоний. Это может

свидетельствовать о том, что чувствительность к действию одних и тех же доз радиации клеток предшественников, формирующих “ранние” (7–8 сут.) и “поздние” (13–15-е сут.) колонии, различна.

Действительно увеличение радиочувствительности СКК в зависимости от уровня дифференцированности определяли [504] у мышей, облученных X-лучами с мощностью 200 KV, До для КОЕк составила 1,5 Гр, для КОЕсмеш. – 1,4 Гр и для КОЕс – 0,8 Гр, Майне et. al. сообщили, что при X-облучении *in vitro* отмечается меньшее До для КОЕс-7 сут. (0,75 Гр), чем для КОЕс-12 сут. (0,94 Гр) и пре-КОЕс (1,18 Гр) [442].

При высоких интенсивностях реакция КОЕс на радиационное облучение описывается дозовой кривой выживаемости. Она справедлива при облучении в ежедневных дозах выше 10-20 Гр [394]. При более низких ежедневных дозах, через некоторое время после начала воздействия, гибель КОЕс прекращается и устанавливается новое равновесное состояние (фаза плато), существенно ниже исходного уровня. Время установления нового равновесного состояния и процент гибнущих клеток уменьшается с падением ежедневной дозы облучения. При этом данные разных авторов относительно времени и дозы, при которой устанавливается фаза “плато”, существенно различаются [287; 86]. Далее наступает фаза неуклонного падения численности КОЕс, скорость которого также обусловлена интенсивностью воздействия.

Наличие фазы плато связывают с реализацией двух факторов: относительного снижения вероятности дифференцировки стволовых клеток и повышения скорости амплификации стволовых клеток. В условиях уменьшенного общего числа стволовых клеток гемопоэтическая система сохраняет возможность обеспечивать самоподдержание клеток в течение длительного времени облучения [571; 448; 43; 570; 324]. Известно, что стволовые клетки различного типа могут производить до 10^{15} клеток. Клетки поздних генераций пролиферируют с генерационным циклом меньшей длительности. Это приводит к более быстрому восстановлению численности

пула стволовых клеток, но впоследствии в этих нишах в качестве стволовых клеток будут воспроизводиться клетки более поздних поколений и никогда не заменятся на истинно полипотентные стволовые клетки. Тем самым сокращается пролиферативный потенциал костного мозга.

Е. Cronkite и соавт. [459], оценивая пролиферативную активность КОЕс костного мозга мышей при воздействии низких доз рентгеновского излучения, установили, что при однократном облучении в дозах меньших или равных 0,20 Гр число КОЕс у животных не снижалось. При дозах 0,4-0,8 Гр наблюдалось постепенное снижение числа КОЕс, в том числе при пролонгированном и фракционированном воздействии по 0,035-0,05 Гр в неделю. При облучении γ -лучами мышей в дозе 0,007 Гр в сутки в ходе 80-недельного исследования выявлено уменьшение КОЕс до 80 % от контроля, несмотря на нормальную клеточность костного мозга.

При пролонгированном облучении в равноэффективных дозах установлено ослабление поражающего действия радиации. В основе этого явления лежат либо репопуляция клеток критических тканей в процессе облучения (то есть регенерация), либо процесс молекулярной репарации [494; 573; 247].

Углубить исследования селезеночных колоний позволило применение гистологических методов, определение клеточных типов колоний, их размеров, локализации, скорости роста, а также соотношения колоний различных линий гемопоэтической дифференцировки в норме и при возмущающих воздействиях. Наиболее полно критерии гистологического анализа колоний изложены в [461].

Сравнительный анализ макро- и микро-учета селезеночных колоний представлен в [391; 392; 406]. При исследовании КОЕс костного мозга установлено, что микроскопически в селезенке реципиентов определяется в 2-3 раза больше колоний, по сравнению с макроскопическим подсчетом. Количество колоний, регистрируемых двумя сопоставляемыми методами, находится в прямой зависимости от числа трансплантированных клеток, а

соотношение трех основных типов колоний не зависит от количества введенных клеток и составляет 5: 2,5: 1. Размеры колоний определяются типом дифференцировки клеток. Средний диаметр эритроидных, гранулоцитарных и мегакариоцитарных колоний составляет соответственно: $0,86 \pm 0,03$; $0,44 \pm 0,02$ и $0,22 \pm 0,02$ мм. Размеры макроколоний имеют в среднем 0,85-0,95 мм в диаметре. Из них около 45% не превышают 1 мм [391; 406].

Модифицирующее влияние радиации на колониобразующую способность клеток проявляется в том, что соотношение между числом эритроидных, гранулоцитарных и мегакариоцитарных образований при трансплантации облученных клеток изменяется: 2,5 :1,2 :1, а средний диаметр колоний уменьшается. Он равняется для эритроидных и гранулоцитарных формирований соответственно 0,63-0,74 и 0,28-0,36 мм. Следует отметить, что по мере повышения дозы облучения уменьшаются размеры колоний, определяемые макроскопически, так диаметр 50-90% колоний укладывается в пределы 0,25-1 мм. Наименьшие изменения претерпевают мегакариоцитарные колонии. Размеры последних, развившихся из облученных предшественников, почти не уменьшаются, а общее количество сокращается в меньшей пропорции по сравнению с эритроидными и гранулоцитарными колониями. Несмотря на то, что число мегакариоцитарных колоний сохраняется примерно в 2 раза больше по сравнению с эритроидными и гранулоцитарными образованиями, количество трех основных типов колоний экспоненциально зависит от дозы облучения трансплантированных клеток. Существенно, что экспоненциальный характер зависимости выявляется при расчетах, основанных на показателях как макро- так и микро-учета селезеночных колоний [406].

При оценке радиочувствительности клеток-предшественников эритроидных и гранулоцитарных колоний установлено, что величина D_0 оказалась близкой, тогда как клетки-предшественники мегакариоцитов являются несколько более радиорезистентными [405].

Таким образом, можно утверждать, что микроскопический способ является пригодным для регистрации клеток, формирующих колонии во всем объеме селезенки. Этому методу, несмотря на его трудоемкость, должна принадлежать ведущая роль при изучении факторов, влияющих на выбор направления дифференцировки кроветворных клеток [391; 406].

Потенции СКК к дифференцировке при разных мощностях дозы облучения исследованы в [403]. В работе показано, что кратковременное облучение мышей приводит не только к уменьшению количества КОЕс, но в свою очередь влияет на скорость их дифференцировки, которая характеризуется более ранним восстановлением эритропоэза и последующим восстановлением гранулоцитопоэза. Модифицирующее влияние кратковременного воздействия радиации в сублетальных дозах (6 Гр, время облучения мышей составляло от 2 мин до 12 суток) на способность КОЕс к дифференцировке проявляется также в относительном увеличении численности мегакариоцитарных колоний. Оказалось, что при облучении с большей мощностью дозы КОЕс сохраняют способность к дифференцировке в клетки мегакариоцитарного типа намного лучше, чем в клетки эритроидного или гранулоцитарного ряда.

При исследовании характера дифференцировки КОЕс костного мозга мышей, облученных в суммарной дозе 6 Гр с разной мощностью дозы (время облучения мышей составляло от 2 мин до 240 суток), выявлены следующие закономерности. Кратковременное облучение сопровождалось лишь тенденцией к снижению эритропоэтических потенциалов КОЕс, тогда как пролонгированное воздействие радиации приводило к достоверному уменьшению этих потенциалов. Кратковременное и пролонгированное облучение отличалось только в отношении их влияния на эритроидный росток, в то время как оба типа радиационного воздействия оказывали одинаковый эффект на клетки-предшественники тромбопоэза, усиливая их потенциалы к образованию колоний мегакариоцитов.

Однако следует иметь в виду, что нарушение дифференцировки КОЕ под влиянием кратковременного и пролонгированного воздействия радиации происходило только в популяции стволовых клеток, которые оседали в селезенке реципиентов. Стволовые клетки, оседающие в костном мозге, не изменяли характера дифференцировки независимо от величины мощности дозы облучения [403].

Снижение способности стволовых клеток формировать эритроидные колонии в селезенке реципиентов под влиянием радиации согласуется с положением о большей радиочувствительности клеток-предшественников эритропоэза, чем гранулопоэза. Одним из возможных механизмов, приводящих к высокой радиочувствительности клеток-предшественников эритропоэза, является увеличение генерационного цикла у части выживших клеток. В результате развитие эритроидных колоний в селезенке значительно запаздывает по сравнению с колониями гранулоцитарного типа. Усиление тромбопоэтических потенций стволовых клеток под влиянием кратковременного и пролонгированного воздействия радиации, вероятно, связано с высокой радиорезистентностью клеток-предшественников мегакариоцитов [403].

Угнетение эритропоэза и усиление тромбоцитопоэза могут быть проявлением и иных механизмов, не связанных с непосредственным действием радиации на пул стволовых клеток. Не исключено, что те или иные потенции стволовых клеток к дифференцировке реализуются под влиянием организма реципиента. В данном случае предполагается, что в селезенке реципиента имеется специфический механизм, который ориентирует дифференцировку СКК преимущественно в направлении тромбоцитопоэза. Этот механизм возникает только при определенной ситуации: при взаимодействии облученных клеток донора с тканью селезенки облученного хозяина. Такой механизм отсутствует в костном мозге и в случае контакта стволовых клеток интактных доноров с тканью селезенки облученного реципиента.

По результатам исследования изменения характера дифференцировки СКК под влиянием мощности дозы облучения можно выдвинуть два объяснения. По первому из них клетки-предшественники трех основных типов кроветворения обладают разной радиочувствительностью. В то же время облучение может оказывать прямое влияние на вероятность выбора СКК пути дифференцировки, в результате чего нарушается пропорциональное распределение выхода СКК в пул коммитированных клеток эритроидного и тромбоцитарного ряда. По второму из них между облученными тканями донора и хозяина возникают специфические взаимоотношения, отличные от таковых для необлученных тканей - усиление тромбоцитопоэза, угнетение эритропоэза [403].

По данным, представленным в [281], у интактных мышей циркулирующие в крови и селезеночные КОЕс не идентичны костномозговому по дифференцировочным потенциям. Установлено, что КОЕс селезенки и периферической крови интактных мышей линии СВА 11-13 недельного возраста отличаются от аутологичных костномозговых клеток низким уровнем роста гранулоцитарных колоний и увеличением вследствие этого отношения эритроидных колоний к гранулоцитарным (Э/Г) до 6,1-6,3 против 2,9 в костном мозге. КОЕс селезенки нормальных мышей линии СВА 18-22 недельного возраста отличаются от костномозговых КОЕс по усиленному образованию эритроидных колоний [50], при этом отношение Э/Г для КОЕс селезенки составило 9,1-10,4 против 3,4-3,5 в костном мозге, что соответствует показателям у животных других возрастных групп. Изменение дифференцировочного потенциала КОЕс происходит, вероятно, при выходе из костного мозга в кровь, тогда как вход в селезенку не влияет на это свойство.

В.Г. Тяжелова [361; 362] считает, что наиболее существенное следствие действия на организм ионизирующей радиации – гибель истинно полипотентных стволовых клеток. Заполнение ниш стволовыми клетками более поздних генераций приводит еще и к ограничению дифференцировочных

возможностей. Уменьшение количества полипотентных клеток, обладающих потенциями к дифференцировке в сторону лимфоидных кроветворных клеток, приводит к сокращению лимфоидной линии развития. Сокращение численности более дифференцированных клеток приводит к подавлению сначала миелоидной линии развития, далее тромбоцитарной. Стволовые клетки, способные к развитию только эритроидной линии клеток, - наиболее поздние в ряду дифференцировок стволовых клеток. Они же являются по существу мигрирующими стволовыми клетками. Следовательно, подавление в первую очередь лимфоидного, а затем миелоидного ростка кроветворения и длительное преобладание эритроидного обеспечивается прежде всего строением стволового пула костного мозга.

Необходимо отметить, что стволовые клетки, выживающие после облучения, могут иметь остаточное повреждение, выражающееся в сниженной способности к самообновлению и поддержанию объема популяции. При изучении эффекта неоднократного облучения на восстановление популяции стволовых кроветворных клеток обнаружено, что скорость восстановления больше зависит от повреждения микроокружения, чем от повреждения самих клеток. Способность костного мозга восстанавливаться после облучения может ограничиваться способностью стромы поддерживать кроветворную репопуляцию [498; 389].

1.3.2. Физиологическая регенерация – основа компенсаторно-приспособительных реакций системы гемопозза на хроническое лучевое воздействие

По современным представлениям различают:

- 1) физиологическую регенерацию, обеспечивающую обновление изнашивающихся структур, что позволяет поддерживать клеточный гомеостаз;

2) репаративную регенерацию, связанную с восстановлением поврежденных структур при действии патогенного агента, которая также направлена на сохранение клеточного гомеостаза организма;

3) патологическую регенерацию, сопровождающуюся качественными изменениями клеток, участвующих в ее осуществлении и не реагирующих на регуляторные механизмы организма (образование келлоидных рубцов, опухолевый рост);

4) индуцированную регенерацию, связанную с ее искусственным возбуждением разнообразными индукторами пролиферации (введение активированных лимфоцитов, эритропоэтина и др.) [313; 314; 317].

А.В.Осипенко [258], не отвергая научной значимости выше представленной систематики регенерации, предлагает патогенетический принцип для ее классификации. Основу такого подхода составляет участие в регенерации ведущей клеточной триады (лимфоцит-макрофаг-фибробласт) и способность тканей реагировать на регуляторные механизмы (иммунные стимулы, цитокиновый контроль и т.п.). Базируясь на патогенетическом подходе, регенерацию можно представить двумя видами. Первый – физиологическая регенерация, обеспечивающая поддержание клеточного гомеостаза в физиологических условиях и воздействии на организм экстремальных факторов при наличии реакции тканей на регуляторные стимулы. Он включает непосредственно физиологическую, репаративную, дистракционную, индуцированную регенерации. Вторым видом – патологическая регенерация, при которой участвуют качественно измененные клетки, не реагирующие на регуляторные механизмы (опухолевый рост).

Репаративная регенерация, возникающая в ответ на повреждение тканей или органов, является стереотипным, адекватным процессом защитно-приспособительного характера, то есть адаптивной регенерацией. Осуществляется она с помощью саморегулирующейся системы и принципиально не зависит от типа повреждающего фактора, хотя последний и

определяет некоторое своеобразие реакций [409]. В определенных условиях адаптивная воспалительно-регенеративная реакция может перейти в хронический патологический процесс. Срыв гомеостатических механизмов на разных уровнях регуляции (межклеточные взаимодействия, гуморальный, иммунный) ведет к нарушению и извращению стереотипной динамики процесса, который теряет защитно-приспособительный характер. Этот процесс называют дисрегенерацией, считая это понятие близким к понятию патологической регенерации (гипо- или гиперрегенерацией), но не идентично ему. Дисрегенерация, вероятнее всего, причастна к формированию как тканевой дисплазии, так и метаплазии.

Причины перехода адаптивной регенерации в дисрегенерацию могут быть весьма разнообразны: изменение реактивности организма на основе иммунных дефицитов; нарушение гиперчувствительности замедленного типа или антителогенеза; врожденная или приобретенная неполноценность фагоцитоза и секреции нейтрофилов и макрофагов; нарушения межклеточных и межтканевых корреляций; нарушения нейроэндокринной регуляции.

Большое значение имеет как доза, так и перманентность действия повреждающего фактора, что вызывает истощение защитных механизмов. Системный анализ свидетельствует, что эта реакция реализуется на основе кооперативного взаимодействия клеток соединительной ткани и крови (нейтрофилов, тромбоцитов, макрофагов, лимфоцитов, фибробластов) между собой, с межклеточным матриксом (коллагеном, фибронектином, протеогликанами) и с паренхимой органов на основе обратных связей [167; 390]. Более детальный анализ реализации указанных механизмов при хроническом радиационном воздействии представлен в следующем разделе монографии.

Радиобиологические закономерности сохранения или нарушения гомеостаза исследуются преимущественно на системе клеточного обновления кроветворения, т. к. именно она определяет возможности адаптации организма

млекопитающих к радиационному фактору. Система кроветворения обладает рядом клеточных резервов, мобилизация которых доказана в экспериментах при создании экстремальных условий. В частности, к резервам продукции эритроцитов можно отнести снижение доли неэффективного эритропоэза [164]. Дополнительными источниками усиления гемопоэза в различных ростках могут рассматриваться увеличение пула пролиферирующих кроветворных клеток, а также ускорение циклов их деления и созревания [117]. Согласно гипотезе “шунтового кроветворения” [63] предполагается возможность ускоренной дифференцировки клеток крови (эритроцитов, тромбоцитов), минуя некоторые “нормальные” предстадии их созревания. Все перечисленные компенсаторные механизмы актуальны и при анализе “стресс-гемопоэза”.

Согласно [100] формирование лучевой болезни, в зависимости от пространственного распределения и конкретной величины лучевой нагрузки, характеризуется общим и локальным процессом подавления процессов физиологической регенерации. Та или иная степень компенсации возникающего дефицита обновления тканей, обусловлена ее чувствительностью к прямому повреждающему действию радиации и одновременно возможностями регенерации. При этом реакция менее радиопоражаемых систем, как правило, ограничивается неспецифическими рефлекторными сдвигами, в значительной мере носящими адаптивный приспособительный характер и более выраженными при общем облучении. Восстановительные процессы начинают преобладать, когда облучение прекращается или интенсивность его резко ослабевает. Процессы регенерации в первую очередь возникают в системах, обнаруживающих ранее максимальное повреждение. Регенерация костномозгового кроветворения у человека также определяется темпами пролиферации и дифференцировки ПГСК в постлучевом периоде. По данным Л.А.Суворовой [340], полученным при морфологическом исследовании кроветворной ткани у больных, подвергшихся массивному лучевому воздействию в аварийных ситуациях, уже через сутки наряду с

дегенеративными изменениями гемопоэтических клеток отмечались ранние признаки восстановительной реакции. К этим признакам, по мнению авторов, следует отнести возрастание числа фибробластов и макрофагов в костном мозге. Это вполне справедливо, учитывая важную роль данных клеток. Моноциты-макрофаги, фибробласты и лимфоциты не просто отражают течение регенеративного процесса, а непосредственно участвуют в его регуляции. Их участие в репаративных процессах связано с изменением окислительного метаболизма, функции лизосомального аппарата, цитокинового контроля, синтеза ДНК, ростовых факторов и многих др. В работах [461; 372; 373; 317; 429; 430; 457; 126; 416 и др.] обобщены результаты многолетних исследований, проанализированы данные литературы, касающейся регуляции кроветворения, как в физиологических условиях, так и при действии на организм экстремальных факторов.

Наиболее актуальным в клинико-экспериментальном плане представляется изучение репопуляции трансплантированных КОЕ, в частности, для разработки клинических подходов к радиационному лечению больных лейкозами. Так в опытах на собаках КОЕ-ГМ подвергали частичному обогащению и перевивали их летально облученным реципиентам, анализ кривых пролиферации *in vivo* позволил авторам [482] заключить, что размножение гемопоэтических клеток-предшественников в ходе постлучевого восстановления зависит от их локализации и, вероятно, от доли клеток, находившихся в состоянии пролиферации.

Сравнительную способность кроветворных предшественников к постлучевому восстановлению изучали [504] при облучении мышей в сублетальных дозах. Отсутствие полной репопуляции отмечено для КОЕс и БОЕэр, что является важным фактором развития поздней патологии гемопоэза. Содержание более дифференцированных предшественников (КОЕ-ГМ) восстанавливается в значительно большей мере.

Постлучевая репопуляция лимфоидных тканей имеет некоторые особенности в отличие от миелоидного и эритроидного кроветворения. Первичная регенерация клеточного состава вилочковой железы в первую неделю после общего нейтронного облучения мышей в дозе 2,5 Гр. описана в [499]. Полная репопуляция происходила в течение 30 суток, при этом нормализовались структура и функция вилочковой железы.

Сравнение динамики постлучевой регенерации вилочковой железы у мышей линий СВА и АКР позволило А.А.Ярилину и соавт. [424] сделать заключение о постлучевом обновлении лимфоидных тканей двумя путями. У мышей линии СВА первая волна регенерации (10 сут.), видимо, обусловлена выжившими клетками-предшественниками, а вторая волна (20 сут.) миграцией предшественников, прошедших полный цикл созревания в костном мозге. У мышей линии АКР равномерная регенерация органа, очевидно, осуществлялась за счет прямого поступления клеток-предшественников из костного мозга.

В работе [488] выявлены особенности лучевого повреждения систем клеточного обновления при малых дозах радиационного воздействия. Восстановление гемопозза и показателей периферической крови после острого γ -облучения мышей в дозе 0,5 Гр. отмечено авторами через 11 – 14 дней.

Действие хронического облучения в низких дозах на систему крови выражается в цикличности процессов угнетения и восстановления кроветворения, сочетании процессов лучевого повреждения и регенерации, кумуляции повреждающего действия радиации. Репопуляция кроветворной ткани, как в процессе длительного облучения, так и на протяжении всей последующей жизни осуществляется выжившими стволовыми клетками. В процессе ежедневного повторного облучения в дозах 0,25 и 0,5 Гр (γ -облучатель ^{137}Cs) до накопления суммарных доз 2,5; 10; 20 Гр установлено, что ведущим фактором изменения кинетики кроветворных клеток в пролиферирующих пулах при длительном облучении было сокращение притока

из отдела морфологически распознаваемых предшественников – стволовых коммитированных клеток.

В отличие от коммитированных и морфологически распознаваемых кроветворных клеток, отдел полипотентных КОЕс после длительного внешнего облучения, как впервые показано [467], не достигал значений контроля до конца жизни облученных животных. Величина невосстановившейся части (дефицит) пула КОЕс отчетливо зависела от режима перенесенного облучения.

Развитие взглядов на регенерацию гемопоэза в последнее десятилетие позволяет сформулировать новые положения о роли гемопоэзиндуцирующего микроокружения в процессе регенерации системы кроветворения, особенно в условиях длительного облучения с низкой мощностью дозы. В условиях хронического (практически на протяжении всей жизни) облучения характер и полнота восстановления системы кроветворения будут определяться не только состоянием его стволового (самообновляющегося) пула, но и состоянием стромы гемопоэтических органов, сохранением механизмов нейрогуморальной и кооперативно-клеточной регуляции.

1.3.3. Роль гемопоэзиндуцирующего микроокружения в реализации компенсаторно-приспособительных реакций системы гемопоэза при радиационном воздействии

Поддерживающее гемопоэз микроокружение рассматривают как совокупность местных для кроветворной ткани условий, необходимых для процессов пролиферации и дифференцировки клеток [389; 372]. Следовательно, кроветворное микроокружение ответственно за микрорегуляцию темпа обновления паренхимных клеток гемо-поэтических территорий и обеспечение равновесного состояния между продукцией и гибелью клеточных элементов как в физиологических условиях, так и при действии повреждающих факторов.

Морфологическими компонентами микроокружения являются, во-первых, различные клетки стромы кроветворных тканей (фибробласты, эндотелиальные, ретикулярные и жировые клетки, остеобласты, остециты), а также макрофаги, во-вторых, сеть ретикулиновых и коллагеновых волокон. Последние вместе с основным веществом ткани (гликозаминогликаны, гепарин, фибронектин, коллаген) представляют непосредственную среду для кроветворных клеток. Необходимым субстратом микроокружения является также сеть кровеносных сосудов и нервных волокон гемопозитической ткани [317; 416].

Установлено существование на всех кроветворных территориях самоподдерживающихся стромальных клеток, ответственных за перенос микроокружения. Приоритет в его создании и функционировании принадлежит стволовой клетке стромы, названной кроветворное микроокружение переносящей единицей – КМПЕ. За счет их пролиферации и дифференцировки образуются более зрелые стромальные клетки-предшественники, выявленные по их клоногенной способности.

Maloney et.al. [534] высказал предположение, что костный мозг представлен дискретными регуляторными объемами (доменами), содержащими наряду с кроветворными также и клеточные элементы микроокружения. С помощью данных, полученных методом гетеротопной трансплантации, рассчитано, что один домен, построенный индивидуальной КМПЕ, содержит около 10^3 стволовых клеток и 2×10^5 миелокариоцитов.

С оригинальной идеей механизма регуляции стволовых клеток выступил R. Schofield [571]. По мнению автора, в кроветворном микроокружении имеются специальные клеточные структуры, “ниши”, блокирующие восприятие стволовыми клетками дифференцировочных сигналов и обеспечивающие тем самым сохранение их высокого пролиферативного потенциала. В случае потери связей с нишей полипотентные предшественники становятся доступными действию сигналов дифференцировки, начинают усиленно циклировать,

проходят с высокой скоростью “возрастные” стадии своего развития, постепенно истощая тем самым способность к самоподдержанию. Ниши, таким образом, консервируют способность полипотентных предшественников к самоподдержанию и обеспечивают стабильность стволового пула. В связи с приведенным высказано суждение, что содержание стволовых кроветворных клеток зависит от числа ниш, т.е. количество КОЕс определяется размером кроветворного микроокружения.

Основные экспериментальные и клинические данные по влиянию радиации на поддерживающие процессы кроветворения микроокружение получены при действии однократного общего и локального рентгеновского и γ -облучения. Обнаруженные при этом изменения обобщены в работе К.Н. Муксиновой, Г.С. Мушкачевой [247] и сводятся к следующему. Установлено, что предшественники стромальных клеток более резистентны по сравнению с полипотентными кроветворными КОЕс. Доза До стромальных механоцитов при тестировании их в культуре составляет у разных видов животных от 1,5 до 4 Гр.

Несмотря на некоторые расхождения в количественной оценке, большинство исследователей находят, что после внешнего облучения в дозах, вызывающих костномозговую форму острой лучевой болезни, кроветворные территории остаются пригодными для колонизации их репопулирующими клетками. Однако, как было установлено в экспериментах с гетеротопной трансплантацией костного мозга, объем гемопоэтической ткани после облучения не восстанавливается. Высказано предположение, что этот феномен обусловлен остаточным радиационным повреждением микроокружения. Скрытые пострadiационные дефекты стромы кроветворной ткани были обнаружены в опытах с фракционированием дозы облучения или повторным облучением; при этом отмечено, что повреждение микроокружения происходит уже при дозе 5 Гр [372].

У мышей, облученных в общей дозе 9 Гр (4 фракции по 2,25 Гр каждая), количество КОЕф снижалось на 30% и на этом уровне поддерживалось в течение 12 месяцев после воздействия. Наиболее глубоким было повреждение предшественников стромальных клеток при повторном облучении в дозе 4,5 Гр (общая доза 18 Гр), когда количество КОЕф падало на 70% по сравнению с контролем и до конца периода наблюдения (12 мес) не превышало 50 от значений одновозрастных интактных мышей. Стойкое снижение количества КОЕф прослежено в ходе непрерывного на протяжении 17 недель облучения в дозе 0,45 Гр/сут. [518].

На мышах линии СВА, подвергавшихся длительному облучению в дозе мощностью 0,5 Гр/сут. (суммарные дозы 10 и 20 Гр), была определена пригодность стромы кроветворных территорий к колонизации неповрежденными гемопоэтическими клетками. С этой целью мышей опытных групп и интактных животных соответствующего возраста облучали однократно в дозе 9,5 Гр ($LD_{50/30}$) спустя 3-12 мес. после прекращения длительного радиационного воздействия.

Репопуляция костного мозга и селезенки мышей клетками донора в поздние сроки после облучения в суммарных дозах 10 и 20 Гр проходила не одинаково. Меньшая эффективность заселения костного мозга животных в поздние сроки после облучения в суммарной дозе 20 Гр проявилась как в снижении концентрации КОЕс, так и в меньшем содержании миелокариоцитов, в то же время в селезенке отмечено уменьшение концентрации КОЕс, общее же количество кариоцитов достигало соответствующих значений сравнимого контроля [247].

Адгезивные свойства ранних гемопоэтических предшественников определяются компонентами внеклеточного матрикса и мембранными белками - интегринами, а по мере созревания в большей мере физическими характеристиками мембран и влиянием гликопротеинов плазмы (фибриногена, гемонектина, фибронектина и пр.). Рецепторы к фибронектину обнаружены на

клетках предшественниках, эндотелиальных клетках и фибробластах. Этот белок связывает клетки предшественники с поверхностями фибробластов и эндотелиальных клеток. Патология клеточных мембран после облучения в результате свободно-радикального повреждения белково-липидных структур определяет утрату специфических рецепторов клеточной поверхности и снижение адгезивных свойств радиочувствительных клеток органов гемопоэза [593].

Интерес представляют данные о ростостимулирующей функции стромальных популяций. Продукция ростковых факторов стромой обнаруживается при гемопоэтическом стрессе. Способом его воспроизведения в долговременной жидкой культуре костного мозга (ДЖККМ) мыши и человека, разработанным Т.М. Dexter и соавт. [469], является извлечение из культуральной среды примерно половины находящихся в ней гемопоэтических клеток. Депопуляция приводит к резкому возрастанию в ДЖККМ количества ростковых факторов для КОЕс, при нормальном количестве КОЕс продукция факторов роста вновь снижается. Таким образом, строма обладает механизмом, препятствующим значительному росту титра КСФ [222].

Восстановление нарушенного кроветворения от воздействия неблагоприятных факторов начинается, прежде всего, с реконструирования нормальных гемопоэтических ниш. Trentin J.J. [592], Tavassoli M. et al. [582], Фриденштейн А.Я. [372] показали, что перенос стромальных элементов в негемопоэтические органы приводит к формированию экстрацеллюлярного кроветворения на основе перенесенных стромальных элементов. Данное положение подтверждается с помощью генетических маркеров. В частности, в условиях перенесенного микроокружения стромальные элементы характеризуются донорским набором хромосом, тогда как засеявшие его гемопоэтические стволовые клетки имеют геном реципиента.

О взаимосвязи защитных и репарирующих функций лейкоцитов указывается в концепции о стимулирующей роли лейкоцитов в процессах

физиологической и репаративной регенерации, выдвинутой Г.К.Хрущовым. Согласно данной концепции макрофаги вовлекаются в процессы воспаления и репаративной регенерации благодаря своей способности секретировать не только лизосомальные гидролазы, но и серию факторов, регулирующих клеточную активность [382], в том числе фактор, усиливающий грануло- и моноцитопоз в костном мозге, источником которого являются периферические макрофаги.

Введение смертельно облученным мышам клеток костного мозга интактных мышей совместно с эквивалентным количеством мононуклеарных фагоцитов приводит к развитию в селезенке реципиентов колоний преимущественно миелоидного типа дифференцировки [182], тогда как у контрольных животных доминирующим типом колоний является эритроидный. Учитывая, что образование экзоколоний происходит за счет пролиферации и дифференцировки клеток, относящихся к классу стволовых, авторами высказано предположение о способности макрофагов влиять на выбор пути дифференцировки этих клеток.

Радиационно-индуцированная активность макрофагов включает секрецию ИЛ-1 и выработку повышенных количеств эритропоэтина. Экспериментально доказана радиопротекторная активность ИЛ-1 [548; 549]. Обнаружено и пострadiационное усиление продукции ИЛ-2 облученными клетками костного мозга, что является одним из важных факторов в стимуляции регенерации лимфоидных клонов в облученном организме.

Большинство ГФР (stem-cell factor, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11, ГМ-КСФ) представляют собой раннедействующие факторы, градиенты, концентрации которых быстро падают с расстоянием от поверхности клетки продуцента. Позднодействующие ростовые факторы – эритропоэтин, тромбопоэтин, Г-КСФ, М-КСФ, ИЛ-5. Коммитированные предшественники требуют двойного действия ранних и поздних факторов для индукции их пролиферации и дифференцировки [502; 453; 422; 538; 115].

В последнее 10-летие все больше фактов, которые расцениваются с точки зрения реальности существования в организме далекодействующих регуляторных систем, интегрирующих потенции СКК. Полученные рядом авторов данные позволяют говорить о принципиально иной кооперативно-клеточной дистантной регуляции процессов пролиферации, дифференцировки и миграции СКК [178]. В настоящее время "гемопоэтическое микроокружение" рассматривается как специализированный плацдарм для действия различных клеточных, гормональных и гуморальных факторов, интегрирующих элементарные звенья в общей системе регуляции.

При всем многообразии короткоранговых и дальноранговых механизмов регуляции они обладают универсальным свойством изменять состав микросреды клеток [427]. Продолжительность жизни клеток костного мозга и крови, их функциональная активность во многом определяются содержанием в них ГАГов, некоторые виды которых способны избирательно стимулировать пролиферацию и дифференцировку отдельных ростков миелопоэза, как в норме, так и в условиях гипер- и гипоплазии кроветворной ткани [115].

К классу гликопротеинов по своей структуре относятся и цитокины, предполагают, что некоторые из них (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6, Г-КСФ) являются продуктами генов, происходящих из одного общего посредством генной дубликации или дивергенции [502].

Все ткани организма (по крайней мере, у мышей) секретируют колониестимулирующие факторы [505]. В обычных условиях продукция и уровни циркуляции КСФ незначительны, но при стимуляции вырастают в 1000 раз в течение нескольких часов. Общими индукторами секреции КСФ являются эндотоксины или антигены [538], что обуславливает их активное участие в иммунных и воспалительных процессах. При этом цитокины повышают пролиферативный ответ клеток-мишеней в низких концентрациях (0,1 нМ – 1 пМ), от которых зависит продолжительность клеточного цикла и число потомков. Колониестимулирующие факторы поддерживают целостность

мембран и жизнеспособность клеток-мишеней, стимулируют фагоцитоз зрелых гранулоцитов и макрофагов, образование супероксида и т. д.

Необходимость лимфоцитов Т-ряда для индукции пролиферации, миграции и дифференцировки кроветворных стволовых клеток доказана многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных авторов.

Снижение (приблизительно на 60%) способности Т-лимфоцитов регулировать функциональную активность СКК в отсутствие В-лимфоцитов впервые показано в работе [267; 273; 272]. В-лимфоциты оказывают регуляторное действие на процессы пролиферации и дифференцировки СКК непосредственно или опосредованно – через лимфоциты Т-ряда, путем продукции растворимых субстанций .

В.М. Манько [216] показал, что высокоочищенная фракция костномозговых СКК, лишенная прилипающих клеток, примесей Т- и В-лимфоцитов, других клеточных элементов, не проявляет колониеобразующей способности в селезенке летально облученных сингенных реципиентов. Однако под влиянием фракций костномозговых В-лимфоцитов или предшественников Т-лимфоцитов наблюдалась индукция колониеобразующей способности СКК. Причем индуцирующая активность В-лимфоцитов зависела от их органной локализации. Наибольшую хелперную способность проявляли В-лимфоциты костного мозга, В-лимфоциты селезенки таковой не обладали. Кроме того, показана и супрессорная роль В-лимфоцитов разной локализации. Хелперное и супрессорное действие В-лимфоцитов опосредуется через растворимые продукты неиммуноглобулиновой природы.

Починский А.Г. и соавт. [286] считают, что являясь морфологическим субстратом стресс-реакции, костномозговые тучные клетки могут участвовать в формировании механизмов регенерации кроветворной ткани. Исследование количественных изменений тучных клеток костного мозга после γ -облучения при мощности дозы 0,7 Гр/мин. до сублетальных (0,25; 0,5; 1; 2,3 Гр) и летальных доз (6 и 9 Гр) позволило установить следующее:

- Количественные изменения популяции тучных клеток костного мозга при общем облучении организма определяются дозой облучения, сроком наблюдения и способностью клеток-предшественников к регенерации.

- Малые дозы облучения (0,25; 0,5 Гр) вызывают увеличение количества тучных клеток на 7 и 14 сутки после облучения.

- Увеличение дозы (1, 2, 3 Гр) ведет к снижению их количества в 2 – 5 раз по сравнению с контролем на 1, 3, 7 суток наблюдения.

- “Критическая величина доз” порядка 6–9 Гр вызывает постепенное снижение количества тучных клеток к 14 суткам в 4 и 5,2 раза соответственно.

Эта же группа авторов [297] изучала при этой же модели облучения реакцию эритроидной ткани (эритропоэтических островков, ЭО) на действие ионизирующего излучения и установила отсутствие зависимости “доза – эффект”. Вероятно, что число структурных компонентов, чувствительных к действию ионизирующего излучения в эритробластических островках, лимитировано. Как считают авторы, ими могут быть межклеточные контакты, представленные двойной клеточной мембраной.

До настоящего времени актуальным остается вопрос о том, каким образом компоненты микроокружения могут влиять и управлять дифференцировкой и пролиферацией стволовых кроветворных клеток? Установлено, что реализация этого влияния осуществляется с участием мукополисахаридов, синтезирующихся в клетках микроокружения [537; 585]. В качестве этих веществ выступают гликозаминогликаны. Их концентрация в кроветворной ткани колеблется при различных экстремальных состояниях и, прежде всего, в стромальных механоцитах, макрофагах, жировых клетках. Следствием этого являются изменения состава межклеточной среды, что создает благоприятные условия для пролиферации и дифференцировки либо эритроидного, либо гранулоцитарного ростка. При этом кислые формы гликозаминогликанов стимулируют преимущественно миелоидный, а нейтральные – эритроидный росток [34; 282; 416].

В исследованиях [34; 416], посвященных изучению влияния гепарина, как одного из представителей кислых ГАГов, на колониобразующую способность коммитированных гемопоэтических клеток-предшественниц периферической крови и костного мозга установлен феномен стимуляции миелоидного колониобразования. Отмеченный феномен связан со специфическим действием на качественную перестройку в костномозговом микроокружении. Исследования эритропоэза с помощью метода обнаружения ЭО в подобных условиях не выявили изменений. Феномен действия кислых ГАГов на кроветворение дает возможность для новых поисков методов коррекции нарушенного миелопоэза.

На ранних этапах эволюции и в эмбриогенезе доминируют индукционно-формативные межклеточные и межтканевые взаимодействия. Эти же механизмы поддержания структурного гомеостаза сохраняются и у высокоорганизованных животных, где они обнажаются в экстремальных условиях, например, при создании острого дефицита массы специализированной ткани. Они основаны на межклеточных взаимодействиях между элементами стромы, а также на стромально-паренхиматозных взаимодействиях. Благодаря межклеточным и межтканевым связям уже в самом органе оказываются заложенными первичные механизмы регенерации. Присоединение нейрогуморальных механизмов регуляции регенерации на следующих этапах эволюции обеспечивает более тонкую коррекцию репаративного процесса. Нейрогуморальные механизмы могут оказать адекватное влияние на ход репаративного процесса лишь при условии, что в самом регенерирующем органе сохранены механизмы саморегуляции его структурного гомеостаза, воспринимающие корригирующие сигналы извне [222].

Таким образом, представленный краткий обзор современных взглядов на процессы регенерации системы гемопоэза свидетельствует об их ведущей роли в обеспечении компенсаторных реакций организма на хроническое лучевое

воздействие. При этом механизмы физиологической регенерации, приобретенные в процессе эволюции, являются основой адаптационных перестроек в системе кроветворения в экстремальных условиях. Исследование данных механизмов являются необходимым условием для поиска методов коррекции нарушенного лучевым воздействием гемопоэза.

Контроль пролиферации и дифференцировки клеточных популяций организма осуществляется посредством множества механизмов. Существующее в организме структурное разобщение клеток-продуцентов факторов роста и клеток-мишеней определяет наличие у цитокинов способности оказывать дальноранговый контроль жизнедеятельности клеток различного гистогенеза. Однако, очевидно, что состояние кроветворного микроокружения и механизмов его регулирующего влияния на гемопоэз при длительном радиационном воздействии остается практически не исследованным, также недостаточно сведений и о состоянии пула стволовых кроветворных клеток в условиях хронического (сопоставимого с продолжительностью жизни) γ -облучения. Данные о влиянии инкорпорированного ^{90}Sr на КОЕс костного мозга, селезенки и периферической крови в доступной нам литературе обнаружить не удалось.

1.4. Взаимосвязь показателей гемопоэза и иммуногенеза в норме и при радиационном воздействии

Подробную схему взаимодействия клеток в иммуногенезе предложил Р.В. Петров [271; 272], выдвинувший гипотезу о кооперировании трех видов клеток: макрофага, лимфоцита и стволовой клетки. Стволовая клетка может получать информацию об антигене непосредственно от макрофага. В этом случае развивается толерантность к антигену. Если стволовая клетка получает информацию от макрофага и активизированного антигеном лимфоцита, который передает гипотетический индуктор иммунопоэза, то стволовая клетка

дифференцируется по пути иммунопоза. В этом случае происходит формирование антителообразующих клеток, продуцирующих специфические антитела.

В табл.1 суммированы данные, которые схематично дают представление о характере дифференцировки стволовых клеток без или под влиянием лимфоцитов [402].

Таблица 1

Характер дифференцировки стволовых клеток без или под влиянием лимфоцитов

Вариант опыта	Трансплантат	Место пролиферации (+) в организме реципиента		Характер дифференцировки по критерию величины Э/М
		Селезенка	Костный мозг	
Сингенный	Костный мозг	+	-	2:1
		-	+	1:2
	Селезенка	+	-	2:1
		-	+	2:1
Костный мозг + клетки тимуса	+	-	2:1	
	-	+	2-3:1	
Костный мозг + клетки лимфатических узлов	+	-	2:1	
	-	+	4:1	
Несингенный	Костный мозг	+	-	2:1
		-	+	1:2
	Селезенка	+	-	2:1
		-	+	2:1
Костный мозг + клетки тимуса	+	-	2:1	
	-	+	3:1	
Костный мозг + клетки лимфатических узлов	+	-	1:40	
	-	+	или все миелоидные 1:5	

Данные результаты позволяют утверждать, что отдельные субпопуляции Т-лимфоцитов участвуют не только в развитии трансплантационного и гуморального иммунитета, но и в кооперативном взаимодействии с гемопоэтическими стволовыми клетками, реализуя их эритро- и гранулопоэтические свойства. В связи с этим имеются основания считать, что наряду с

другими механизмами регуляции гемопоза во взрослом организме одно из ведущих мест занимают лимфоциты, выполняющие функцию контроля в поддержании гомеостаза кроветворения.

Петров Р.В. и соавт. [269; 267; 272; 273] показали, что миграция и дифференцировка стволовых клеток являются тимусзависимым процессом, контроль над которыми осуществляется на уровне костного мозга с помощью Т-лимфоцитов.

Касаясь вопроса об истинном источнике увеличения в кровяном русле КОЕс у нормальных и облученных животных, следует отметить, что им может быть как костный мозг, так и селезенка. В результате инъекции декстрансульфата (ДС), препарата усиливающего миграцию стволовых клеток и обладающего выраженной лимфомобилизующей активностью, количество КОЕс в крови у нормальных и облученных доноров увеличивается лишь на несколько десятков клеток, что составляет очень малую часть от общего количества КОЕс, содержащихся в костном мозге и селезенке. У спленэктомированных животных наблюдается незначительное, но достоверное увеличение КОЕс в крови под влиянием ДС, хотя колониеобразующая способность костного мозга у таких животных практически не изменяется. Таким образом, в ряде случаев результаты, полученные с помощью определения количества колоний на селезенке, образующихся из клеток костного мозга, не могут безоговорочно трактоваться как изменение содержания стволовых клеток в этой популяции [280].

После тимэктомии дифференцировочный потенциал циркулирующих КОЕс не изменяется, а КОЕс костного мозга и крови по своим дифференцировочным свойствам не отличаются. По-видимому, изменения дифференцировочного потенциала костномозговых КОЕс после тимэктомии не влияют на их выход в кровь. В соответствии с этим предположением объясняется и изменение дифференцировки КОЕс крови у тимэктомированных мышей, стимулированных тимарином и кортексином. Вероятно, эти вещества

не только восстанавливают нормальное для КОЕс костного мозга микроокружение, но и, действуя на КОЕс на всех этапах циркуляции, припятствуют изменениям их дифференцировочных свойств при выходе в кровь. Поэтому у тимэктомированных мышей, стимулированных тимарином и кортексином, циркулирующие КОЕс по показателю Э/Гр, который колеблется от 1,5 до 2,6 имеют свойства костномозговых [281].

Увеличение образования колоний из селезеночных КОЕс после тимэктомии и сдвиг их дифференцировки в эритроидном направлении хорошо согласуется с данными о стимуляции миелопоэза в селезенке тимэктомированных животных. Вероятно, в селезенке существует популяция Т-клеток, ингибирующая дифференцировку СКК в эритроидном направлении. Т-клетки, регулирующие дифференцировку СКК, гетерогенны в функциональном и территориальном отношении, так как после тимэктомии в костном мозге уменьшается дифференцировка СКК в гранулоцитарном направлении, а в селезенке, одновременно, усиливается их эритроидная специализация.

Результаты проведенных экспериментов по изучению функциональной способности фагоцитирующей системы и клеток киллеров у мышей, находившихся в течение 6 месяцев в 30-километровой зоне аварии на ЧАЭС при мощности дозы внешнего облучения 80 мкР/ч и внутреннего поступающего с кормом – 10^{-10} Ки/кг, приведены в работе Л.А. Гановой и соавт. [70]. Показано, что при радиационном воздействии в малых дозах в течение 6 месяцев повреждается продукция регуляторных молекул и ИЛ-1, ФНО и ИФН. Как известно, благодаря взаиморегуляции этих сигнальных медиаторов через вторичные мессенжеры (простагландины и лейкотриены) формируются определенные цепи клеточных и молекулярных реакций иммунного ответа. Поэтому нарушение продукции данных цитокинов при длительном облучении организма, возможно, приводит к разбалансированию их действия на клетки-мишени, что дискоординирует регуляторные процессы. Эти изменения могут

вызвать угнетение развития клеточного иммунитета, вследствие которого снижаются эффекторные функции макрофагов и киллеров у облученных животных.

В работе [254] исследовали нестимулированную пролиферативную активность Т-лимфоцитов селезенки крыс в условиях воздействия постоянного внешнего γ -облучения с мощностью дозы 0,129 Гр/сут в течение 77 суток до получения животными общей дозы ионизирующего излучения 10 Гр. Авторы подтвердили стимулирующий эффект ионизирующего излучения в отношении скорости пролиферации Т-лимфоцитов. С увеличением времени экспозиции животного в радиационном поле более чем на 23 сут стимулирующий эффект уменьшается и при общей дозе 10 Гр наблюдается угнетение пролиферации. Таким образом, эффект стимулирования лимфоцитов животных, находящихся в радиационной зоне, проявляется в пределах примерно до 5 Гр. При увеличении дозы поражающий эффект радиации, по-видимому, становится доминирующим.

При сравнении изменения клеточности селезенки со способностью клеток активироваться под влиянием митогенов обнаружено удивительное совпадение по дозам. Подъем числа лимфоцитов через 23 суток (доза 3 Гр) полностью совпал со временем пика уровня клеточного иммунитета, который был угнетен во всем диапазоне доз ионизирующего воздействия, когда наблюдалась значительная лимфопения селезенки.

В настоящее время обнаружены большие различия в радиочувствительности отдельных фракций Т- и В-лимфоцитов и осуществляемых ими иммунологических реакций [45; 176]. Однократное облучение в дозе 1 Гр не влияет на активность Т-киллеров и Т-супрессоров, специфичных к трансплантационным антигенам мышей, а доза 3 Гр значительно уменьшает супрессию синтеза ДНК. Цитотоксический эффект иммунных лимфоцитов резистентен к облучению дозами 3 и 9 Гр и уменьшается

после облучения дозой 27 Гр. Т–киллеры резистентны к облучению дозами до 30 Гр.

Выяснение вопроса о соотношении радиочувствительности Т– и В–лимфоцитов в условиях хронического облучения показало, что отношения числа Т–клеток к В–клеткам было выше, чем в контроле, при облучении в дозе 1 Гр, а при облучении в дозах 2,3 и 6 Гр оно было ниже контрольных значений. Это указывает на относительную уязвимость В–лимфоцитов к хроническому воздействию радиации при накопленных дозах до 1 Гр, а при дальнейшей экспозиции более уязвимыми становятся Т–лимфоциты.

Очевидно, что хроническое облучение с мощностью дозы 0,129 Гр/сут оказывает угнетающий эффект на иммунные функции лимфоцитов облученных крыс в суммарных дозах 1-10 Гр. Это выражается прежде всего в уменьшении эффективности митогенной стимуляции Т–лимфоцитов и в значительном уменьшении иммунокомпетентных клеток в селезенке облученных животных.

Условием осуществления радиационных эффектов является, очевидно, трансформация воздействия облучения на клеточные структуры в биологические сигналы. В норме аналогичный механизм лежит в основе действия на клетку активирующих, ростовых и дифференцировочных факторов. Сигналы, запускаемые в клетке облучением, имеют черты сходства и различия с нормальными активационными и дифференцировочными сигналами, причем природа этого сходства и различия в настоящее время не ясна [421].

Сказанное можно иллюстрировать на примере действия ионизирующей радиации на клетки Т-ряда, находящиеся на разных этапах созревания и локализующиеся в различных компартментах иммунной системы. С рассматриваемой точки зрения узловыми клетками в этом ряду оказываются предшественники Т-Лимфоцитов (ПТЛ), образующиеся в костном мозгу и мигрирующие затем в тимус. Облучение вызывает изменения их мембранных маркеров, аналогичные тем, которые наблюдаются при нормальном

созревании. Эффект активации этих клеток, сходный с эффектом тимозина, проявляется в усилении миграции их в тимус, а также продукции фактора роста тимоцитов (ФРТ) – аутокринного ростового фактора с мол.массой 30 кД, который имеет два дополнительных эффекта, важных с точки зрения последующего восстановления иммунной системы: он стимулирует гемопоэз и ускоряет эмиграцию из тимуса зрелых Т-клеток. Действуя на кортикальные тимоциты, которые отличаются чрезвычайно высокой радиочувствительностью, облучение, тем не менее, обуславливает проявление “фенотипической” дифференцировки некоторой части этих клеток, также воспроизводящей действие тимозина.

В результате перечисленных эффектов облучения создаются условия, благоприятствующие осуществлению пострадиационного восстановления системы Т-лимфоцитов: за счет прямого дифференцировочного действия осуществляется созревание части Т-лимфоцитов костного мозга и тимуса, за счет усиления продукции ФРТ стимулируется гемопоэз, происходит экспансия ПТЛ в костном мозгу и тимусе, усиливается миграция ПТЛ из костного мозга в тимус, а также выход зрелых Т-клеток из тимуса в рециркулирующий пул. Таким образом, облучение наряду с массовым повреждением тимоцитов и зрелых Т-лимфоцитов через посредство их активации и усиление продукции ПТЛ гуморальных факторов создает условия для стимуляции последующих восстановительных процессов. Эволюционной основой формирования подобного механизма, вероятно, явилась потребность в быстрой ликвидации последствий стрессов, систематически воздействующих на иммунную систему (известно, что по характеру и механизму действия на лимфоциты облучение и глюкокортикоиды во многом близки) [420; 421].

Специфическим раздражителем лимфоидных клеток служит антиген, независимо от того, попал ли он в организм извне в виде бактерий или образовался в самом органе в результате мутаций, вызывающих изменения в характере синтеза белков или повреждающих воздействий другого порядка

[129]. Таким образом, определенный количественный и качественный уровень антигенов обеспечивает равновесие и подавляет лимфоидный аппарат, что показано в опытах с изучением регенерации и компенсаторной гипертрофии внутренних органов.

Большинство исследователей считают, что и *in vivo*, и *in vitro* именно лимфоциты являются наиболее чувствительными клеточными элементами в системе крови. Усиление клеточной деструкции в лимфоидной ткани при однократном лучевом воздействии получено при дозе 50 мГр; при 0,5 Гр эти изменения становятся отчетливыми, а при 1 – 1,5 Гр через 3 часа после воздействия отмечен пикноз более, чем 50% ядер клеток лимфоидной ткани [383, 435].

Беспаловой Л.А., Романовой В.С. [36] в ходе 6-летнего эксперимента с γ -облучением собак в дозах 0,6 – 3,4 мГр/сут отмечено угнетение продукции, созревания и дифференцировки клеток лимфоидной ткани. Аналогичные данные были получены при хроническом лучевом воздействии при дозах 13,7 – 49 сГр/сут у обезьян [108; 109]. Транзиторная лимфопения возникала у мышей при пролонгированном воздействии в дозе 30 мГр/сут, а постоянная при 60 мГр/сут [287].

Исходя из концепции Блэра [40] о наличии обратимого и необратимого компонента в эффекте радиации, Запольская и др. [123] определили константу скорости восстановления, период полувосстановления и необратимый компонент поражения показателей системы крови при хроническом лучевом воздействии (50 мГр/сут) у крыс в течение двух лет. Наименьшую скорость восстановления имели лимфоциты костного мозга, необратимый компонент для лимфоцитов был вдвое выше, чем для других элементов крови и костного мозга. Качественные изменения лимфоцитов при лучевом воздействии малой интенсивности выражались в появлении двуядерных клеток, изменении соотношения больших и малых форм лимфоцитов, учащенном появлении фигур распада ядра или цитоплазмы.

По данным [124], качественные изменения лимфоцитов у лиц с 4 – 5 – кратным переоблучением заключались также в учащении появления крупных (до 20 мкм) лимфоцитов с базофильной цитоплазмой и двуядерных лимфоцитов. Данные о повышенной повреждаемости лимфоцитов могут указывать на нарушение взаимодействия иммунокомпетентных и кроветворных клеток в результате первичных нарушений антигенраспознающих свойств лимфоцитов.

На основе клинико-лабораторных данных [101], обнаружено, что спустя 6 – 18 месяцев после облучения организма в восстановленном количественно пуле ЛФ имеет место нарушение нормального соотношения субпопуляций ЛФ. Количество ЛФ, несущих мембранный маркер Т-ЛФ супрессоров (ОКТ8+Кл), в 2-10 раз превосходит число ЛФ с маркером Т-ЛФ хелперов (ОКТ4+КЛ), при этом в течение первых месяцев после облучения – период восстановления – наблюдается резкое снижение содержания В-ЛФ в общем пуле ЛФ. Сниженной оказалась также митоген-индуцированная пролиферативная активность ЛФ. Выраженность этих эффектов зависела от дозы облучения, а в случае летальных доз облучения максимальные изменения в системе ЛФ соответствовали неблагоприятному прогнозу в отношении восстановления системы гемопоэза и выживаемости.

Дисбаланс клеточных форм лимфоцитов, развивающийся вследствие их неодинаковой чувствительности к облучению и разного темпа восстановления, является самостоятельным фактором подавления иммунитета [124]. Увеличение при лучевом воздействии элиминации тимоцитов нарушает клеточный ансамбль, регулирующий иммуногенез и гемопоэз [279]. При этом лимфоциты могут приобретать аутоагрессивные свойства, в том числе и по отношению к собственным гемопоэтическим клеткам, что считается одним из патогенетических факторов возникновения гипоплазий кроветворной ткани [489].

Радиация существенным образом меняет функциональную структуру иммунной системы, сдвигая баланс Т хелперов классов Th1/Th2 сначала в сторону Th1, а затем в сторону Th2. Очевидно, следствием этого является подавление антибактериальной защиты и других форм гуморального иммунитета в ранние сроки, а в поздние сроки- ослабление противоопухолевой и противовирусной резистентности [421].

Результаты наблюдений в первые годы после начала хронического облучения жителей прибрежных сел реки Теча свидетельствовали о подавлении антимикробных функций кожи, слизистых оболочек и способности продуцировать антитела после вакцинаций, снижении фагоцитарной активности нейтрофилов и содержания лизоцима при средней дозе облучения красного костного мозга 85 сЗв (35-145 сЗв) [13].

Исследования, проведенные Аклеевым А.В. и соавт. [7; 5; 8; 3; 4] показали, что изменения иммунитета в условиях хронического комбинированного (внешнего гамма- и внутреннего, преимущественно за счет Sr-90 и Cs-137) облучения могут сохраняться длительное время. Механизм длительного сохранения изменений иммунитета у жителей прибрежных сел р.Теча может быть объяснен многолетним характером облучения ККМ-матрикса регенерации иммунокомпетентных клеток.

Среднее значение кумулятивной дозы облучения ККМ, при которой начинают регистрироваться изменения отдельных параметров иммунитета (увеличение содержания малорецепторных Т-лимфоцитов и снижение числа В-лимфоцитов в периферической крови), составляет 53,7 сЗв (36,2-69,7 сЗв). Более выраженные отдаленные изменения иммунитета отмечаются при кумулятивной дозе облучения ККМ 70,0 сЗв и более (среднее значение 117,3 сЗв.)

Отдаленные изменения иммунитета как у практически здоровых облученных людей, так и у лиц с предраковыми заболеваниями, касались, главным образом, естественной цитотоксичности и Т-звена иммунитета.

Отмечено снижение содержания естественных киллеров (ЕК-клеток, больших гранулосодержащих лимфоцитов-БГЛ), которым принадлежит основная роль в противоопухолевом иммунитете, наличие признаков иммунологического дисбаланса.

Морфофункциональные преобразования нейтрофилов периферической крови и ультраструктурные особенности гранулоцитов костного мозга были изучены при общем γ -облучении в дозах 0,3; 0,8; 2; 6 Гр на крысах линии Вистар [255]. При малой дозе (0,3 Гр) отмечался широкий диапазон морфофункциональных состояний клеток нейтрофильного ряда: имело место слияние первичных и вторичных гранул, гипертрофированные нейтрофилы находились в состоянии активного фагоцитоза, сопровождающегося дегрануляцией и уменьшением числа гликогеновых гранул; параллельно с дегрануляцией увеличивалось количество мелких гранул, предположительно предшествующих специальным, что свидетельствует по внутриклеточной регенерации даже гидратированных на вид нейтрофилов.

При дозе 2 Гр через 6 часов зарегистрированы картины сброса специальных гранул, а также заимствования этих гранул эндотелиоцитами синусоидальных капилляров. Через 5 суток после облучения гранулы с кристаллоидами регистрируются в клетках нейтрофильного ряда. Поскольку наличие кристаллоида связывают с одержанием пероксидазы в критических величинах, можно полагать, что заимствуется именно пероксидазная система.

Пероксидазная система обеспечивает бактерицидные и цитотоксические свойства клеток; необходимость в ней, по-видимому, возникает у эндотелиоцитов для поддержания резистентности сосудистой стенки. Подобные реакции можно отнести к компенсаторно-приспособительным [255].

Большая часть представленных данных указывает на активацию гемопоэтических акцессорных популяций и создание предпосылок для восстановления системы гемопоэза при хроническом радиационном воздействии.

1.5. Структурно-функциональный подход к анализу биологических эффектов ионизирующего излучения

Широкий спектр мнений радиобиологов о механизмах проявления эффектов облучения свидетельствует, с одной стороны, о многообразии типов реакции организма, что подчеркивает интегративный характер отклика на облучение, а с другой – об отсутствии знаний о причинных механизмах возникновения практически мгновенной реакции организма на всех уровнях его интеграции. Основываясь на теоретическом анализе литературных и собственных экспериментальных данных, [366] предлагают концепцию одновременного раздражающего и поражающего действия ионизирующего излучения на ЦНС. Авторы обосновывают явление, заключающееся в раздражении возбудимых мембран нервной ткани зарядами дозного поля, нейрон рассматривается как своеобразный биологический микродозиметр.

Высокая энергия излучений, значительно превышающая энергию химических связей, дает основание полагать, что для начальных изменений в любых структурах организма на молекулярном уровне, порога действия ионизирующей радиации не существует. Однако из этого не следует, что реакции на всех других уровнях биологических систем также не пороговые. Известна роль в окончательном исходе лучевого поражения процессов компенсации и восстановления [92], которые и обуславливают пороговый эффект излучения. Полученная кривая силы-длительности для действия ионизирующего излучения указывает на пороговый характер изучаемых ответных реакций, при этом имеется в виду ее гиперболический характер и асимптотическое приближение к осям ординат и абсцисс. Эти данные обосновывают вывод о том, что в основе сдвигов, наступающих в организме под влиянием малых по дозе радиационных воздействий, лежит первоначальная реакция нервной системы.

Длительные, существенные раздражения нервной ткани, вызывая потенциалы действия, способствуют установлению ионного равновесия между внутри- и внеклеточной средой. При этом усиливается работа K^+ -, Na^+ -АТФазы. Если подведение энергии на восстановление химических связей не соответствует ее расходу, снижается мембранный потенциал. Последнее приводит к невозможности адекватного реагирования на любые межнейронные и внешние стимулы. Следовательно, истощение энергетических ресурсов мозга (точнее Na^+ -, K^+ -АТФазы) приводит к потере адекватного восприятия внешней среды [366].

О влиянии радиационного облучения на энергетику судят, в частности, по радиационно-индуцированному разобщению окислительного фосфорилирования [415]. Разобщение приводит к тому, что прекращается синтез АТФ и энергия, выделяющаяся в результате окислительных реакций, полностью расходуется на теплопродукцию. Это приводит к радиационно-индуцированному термогенезу, который и наблюдается при облучении.

Однако, по мнению Б.В.Тестова [346], разрабатывающего энергетическую концепцию действия радиации на живой организм, причина радиационно-индуцированного термогенеза не в разобщении окислительного фосфорилирования, а в результате гидролиза запаса молекул АТФ, имеющегося в организме.

Данная концепция объясняет высокую радиочувствительность живых организмов тем, что в результате облучения происходит переключение энергетики организма, и поражение в значительной степени обеспечивается энергией запаса молекул АТФ самого организма. Наиболее радиочувствительными в этом случае оказываются организмы, обладающие самым мощным запасом АТФ, а именно теплокровные животные. В рамках данной концепции находит свое объяснение закон Бергонье – Трибандо, который гласит, что наиболее радиочувствительными являются малодифференцированные быстроделющиеся клетки. Эти клетки должны

обладать наибольшим запасом АТФ, обеспечивающим энергетику деления клеток, а значит более радиочувствительными.

Энергетическая концепция не отрицает протекание всех тех нарушений в клетках, которые возникают в результате ионизации, и не противоречит другим концепциям. Чтобы избежать тепловой инактивации при интенсивном гидролизе АТФ клетки должны сбрасывать избыток тепла в межклеточное пространство, что приводит к увеличению проницаемости мембран и выбросу значительного количества ионов, что обычно наблюдается при радиационном облучении. Одними из первых выходят из строя митохондрии, где осуществляется синтез АТФ. С позиций энергетической концепции существует порог поражающего влияния радиационного облучения, величина которого изменяется от физиологического состояния организма и условий облучения.

В.П.Шахов [395] при изучении механизма взаимодействия центральной нервной системы (ЦНС), глюкокортикоидной, Т-клеточной, макрофагальной, эритропоэтической и кроветворной систем при действии на организм экстремальных факторов, в опытах на самцах мышей-гибридов (СВА С57В1/6) F₁ получил данные, которые свидетельствуют о существовании медленно развивающегося каскадоподобного механизма адаптации, который дрейфует в сторону усиления эритро- или миелопоэза, в зависимости от природы экстремального фактора. Выключение любой из систем в период ее наиболее активной работы (критический период) влечет за собой отмену каскадоподобного механизма адаптации.

Очевидно, последовательность передачи директивной информации, происходящей по типу эстафеты от одной регуляторной системы к другой и исполнительным органам можно обозначить в виде следующей схемы: ЦНС (1–24 ч) > глюкокортикоидная система (1–3 сут.) > Т-клеточная система (2–5 сут.) > макрофагальная система (3–5 сут.) > костный мозг (4–7 сут.). Интерпретацию полученных данных ни в коей мере не следует трактовать как

единственно возможный механизм адаптации, который не учитывает вклад в этот процесс других систем макроорганизма.

В работах С.А.Гераськина [74; 75] дается критический анализ современных подходов к оценке биологического действия малых доз ионизирующего излучения и предложена собственная концепция, включающая следующие положения.

В основе ответной реакции клетки на облучение в низких дозах и слабые внешние воздействия некоторых других факторов лежат фундаментальные эволюционно консервативные механизмы обеспечения устойчивости живых систем и возможности их адаптации к изменяющимся условиям внешней среды.

- Наблюдаемые в области малых и сопредельных с ними доз генетические эффекты обусловлены не столько повреждающим действием ионизирующего излучения либо иных факторов физической или химической природы, сколько особенностями реализации ответной реакции клетки на слабое внешнее воздействие и являются результатом сложной цепочки событий, важнейший компонент которой – структурная реорганизация генома и связанная с нею смена модели генной экспрессии.

- Существуют две принципиально различные стратегии, полностью определяющие вид ответной реакции клетки на внешнее воздействие, – “пассивная” и “активная”. “Пассивная” стратегия направлена на поддержание динамического равновесия (гомеостаза) конкретной испытывавшей воздействие клетки и заключается в активации систем адаптивного ответа. “Активная” стратегия наряду с выполнением функций по поддержанию динамического равновесия генетических структур создает предпосылки к увеличению пула изменчивости в подвергшейся воздействию популяции клеток и заключается в активации мутагенных систем SOS-ответа (SOS-репарация, SOS-трансляция). Выбор между этими стратегиями определяется интенсивностью внешнего воздействия.

Резюме. Известно, что в организме при действии экстремальных факторов включаются механизмы, переводящие работу клеток на более высокий функциональный уровень, реализующиеся в форме фазы резистентности стресс-реакции, феноменов адаптационной стабилизации структур, гиперплазии и гипертрофии тканей и органов, многие принципы реализации которых все еще остаются неясными.

Длительное радиационное воздействие приводит к изменению скорости и направления клеточной продукции, при этом важную роль играют механизмы обратной связи, определяющие величину того или иного пула клеток системы гемо- и иммуногенеза. Подобные адаптационные механизмы до настоящего времени полностью не изучены.

Основой адаптационных перестроек в системе кроветворения на хроническое радиационное воздействие являются механизмы физиологической регенерации, приобретенные в процессе эволюции. Исследование данных механизмов является необходимым условием для поиска методов коррекции нарушенного гемопозза.

Реакция КОЕс на продолжительное облучение с малой мощностью дозы сопровождается существенным повышением радиорезистентности этих клеток как по отношению к контролю, так и по сравнению с острым лучевым воздействием. В основе этого явления могут быть различные причины. Одна из них, вероятно, связана с тем, что за довольно длительный период облучения (до 15 месяцев) более радиочувствительные клетки кроветворных органов погибают, а остающиеся, более резистентные, поддерживают на том или другом уровне сохранность популяции. Можно также предположить, что в ходе хронического облучения в клетках возникают компенсаторно-приспособительные изменения, направленные к увеличению их радиорезистентности. При этом повышение резистентности не следует рассматривать только как клеточную адаптацию. В многоклеточном организме обнаруженная приспособительная реакция в системе клеток крови зависит от

общих адаптивных механизмов, которые реализуются при участии многих биологических систем, имеющих интегративное значение. Увеличение резистентности клеток организма, возникающее под влиянием патогенного воздействия внешней среды, является одним из механизмов повышения резистентности организма.

ГЛАВА 2. СИСТЕМНАЯ МЕТОДОЛОГИЯ И ЕЕ РОЛЬ В АНАЛИЗЕ АДАПТАЦИОННО-КОМПЕНСАТОРНЫХ РЕАКЦИЙ СИСТЕМЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ РАДИАЦИОННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

2.1. Системное понимание функций организма

Сформулированная П.К. Анохиным общая теория функциональных систем раскрыла новые аспекты понимания функций целого организма. Как правило, функциональные системы объединяют на основе нервных, гуморальных и информационных механизмов различные ткани и органы, часто принадлежащие к разным морфологическим образованиям, в единые функциональные построения, обеспечивающие своей содружественной деятельностью различные показатели внутренней среды организма и его взаимодействие с окружающей средой.

Целый организм с этих позиций представляет слаженную интеграцию множества функциональных систем, одни из которых своей саморегуляторной деятельностью определяют устойчивость различных показателей внутренней среды – гомеостазис, другие – адаптацию живых организмов к среде обитания. Одни функциональные системы генетически детерминированы, другие складываются в индивидуальной жизни в процессе взаимодействия организма с разнообразными факторами внутренней и внешней среды [341].

Каждая функциональная система работает в организме по торсионному информационному принципу саморегуляции. Отклонение результата деятельности функциональной системы от уровня, определяющего нормальную жизнедеятельность, заставляет все элементы функциональной системы работать в сторону его возвращения к оптимальному уровню. В зависимости от

состояния регулируемого результата функциональные системы усиливают или, наоборот, снижают интенсивность своей саморегуляторной деятельности. В нормально функционирующем организме действует универсальное правило: общая сумма механизмов, возвращающих отклоненный от оптимального уровня результат, с избытком преобладает над отклоняющимися механизмами.

Теория функциональных систем рассматривает нарушение функций организма как результат измененной деятельности разных функциональных систем и их взаимосвязей. В условиях патологии, когда возникают затруднения в достижении полезного приспособительного результата, объем обратной афферентации расширяется. Это в свою очередь приводит к расширению объема эффекторных механизмов деятельности функциональной системы, интенсификации ее деятельности. При этом необходимо четко отличать патологические функциональные изменения, вызванные возмущающими повреждающими и другими факторами, от адаптивных функционально-структурных отклонений, развивающихся в функциональных системах благодаря деятельности их компенсаторных защитных механизмов.

В рамках теории функциональных систем открываются широкие перспективы понимания механизмов компенсации нарушенных функций. С системных позиций компенсация нарушенных функций всегда идет в направлении сохранения функциональными системами способности обеспечивать их полезные приспособительные результаты. Основным условием компенсации нарушенных функций в любой функциональной системе является сохранение хотя бы минимальной информации о конечном результате ее деятельности. По мере компенсации складывается новая системная интеграция [341].

Наличие в организме патологической системы, функционирующей по своим законам патологии, естественно, изменяет слаженную деятельность дефинитивных функциональных систем организма. В этом случае деятельность одних из них оказывается нарушенной, а другие компенсируют нарушенные

функции, обеспечивая в меру возможности оптимальный уровень процессов жизнедеятельности. В большинстве случаев патологическая система не является адаптивной, так как она своей деятельностью направлена на деструкцию организма. Однако в отдельных случаях патологическая система через активацию дефинитивных физиологических функциональных систем может оказывать адаптивное действие на организм, повысив за счет компенсаторной деятельности устойчивость организма к патологическим воздействиям.

В соответствии с общей системной методологией нами были разработаны методологические подходы к исследованию кроветворной системы при длительном радиационном воздействии, позволяющие охарактеризовать наиболее полно соотношение процессов поражения и восстановления гемопоэза, а также определить последовательность включения резервов кроветворения и их мощность. При организации эксперимента мы придерживались следующих принципов:

1. Одновременная регистрация большого числа взаимосвязанных показателей, характеризующих количественные изменения в различных клеточных пулах. С этой целью в сроки, установленные на основе представлений об общей динамике процесса, у животных определяли содержание КОЕс, общее количество миелокариоцитов и отдельных их форм (миелограмма), а также морфологический состав периферической крови. Выполнение этого условия позволило показать последовательность нарушения клеточных популяций в основных отделах кроветворной системы при разных режимах облучения.

2. Одновременное изучение клеточного состава не только периферической крови и костного мозга, но и лимфоидных органов – тимуса и селезенки. При выборе лимфоидных органов мы исходили из необходимости получения стабильных данных, в связи с чем остановились на тимусе и селезенке, имеющих стандартное местоположение и являющихся в достаточной

степени автономными. Получение этих сведений позволило обнаружить закономерности реагирования не только в отдельных разделах, но и в системе крови в целом.

3. Постановка опытов проводилась с использованием разных типов ионизирующих излучений: γ - и β -облучения, что позволило смоделировать ситуацию внешнего γ -облучения (^{137}Cs) и внутреннего β (за счет инкорпорированного ^{90}Sr) хронического радиационного воздействия, имевших место при радиационных инцидентах на Южном Урале, связанных с работой ПО "Маяк". Полученные при этом данные подтвердили основные закономерности реагирования стволового кроветворного пула в период формирования лучевых реакций.

4. Животных облучали в широком диапазоне ежедневных и суммарных доз, минимальные значения которых приближены к так называемым низким уровням воздействия. Выполнение этого условия позволило выявить наиболее радиочувствительные звенья в кроветворной системе, определить зависимость повреждения и восстановления различных клеточных отделов от величины дозовой нагрузки.

2.2. Методические подходы к исследованию кроветворной системы

Эксперимент выполнен на 3600 мышах линии СВА и С57В1/6 в период с 1994 по 2000 гг. В первой серии исследования нами изучались общие закономерности реагирования системы крови на внутреннее хроническое β -облучение, вызванное однократным внутрибрюшным введением ^{90}Sr в различных количествах, во второй - на внешнее хроническое γ -облучение в различных мощностях доз.

Количество обследованных животных и условия их облучения
(животные-доноры стволовых клеток)

№ п/п	Условия облучения	Мощность дозы, сГр/сут; количество радионуклида, кБк/г	Число животных	Тканевые поглощенные дозы, накопленные к концу облучения, Гр
1	внутреннее	1,11	66	4,2
2	хроническое	11,1	66	41,2
3	β -облучение	29,6	66	111,4
4	внешнее	1	36	5,4
5	хроническое	4	36	21,6
6	γ -облучение	6	36	32,4
7		16	66	86,4

При выборе сроков исследования исходили из общей динамики процессов, развивающихся при остром радиационном гемопоэтическом синдроме.

1-е сутки – начало первичного опустошения, появление клеток с нарушением митозов;

3-е сутки – максимальное опустошение гемопоэтической ткани;

6-е сутки – начальный этап восстановления (абортного подъема);

13-е сутки – максимум второго опустошения гемопоэтической ткани;

21-е сутки – восстановление большинства показателей у выживших животных;

30-е сутки – истинное восстановление.

В дальнейшем, в процессе облучения обследования проводили один раз в 3 месяца (90, 180, 270, 360, 540 суток).

В экспериментах использовались мыши линий СВА и С57В1/6 (24–26 г.) в возрасте 90 дней к началу эксперимента. Животные выведены и выращены в виварии Уральского научно-практического центра радиационной медицины г. Челябинска. Животные содержались на стандартном полноценном рационе.

2.3. Условия облучения животных

Лабораторный эксперимент проведен на базе Уральского научно-практического центра радиационной медицины (г. Челябинск). Для практического осуществления использован комплекс для радиоэкологического моделирования (рис.2.1.). Комплекс состоит из двух автономных помещений: основного для облучения животных и отделения обеспечения. Внутри основного зала в виде сектора цирка размещены металлические стеллажи для клеток.

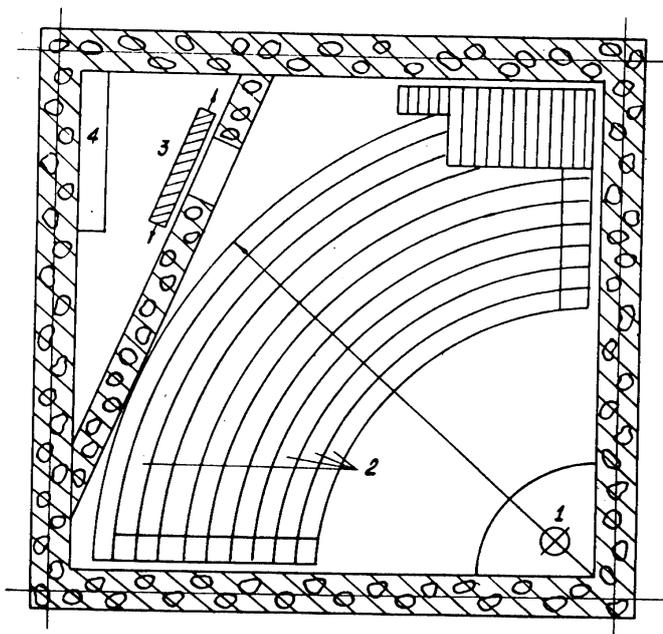


Рис.2.1. Схема помещения для γ -облучения: 1 – Cs-облучатель; 2 – ярусы для клеток; 3 – защитная дверь; 4 – клетки с контрольными животными

Источником облучения являлась модифицированная установка ОЦК-400 с зарядом ^{137}Cs . При этом на каждом ярусе создавалась определенная мощность дозы от 1 до 16 сГр/сут; перепад мощности дозы от передней до задней стенки не превышал 10%. Облучение осуществлялось круглосуточно за исключением периода уборки и осмотра животных (не более 1 часа). Под наблюдением находилось 500 мышей, разделенных на 5 групп. Контрольная группа состояла из 100 мышей и находилась вне зоны облучения. Четыре экспериментальные

группы численностью до 100 животных в каждой были размещены на ярусах основного помещения.

Животным однократно внутрибрюшинно инъецировали ^{90}Sr (в виде раствора нитрата стронция) в 3-х концентрациях: 1,11; 11,1 и 29,6 кБк/г веса животного. Количество радионуклида 29,6 кБк/г приводит к максимальной индукции костных опухолей и выраженному сокращению продолжительности жизни на 50%. Количество ^{90}Sr - 11,1 кБк/г является оптимальным для развития радиационноиндуцированных опухолей кроветворной ткани и сокращению продолжительности жизни приблизительно на 10%. Кроме того, использовали количество радионуклида (1,11 кБк/г), не приводящее к повышению частоты опухолей и сокращению продолжительности жизни в эксперименте [237; 398; 551], а накопленной поглощенной дозе на кость и костный мозг на всю жизнь животного, приблизительно соответствующей максимальной эффективной дозе на красный костный мозг и костные поверхности у людей, переоблучившихся в результате радиационных инцидентов на Южном Урале [466].

Мыши-реципиенты были облучены однократно на установке ИГУР с четырьмя источниками ^{137}Cs , расположенными попарно с двух сторон облучаемого объекта, при мощности дозы 60 сГр/мин и неравномерностью γ -поля установки в рабочем пространстве не более $\pm 5\%$. Мышей-реципиентов облучали в дозах, приводящих к 100% гибели животных к 10 – 20 суткам после воздействия. Для исключения несистематических ошибок за счет взаимного экранирования положения животных при облучении фиксировали. Фиксация достигалась размещением животных в ячеистых кассетах из плексигласа с размерами 50x147x170 мм. Кассета рассчитана на размещение 10 мышей. На протяжении всего периода исследований проводился текущий дозиметрический контроль, и вводилась поправка на распад источника.

2.4. Оценка доз

Бедренные кости животных каждой экспериментальной группы после извлечения из них костного мозга взвешивали, после чего сжигали в муфельной

печи. В дальнейшем проводили радиометрию золы торцовым счетчиком. При расчете поглощенной дозы пренебрегали периодом полураспада ^{90}Sr по сравнению с продолжительностью жизни мышей. Массу скелета принимали как 7,5% от массы тела; использовали 25% полупоглощения энергии 1,13 MEV пары $^{90}\text{Sr} + ^{90}\text{Y}$ [536].

Исходя из того, что бедренная кость составляет 3,65% от массы всего скелета, рассчитывали содержание радиоактивного стронция во всем скелете, предполагая, что радионуклид распределен равномерно.

Задержка ^{90}Sr в скелете мышей в наших экспериментах лучше всего описывалась степенной функцией:

$$\text{биологическая задержка} = 0,596 \cdot t^{-0,25},$$

где t – время после введения радионуклидов в сутках.

С учетом коэффициентов, мощность дозы в момент времени t равна:

$$p = 3,12 \cdot c \cdot m^{-1} \cdot t^{-0,25},$$

где p – мощность дозы в день расчета t (сГр/сут),

c – введенное количество Sr (кБс/животное),

m – масса животного (г),

t – время после введения радионуклида (сутки).

Поглощенная доза на кость равна:

$$D = 0,0414 \cdot c \cdot m^{-1} \cdot t^{-0,75},$$

где D – поглощенная доза на кость (Гр),

c – введенное количество ^{90}Sr (кБс/животное).

Учитывая, что для мелких лабораторных животных поглощенная доза на костный мозг и кость значимо не отличаются друг от друга [526], принимали, что поглощенная доза на костный мозг равна поглощенной дозе на кость. Данные дозиметрических параметров*, соответствующие использованным и срокам обследования, приведены в табл. 3, 4.

Таблица 3

Мощность дозы (Р) и поглощенная доза (Д) на кость и красный костный мозг в различные сроки после введения различных количеств ^{90}Sr

Время обследования, сутки	1,11 кБк/г		11,1 кБк/г		29,6 кБк/г	
	Д, гР	Р, сГр/сут	Д, гР	Р, сГр/сут	Д, Гр	Р, сГр/сут
1	0,04	2,76	0,37	27,6	0,98	73,6
3	0,08	2,1	0,84	21	2,24	55,9
6	0,14	1,76	1,41	17,6	3,76	47
13	0,25	1,45	2,52	14,5	6,72	38,7
21	0,36	1,29	3,61	12,9	9,62	34,4
30	0,47	1,18	4,71	11,8	12,57	31,4
90	1,16	0,87	11,6	8,72	31	23,3
360	3,29	0,62	32,9	6,17	87,7	16,45
540	4,2	0,57	41,8	5,7	111,4	15,2

Таблица 4

Суммарная среднетканевая поглощенная доза в различные сроки внешнего хронического γ -облучения с различной мощностью дозы, Гр

Время обследования, сутки	Мощность дозы при γ -облучении, сГр/сут			
	1	4	6	16
1	-	-	-	0,16
3	-	-	-	0,48
6	-	-	-	0,96
13	-	-	-	2,08
21	-	-	-	3,36
30	0,3	1,2	1,8	4,8
90	0,9	3,6	5,4	14,4
180	1,8	7,2	10,8	28,8
270	2,7	10,8	16,2	43,2
360	3,6	14,4	21,6	57,6
540	5,4	21,6	32,4	86,4

*Данная часть работы проведена канд. биол. наук Е.А. Пряхиным.

2.5. Гематологические исследования

Из показателей периферической крови оценивали общее количество лейкоцитов и изучали лейкоцитарную формулу по мазкам, окрашенным по Романовскому-Гимзе (подсчет проводили на 100 клеток) по общепринятым методам. После извлечения, костный мозг разводили 3% раствором уксусной

кислоты с добавлением метиленового синего (1:20) и подсчитывали число ядерных клеток в камере Горячева под световым микроскопом.

Из другого бедра костный мозг выдували и готовили мазки. Мазки фиксировали метанолом (или этанолом абсолютным) и окрашивали по Май – Грюнвальду и Романовскому – Гимзе. На мазках, окрашенных по Папенгейму, проводили дифференцированный подсчет миелограмм. Просчитывали клетки миелоидного ряда, эритроидного и лимфоциты различных генераций. Клетки, принадлежащие к мегакариоцитарному ростку, плазматические клетки, макрофаги и стромальные элементы учитывали как прочие клетки, поскольку их клеточность не определяет выживаемость мышей при острой лучевой болезни. Всего просчитывали 500 – 1000 клеток в одной мазке. При анализе миелограмм анализировали 500 клеток.

Для определения клеточности селезенки и тимуса органы гомогенизировали с питательной средой - 199 в специальном охлажденном гомогенизаторе. Полученную суспензию отфильтровывали на капроновом фильтре. Количество ядерных клеток считали в камере Горяева стандартным методом.

Метод экзотеста. Оценку выживаемости стволовых клеток гемопоэтической ткани осуществляли с помощью метода экзоколониации. Этот метод, предложенный McCulloch E.A. и Till J.E. [587], позволяет оценивать жизнеспособность облученных стволовых клеток, основываясь на определении их способности к неограниченному размножению путем образования колоний, возникающих из одиночных клеток. Кроме того, данный метод позволяет получать информацию о функциональных свойствах КОЕс и о метаболической активности стволовых клеток (синтез белка, ДНК). Основной вклад в экзоколониообразование вносят КОЕс, находящиеся в состоянии покоя (Go), так как активно пролиферирующие клетки при приготовлении клеточных суспензий легко травмируются и в организме реципиента не приживаются [265].

Животных-доноров забивали декапитацией с предварительным введением гепарина (50 ед. на мышь). Костный мозг, селезенки, кровь собирали при забое и готовили клеточные взвеси описанным выше методом. Материал, полученный от 5–6 доноров, сливали в бюкс, тщательно перемешивали и доводили концентрацию клеток до необходимой величины свежей порцией раствора среды. До момента введения реципиентам суспензии клеток хранили при температуре тающего льда в затемненных бюксах.

Мышей-реципиентов облучали за 1 час до введения клеточных взвесей и вводили в хвостовую вену суспензию костного мозга (10^5 клеток/мышь), селезенки (10^6 клеток/мышь) в объеме 0,1–0,3 мл. Для предохранения мышей-реципиентов от клинической гибели (на 4–6 сутки с момента облучения) им ежедневно вводили внутрибрюшинно антибиотик – стрептомицин (из расчета 3 мг на 10 мышей).

На 8–12 сутки с момента трансплантации реципиентов забивали, извлекая селезенки, фиксировали фиксатором (100% этиловый спирт-ледяная уксусная кислота (3:1)). Через сутки проводили подсчет макроколоний под увеличением $\times 5$, учитывали колонии не менее 0,3 мм в диаметре.

Все работы проводились стерильным инструментом в затемненной посуде при низкой температуре.

Гистологический метод анализа селезеночных колоний. Микроучет колоний в селезенке проводили на гистологических срезах в модификации Cury J.L. et. al. [461], Inoue T. et. al. [506]. Из каждой селезенки готовили по 3 парафиновых среза толщиной 6 мкм – 1 центральный и 2 – субкапсулярных.

Фиксацию, обезвоживание, пропитывание, заливку проводили по стандартным методикам. Подготовленные срезы окрашивали гематоксилин – эозином. В качестве просветителей использовали карболксилол и ксилол. Для заключения срезов использовали канадский бальзам. Подготовленные гистологические срезы микроскопировали, регистрируя количество микроколоний и их линейные параметры – максимальный и минимальный

диаметры колоний. На основе измерений вычисляли объемы селезеночных колоний [16] по формуле:

$$V = \frac{2}{3} \pi \cdot a \cdot b \cdot \frac{a+b}{2},$$

где V – объем колоний,
 a – максимальный диаметр колоний,
 b – минимальный диаметр колоний,
 $\pi = 3,14$.

Расчет среднего диаметра колоний проводили по формуле:

$$V_{\text{ср}} = V_{\text{общ}}/v,$$

где $V_{\text{общ}}$ – общий объем всех колоний,
 v – количество колоний на селезенке.

Общий объем всех колоний вычисляли по формуле:

$$V_{\text{общ}} = \sum V_n,$$

где n – номер колонии.

Метод микроучета колоний позволяет анализировать пролиферативный потенциал СКК (объем колоний в селезенке), баланс отдельных разновидностей СКК, стоящих на разных этапах и направлениях дифференцировки (соотношении гистологических типов колоний).

Цитологические методы исследования клеток костного мозга. Фиксация и окраска препаратов костного мозга проводилась по общепринятой методике (Романовский–Гимза, 1968). Анализировали дифференциальное соотношение клеток, митотический индекс и индекс созревания в миелоидном и эритроидном ростках [261; 80; 62]. Учитывали различные патологические изменения в клетках костного мозга, связанные с митозом (хромосомные фрагменты, хромосомные и цитоплазматические мосты, многоядерные, гигантские клетки).

2.6. Методы исследования иммунной системы

Распределение лимфоцитов периферической крови на субпопуляции Т-, О-клетки и В-клетки оценивали методом цитохимической окраски мазков крови на неспецифическую альфа-нафтилэстеразу [380].

Состояние гуморального иммунитета оценивали по количеству АОК в селезенке на 5-е сутки после иммунизации мышей эритроцитами барана методом локального гемолиза [160].

Функциональную активность фагоцитирующих нейтрофилов оценивали по удельной активности пероксидазы нейтрофилов [283; 193].

Индукцию реакции гиперчувствительности воспроизводили по Р.Н. Langrange [1974].

2.7. Статистическая обработка результатов исследований

Для сравнения средних величин при анализе гематологических данных использовали t-критерий Стьюдента. В случае экзогенного колониобразования принимали допущение, что выход числа колоний под влиянием какого-либо фактора есть дискретная случайная величина, распределенная по нормальному закону. Достоверность различий цитогенетических показателей клеток костного мозга оценивали по критериям Хи-квадрат и Фишера [122; 364].

Наличие или отсутствие связи между показателями устанавливалось с помощью вычисления коэффициента корреляции непосредственно по значениям сопряженных признаков, без группировки выборочных данных в вариационные ряды. В случае наличия корреляционных связей проводили регрессионный анализ зависимости.

Оценку влияния мощности дозы и поглощенной дозы на показатели гемопоэза и иммунитета при хроническом γ -облучении проводили методом многофакторного линейного анализа признаков сопряженности в общей линейной дисперсионной модели. Вклад дозиметрических параметров оценивали по коэффициенту Фишера (F). Для количественного описания связи

между исследуемыми показателями гемопоэза и иммунитета от дозы и мощности дозы проводили регрессионный анализ (статистическая обработка проведена канд. биол. наук Е.А. Пряхиным и канд. биол. наук Г.А. Тряпицкой).

ГЛАВА 3. АДАПТАЦИОННО-КОМПЕНСАТОРНЫЕ РЕАКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ НА ХРОНИЧЕСКОЕ РАДИАЦИОННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ

3.1. Интегральные показатели реакции мышей линии СВА на хроническое радиационное воздействие

Изменения общего состояния, сроков и темпа гибели животных в процессе внешнего облучения зависели от суточной дозы воздействия. При мощности дозы 1–6 сГр/сут во все сроки наблюдения животные экспериментальных групп практически не отличались от мышей контрольной группы по внешнему виду, реакции на корм, качеству шерстного покрова и двигательной активности. Воздействие с мощностью дозы 16 сГр/сут по мере увеличения сроков наблюдения приводило к появлению отклонений по вышеперечисленным признакам. Наиболее выражено изменение в общем состоянии этих животных было, начиная с девятого месяца исследования при суммарной дозе 43 Гр.

Динамика массы тела не имела четко выраженной закономерности, обусловленной суммарной или суточной дозой облучения (табл. 5). Только в группе мышей, облучавшихся в суточной дозе 16 сГр, отмечалось достоверное снижение массы тела по сравнению с группой контроля в период накопления суммарной поглощенной дозы более 43 Гр. При облучении в минимальной дозе 1 сГр/сут выявлялась тенденция к превышению массы контрольных животных в пределах 6% в первые три месяца воздействия.

Следовательно, рост и развитие животных в условиях хронического γ -облучения с мощностями доз от 1 до 6 сГр/сут на протяжении наблюдаемого нами периода онтогенеза сопровождалось сохранением генетически запрограммированного темпа роста.

Динамика массы тела мышей линии СВА при хроническом радиационном воздействии (n=15)

Сроки наблюдения, сут.	Мощность дозы γ -облучения				
	0 (контроль)	1 сГр/сут	4 сГр/сут	6 сГр/сут	16 сГр/сут
30	30,5±0,3	32,4±0,8	28,5±0,5	30,6±0,6	28,9±0,9
90	31,5±1,1	33,0±0,8	29,8±0,8	29,8±0,6	29,1±0,3
180	32,7±0,7	33,6±0,9	32,5±0,7	33,5±0,9	31,0±0,4
270	34,4±1,1	34,2±1,2	36,5±1,0	35,4±1,0	27,2±1,4*
360	34,6±1,4	34,8±0,8	32,8±0,8	30,5±0,8	29,3±0,4*
Суммарная поглощенная доза (360-е сутки)	0	3,6 Гр	14,4 Гр	21,6 Гр	57,6 Гр

* - достоверность различий с одновозрастным контролем ($p \leq 0,05$)

Среди биологических эффектов, рассматриваемых как отдаленные последствия радиационного воздействия, принято характеризовать сокращение продолжительности жизни животных и возникновение злокачественных новообразований. Показатели продолжительности жизни и причины гибели важны для установления патогенетической связи между ранними и отдаленными реакциями облученного организма.

Средняя продолжительность жизни мышей линии СВА в контрольной группе составила 634 ± 22 дня (табл. 6). Достоверное снижение СПЖ выявлено в группах животных, облучавшихся в суточных дозах 6 и 16 сГр - накопленные дозы к концу эксперимента составили 32,4 и 86,4 Гр, соответственно.

Гибель животных рассматривалась нами как интегральное звено в цепи взаимообусловленных патологических процессов. Причины смертности мышей СВА, подвергшихся хроническому внешнему γ -облучению с различной мощностью дозы, отражены в табл.7*.

* Анализ причин смертности проведен канд.биол.наук Е.А.Пряхиным.

Таблица 6

Средняя продолжительность жизни мышей линии СВА при хроническом γ -облучении в течение всей жизни

Мощность, сГр/сут	Количество животных	Количество погибших к концу эксперимента	Средняя поглощенная доза, Гр	СПЖ
0	46	46	0	634±22
1	50	41	6,8±0,2	#683±23
4	47	40	25,8±0,8	#646±21
6	45	45	32,0±1,0	*538±17
16	49	49	63,0±2,0	*396±12

- СПЖ определена с помощью метода максимума правдоподобия.

* – достоверные отличия от контроля, $p \leq 0,05$.

Таблица 7

Причины смертности мышей СВА, подвергшихся хроническому внешнему γ -облучению с различной мощностью дозы

ПРИЧИНЫ СМЕРТИ	ЧАСТОТА, %				
	Мощность дозы, сГр/сут				
	0	1	4	6	16
Злокачественные опухоли печени	2,17	9,76	10	13,33	6,12
Доброкачественные опухоли печени	6,52	9,76	5	2,22	4,08
Опухоли поджелудочной железы	2,17	2,44	0	0	0
Злокачественные опухоли легких	8,70	9,76	20	17,78	10,20
Доброкачественные опухоли легких	2,17	2,44	2,50	0	2,04
Опухоли гемопэтической и лимфоидной ткани	4,35	14,63	10	20	24,49
Опухоли жировой ткани	2,17	2,44	0	0	0
Опухоль из неизвестного источника	2,17	0	2,50	0	0
Абсцесс	0	2,44	2,50	0	0
Заболевания печени	15,22	0	10	6,67	4,08
Гиперпластический узел в печени	2,17	14,63	5	2,22	0
Заболевания легких	26,09	4,88	10	22,22	30,61
Заболевания почек	4,35	0	2,50	2,22	0
Неопухольевый детерминистский эффект	19,57	12,20	7,50	4,44	10,20
Неизвестная причина смерти	0	12,20	2,50	2,22	4,08
Животное съедено	2,17	2,44	10	6,67	4,08
Опухоли неспецифические к источнику: гибернама	2,2	2,4	0	0	0
Опухоль из неизвестного источника (не уточненный диагноз)	2,2	0	2,5	2,2	0

Примечание: (не уточненный диагноз) – посмертные изменения в ткани опухоли, не позволяющие точно верифицировать гистологический тип новообразования.

Материалы таблицы свидетельствуют, что распределение причин смерти животных не всегда зависило от мощности дозы облучения. Так, в группе контроля и у животных, облучавшихся в суточных дозах 6 и 16 сГр, на первом месте по числу случаев смерти оказались заболевания легких (26%; 22%; 31%) - соответственно. Частота таких случаев в группах животных, облучавшихся с меньшими значениями мощности, была в 2,6 раза ниже для 4 сГр/сут и в 5 раз ниже для 1 сГр/сут.

Высок процент смертности в группе интактных животных от неопухолевого детерминистского эффекта (19,6%), заболеваний печени (15,2%) и злокачественных опухолей легких (9%). Следует отметить, что у мышей СВА, облучавшихся в дозе 4 сГр/сут, именно злокачественные опухоли легких дали максимальный процент смертности (20%) и с одинаковой частотой (10% случаев) наблюдалась смертность от заболеваний и злокачественных опухолей печени, а также опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани. Еще один факт обращает на себя внимание - максимальная частота смертности от злокачественных опухолей легких и печени была самой высокой у животных, облучавшихся в дозе 6 сГр/сут и практически в два раза превышала эти показатели для мышей, облучавшихся с максимальной мощностью дозы - 16сГр/сут.

Следовательно, среди опухолевых причин смерти мышей линии СВА преобладали солидные опухоли. В диапазоне доз от 25 до 65 Гр частота новообразований значимо не менялась (рис.3.1а). Частота опухолей кроветворной и лимфоидной ткани у мышей линии СВА контрольной группы составила 4%, а при хроническом облучении закономерно увеличивалась, достигая максимального значения 24% при воздействии с мощностью дозы 16 сГр/сут (кумулятивная поглощенная доза составила 73 Гр, рис.3.2б). Гибель первого животного с опухолевой причиной смерти отмечалась в контроле на 493 сутки, а у облученных животных на 391, 343, 257 и 204 соответственно с дозой облучения 1, 4, 6 и 16 сГр/сут.

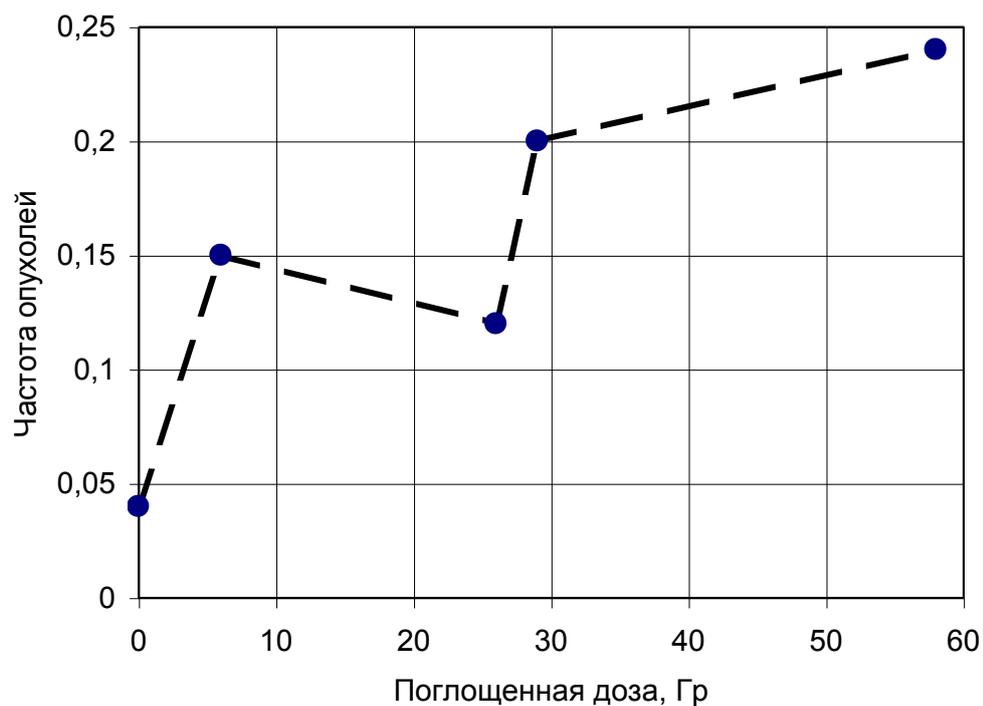


Рис.3.1а. Зависимость частоты опухолей кроветворной и лимфоидной ткани от кумулятивной поглощенной дозы у мышей СВА при хроническом внешнем γ -облучении

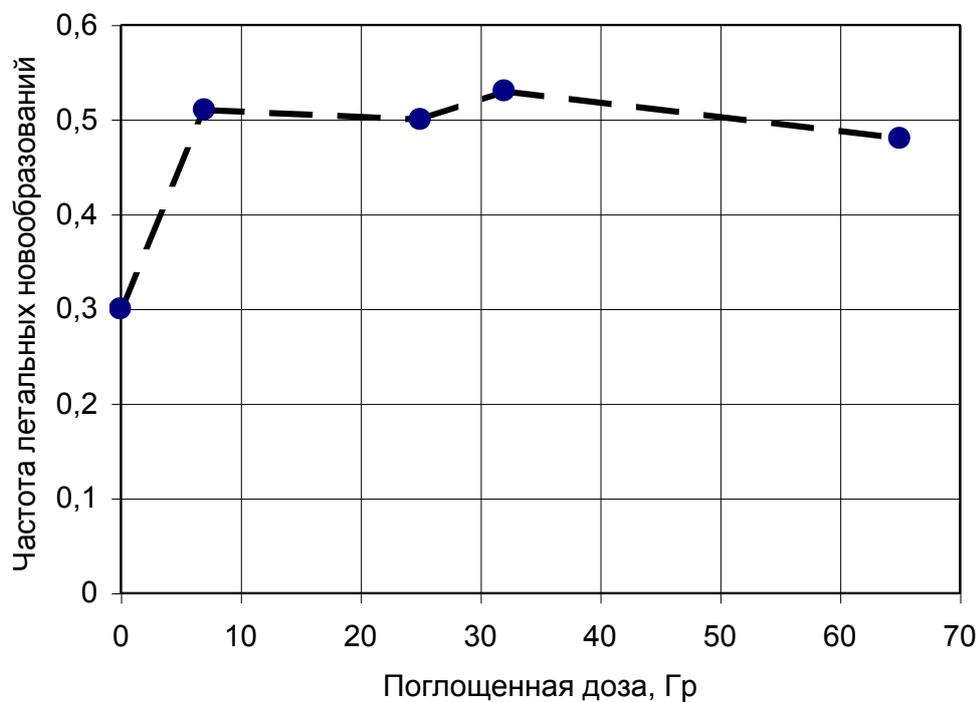


Рис.3.1б. Зависимость частоты летальных новообразований от кумулятивной поглощенной дозы у мышей СВА при хроническом внешнем γ -облучении

Таким образом, при хроническом пожизненном γ -облучении сокращение продолжительности жизни трудно объяснить только уровнем радиационного воздействия. При этом в группах животных, облучавшихся в дозах 6 и 16 сГр/сут, снижение СПЖ сочеталось с увеличением частоты смертности от опухолей кроветворной и лимфоидной ткани в 5-6 раз по отношению к контролю. Однако увеличение частоты таких новообразований в 2,5-3,5 раза по сравнению с контролем у животных, с дозами облучения 4 и 1 сГр/сут СПЖ превышала таковую у интактных животных.

3.2. Адаптационно-компенсаторные реакции в системе клеточного обновления кроветворения при разных моделях хронического радиационного воздействия

Основная цель данного раздела заключается в выявлении изменений в системе клеточного обновления кроветворения при динамических наблюдениях в условиях общего хронического, равномерного γ -облучения с постоянной мощностью дозы (1, 4, 6, 16 сГр/сут.) и в условиях хронического, неравномерного, внутреннего β -облучения со снижающейся мощностью дозы.

Костный мозг путем непрерывного клеточного деления обеспечивает постоянное поступление зрелых элементов в периферическую кровь, вместе с которой и представляет равновесную (сбалансированную) систему клеточного обновления, включающую системы эритро-миелопоэза, тромбоцитопоэза и лимфопоэза.

3.2.1. Клеточность периферической крови и кроветворных органов мышей генотипа СВА при хроническом радиационном воздействии

Основными показателями структурно-функционального состояния кроветворных органов при радиационном воздействии являются глубина их клеточного опустошения и скорость регенерации. Показатели динамики

клеточности периферической крови, тимуса, селезенки, костного мозга в процессе ХРВ в зависимости от дозы γ -облучения представлены на рис.3.2.1а,б,в,г,д; и в табл.8,9,10,11.

Периферическая кровь. Общее количество лейкоцитов максимально снижалось к 6-му месяцу облучения (в 2 раза по отношению к контролю) в группах, облучавшихся с мощностью дозы 1 и 4 сГр/сут, при этом суммарная поглощенная доза, при которой развивалось опустошение, различалась в 4 раза.

Восстановление клеточности отмечено нами на 12-й месяц на уровне 75% и 84% соответственно к уровню контроля. К 18-му месяцу зафиксировано полное восстановление лимфоидной популяции и количества нейтрофильных гранулоцитов у мышей дозовой группы 4 сГр/сут. При облучении 6 сГр/сут уровень опустошения до 42% выявлен на 9-й месяц при суммарной дозе 16,2 Гр; восстановления числа лейкоцитов к концу исследования не выявлено. Воздействие с мощностью дозы 16 сГр/сут вызывало максимальное опустошение до 29% от контрольного значения на 12-й месяц облучения, когда накопленная доза составила 57,6 Гр.

Качественный состав белой крови мышей контрольной группы в ходе 18-месячного наблюдения характеризовался тенденцией к снижению относительного числа лимфоцитов в среднем на 25% и увеличением относительного количества нейтрофилов на 14% (табл.9).

У мышей, с дозами облучения 1 и 4 сГр/сут, закономерных изменений в соотношении клеточных форм периферической крови не выявило. При использовании суточной дозы 6 сГр периферическая кровь по содержанию нейтрофилов и лимфоцитов характеризовалась фазностью изменений, практически каждые три месяца, наличие достоверных различий с контролем сменялось соответствием уровню контроля.

Время максимального опустошения и восстановления клеточности
органов кроветворения у облученных мышей

Орган	Мощность дозы	Минимальное значение клеточности, % к контролю	Сроки развития максимального опустошения, мес.	Доза суммарная, при которой развивается максимальное опустошение	Уровень восстановления клеточности / сроки, мес.
Периферическая кровь (лейкоциты)	1 сГр/сут	49*	6	1,8	75% (12 мес)
	4 сГр/сут	45*	6	7,2	84% (12 мес)
	6 сГр/сут	42*	9	16,2	–
	16 сГр/сут	29*	12	57,6	–
Костный мозг	1 сГр/сут	81	3	0,9	100% (12 мес)
	4 сГр/сут	75*	3	3,6	100% (12 мес)
	6 сГр/сут	83	3	5,4	99,4% (6 мес)
	16 сГр/сут	51*	6	28,8	97,5% (9 мес)
Селезенка	1 сГр/сут	97	3	0,9	116% (6 мес)
	4 сГр/сут	87	6	7,2	106% (9 мес)
	6 сГр/сут	49*	18	32,4	
	16 сГр/сут	32*	9	43,2	
Тимус	1 сГр/сут	64	18	5,4	
	4 сГр/сут	67	12	14,4	
	6 сГр/сут	8*	12	21,6	
	16 сГр/сут	10*	9	43,2	

* – достоверные отличия от контроля при $p \leq 0,05$

Увеличение суточной дозовой нагрузки до 16 сГр выразилось достоверным повышением относительного количества нейтрофилов и достоверным снижением числа лимфоцитов на всех сроках исследования. Различия с контролем углублялись по мере удлинения сроков облучения (табл. 9).

Анализ лимфоидной популяции периферической крови контрольных животных показал, что малые лимфоциты ($d = 6-8$ мкм) составляют 20%, средние ($d = 8-12$ мкм) – 70% и большие ($d > 12$ мкм) – 10% от общего количества лимфоцитов. При облучении из периферической крови в первую

очередь исчезали малые лимфоциты и увеличивалась доля более молодых форм - больших широкоплазменных лимфоцитов, которые составили до 60-70% лимфоидной популяции. Увеличение доли больших лимфоцитов нами рассматривается как общефизиологическая защитно-приспособительная реакция организма (характерная для многих инфекционных заболеваний), направленная на поддержание функций иммунной системы в организме облученных животных.

В ряду нейтрофильных гранулоцитов при облучении происходит перераспределение молодых и зрелых форм, в сторону увеличения доли молодых. Отношение числа палочкоядерных нейтрофилов к сегментоядерным в контроле находится в пределах от 0,05 до 0,1; у экспериментальных животных это отношение возрастает в два раза во всех группах независимо от кумулятивной дозы облучения.

Мыши линии СВА характеризуются генетически детерминированными особенностями, реализуемыми в поведенческих реакциях, таких как высокая исследовательская активность на фоне низкой эмоциональности, что обуславливает выраженность стресс-реакции при радиационном воздействии.

В пользу повышения напряженности в механизмах адаптации свидетельствует снижение индекса Бредека, что косвенно отражает активацию костномозгового кроветворения и повышение стрессированности, т.к. хорошо известно, что для стресса характерным является лимфопения и сдвиг формулы влево [82]. Анализ показателей индекса Бредека (соотношение лимфоциты / палочкоядерные нейтрофилы) в процессе хронического γ -облучения мышей линии СВА позволяет заключить следующее. Повышенное напряжение механизмов адаптации было выражено в первый месяц облучения при мощностях доз 4; 6; 16 сГр/сут. Индекс Бредека в этот срок исследования был в 3 – 5 раз ниже, чем в контроле.

Лейкоцитарная формула мышей при хроническом γ -облучении

Мощность дозы сГр/сут	Лейкоцитарная формула, %					
	Сегментоядер Нейтрофилы	Палочкоядер. Нейтрофилы	Эозинофилы	Базофилы	Моноциты	Лимфоциты
1-й месяц облучения						
1	28±2	1,5±0,3	4,1±0,5	0	3,4±0,3	63±2
4	32±2	4,2±0,4 *	5,3±0,5	0	2,8±2	56±2*
6	35±3*	5,5±0,4 *	5,4±0,7	0	2,9±0,3	51±3*
16	35±3*	3,9±0,6 *	3,4±0,4	0	3,4±0,3	54±2*
Контроль	27±2	1,4±0,3	4,5±0,7	0	2,1±0,5	65±2
3-й месяц облучения						
1	27±3	7,1±0,7*	3,8±0,5	0	3,5±0,3	58±3
4	38±2*	0,9±0,2 *	2,5±0,3	0,2±0,1*	3,7±0,3*	55±2
6	37±2	0,5±0,3	3,1±0,5	0	3,3±0,3	56±2
16	44±2*	0,6±0,2 *	2,3±0,4 *	0	4,3±0,3*	49±2*
Контроль	32±2	5,3±0,5	4,1±0,8	0	2,2±0,4	57±3
6-й месяц облучения						
1	41±3	4,1±0,5*	3,3±0,6	0	5,5±0,3	47±3
4	38±2	4,1±0,4*	4,1±0,4	0,13±0,09	3,3 ±0,4*	50±2
6	49±2*	3,9±0,4	4,9±0,6	0,13±0,09	3,6 ±0,5*	39±2*
16	42±2*	9±1 *	2,2±0,3 *	0,3±0,2	5,7±0,3	40±2*
Контроль	35±2	2,6±0,4	4,1±0,5	0,07±0,07	5,8±0,3	52±2
9-й месяц облучения						
1	35±2	4,1±0,5	3,1±0,5	0,07±0,07	4,9±0,3	53±2
4	36±2	3,3±0,4	2,6±0,3	0,07±0,07	4,5±0,4	54±2
6	42±3	5,2±0,8	2,7±0,4	0,07±0,07	5,3±0,3	44±2*
16	55±3*	7±1 *	2,7±0,5	0,14±0,1	5,4±0,3	31±3*
Контроль	37±0,1	3,7±0,5	2,9±0,3	0	4,6±0,4	52±1
12-й месяц облучения						
1	38±2	4,7±0,4 *	4,5±0,6	0,07±0,07	3,4±0,5	50±2
4	37±2	3,2±0,5	2,4±0,3	0,07±0,07	1,4±0,5	55±2
6	56±3*	6,5±0,8 *	2,3±0,6	0,08±0,08	2,4±0,5	33±4*
16	59±5*	6,6±0,9 *	2,6±0,6	0	3,4±0,4	29±5*
Контроль	41±2	3±0,5	3±0,5	0,07±0,07	2,5±0,5	51±2

* – достоверные отличия от контроля при $p \leq 0,05$

В последующие сроки, начиная со 180-х суток облучения состояние стресса было характерно для мышей, облучавшихся в дозах 6 и 16 сГр/сут, причем для последних оно было более выражено. Однако по сравнению с первым месяцем различия с контролем сократились до 2–3 раз. Животные, облучавшиеся в дозе 1 сГр/сут, не отличались от контроля по данному критерию на протяжении всего эксперимента.

Увеличение процентного содержания, нейтрофильных лейкоцитов на фоне низкого содержания лимфоцитов может также указывать на наличие злокачественного процесса. Эти два эффекта хорошо согласуются у мышей, облучавшихся в дозах 6 и 16 сГр/сут.

Костный мозг. Максимальное опустошение костного мозга, выразившееся в 2-х кратном снижении числа миелокариоцитов, проявилось на 6-м месяце облучения в суточной дозе 16 сГр при суммарной дозе – 28,8 Гр ($p \leq 0,05$) (рис.3.2.1а).

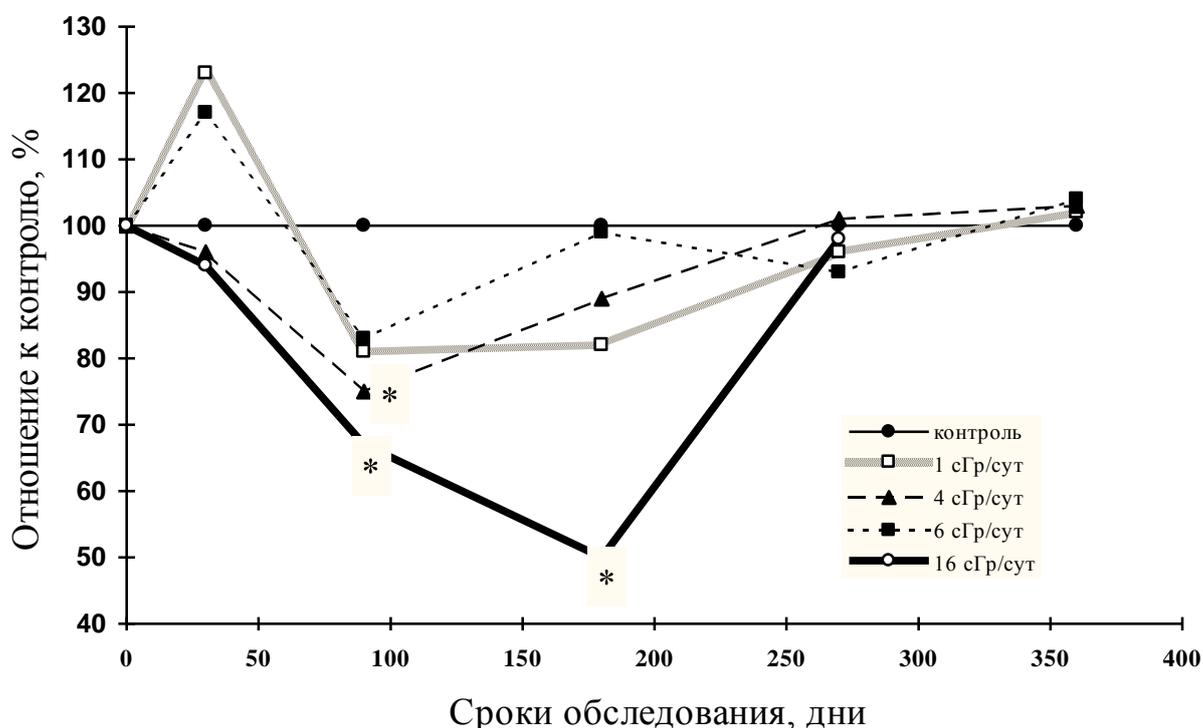


Рис.3.2.1а. Динамика количества кариоцитов в костном мозге мышей СВА при хроническом γ -облучении:

* – достоверные отличия от контроля, $p \leq 0,05$

Общая клеточность костного мозга, в ходе длительного внешнего облучения, зависела от изменения мощности дозы на порядок. Облучение в дозах 1, 4, 6 сГр/сут в костном мозге вызвало лишь колебание количества миелокариоцитов с максимумом отклонения до 25% от значений контроля на третьем месяце облучения, после чего достоверных отличий с интактными животными по этим дозовым группам не выявлялось. Следует отметить, что общая клеточность костного мозга восстанавливалась во всех группах независимо от суточной дозы облучения к 9-му месяцу эксперимента, несмотря на увеличение кумулятивной дозы до 43,2 Гр.

Селезенка. Максимальное клеточное опустошение селезенки проявлялось в отдаленные сроки облучения: на 18-й месяц воздействия в дозе 6 сГр/сут и на 9-й месяц облучения в дозе 16 сГр/сут при поглощенных суммарных дозах соответственно 32,4 и 43,2 Гр. Использование менее жестких режимов облучения (1 и 4 сГр/сут) в течение всего срока эксперимента не вызвало достоверных отличий данного параметра от контроля (рис. 3.2.16).

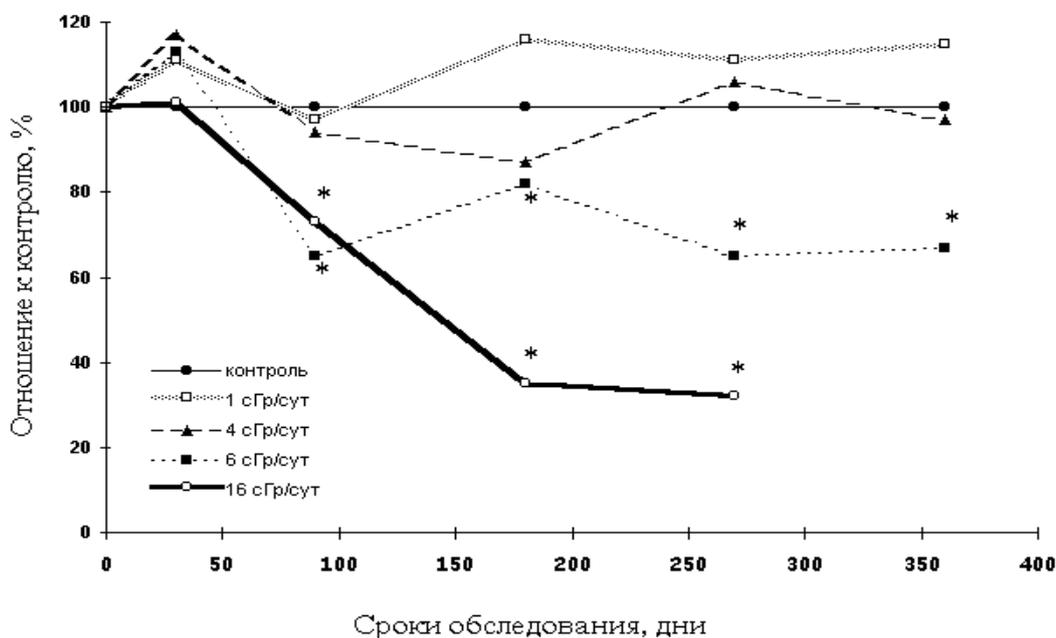


Рис.3.2.16. Динамика количества кариоцитов в селезенке мышей СВА при хроническом γ -облучении:

* — достоверные отличия от контроля, $p \leq 0,05$

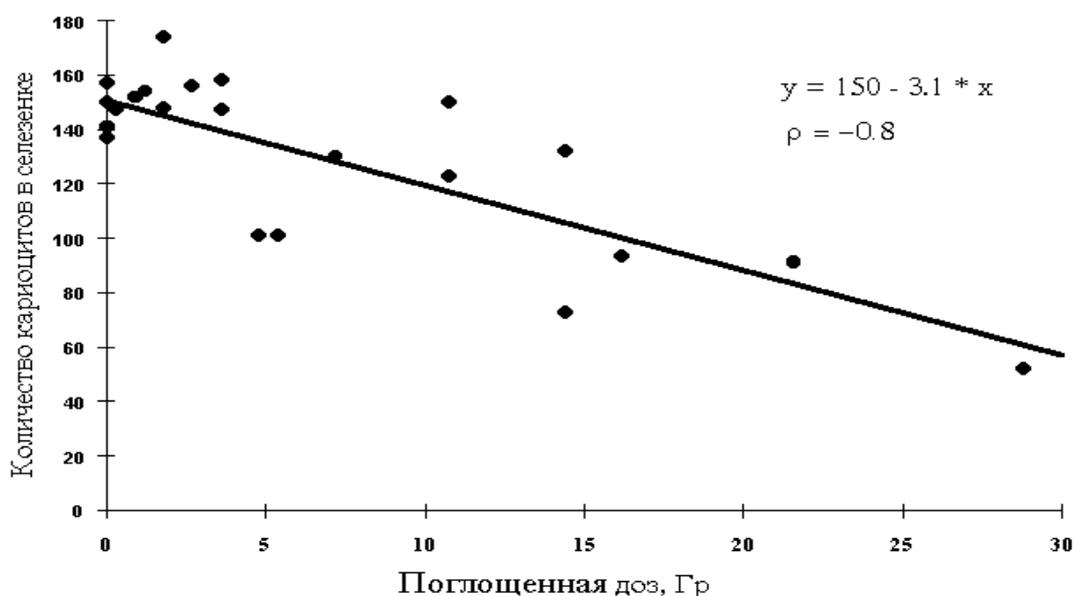


Рис.3.2.1в. Зависимость количества кариоцитов в селезенке от суммарной дозы у мышей СВА при хроническом γ -облучении

Динамику численности спленоцитов так же можно характеризовать как фазный процесс. Фаза опустошения сменяется фазой стабилизации, при этом длительность фаз и уровень клеточной стабилизации зависимы от использованной суточной дозы облучения. С увеличением поглощенной дозы в селезенке происходило закономерное снижение количества кариоцитов, которое хорошо описывается моделью линейной регрессионной зависимости (рис.3.2.1в).

Тимус. В этом иммунокомпетентном органе максимальное значение клеточного опустошения проявлялось к девятому месяцу облучения с мощностью дозы 16 сГр/сут. В 10-кратном размере число тимоцитов снижалось и при режиме облучения 6 сГр/сут, когда кумулятивная доза составила более 20 Гр (360-е сутки облучения). У мышей, облучавшихся в дозе 1, 4 сГр/сут, количество кариоцитов в тимусе в первые девять месяцев воздействия было достоверно выше, чем в контроле (рис. 3.2.1г.). Фаза гиперплазии сменялась без стадии стабилизации фазой опустошения до 64% от уровня контроля на 18-ом месяце (5,4 Гр) для мышей, облучавшихся с

мощностью дозы 1 сГр/сут и до 67% на 12-ом месяце (14,4 Гр) при воздействии с мощностью дозы 4 сГр/сут.

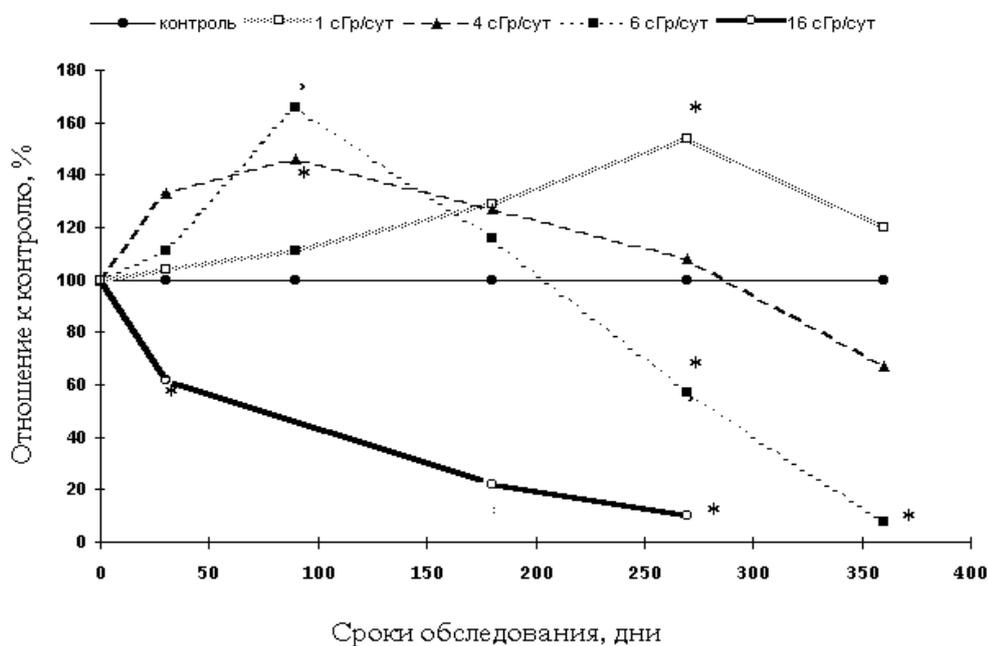


Рис.3.2.1г. Динамика количества кариоцитов в тимусе мышей СВА при хроническом γ -облучении:
* – достоверные отличия от контроля, $p \leq 0,05$

Особенностью реакции данного органа является наложение возрастных инволюционных изменений на изменения количества кариоцитов, вызванные хроническим внешним радиационным воздействием. Дозозависимое клеточное опустошение тимуса представлено на рис.3.2.1д.

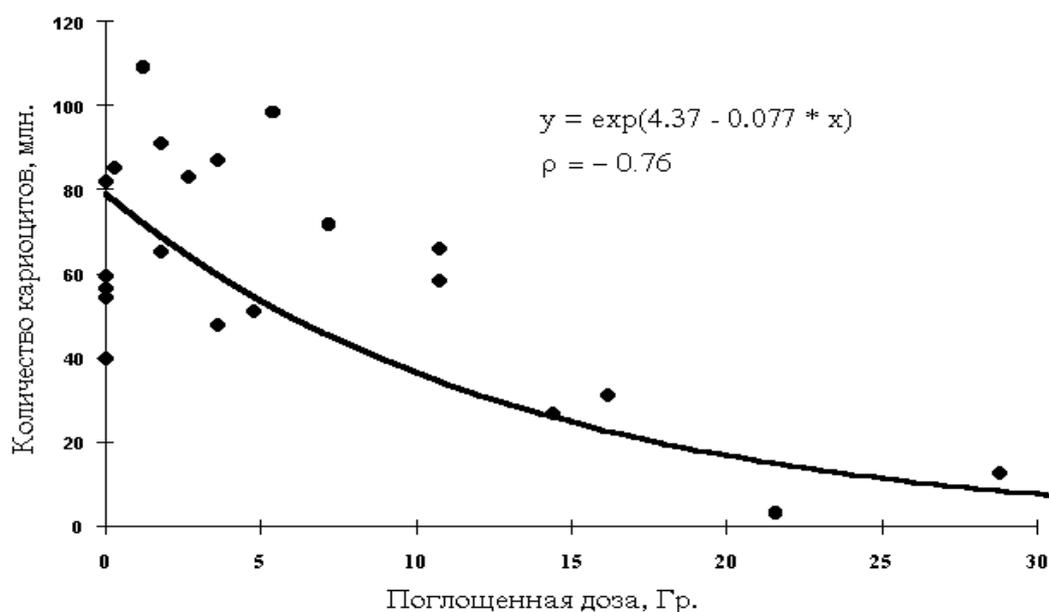


Рис.3.2.1д. Зависимость количества кариоцитов в тимусе от суммарной дозы у мышей СВА при хроническом γ -облучении

В вышеперечисленных органах системы гемопозеза и в те же сроки исследования изучали динамику клеточности, после однократного введения внутрибрюшинно ^{90}Sr в количествах 1,11 (доза, не вызывающая достоверного снижения продолжительности жизни мышевидных грызунов, а по накопленной дозе на кость и красный костный мозг за всю жизнь животного близка к максимальной поглощенной дозе на красный костный мозг у людей, переоблучившихся в результате радиационных инцидентов на Южном Урале) и 29,6 кБк/г массы животного (доза, вызывающая выраженное сокращение жизни животных на 50% и приводящая к максимальной индукции опухолей) [552; 553; 237; 398; 466].

При введении 29,6 кБк/г ^{90}Sr суммарная тканевая доза быстро возрастала и в течение первого месяца воздействия достигала величины 12,75 Гр (табл.10), которая фактически в 1,5 раза превышала абсолютно летальные дозы при однократном воздействии. Мощность дозы в первые 30 суток снижалась более, чем в 2 раза (с 73,6 сГр/сут в первый день облучения до 31,4 сГр/сут на 30-й день). Однако в первые 24 часа кроветворная ткань костного мозга получила дозу, превышающую D_{010} для мышей линии СВА (0,98 сГр).

Введение 29,6 кБк/г ^{90}Sr привело к выраженному клеточному опустошению костного мозга в начальные сроки воздействия. Так, уже начиная с 3-х суток воздействия радионуклида, наблюдалось достоверное снижение количества ядерных клеток в костном мозге. Этот процесс достигал своего максимального проявления через 6 дней после введения радионуклида, когда в костном мозге было обнаружено всего 3,8 млн. ядерных клеток на бедро, что составило 30,6% от контрольной величины. В дальнейшем в костном мозге, вероятно, начинают преобладать процессы репопуляции, что выразилось в восстановлении количества клеток в органе до 65% к 30-м суткам после введения радионуклида. В период с 90 суток воздействия ^{90}Sr процессы, возникающие в костном мозге, носят циклический характер. Начиная с этого срока и до конца наблюдений, количество миелокариоцитов колебалось в пределах 25-50% от уровня контроля ($p \leq 0,05$) (табл.10).

Количество спленоцитов у мышей, получивших ^{90}Sr в концентрации 29,6 кБк/г достоверно снижалось к 21-м суткам воздействия и весь период наблюдения колебалось на уровне 60-85% от значений одновозрастного контроля. К 360-м суткам воздействия достоверных различий между животными группы опыт и контроль по количеству спленоцитов не выявлялось.

Количество лейкоцитов в периферической крови достоверно снижалось на 6-е сутки наблюдения и до 270-х суток сохранялась лейкопения более, или менее выраженная. К концу эксперимента достоверных различий с контролем нами не отмечено, хотя суммарная доза облучения превысила 80 Гр. (табл.10).

Показатели состояния кроветворной системы мышей в различные сроки после введения 29,6 кБк/г ^{90}Sr

Сутки после введения ^{90}Sr									
	1	3	6	13	21	30	180	270	360
Костный мозг, клеточность, 10^6 / бедро, $\text{M}\pm\text{m}$									
Контроль	10,6±1,05		14,3±1,8		13,27±1,5	12,2±0,26	14,3±1,3		11,4±0,79
Опыт	8,2±0,87	5,3±0,8*	3,8±0,18*	3,9±0,2*	6,28±0,79*	6,4±0,45*	3,6±0,13*	3,4±0,6*	6±1,6*
Селезенка, клеточность, 10^6 / бедро, $\text{M}\pm\text{m}$									
Контроль	72,1 ^о		123±15,5		117,7±8,9	119,6±12,7	123,3±14,4		116±15,24
Опыт	100,1±9,3	95,6±3,9	112 ^б	136±19,7	74,3±1,63*	86,28±10,3*	71,6±8,6*	82,1±6,1*	98,9±5,22
Периферическая кровь, клеточность, 10^9 / л, $\text{M}\pm\text{m}$									
Контроль	3,8±0,66		2,8±0,29		3,7±0,39	6,3±0,75	4,7±0,57		3,75±0,8
Опыт	3,3±0,18	3,4±1,4	1,03±0,08*	1,06±0,15*	2,75±0,4	3,28±0,4*	2,6±0,24*	1,3±0,2*	3,5±0,31
Суммарная доза, Гр	0,98	2,24	3,76	6,27	9,62	12,57	-	-	87,7 (400-е сутки)

* - различия с контролем достоверны при $p \leq 0,05$;

б – просчитывалась суммарная клеточность для 4-х проб.

Показатели состояния кроветворной системы мышей в различные сроки после введения 11,1 кБк/г ^{90}Sr

Сутки после введения 1,11 кБк/г ^{90}Sr									
	1	3	6	13	30	90	180	270	360
Костный мозг, клеточность, 10^6 / бедро, М±м									
Контроль	12,5±1,5			9,3±0,52	9,6±1,16	14,3±1,3		10,26±0,37	11,4±0,79
Опыт	7,25±0,76*	9,14±0,88	9,29 ^б	10,2±0,77	10,12±0,69	10,6±0,21*	14,2±0,9	11,7±1,59	12±0,2
Селезенка, клеточность, 10^6 / бедро, М±м									
Контроль	134±16,7			99,6±5,6	151,5±19,1	123,3±14		89,06±9,4	116±15,24
Опыт	112,3±5,8	144,9±6,5	129,5±13,02	141,9±16,3*	173±17,3	134,3±21,2	122±17	152,3±16,6*	167,7±13,8*
Периферическая кровь, клеточность, 10^9 / л, М±м									
Контроль	3,37±0,69			3,15±0,27	2,3±0,16	4,7±0,57		2,5±0,79	3,75±0,8
Опыт	3,24±0,28	2,29±0,29	4,5±0,7	6,31±0,35*	3,01±0,65	5,3±1,55	5,2±1,43	4,95±1,0*	4,35±0,8
Суммарная доза, Гр	0,04	0,08	0,14	0,25	0,47	1,16	-	-	3,29

* - различия с контролем достоверны при $p \leq 0,05$;

б – просчитывалась суммарная клеточность для 4-х проб.

Однократное введение ^{90}Sr в количестве 1,11 кБк/г на протяжении 360-суточного наблюдения выявило два срока, когда число миелокариоцитов достоверно отличалось от одновозрастного контроля (1-е и 90-е сутки). Количество спленоцитов и лейкоцитов у мышей данной экспериментальной группы либо достоверно превышало контрольные значения, либо сохранялось на уровне контроля. Для спленоцитов максимальный показатель отмечен на 270-е сутки, для лейкоцитов периферической крови – 13-е сутки и 270-е сутки после однократного воздействия ^{90}Sr в количестве 1,11 кБк/г (табл.).

Резюме: Анализ представленных результатов проведенного исследования указывает, что реакция облученных животных (по критерию клеточности кроветворных органов и периферической крови) на хроническое γ -облучение и воздействие ^{90}Sr в различных режимах выражается наличием колебательного процесса, характеризующегося периодами клеточного опустошения и его восстановления, либо стабилизацией на новом уровне. По мере снижения интенсивности излучения одновременно снижается возможный максимальный уровень эффекта при увеличении дозы воздействия. Следовательно, снижение мощности дозы нельзя компенсировать увеличением дозы. К моменту накопления одинаковых суммарных доз в процессе облучения с различными мощностями показатели состояния органов кроветворения различались в два и более раз, что указывает на трансформацию зависимости эффекта от дозы в его зависимость от мощности дозы с прогрессирующим ослаблением эффекта по мере снижения мощности дозы.

Изменения в лимфоидных органах при поступлении остеотропного радионуклида ^{90}Sr отличались от закономерностей, полученных при хроническом γ -облучении. При однократном поступлении ^{90}Sr определяющее значение имеет пространственная и временная неравномерность лучевого воздействия, когда, с одной стороны, лучевому воздействию подвергаются, главным образом, костный мозг и значительно в меньшей степени внутренние органы, а, с другой стороны, мощность дозы при таком виде радиационного

воздействия снижается вместе с метаболическим выделением радионуклида из организма. Это приводит к тому, что вследствие неравномерности лучевого воздействия органы, в которых происходит созревание и дифференцировка лимфоцитов, подвергаются облучению на порядок меньшему, чем костный мозг. Это позволяет сохранять клеточность и функциональные возможности на контрольном уровне в случае β -облучения инкорпорированным стронцием.

3.2.2. Влияние хронического облучения на последовательность изменений в подсистеме клеточного обновления эритроцитов

Анализ миелограмм на различных сроках γ -облучения мышей линии СВА позволил заключить, что изменения эритропоэза характеризовались как абсолютным, так и относительным увеличением эритробластической части костного мозга, исключением составила группа животных, облучавшихся в дозе 16 сГр/сут на 270-е сутки (рис. 3.2.2 а,б).

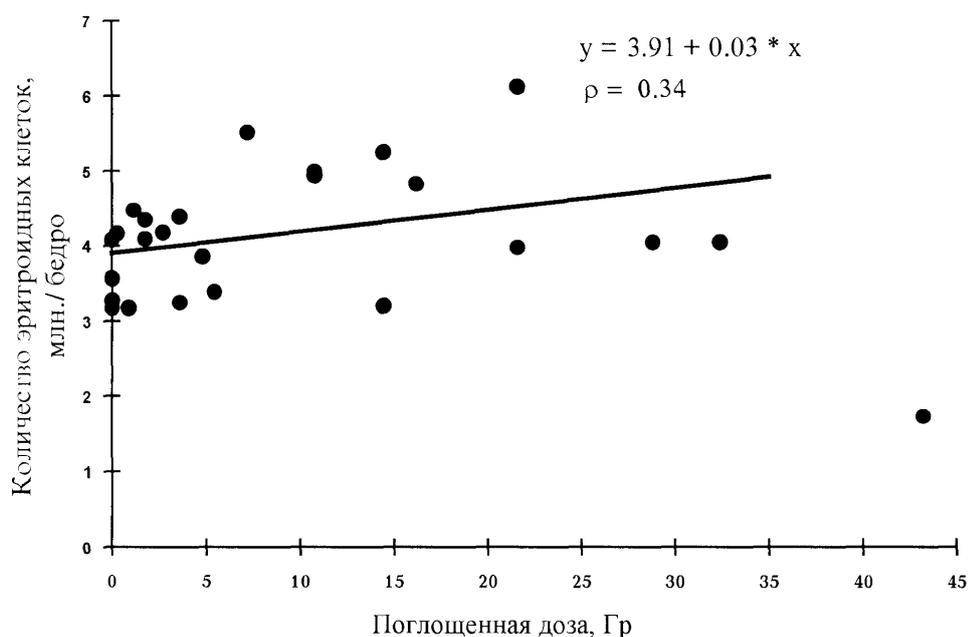


Рис.3.2.2а. Зависимость количества эритроидных клеток в костном мозге от поглощенной дозы у мышей СВА при хроническом γ -облучении

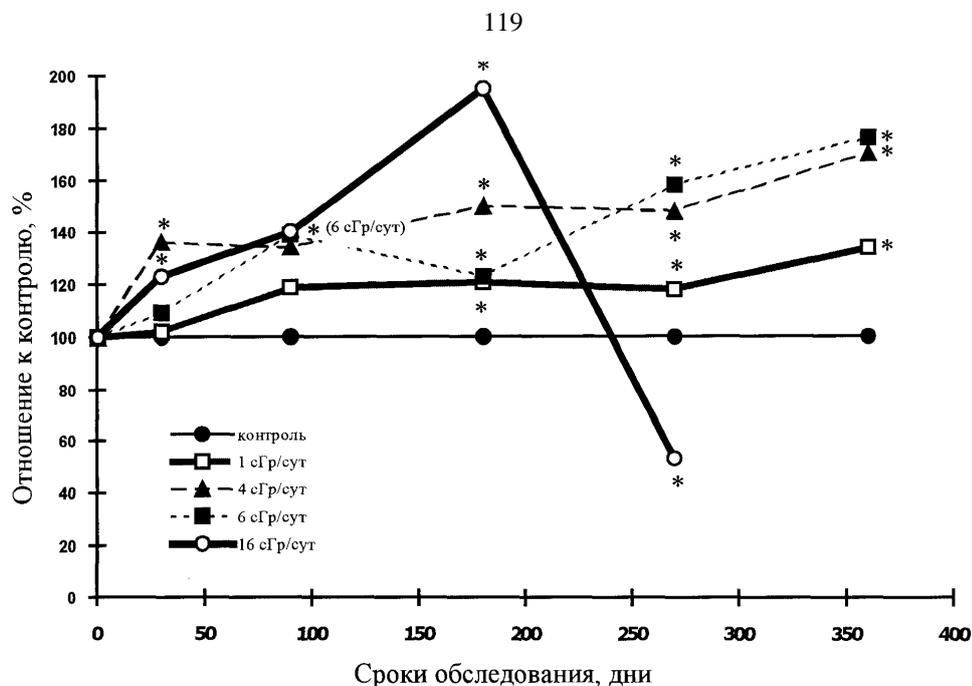


Рис.3.2.2б. Динамика относительного количества эритроидных клеток в костном мозге у мышей СВА при хроническом γ -облучении:
* – достоверные отличия от контроля, $p \leq 0,05$

Различия с показателями контрольной группы животных увеличивались с нарастанием поглощенной дозы облучения гиперплазия эритроидного ростка была максимально выражена в диапазоне кумулятивных доз 10–15 Гр. В период гиперплазии красного ростка гемопоэтической ткани костного мозга соотношения внутри эритроидного ряда при всех режимах воздействия существенно не менялись (табл.приложения). Данный факт позволяет связать компенсаторное увеличение клеток эритроидного ряда с усиленной дифференцировкой стволовых клеток в сторону эритропоэза.

В первые 6 месяцев облучения нами было отмечено увеличение относительного количества полихроматофильных эритробластов по сравнению с нормой на 20 – 40%, что можно рассматривать как один из наиболее легко мобилизуемых резервов кроветворения, хотя эффективность такого механизма обеспечения клеточного гомеостаза является функционально неполноценной.

Снижение доли эритроидных клеток в группе животных, облучавшихся в дозе 16 сГр/сут, выявлено нами на 270-е сутки эксперимента (поглощенная доза

– 43,2 Гр). Абсолютное и относительное количество клеток в эти сроки снижалось вдвое ($p \leq 0,05$) (рис.3.2.2а, 3.2.2б).

Анализ миелограмм* животных в ранние сроки после введения им ^{90}Sr выявил, что наиболее радиочувствительным пулом клеток костного мозга при данной модели радиационного воздействия является пул эритроидных клеток.

Через трое суток после введения радионуклида в количестве 29,6 кБк/г массы животного (поглощенная доза (Д) – 2,24 Гр, мощность (Р) – 55,9 сГр/сут получено достоверное снижение относительного и абсолютного количества клеток эритроидного ряда. К 13-м суткам воздействия (Д=6,72 Гр, Р=38,7 сГр/сут.) относительное количество всех эритроидных клеток было в 6 раз, а абсолютное в 10 раз меньше контрольных значений. (рис.3.2.2в, 3.2.2г)

Однако уже к 21-м суткам после введения ^{90}Sr (29,6 кБк/г) относительное количество созревающих эритроидных предшественников восстанавливалось практически до контрольных значений, что указывает на преобладание процессов репопуляции в пуле эритроидных клеток. Абсолютное число анализируемых клеток было меньше, чем в контроле на 20 – 30%, но различия были статистически не значимыми (табл. приложения).

Количество делящихся эритроидных предшественников как относительное, так и абсолютное в этот срок обследования оставалось сниженным по сравнению с контролем. При этом абсолютное количество эритробластов и пронормоцитов было достоверно сниженным более чем в два раза.

Восстановление пула эритроидных клеток наблюдалось, начиная с 30-х суток после введения радионуклида. Через 100 дней после начала воздействия ^{90}Sr (Д=31 Гр; Р=23,3 сГр/сут) – относительное количество ядерных эритроидных клеток в костном мозге было на 50% достоверно выше, чем в контроле; в эти же сроки восстанавливалось до контрольных значений и абсолютное количество этих клеток (рис.3.2.2в, 3.2.2г).

* Анализ миелограмм при воздействии ^{90}Sr проведен канд.биол.наук Е.А.Пряхиным.

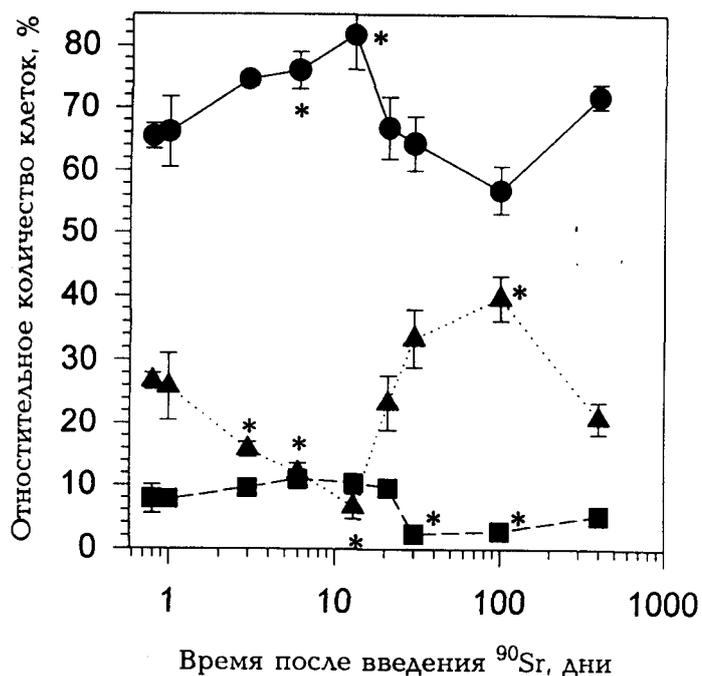


Рис.3.2.2в. Относительное количество клеток разных рядов кроветворения в костном мозге в различные сроки после введения 592 кБк на животное ^{90}Sr :

- – клетки гранулопитарного ряда;
- – лимфоидные клетки;
- ▲--- – клетки эритроидного ряда;
- * – достоверные отличия, $p \leq 0.05$.

На 400-й день эксперимента при поглощенной дозе 87,7 Гр ($P=16,45$ сГр/сут) вновь регистрировалось снижение относительного и абсолютного количества эритроидных клеток. Наиболее выраженными эти изменения были в компартменте делящихся предшественников – относительное количество эритробластов снизилось по отношению к одновозрастному контролю в 3 раза, а абсолютное – в 5 раз.

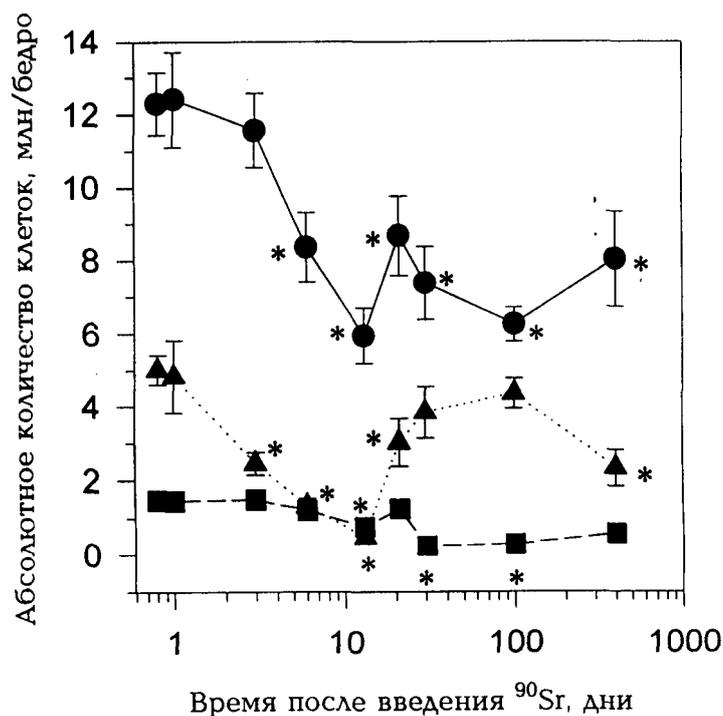


Рис.3.2.2г. Абсолютное количество, клеток разных рядов кроветворения в костном мозге в различные сроки после введения 29,6 кБк/г ^{90}Sr :

- . ----■---- — клетки гранулопитарного ряда;
- — лимфоидные клетки;
- ▲--- — клетки эритроидного ряда;
- * — достоверные отличия, $P < 0.05$.

3.2.3. Влияние хронического облучения на последовательность изменений в подсистеме клеточного обновления гранулоцитов

Данные, характеризующие зависимость количества гранулоцитарных клеток костного мозга мышей СВА при хроническом γ -облучении от поглощенной дозы представлены на рисунке 3.2.3а. Как видно из рисунка, ход кривой "доза-эффект" имеет отклонение в диапазоне кумулятивной дозы 43,2 Гр, отражающее увеличение гранулоцитарных клеток в костном мозге мышей линии СВА, облучавшихся с мощностью 16 сГр/сут. Такая компенсаторная реакция может быть реализована при условии преимущественного коммитирования пула стволовых клеток в гранулоцитарные предшественники. Следует подчеркнуть, что в этот же срок (на 270-е сутки) облучения нами выявлено достоверное снижение

относительного и абсолютного количества эритроидных клеток в костном мозге. Установленное состояние гемопоэза, вероятно, является результатом конкуренции между ростками кроветворения в отдаленные сроки хронического радиационного воздействия.

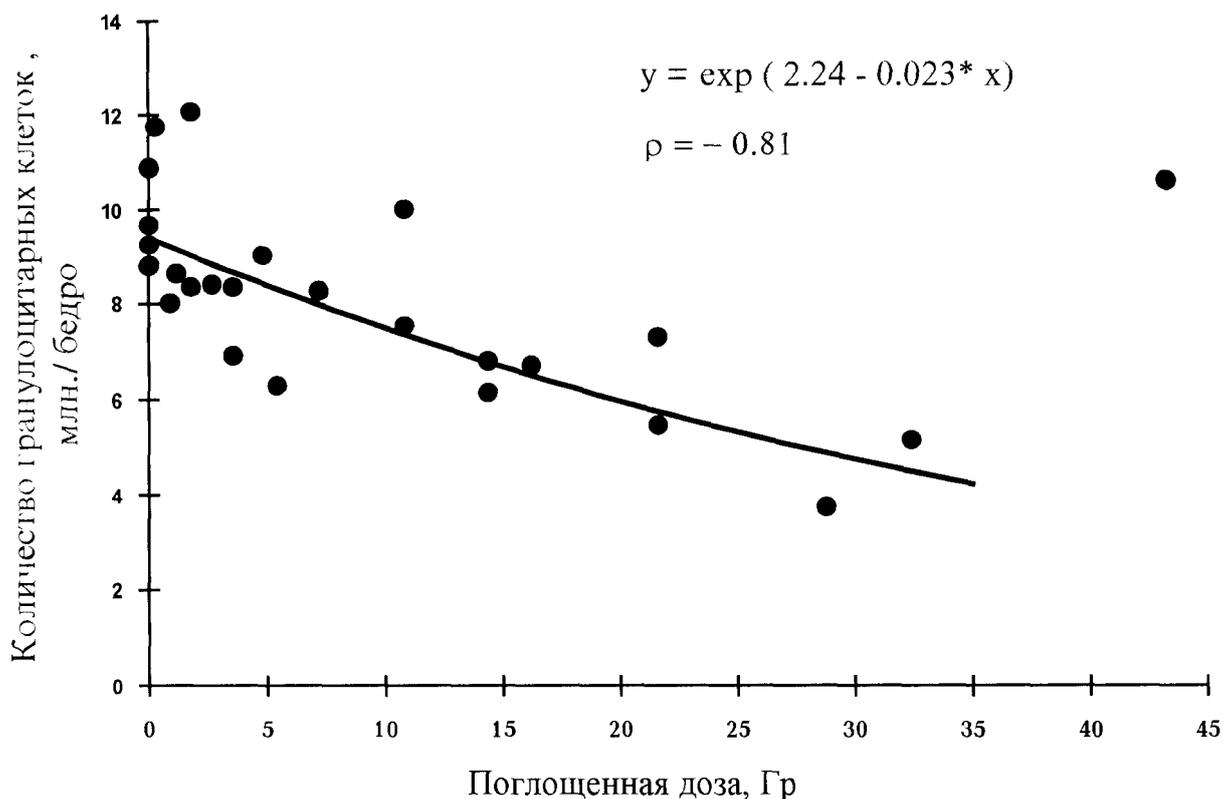


Рис.3.2.3 а. Зависимость количества гранулоцитарных клеток в костном мозге от поглощенной дозы у мышей СВА при хроническом γ -облучении

Не менее значимым компенсаторным механизмом, направленным на поддержание гомеостаза в системе гемопоэза при непрерывной радиационно-индуцированной гибели клеток, является увеличение доли делящихся клеток в костном мозге. Динамика клеточности пролиферативного пула миелоидного ряда отражена на рис.3.2.3б, 3.2.3в.

В первые три месяца облучения во всех дозовых группах доля молодых клеток находилась в пределах доверительного интервала контроля.

Относительный темп размножения и созревания клеточных элементов пролиферативного пула практически не отличался от нормы, на что указывает

отсутствие значительных изменений в процентном содержании молодых форм в период снижения общей клеточности миелоидного ростка.

Увеличение доли делящихся клеток гранулоцитарного ростка возрастало в период с 90-х по 180-е сутки воздействия, наиболее выраженной была реакция при облучении животных дозами 6 и 16 сГр/сут. Абсолютное количество миелобластов, промиелоцитов и миелоцитов превышало контрольный уровень вдвое в этих группах животных. Данное увеличение доли молодых форм гранулоцитарного ряда не приводило к полному восстановлению клеточности миелоидного ростка костного мозга.

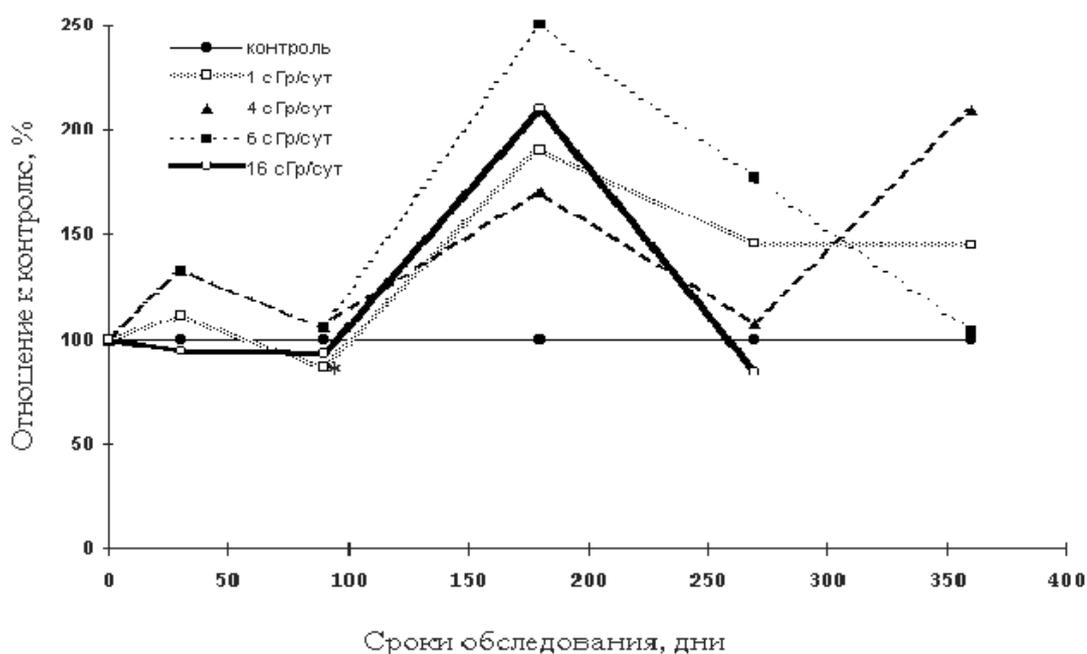


Рис.3.2.3б. Доля клеток пролиферативного пула миелоидного ростка костного мозга мышей СВА при хроническом γ -облучении, %

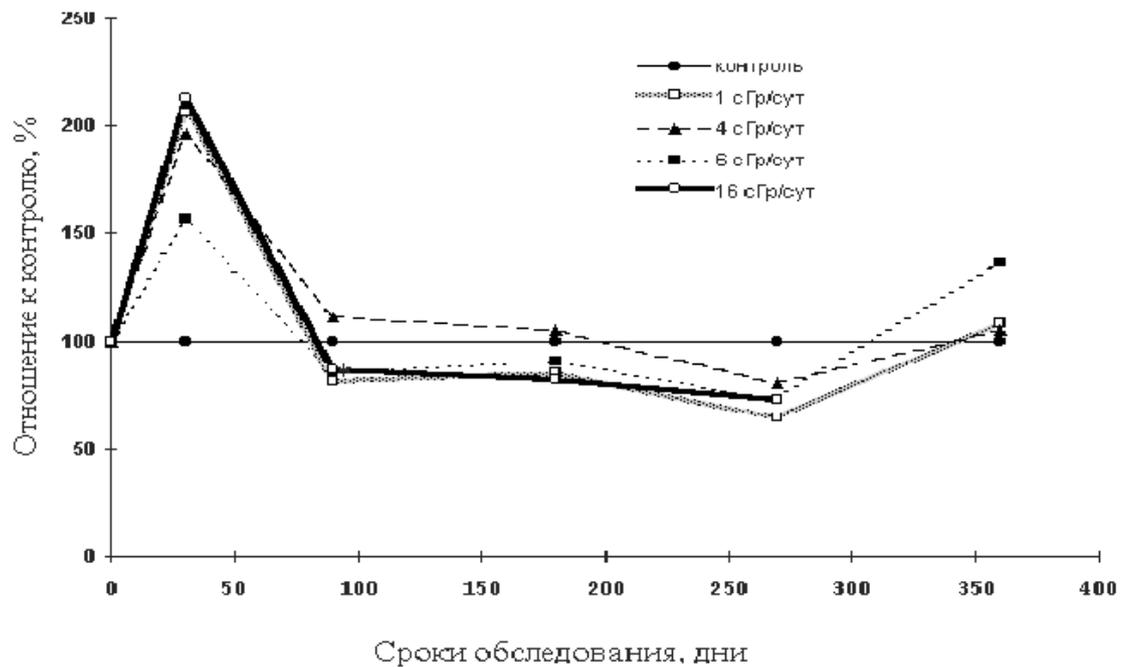


Рис.3.2.3в. Доля миелобластов и промиелоцитов миелоидного ростка костного мозга мышей СВА при хроническом γ -облучении, %

В начальный период (1–3 месяц воздействия) происходило опустошение нейтрофильной популяции, продолжительность фазы и глубина опустошения зависели от суточной дозы облучения. Минимальный уровень абсолютного числа нейтрофильной группы костного мозга по отношению к контролю для суточных доз 1; 4; 6; 16 сГр соответственно составил 76; 76; 70,7; 34,4%. Продолжающееся воздействие в указанных суточных дозах характеризовалось стабилизацией клеточности миелоидного ростка на уровне 10 – 15% ниже нормы. Облучение мышей дозой 16 сГр/сут на 270-е сутки сопровождалось достоверным увеличением клеток миелоидного ростка по сравнению с контролем (табл. 12).

Сопоставление реакций миелоидного ростка костного мозга с реакцией нейтрофилов периферической крови у облученных животных свидетельствует о наличии тех же фаз и последовательности их развития, но при гетерохронности и разной глубине протекающих процессов в центрах и на периферии.

Миелоидный росток костного мозга мышей СВА при хроническом
γ-облучении, %

Мощность дозы, сГр/сут	Длительность облучения, сут.				
	30	90	180	270	360
1	67,67±16,52	67,59±2,90	64,22±1,27	61,78±2,88	61,26±4,23
4	63,43±1,21	64,94±2,25	59,07±1,92	58,72±3,33	54,69±3,24
6	70,22±2,69	58,57±1,33*	64,45±1,02*	55,30±2,59	53,83±1,53*
16	68,00±1,16	64,62±7,16	46,83±0,65*	85,18±4,95*	----
0	65,57±2,16	70,72±3,07	68,53±1,72	68,18±2,30	66,73±4,13

* - $p \leq 0,05$

Изменение количества нейтрофилов в 1 мкл крови сопровождалось относительным возрастанием доли молодых клеток; чем выше доза облучения, тем выраженнее было их увеличение. Такая ситуация может наблюдаться в случае ускорения темпа выхода незрелых клеток в периферическое русло. Биологический смысл данной компенсаторной реакции заключается в реализации повышенного запроса тканей в гранулоцитах путем активизации пролиферативных процессов, укорочении сроков пребывания их в кровотоке, в связи с накоплением в тканях облученного организма продуктов распада клеток (рис.3.2.3г).

При облучении животных после однократного введения ^{90}Sr в количестве 29,6 кБк/г было зарегистрировано (начиная с 6-х суток) достоверное снижение абсолютного количества всех клеток гранулоцитарного ряда приблизительно на 30% по отношению к контролю. К 13-м суткам количество клеток этого ряда в костном мозге было вдвое меньше, чем в контроле, после чего усиление процессов репопуляции привело на 21-е сутки к восстановлению абсолютного количества клеток этого пула до 70% относительно нормы. В дальнейшем уровень всех гранулоцитарных клеток в костном мозге стабилизировался на 50-

60% контрольного значения, несмотря на увеличивающуюся постоянно поглощенную дозу облучения (рис.3.2.3 г).

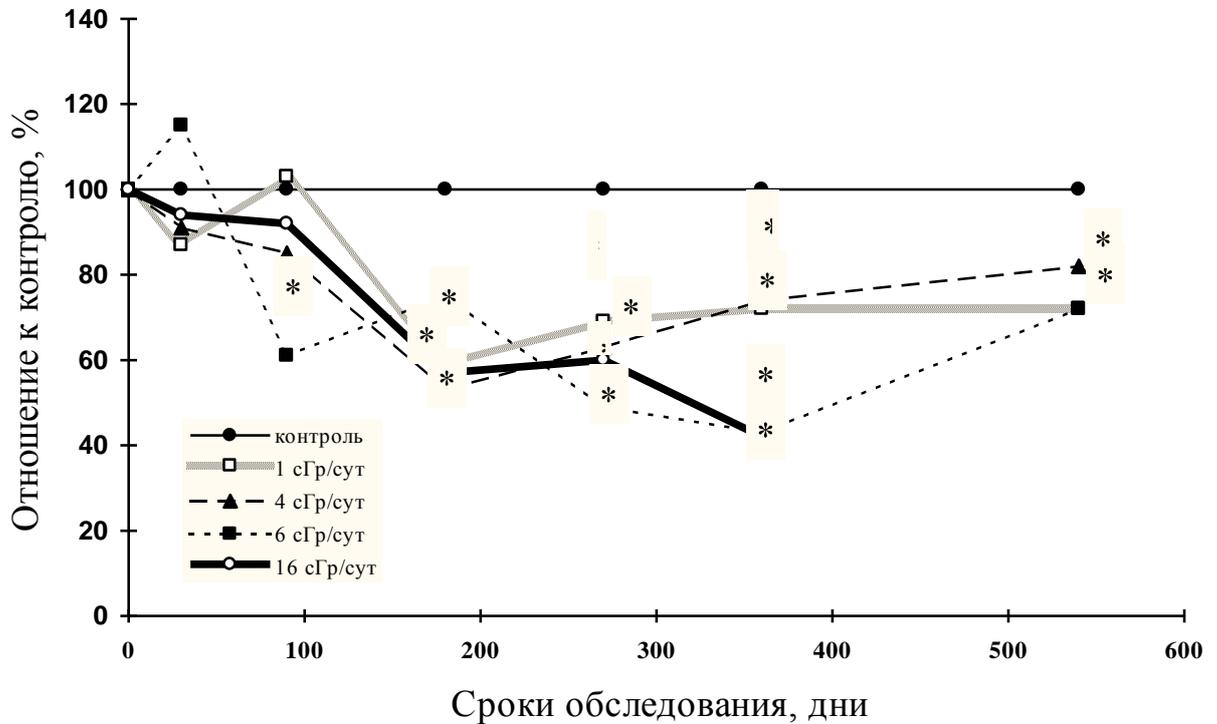


Рис.3.2.3г. Динамика общего количества нейтрофилов в периферической крови мышечной ткани (СВА) при хроническом γ -облучении:
* – достоверные отличия от контроля, $p \leq 0,05$

3.2.4. Влияние хронического облучения на последовательность изменений в подсистеме клеточного обновления лимфоцитов

При γ -облучении наиболее радиопоражаемым оказался пул лимфоидных клеток костного мозга. На рис. 3.2.4а отражены дозозависимые изменения абсолютного содержания лимфоидных клеток.

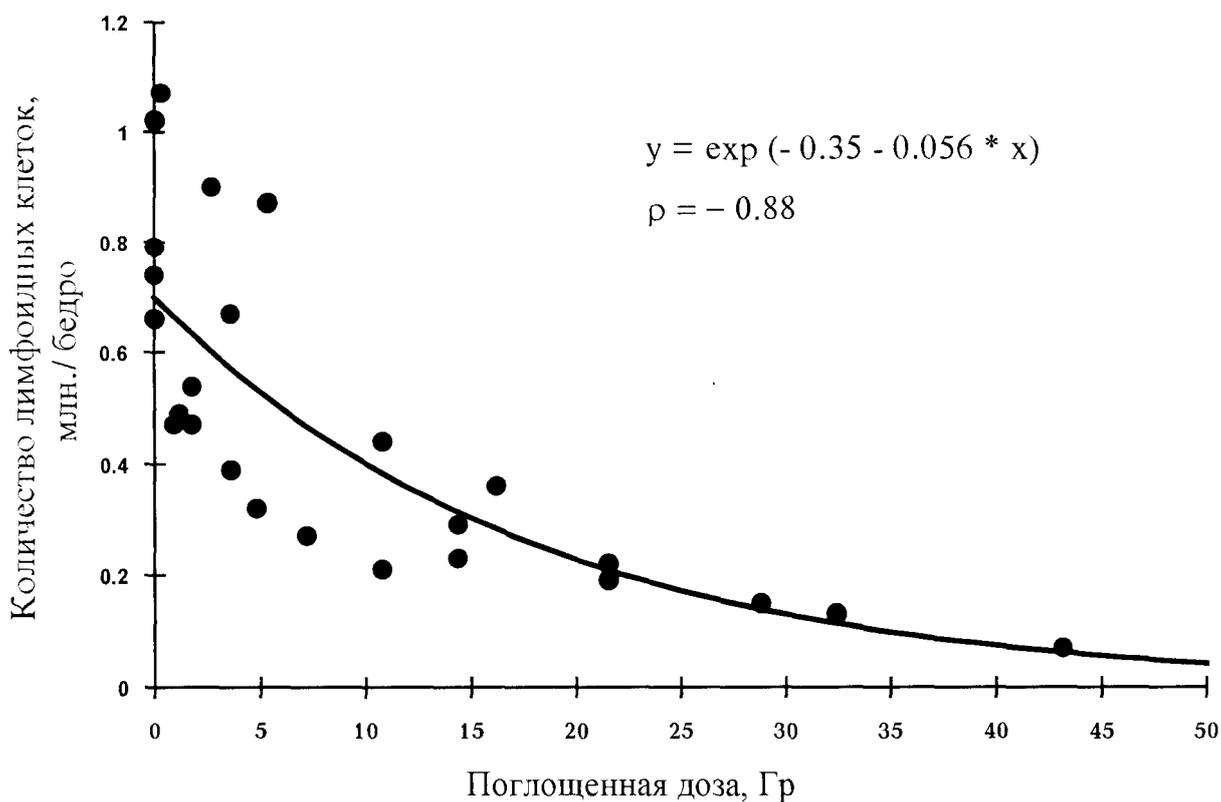


Рис.3.2.4а. Зависимость количества лимфоидных клеток в костном мозге от поглощенной дозы у мышей СВА при хроническом γ -облучении

Достоверное снижение абсолютного и относительного количества клеток лимфоидного ряда в костном мозге наблюдалось, начиная с 4-й недели облучения, при этом снижение числа лимфоцитов пропорционально зависело от дозы суточного облучения. Так месяц облучения в дозе 1 сГр/сут привел к уменьшению лимфоидной популяции костного мозга до 61,4%; в дозе 4 сГр/сут до 35%; в дозе 6 сГр/сут – до 32,5% и в дозе в 16 сГр/сут до 23,% от контрольных значений (табл.13).

В группах животных, облучавшихся в суточных дозах 4; 6; 16 сГр/сут, доля лимфоидных клеток во все последующие этапы обследования не превышала 60% нормы. Абсолютное и относительное количество клеток лимфоидного ряда сокращалось в 4 – 5 раз на фоне восстановления клеточности костного мозга к концу облучения. При воздействии в минимальной дозе – 1 сГр/сут, – доля лимфоидной популяции составила 54% от значений одновозрастного контроля.

Лимфоидный росток костного мозга мышей СВА при хроническом
 γ -облучении, %

Мощность дозы, сГр/сут	Длительность облучения, сут.				
	30	90	180	270	360
1	6,15±2,80*	4,32±1,44	3,60±0,82	6,55±0,70	4,18±0,68
4	3,51±0,20*	3,66±0,77	1,77±0,72*	1,30±0,20	2,28±0,88*
6	3,26±0,72*	8,05±0,81	2,79±0,45	2,13±0,74	1,48±0,41*
16	2,40±0,37*	2,41±0,54*	1,31±0,44*	0,58±0,14*	----
0	10,02±2,32	5,39±0,92	4,31±0,58	5,05±1,16	7,70±1,96

* - $p \leq 0,05$

Изменения количества лимфоцитов в костном мозге коррелировали с изменением их численности в периферической крови у животных, облучавшихся в максимальных дозах (6 и 16 сГр/сут.), при меньших значениях суточного облучения уменьшение числа лимфоцитов в периферической крови выражалось в значительно меньшей степени, чем в костном мозге (Рис.3.2.4б).

Реакция пула лимфоидных клеток костного мозга на облучение радионуклидами ^{90}Sr (29,6 кБк/г) выражалась в снижении относительного, начиная с 30-х суток воздействия, и абсолютного количества с 13-х суток поступления радионуклида (см. рис.3.2.2в; 3.2.2.г). Однако в период с 100-х по 400-е сутки наблюдений достоверных отличий от контроля в пуле лимфоидных клеток не отмечалось.

Анализ абсолютного и относительного количества клеток моноцитарного и мегакариоцитарного ряда не выявил четких закономерных изменений ни при одной из использованных нами моделей облучения.

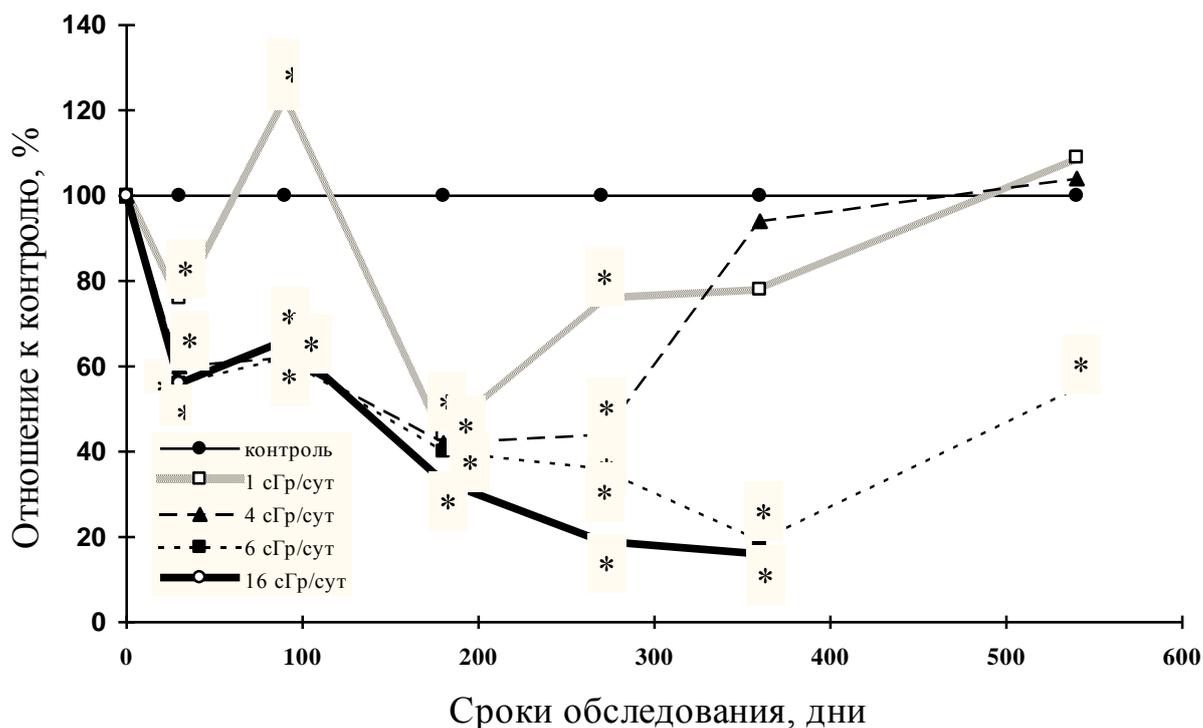


Рис.3.2.4б. Динамика общего количества лимфоцитов в периферической крови мышей СВА при хроническом γ -облучении:
* – достоверные отличия от контроля, $p \leq 0,05$

При введении меньших количеств ^{90}Sr (11,1 и 1,11 кБк/г массы животного) практически на всех сроках наблюдения нами не отмечено достоверных изменений относительного и абсолютного числа клеток исследуемых пулов костного мозга, исключение составили 400-е сутки эксперимента. Было зарегистрировано статистически достоверное увеличение относительного количества эритроидных клеток при соответственном уменьшении числа гранулоцитарных клеток (рис.3.2.4в) (^{90}Sr 1,11 кБк/г), в те же сроки воздействия радионуклида, введенного в количестве 11,1 кБк/г, вызвало повышение относительного количества лимфоидных клеток в костном мозге.

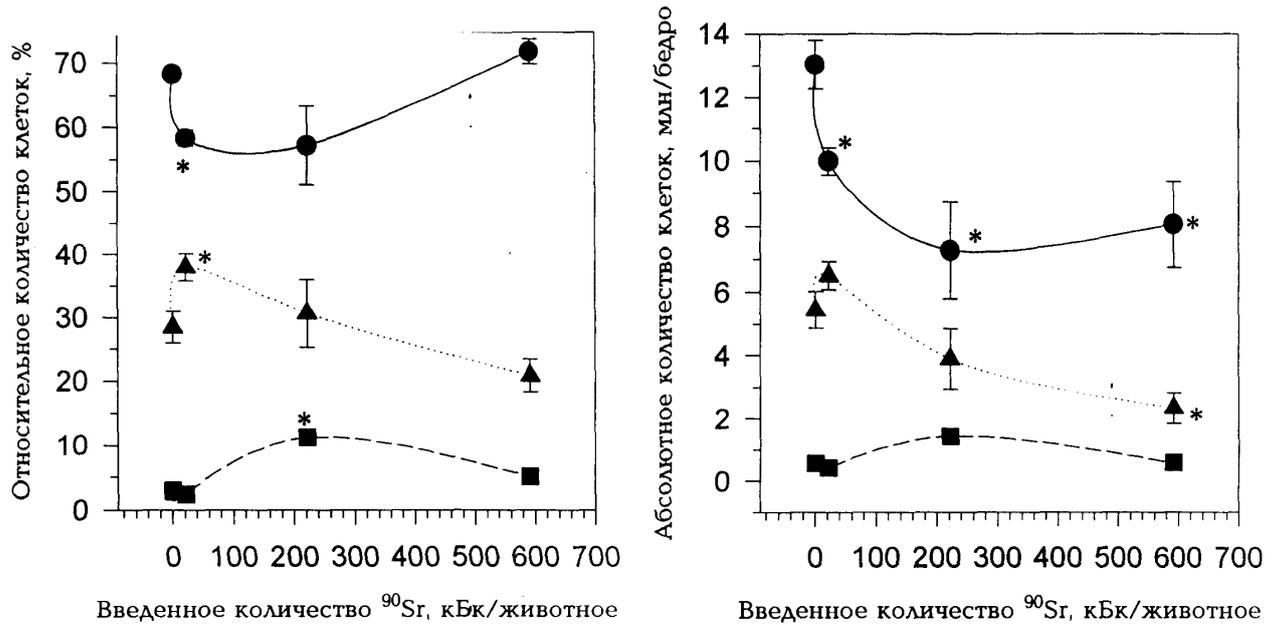


Рис.3.2.4в. Относительное и абсолютное количество клеток разных рядов кроветворения в костном мозге через 400 дней после введения различных количеств ^{90}Sr :

- - - - ■ - - - — клетки гранулоцитарного ряда;
- ● — — — — лимфоидные клетки;
- - - ▲ - - - — клетки эритроидного ряда;
- * — — — — — достоверные отличия, $P < 0.05$

На рис.3.2.4г представлена динамика относительного количества делящихся клеток костного мозга в различные сроки 400-суточного эксперимента после введения ^{90}Sr в количестве 29,6 кБк/г. Репопуляция клеток костного мозга выражалась в следующей закономерности: снижение доли делящихся клеток в первые трое суток после введения радионуклида — увеличение доли делящихся предшественников (недифференцированные бласты, миелобласты, эритробласты, пронормоциты) по отношению к относительному количеству клеток созревающего пула (юные нейтрофилы, палочкоядерные нейтрофилы, сегментоядерные нейтрофилы, нормоциты базофильные, нормоциты полихлороматофильные) на 13-е сутки исследования.

При воздействии γ -облучения при всех режимах такая ситуация была отмечена на 6-м месяце эксперимента (рис.3.2.4д).

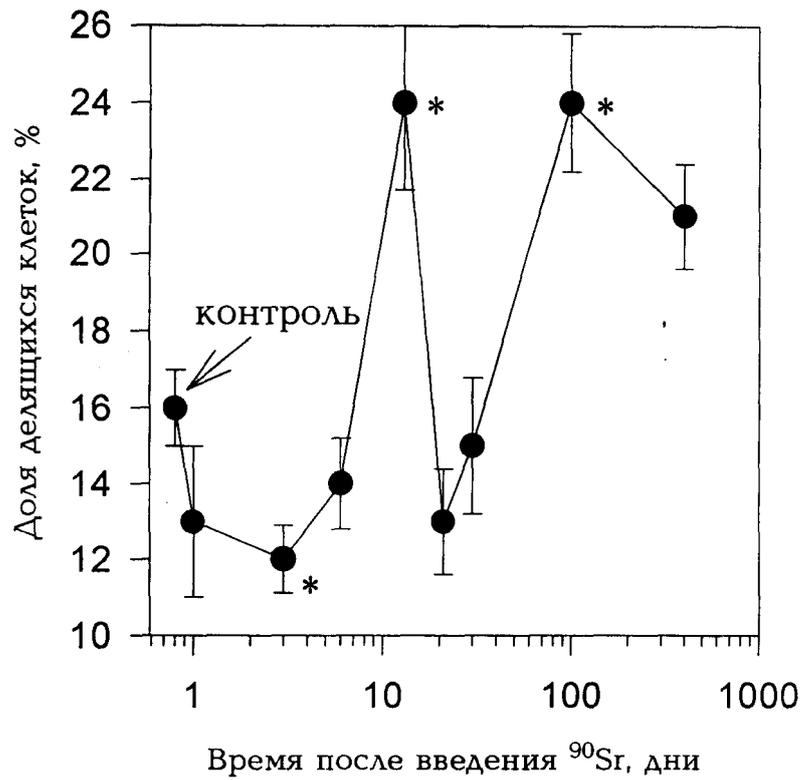


Рис.3.2.4г. Относительное количество делящихся клеток в костном мозге в различные сроки после введения 29,6 кБк/г ^{90}Sr
* — достоверные отличия от контроля, $p \leq 0.05$

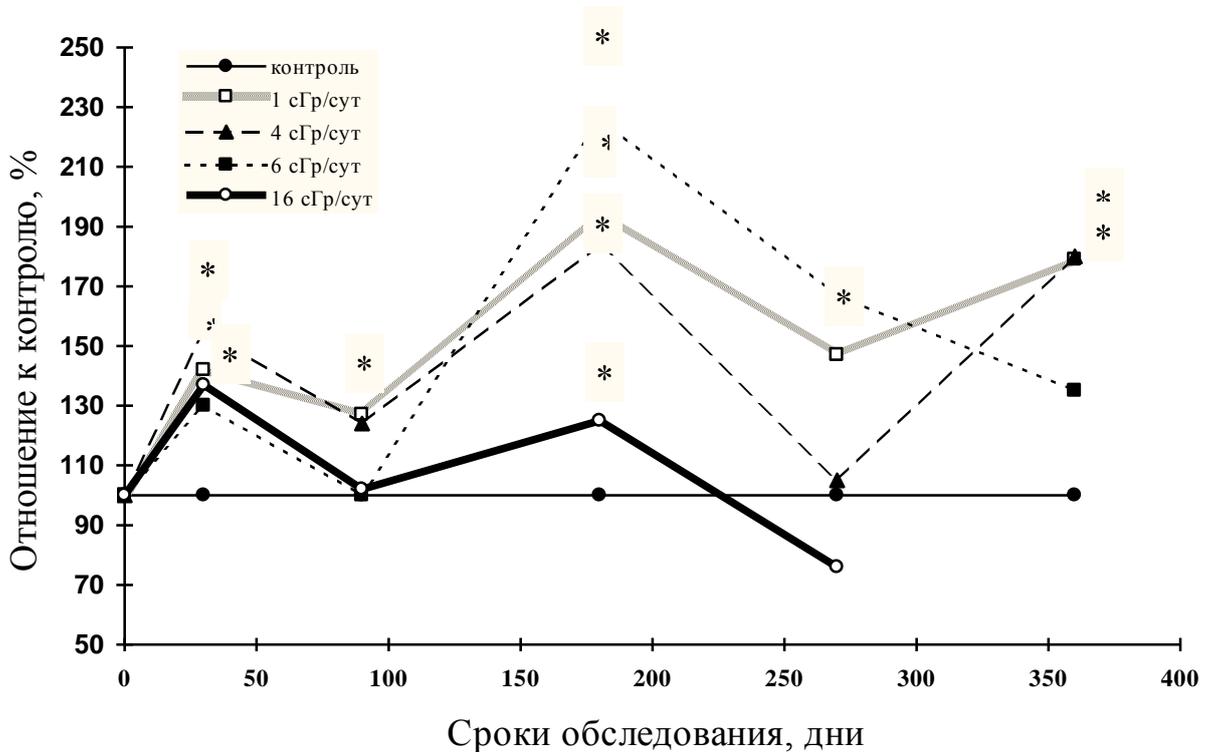


Рис.3.2.4д. Динамика относительного количества клеток делящегося пула в костном мозге у мышей СВА при хроническом γ -облучении:
* — достоверные отличия от контроля, $p \leq 0,05$

3.2.5. Цитологическая характеристика клеток костного мозга мышей линии СВА при хроническом γ -облучении с мощностью дозы 1 и 16 сГр/сут

При качественном анализе препаратов костного мозга нами оценивались митотический индекс и индекс созревания нейтрофилов и нормоцитов; доля лейкоцитов к общему числу клеток; лейко-эритроидное соотношение; количество бластных клеток миелоидного и эритроидного рядов; степень диспластических изменений нейтрофилов и нормоцитов; спектры диспластических изменений нейтрофилов и нормоцитов в костном мозге контрольных и экспериментальных животных, облучавшихся с минимальной (1 сГр/сут) и максимальной (16 сГр/сут) из использованных нами мощностей доз.

Результаты, представленные в табл.13, свидетельствуют, что митотический индекс нормоцитов у контрольных животных с возрастом не изменялся, а митотический индекс нейтрофилов достоверно снижался к концу первого года жизни интактных животных. Облучение мышей линии СВА с мощностью дозы 16 сГр/сут вызвало достоверное трехкратное снижение пролиферативной активности нормоцитов на 30-е сутки воздействия (кумулятивная доза - 4,8 Гр), а для нейтрофилов на 270-е сутки (кумулятивная доза - 43,2 Гр), установлено практически десятикратное увеличение митотического индекса. В остальные сроки наблюдения различий по данному показателю не выявлено. Облучение с дозой 1 сГр/сут характеризовалось трехкратным снижением митотической активности нейтрофилов на 180-е сутки, а для нормоцитов на 30-е и 270-е сутки эксперимента.

Цитологические показатели клеток костного мозга мышей СВА при хроническом
 γ - облучении мощностью дозы 1 и 16 сГр/сут

Длительность облучения, сут		Митотический индекс нейтрофилов (%)	Митотический индекс нормоцитов (%)	Индекс созревания нейтрофилов	Индекс созревания нормоцитов	Лейкоэритроидное соотношение	Доля лейкоцитов к общему числу клеток
30	Контроль	1,45±0,56	3,24±0,86	1,76±0,40	0,80±0,02	3,39±0,36	0,75±0,03
	1 сГр/сут	0,62±0,61	1,22±0,93*	2,59±0,35	0,76±0,00	2,69±0,55	0,71±0,04
	16 сГр/сут	0,46±0,57	1,20±0,60*	2,56±0,25	0,78±0,02	3,34±0,24	0,77±0,01
90	Контроль	0,81±0,42	2,60±0,93	2,78±0,60	0,82±0,03	2,80±0,65	0,73±0,04
	1 сГр/сут	0,60±0,32	1,89±0,53	3,77±1,38	0,80±0,03	3,44±0,83	0,77±0,04
	16 сГр/сут	1,83±0,46	3,33±0,68	4,17±0,90	0,82±0,02	2,32±0,47	0,70±0,04
180	Контроль	1,25±0,34	2,19±0,51	3,63±0,40	0,78±0,02	3,31±0,57	0,76±0,02
	1 сГр/сут	0,38±0,09*	2,01±1,09	5,74±0,08*	0,82±0,02	3,18±0,36	0,75±0,02
	16 сГр/сут	1,40±0,44	1,87±0,68	5,93±0,52*	0,83±0,02	1,47±0,12*	0,59±0,02*
270	Контроль	0,29±0,21	2,78±0,43	2,85±0,29	0,77±0,01	2,80±0,22	0,73±0,01
	1 сГр/сут	0,71±0,24	0,60±0,53*	7,24±1,77*	0,82±0,03	2,65±0,17	0,72±0,01
	16 сГр/сут	2,31±0,74*	3,27±0,22	1,83±0,22*	0,77±0,03	5,46±3,35*	0,84±0,04*

Примечание: $p \leq 0,05$

В обеих группах облученных мышей индекс созревания нормоцитов во все сроки исследования не отличался от значений одновозрастного контроля. Для нейтрофилов индекс созревания изменялся в зависимости от суммарной дозы облучения: увеличивался при дозе 28,8 Гр, а затем снижался при дозе 43,2 Гр. Облучение с дозой 1 сГр/сут сопровождалось достоверным увеличением индекса созревания нейтрофилов до конца наблюдений. Можно предполагать, что на фоне сниженного уровня кариоцитов костного мозга (189-е сут, мощность дозы 16 сГр/сут) увеличение индекса указывает на задержку созревания нейтрофилов. Уменьшение индекса созревания нейтрофилов на фоне восстановившейся клеточности костного мозга к 270-м суткам облучения (мощность дозы 16 сГр/сут) указывает на компенсаторные процессы в ряду нейтрофилов, что подтверждается высокой активностью миелопероксидазы в них (раздел 5.2) На эти же процессы в костном мозге мышей, облучавшихся с мощностью дозы 16 сГр/сут, указывает и показатель доли лейкоцитов к общему числу клеток костного мозга, величина которого на 180-е сутки наблюдения ниже контроля на 28%, а на 270-е сутки превышает контроль на 15%, что не позволяет говорить о количественном и функциональном истощении резерва гранулоцитов (табл. 13).

По изменению отношения доли всех клеток белого ростка к относительному количеству всех клеток красного ростка (лейко-эритробластическое отношение) принято судить о кинетике репопуляции клеток данных ростков кроветворения. Так, в течение первых 3-х месяцев облучения это соотношение в контроле и опыте было равным. Облучение с дозой 16 сГр/сут в течение 6-ти месяцев привело к двукратному изменению лейко-эритробластического отношения в пользу эритроидного ростка, а воздействие радиации в течение 9-ти месяцев изменило это соотношение в пользу гранулоцитарного ростка. Мощность дозы 1 сГр/сут не повлияла на лейкоэритроидное соотношение в костном мозге (табл. 13).

Доля бластных клеток эритроидного и миелоидного ряда при сравнении с показателями одновозрастного контроля в ходе всего эксперимента по γ -облучению практически не изменялась (табл. 14). Исключение составили 90-е сутки воздействия, когда доля эритробластов превысила контрольный уровень в 2 раза (мощность дозы 16 сГр/сут) и 30-е сутки, когда вдвое увеличилось количество бластных клеток миелоидного ряда (мощность дозы 1 сГр/сут).

Таблица 14

Цитологические показатели клеток костного мозга мышей СВА при хроническом γ - облучении мощностью дозы 1 и 16 сГр/ сут

Длительность облучения, сут		Степень диспластических изменений нейтрофилов (%)	Степень диспластических изменений нормоцитов (%)	Количество бластных клеток миелоидного ряда (%)	Количество бластных клеток эритроидного ряда (%)
30	Контроль	0,88±0,15	0,55±0,11	1,43±0,17	0,78±0,06
	1 сГр/сут	0,34±0,07*	0,85±0,32	2,61±0,21*	1,38±0,40
	16 сГр/сут	0,85±0,01	0,92±0,06*	1,67±0,12	1,22±0,31
90	Контроль	0,55±0,11	0,66±0,23	1,81±0,54	0,60±0,17
	1 сГр/сут	0,73±0,08	0,46±0,12	2,39±0,35	0,95±0,23
	16 сГр/сут	0,94±0,05*	1,77±0,36*	2,22±0,18	1,25±0,30*
180	Контроль	0,41±0,14	0,38±0,26	3,28±0,55	1,22±0,19
	1 сГр/сут	0,83±0,11*	0,53±0,08	2,46±0,44	1,01±0,17
	16 сГр/сут	0,78±0,14	2,07±0,63*	2,76±0,33	1,35±0,28
270	Контроль	0,60±0,08	0,71±0,19	3,03±0,32	1,45±0,12
	1 сГр/сут	0,93±0,13*	0,94±0,57	3,86±0,16	1,31±0,28
	16 сГр/сут	0,92±0,33	1,20±0,15	3,04±0,27	1,09±0,29

Примечание: $p \leq 0,05$

Количество клеток с диспластическими изменениями среди нормоцитов (табл. 14) увеличивалось по мере накопления суммарной дозы до 28,8 Гр, мощность облучения 16 сГр/сут. Однако доля таких клеток на 270-е сутки воздействия была на уровне контроля. Доля нейтрофильных клеток с диспластическими изменениями была в 1,5-2 раза выше, чем в контроле, после

3-х месяцев облучения независимо от мощности дозы (табл. 14). Спектр диспластических изменений представлен в табл. 15, 16.

Таблица 15

Спектр диспластических изменений клеток миелоидного ростка костного мозга интактных мышей СВА (абсолютное число клеток/ 10^3 кариоцитов)

Пул клеток	Микро ядро	Сцепленн ая метафаза	Двухядерные клетки	Гигантские клетки	Гиперсегментоз
Пролиферативны й, из них:	$0,25 \pm 0,02$	$0,57 \pm 0,09$	$1,83 \pm 0,28$	$0,76 \pm 0,21$	--
- миелобласты	$0,06 \pm 0,01$	--	$0,06 \pm 0,04$	$0,125 \pm 0,09$	--
- промиелоциты	$0,06 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,03$	$0,42 \pm 0,12$	$0,38 \pm 0,13$	--
- миелоциты	$0,125 \pm 0,02$	$0,51 \pm 0,05$	$1,35 \pm 0,11$	$0,25 \pm 0,04$	--
Метамиелоциты	$0,06 \pm 0,01$	--	--	$0,38 \pm 0,07$	--
Палочкоядерные нейтрофилы	--	--	--	--	--
Сегментоядерные нейтрофилы	$0,06 \pm 0,01$	--	$0,06 \pm 0,02$	--	$0,19 \pm 0,03$

Анализ диспластических изменений клеток миелоидного ростка костного мозга контрольных животных не выявил возрастных особенностей. Данные табл. 16 свидетельствуют, что в пролиферативном пуле миелоидного ростка наиболее часто встречаются клетки с патологией среди промиелоцитов и миелоцитов - это двухядерные и гигантские формы. В созревающем пуле чаще встречаются гигантские и гиперсегментированные клетки. Среди палочкоядерных нейтрофилов не выявлено клеток с диспластическими изменениями.

В группе облученных мышей существенных изменений по количеству клеток с диспластическими изменениями в миелоидном ростке костного мозга не установлено. Как и в контрольной группе, преимущественно патологические формы чаще встречаются среди промиелоцитов и миелоцитов, однако спектр таких клеток расширился: появились клетки с наличием цитоплазматического моста, моста в телофазе, кариорексиса (табл. 16).

Таблица 16

Спектр диспластических изменений клеток миелоидного ростка костного мозга мышей СВА при хроническом γ - облучении с мощностью дозы 16 сГр/сут (абсолютное число клеток/10³ кариоцитов)

Пул клеток	Миро-ядро		Сцепленная метафаза				Мост в тело фазе		Плазматический мост		Кариорексис			Двухядерные клетки			Гигантские клетки				Гиперсегментоз		
	Длительность облучения, мес.																						
	1	9	1	3	6	9	1	9	1	3	6	1	3	6	9	1	3	6	9	1	3	9	
Проллиферативный пул, из них:	-	0,31± 0,02	0,34± 0,06	1,20± 0,15	0,64± 0,33	1,86± 0,69	0,34± 0,01	0,31± 0,09	0,34± 0,14	0,41± 0,19	0,64± 0,23	1,70± 0,29	2,0± 0,35	2,36± 0,41	3,72± 0,53	1,0± 0,16	0,80± 0,31	0,21± 0,12	0,31± 0,07	-	-	-	
- миелобласты	-	-	-	-	-	0,62± 0,24	-	-	-	-	-	-	-	0,21± 0,09	0,31± 0,08	-	-	-	-	-	-		
- промиелобласты	-	-	-	-	0,21± 0,13	0,31± 0,15	-	-	-	0,40± 0,19	0,64± 0,23	-	0,40± 0,12	1,07± 0,19	0,93± 0,23	1,02± 0,16	0,80± 0,31	-	-	-	-		
- миелоциты	-	0,31± 0,02	0,34± 0,06	1,2± 0,15	0,42± 0,22	0,93± 0,12	0,34± 0,01	0,31± 0,03	0,34± 0,11	-	-	1,70± 0,29	1,60± 0,23	1,07± 0,22	2,48± 0,23	-	-	0,21± 0,12	0,31± 0,07	-	-		
Метамиелоциты	-	0,31± 0,01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,34± 0,01	0,80± 0,01	0,21± 0,05	0,31± 0,03	-	-		
Палочкоядерные нейтрофилы	0,68± 0,07	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Сегментоядерные нейтрофилы	0,68± 0,04	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,21± 0,01	0,31± 0,01	0,68± 0,04	0,40± 0,07	0,62± 0,03	

Таблица 17

Спектр диспластических изменений клеток миелоидного ростка костного мозга мышей СВА при хроническом γ - облучении с мощностью дозы 1 сГр/сут (абсолютное число клеток/ 10^3 кариоцитов)

Пул клеток	Миро- ядро	Сцепленная метафаза	Кариор- ексис	Двухядерные клетки				Гигантские клетки				Гиперсегмен- тоз			
	Длительность облучения, мес.														
	3	3	9	6	1	3	6	9	1	3	6	9	3	6	9
Пролиферативн ый пул, из них:	0,70± 0,13	0,70± 0,19	0,52± 0,09	0,87± 0,26	2,07± 0,39	3,49± 0,61	3,93± 0,82	2,08± 0,23	0,69± 0,17	1,05± 0,17	0,87± 0,11	5,21± 0,83	-	-	-
Миелобласты	-	-	-	-	-	-	-	0,52± 0,21	0,69± 0,17	-	-	1,57± 0,27	-	-	-
Промиелобласт ы	0,70± 0,13	0,35± 0,12	0,52± 0,09	0,44±0,11	0,69± 0,13	2,79± 0,33	0,87± 0,09	0,52± 0,02	-	0,35± 0,08	0,87± 0,11	1,57± 0,21	-	-	-
Миелоциты	-	0,35± 0,10	-	0,440,15	1,38± 0,21	0,70± 0,24	3,05± 0,64	1,04± 0,11	-	0,70± 0,04	-	2,07± 0,22	-	-	-
Мегамиелоциты	-	-	-	-	-	-	-	0,52± 0,21	-	0,69± 0,05	-	0,52± 0,05	-	-	-
Палочкоядерные нейтрофилы	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Сегментоядерны е нейтрофилы	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,39± 0,32	2,62± 0,41	0,52± 0,04

Количественно-качественный анализ диспластических изменений клеток нейтрофильной группы в зависимости от дозы облучения позволяет констатировать следующее. С ростом поглощенной дозы (6 - 9-й месяц облучения) выявляется увеличение числа клеток с хромосомными аберрациями в пролиферирующем пуле (табл. 16; 17); при этом расширяется и спектр аномальных клеток. В созревающем пуле изменения у облученных мышей выявлены преимущественно на 180 - 270-е сутки воздействия - гигантские формы и гиперсегментированные нейтрофилы.

Анализ эритроидного ростка костного мозга в группе контрольных животных (табл. 18) показал, что число клеток с диспластическими изменениями по сравнению с клетками миелоидного ростка ниже в 1,5 раза в созревающем отделе и в 5 раз - в пролиферативном отделе. Аномалии представлены в основном двуядерными формами и наличием клеток со сцепленной метафазой.

У облученных мышей спектр диспластических изменений практически не отличался от контроля, а количество патологических форм клеток максимально увеличилось среди базофильных нормоцитов на 6 - 9-ый месяц облучения; клетки с кариорексисом, двуядерные и с микроядрами среди оксифильных нормоцитов встречались во все сроки наблюдения (табл. 19).

Таблица 18

Спектр диспластических изменений клеток эритроидного ростка костного мозга интактных мышей СВА (абсолютное число клеток/ 10^3 кариоцитов)

Пул клеток	Микроядро	Сцепленная метафаза	Цитоплазматический мост	Кариорексис	Гигантские клетки	Двуядерные клетки	Диссоциация цитоплазмы
Нормобласт	-	0,06±0,01	-	-	-	-	-
Пронормоцит	-	-	-	-	-	0,06±0,02	-
Базофильный нормоцит	-	0,19±0,03	0,06±0,03	-	-	0,19±0,04	-

Полихроматофильный нормоцит	0,06±0,01	0,125±0,01	-	0,06±0,01	0,06±0,02	0,19±0,03	-
Оксифильный нормоцит	-	-	-	-	-	0,57±0,04	0,06±0,01

Особенно увеличилось количество двуядерных клеток среди полихроматофильных и оксифильных нормоцитов (табл.19, 20).

Таким образом, по материалам, представленным в данном разделе, можно заключить, что процессы депопуляции костного мозга сочетались с ростом числа патологических клеток эритроидного ростка и расширением спектра диспластических изменений, но без увеличения их числа в гранулоцитарном ростке. Период репопуляции костного мозга (180-270-е сутки) сочетался с процессами увеличения и числа, и спектра аномальных клеток в гранулоцитарном ростке и отсутствием достоверных различий с контролем в эритроидном ростке.

Резюме. Эффекты хронического внешнего γ -облучения с постоянной мощностью дозы и внутреннего β -облучения со снижающейся мощностью дозы выражались процессами радиационно-индуцированной гибели клеток и процессами регенерации систем клеточного обновления кроветворной ткани. В соответствии с характером лучевого воздействия, различиями в радиочувствительности и кинетике регенерации (репопуляции) в различных кроветворных ростках количественные изменения в органах кроветворения представляли собой комплекс сложных, налагающихся друг на друга, гетерохронных биологических реакций.

Так, при введении ^{90}Sr в количестве 29,6 кБк/г наиболее радиочувствительными клетками костного мозга, в основном определяющими опустошение органа в начальные сроки воздействия, являлась популяция эритроидных клеток. Изменения в качественном составе костного мозга проявлялись на 13-е сутки воздействия повышением относительного количества гранулоцитов разной степени зрелости на фоне опустошения клеток

Таблица 19

Спектр диспластических изменений клеток эритроидного ростка костного мозга мышей СВА при хроническом γ - облучении с мощностью дозы 16 сГр/сут (абсолютное число клеток/ 10^3 кариоцитов)

Пул клеток	Микроядро				Сцепленная метафаза		Диссоциация цитоплазмы		Кариорексис			Гигантские клетки	Двухядерные клетки				Мост в тело фазе	
	Длительность облучения, мес.																	
	1	3	6	9	6	9	1	6	3	6	9	3	1	3	6	9	9	
Нормобласты	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Пронормоциты	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,40± 0,01	-	-	-	-	-	
Базофильный нормоцит	-	-	-	-	0,42±0,01	0,62±0,09	-	-	-	0,21±0,04	0,31±0,03	-	-	-	0,42±0,03	-	0,31±0,01	
Полихроматофильный нормоцит	-	-	-	-	0,21± 0,03	-	-	-	1,20± 0,11	0,21± 0,05	-	-	0,34± 0,04	0,80± 0,18	1,50± 0,22	-	-	
Оксифильный нормоцит	1,36± 0,14	0,80± 0,19	1,07± 0,23	0,31± 0,11	-	-	0,68± 0,07	0,42± 0,15	0,40± 0,12	0,42± 0,08	0,93± 0,24	-	0,68± 0,11	2,82± 0,33	3,43± 0,62	0,62± 0,09	-	

Спектр диспластических изменений клеток эритроидного ростка костного мозга мышей СВА при хроническом γ -облучении с мощностью дозы 1 сГр/сут (абсолютное число клеток/ 10^3 кардиоцитов)

Пул клеток	Микроядро		Сцепленная метафаза	Диссоциация цитоплазмы		Двуядерные клетки			
	Длительность облучения, мес.								
	6	9	1	1	3	1	3	6	9
Нормобласты	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Пронормоциты	-	-	-	-	-	-	-	-	1,34± 0,12
Базофильный нормоцит	1,34±0, 15	-	-	-	-	1,22±0, 29	-	-	-
Полихроматофильный нормоцит	-	-	1,22±0,07	-	-	-	1,15±0, 31	4,00± 0,42	1,34± 0,26
Оксифильный нормоцит	-	1,34±0, 22	-	1,22±0,04	1,15±0,19	4,88±0, 63	2,30±0, 34	-	5,35± 0,62

эритроидного ряда. В дальнейшем относительная доля эритроидных клеток постоянно нарастала, достигая максимума к 100-м суткам воздействия радионуклида.

При γ -облучении в ежедневной дозе 16 сГр основные ростки кроветворения: эритроидный, гранулоцитарный, лимфоидный – в течение первых 3-х месяцев облучения находились в пределах нижней границы доверительного интервала нормы. Эритроидный росток на всех этапах последующего облучения был либо выше, либо его показатели находились в пределах значений одновозрастного контроля до накопленной дозы 43,2 Гр.

Число клеток лимфоидного ряда и гранулоцитарного, начиная с 3-го месяца облучения, в указанном режиме уменьшалось, обуславливая достоверное снижение общего количества ядродержащих элементов костного мозга. К 9-му месяцу эксперимента, когда суммарная доза составила 43,2 Гр, количество лимфоидных клеток не превышало 25% нормы, а в ряду гранулоцитарных клеток в этот период проявилась выраженная гиперплазия.

Материалы данного фрагмента эксперимента свидетельствуют, что адаптационно-компенсаторные реакции организма на клеточно-тканевом уровне зависели от характера облучения – внутреннего, неравномерного, с убывающей мощностью β - или тотального, с постоянной мощностью дозы γ -облучения. В ранние сроки воздействия при β -облучении наиболее выраженное опустошение костного мозга, вероятно, объясняется высокой мощностью дозы воздействия (на уровне 75 – 55 сГр/сут). Кроме того, следует учесть радиотоксичность ^{90}Sr и характер его распределения в организме. Эта неоднородность дозового распределения на клеточном, тканевом или органном уровне является решающим моментом при восстановлении клеточного гомеостаза в системе гемоиммунопоза.

Хроническое тотальное γ -облучение характеризовалось усилением реактивности исследуемой системы с накоплением суммарной дозы облучения и было наиболее выражено для клеток лимфоидного ряда.

Регенерация различных ростков кроветворной ткани костного мозга в условиях продолжающегося облучения зависела от кинетики численности стволового пула, направления их дифференцировки и пролиферативного потенциала.

3.3. Адаптационно-компенсаторные реакции гемопоэтических стволовых клеток при различных моделях и режимах радиационного воздействия

Все элементы любой подсистемы клеточного обновления кроветворения происходят от плюрипотентной стволовой кроветворной клетки (СКК), которая существует как малая популяция клеток в гемопоэтической ткани. События дифференцировки, контролируемые гуморальными факторами, а также взаимодействием СКК с клетками стромального микроокружения, продуцируют унипотентные клетки предшественники для эритропоэза, миелопоэза, мегакариопоэза и лимфопоэза.

Исходя из цели нашего исследования, в рамках поставленных задач нами была проведена серия экспериментов, в которых определялась выживаемость СКК мышей линии C57Bl/6 и CBA при действии ^{90}Sr в различных концентрациях; влияние ^{90}Sr на гемопоэтические стволовые клетки костного мозга, селезенки и периферической крови и влияние γ -облучения с различными мощностями доз на пул СКК. Материалы этих исследований представлены в данном разделе диссертации.

3.3.1. Выживаемость СКК при действии ^{90}Sr в различных концентрациях

Животным экспериментальных групп однократно внутрибрюшинно инъецировали ^{90}Sr в 6 концентрациях: 29,6 кБк/г массы мыши – количество изотопа, приводящее к максимальной индукции опухолей костной ткани и сокращению продолжительности жизни грызунов на 50 %; 11,1 кБк/г – количество, приводящее к максимальной индукции опухолей кроветворной ткани и сокращению продолжительности жизни на 10 %; 1,11 кБк/г – количество, не приводящее к индукции опухолей и достоверному снижению продолжительности жизни, а по накопленной поглощенной дозе на кость и

костный мозг за всю жизнь животного, приблизительно соответствующего максимальной эффективной дозе на красный костный мозг и костные поверхности у людей, переоблучившихся в результате радиационных инцидентов на Южном Урале. Кроме того, мы использовали и ряд промежуточных доз ^{90}Sr (2,94; 7,4; 74 кБк/г).

При определении срока исследования колониеобразующей способности СКК мы исходили из общих представлений о развитии гематологического синдрома при однократном, относительно равномерном облучении животных.

Результаты исследования представлены в табл. 20-21. Анализ изменений общей клеточности костного мозга показал отсутствие различий с контролем данного показателя от введенной концентрации ^{90}Sr от 1,11 до 11,1 кБк/г. Количество миелокариоцитов достоверно снижалось после введения ^{90}Sr в концентрации 29,6 кБк/г. При данном режиме воздействия клеточность костного мозга мышей (СВА, С57В1/6) к 30 суткам составляла 50 – 60% от уровня одновозрастного контроля (доза, поглощенная костной тканью, составляла 12,57 Гр). Введение ^{90}Sr в концентрации 74 кБк/г приводило к сокращению количества ядерных клеток костного мозга мышей линии С57В1/6 в 4 раза (при поглощенной дозе 32 Гр).

Зависимость выживания стволовых клеток костного мозга от количества введенного радионуклида носила четко выраженный характер. Колониеобразующая способность костного мозга мышей линии С57В1/6 достоверно снижалась после введения концентрации ^{90}Sr в количестве 2,96 кБк/г. Введение ^{90}Sr в концентрации 29,6 кБк/г приводило к достоверному десятикратному снижению абсолютного содержания стволовых клеток в костном мозге. Срыв кроветворения в ранние сроки облучения был отмечен при введении ^{90}Sr в концентрации 74 кБк/г. На это указывало как снижение абсолютного количества КОЕс ниже уровня совместимого с жизнью (1,1%), так и уменьшение общей клеточности костного мозга до 24,7%.

Таблица 20

Эффективность колониеобразования и клеточность костного мозга мышей линии С57В1/6 на 30-е сутки после введения ^{90}Sr

Группы животных	Концентрация ^{90}Sr , кБк/г.					
	1,11	2,96	7,4	11,1	29,6	74
Клеточность костного мозга, $M \pm m$; млн/бедро						
Контроль	16,8 ± 0,6	19,7 ± 1,2	15,0 ± 0,1	18,4 ± 0,9	24,8 ± 1,9	20,3 ± 1,4
опыт	15,3 ± 1,7	18,2 ± 1,5	15,1 ± 2,4	14,6 ± 2,6	15,2 ± 3,6*	5,0 ± 0,8**
Концентрация КОЕс, $M \pm m$; КОЕс $\times 10^5$ введённых клеток						
Контроль	24,5 ± 1,5	19,0 ± 1,1	21,6 ± 2,5	24,4 ± 1,6	19,8 ± 1,6	17,5 ± 1,9
опыт	21,5 ± 1,8	7,1 ± 0,7**	6,9 ± 0,7**	5,9 ± 2,2**	2,9 ± 0,3**	0,87 ± 0,6**
Абсолютное содержание КОЕс, $M \pm m$; КОЕс/бедро						
Контроль	4116 ± 30	3743 ± 22	3240 ± 38	4489 ± 29	4910 ± 39	3552 ± 38
опыт	3289 ± 27	1292 ± 13**	1041 ± 10**	1085 ± 40**	448 ± 4**	443 ± 3**
Поглощённая доза на кость и костный мозг, Гр						
	0,47	1,26	4,6	4,71	12,57	46

Примечание: отличия от контроля достоверны * - $p \leq 0.05$, ** - $p \leq 0.001$

Таблица 21

Эффективность колониеобразования и клеточность костного мозга мышей линии СВА на 30-е сутки после введения ^{90}Sr

Группы животных	Концентрация ^{90}Sr , кБк/г.		
	1,11	11,1	29,6
Клеточность костного мозга, $M \pm m$; млн/бедро			
Контроль	9,6 ± 1,2	11,3 ± 1,2	12,2 ± 0,3
Опыт	10,1 ± 0,7	7,8 ± 0,6*	6,4 ± 0,5*
Концентрация КОЕс, $M \pm m$; КОЕс $\times 10^5$ введённых клеток			
Контроль	22,8 ± 0,9	22,9 ± 1,9	23,3 ± 1,8
Опыт	24,6 ± 1,5	3,4 ± 1,9	3,6 ± 0,9*
Абсолютное содержание КОЕс, $M \pm m$; КОЕс/бедро			
Контроль	2188 ± 4	2588 ± 6	2842 ± 8
Опыт	2489 ± 6	265 ± 18*	230 ± 25*
Поглощённая доза на кость и костный мозг, Гр			
опыт	0,47	4,71	12,57

Примечание: отличия от контроля достоверны * - $p \leq 0.05$

Введение ^{90}Sr мышам линии СВА приводило к аналогичным изменениям численности стволовой популяции клеток (табл. 21), несмотря на значительные

различия в содержании и пролиферативном статусе КОЕс костного мозга бедренных костей мышей данных линий.

Корреляционный анализ показал наличие тесной взаимосвязи сокращения абсолютного количества КОЕс костного мозга и концентрации СКК с дозой, поглощенной красным костным мозгом ($r=0,74$ и $r=0,69$ соответственно). При регрессионном анализе было выявлено, что зависимость снижения СКК костного мозга от поглощенной дозы хорошо описывается линейным уравнением:

$$\text{КОЕс абсол.} = 2313,7 - 165,2 \times \text{Д.}$$

Следующий этап исследования проведен нами с целью количественной оценки изменения пула КОЕс системы гемопоза, для чего анализировали органы кроветворения (костный мозг, селезенку) и периферическую кровь в процессе хронического облучения мышей линии СВА инкорпорированным ^{90}Sr . Концентрации радионуклида (29,6 кБк/г и 1,11 кБк/г) были определены на основе предыдущего этапа исследования. Практически весь ^{90}Sr , задержанный в организме, в короткие сроки оказывается в скелете. Длина пробега электронов энергетического спектра $^{90}\text{Sr} - ^{90}\text{Y}$ в мягкой ткани невелика и составляет в среднем 3 – 3,5мм [355], поэтому доза на селезенку от ^{90}Sr несоизмеримо ниже, чем доза на костный мозг и костные поверхности. При хроническом введении радиостронция отношение мощностей доз в селезенке и скелете, по данным на крысах, составляет 1/10 [312]. Однако при однократном внутрибрюшинном введении ^{90}Sr отношение концентраций радионуклида в скелете и селезенке у мышей через 6 часов после введения составляет значительно большую величину – около 40 [47]. Таким образом, максимальная мощность дозы в селезенке в первые часы воздействия не превышает 10% от соответствующей величины для скелета, и в дальнейшем концентрация стронция в селезенке резко снижается. Это позволяет пренебречь радиационным воздействием на селезенку ^{90}Sr , накопленного в скелете, и рассматривать реакцию селезенки, как компенсаторно-приспособительную к изменениям (клеточному опустошению)

в костном мозге. Подобная схема эксперимента позволяет также изучить взаимосвязь различных отделов кроветворения на внутреннее облучение, когда преимущественно облучается один отдел (костный мозг).

В опытных группах изменения в системе гемопоэза зависели от введенной дозы ^{90}Sr и длительности радиационного воздействия.

3.3.2. Количественная оценка пула КОЕс системы гемопоэза при хроническом облучении ^{90}Sr

При анализе данных рассматривали следующие показатели: концентрация КОЕс (количество колоний из расчета на 10^5 введенных кариоцитов); клеточность костного мозга, селезенки и периферической крови (число лейкоцитов в 10^{-9} л крови) (табл.); а также общее количество КОЕс в исследуемых отделах системы гемопоэза по данным макроучета (рис.3.3.2а; 3.3.2б).

Группа I (^{90}Sr в концентрации 29,6 кБк/г).

Максимальная скорость опустошения пула КОЕ-с костного мозга отмечена в первые шесть дней воздействия. Накопленная доза на красный костный мозг за этот период составила 3,76 Гр. Концентрация КОЕс в костном мозге к шестым суткам снизилась более чем на порядок, а содержание кариоцитов составило около 20% от уровня контроля (табл.). Очевидно, что причиной депопуляции КОЕс в костном мозге за сравнительно короткий период является не только клеточная гибель, но и интенсивная дифференцировка КОЕс. Продолжительность периода убыли КОЕс, по-видимому, обусловлена временем, в течение которого темп ускоренной дифференцировки КОЕс будет превышать скорость их пролиферации.

После подъема на 20-е сутки (до 35% от уровня интактного контроля), количество КОЕс в костном мозге вновь снизилось до 4 – 10% и оставалось на этом уровне до конца исследований (рис.3.3.2а). Это отражает установившееся равновесие между величинами продукции КОЕс, их дифференцировки и гибели. Указанное равновесие количества КОЕ-с в костном мозге мышей

сохранялось, несмотря на высокие суммарные дозы (до 87 Гр). В целом, полученные нами данные по динамике численности КОЕс костного мозга не противоречат результатам, полученным при внешнем хроническом облучении в диапазоне мощностей доз от 0,10 до 0,5 Гр/сут [144; 86; 175; 22; 247].

Количественные изменения КОЕс в селезенке носили иной характер. Через сутки после начала воздействия ^{90}Sr наблюдалось резкое увеличение количества КОЕс, которое было связано как с увеличением концентрации КОЕс, так и с увеличением клеточности селезенки. Последующее падение количества КОЕс в селезенке достигло максимума к 6-м суткам (16% от уровня контроля). Во все остальные сроки исследования, за исключением 30 и 360 суток, наблюдалось достоверное увеличение общего количества КОЕс в селезенке (рис. 3.3.2а).

В опытах на крысах при хроническом поступлении ^{90}Sr (0,23 – 1,16 кБк/г ежедневно) отмечалась перестройка кроветворения в лимфатических узлах и селезенке [360]. В ранние сроки после введения изотопа из них исчезали лимфоидные элементы, а в красной пульпе расширялись очаги миелоидного кроветворения. Процесс сопровождался увеличением массы селезенки, которая со временем представляла собой очаг миелоидного кроветворения с наличием всех форм миелобластического и эритробластического ряда. Согласно данным литературы [178], при неравномерном остром внешнем облучении (экранировании селезенки или, напротив, экранировании остальных участков тела мышей, исключая брюшной сегмент) в необлученных участках

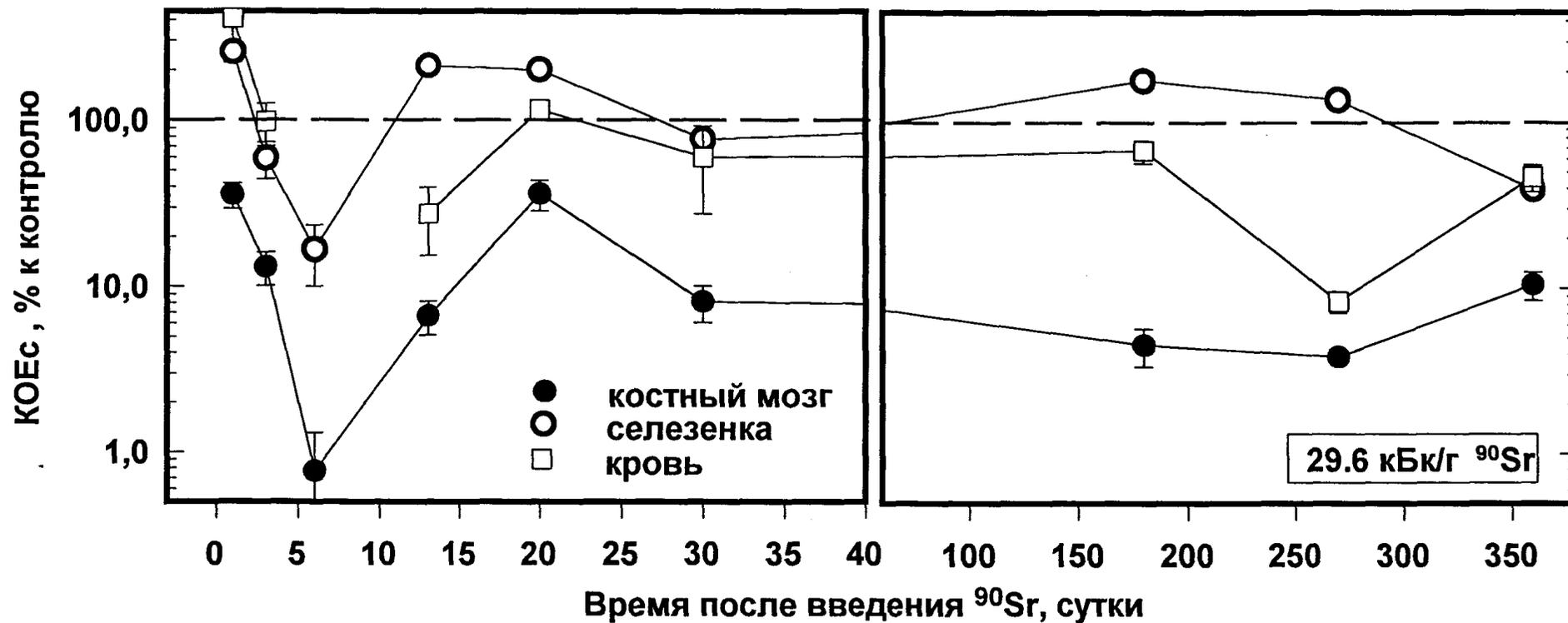


Рис.3.3.2а. Количество КОЕс в костном мозге мышей (рассчитано общее количество в бедренной кости), селезенке (общее количество в органе) и в 1 мкл периферической крови в зависимости от сроков исследования. Все показатели даны в % к одновозрастному контролю. Доза ^{90}Sr – 29,6 кБк/г

кроветворения наблюдалась "гиперрегенерация", то есть увеличение численности КОЕс и клеточности органа выше уровня контроля. Это происходит вследствие как миграции стволовых клеток, так и увеличения скорости пролиферации в результате регуляторных гуморальных воздействий. Очевидно, что в случае воздействия ^{90}Sr наблюдаются эффекты той же природы.

В этой связи представляет интерес циркулирующая в периферической крови популяция КОЕс. При наибольшей мощности дозы радиационного воздействия (первые сутки) число мигрирующих КОЕс достоверно увеличивалось более чем в 4 раза. Однако уже на 3 сутки число КОЕс снизилось до уровня нормы, а на 6-е сутки их количество оказалось ниже чувствительности метода (рис.3.3.2а). Хотя к 20-м суткам концентрация КОЕс в периферической крови доходит до уровня нормы и на протяжении остального периода исследований (до 360 суток) остается в этих пределах.

Таким образом, результаты исследования указывают на активизацию экстрамедулярного кроветворения в селезенке, что может рассматриваться как компенсаторная реакция на преимущественное облучение костного мозга. Селезенка является также благоприятным участком для пролиферации мигрирующих КОЕс, повышение уровня которых в первые сутки после радиационного воздействия наблюдалось в эксперименте.

Группа II (^{90}Sr в концентрации 1,11 кБк/г).

В группе II были исследованы те же показатели, что и в группе I (табл., рис.3.3.2б). Концентрация КОЕс в костном мозге соответствовала уровню нормы в течение 3-х месяцев наблюдения. Однако на 180-е сутки (накопленная доза 2,6 Гр) уровень КОЕс достоверно снижался и до конца всего периода наблюдения оставался сниженным на 30–40%. При этом изменения клеточности костного мозга обусловили достоверное снижение общего количества КОЕс в бедренной кости в 1–3 сутки и последующее превышение уровня контроля (13–30 сутки наблюдения). Количественные изменения

концентрации КОЕс в крови и селезенке были более резко выражены, но, в целом, повторяли динамику изменения стволовой популяции гемопоэтических клеток в костном мозге (рис.3.3.2б) в период до 180-х суток воздействия ^{90}Sr . В последующие три месяца в селезенке отмечается "гиперрегенерация" – увеличение клеточности органа и восстановление концентрации КОЕс. Однако к 360-м суткам на фоне достоверного превышения числа кариоцитов в селезенке установлено четырехкратное сокращение пула КОЕс.

Таким образом, в начальные сроки после введения радионуклида (1–20-е сутки) наблюдаются существенные различия в реакции системы гемопоэза в зависимости от введенной дозы ^{90}Sr и, соответственно, от дозы облучения. Эти отличия носят не только количественный, но и качественный характер. Резкая депопуляция клеток костного мозга после введения 29,6 кБк/г ^{90}Sr обуславливает столь же резкое увеличение числа КОЕс в селезенке (1, 3, 20-е сутки) и периферической крови (1-е сутки наблюдения). После введения радиостронция в дозе 1,11 кБк/г снижение числа КОЕс в бедренной кости было не столь существенным (до 50% от уровня интактного контроля с последующим восстановлением), и в селезенке наблюдались аналогичные изменения. Следовательно, при дозе стронция, не вызывающей достоверного снижения продолжительности жизни у мышей, наблюдается однонаправленная реакция селезеночного и костномозгового кроветворения, в отличие от воздействия ^{90}Sr в более высоких дозах.

В целом, полученные результаты свидетельствуют об изменении стволового пула костного мозга и селезенки мышей при дозах, не вызывающих снижение продолжительности жизни животных (1,11кБк/г). Эти изменения наблюдались в начальный период воздействия (1–20-е сутки) и в поздние сроки (с 6-го месяца после воздействия), когда в костном мозге наблюдалась недостаточная компенсация поражающего действия радиостронция, и концентрация КОЕс была достоверно ниже уровня одновозрастного контроля.

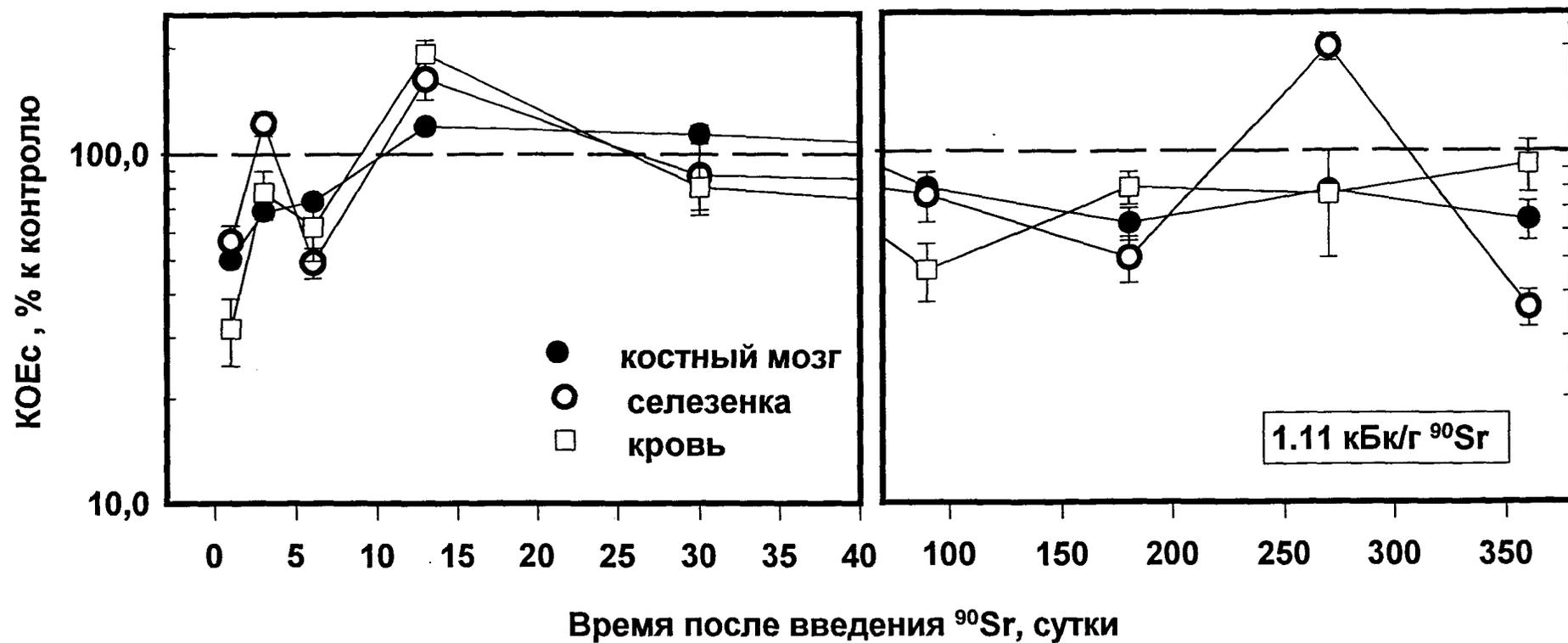


Рис.3.3.2б. Количество КОЕс в костном мозге мышей (рассчитано общее количество в бедренной кости), селезенке (общее количество в органе) и в 1 мкл периферической крови в зависимости от сроков исследования. Все показатели даны в % к одновозрастному контролю. Доза ⁹⁰Sr – 1,11 kBк/г

Число КОЕс в селезенке и периферической крови также имело тенденцию к снижению. Саркомогенные дозы ^{90}Sr (29,6 кБк/г) вызывают резкую перестройку системы гемопоза с активацией экстрамедулярного кроветворения в селезенке и подавлением гемопоэтической функции красного костного мозга, а также приводят к усилению миграции КОЕс в первые сутки после начала радиационного воздействия.

3.3.3. Количественные изменения КОЕс костного мозга и селезенки при макроучете в зависимости от суммарной дозы и мощности дозы γ -облучения

В следующей серии эксперимента изучалось количественное изменение КОЕс костного мозга и селезенки при хроническом равномерном γ -облучении с мощностями доз 1, 4, 6, 16 сГр/сут до накопления доз 5,4; 21,6; 32,4; 43,2 Гр соответственно.

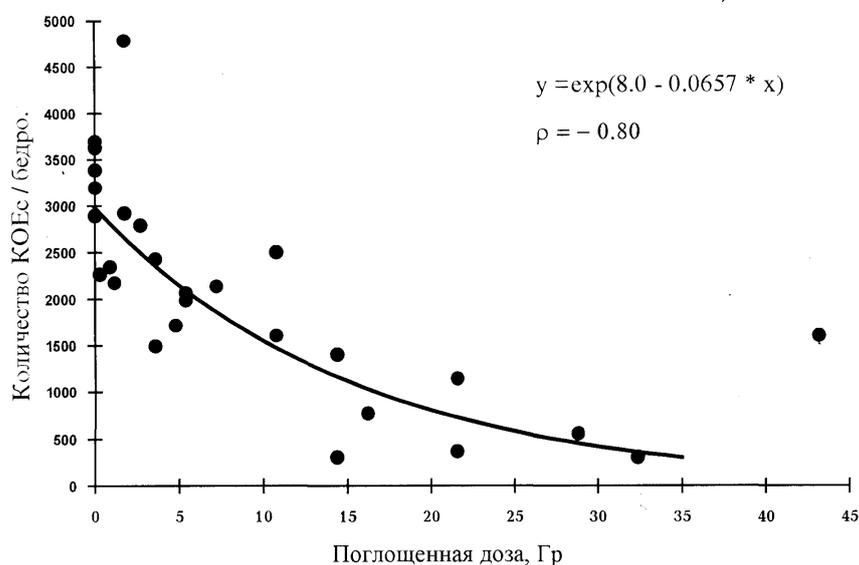


Рис.3.3.3а. Зависимость количества КОЕс в костном мозге от поглощенной дозы у мышей СВА при хроническом γ -облучении

Дозозависимое изменение количества КОЕс костного мозга хорошо описывалось экспоненциальной кривой до накопления суммарной дозы 43 Гр

(9-ый месяц облучения с мощностью 16 сГр/сут). При этой поглощенной дозе нами обнаружено значительное увеличение стволовой популяции кроветворных клеток как в абсолютном, так и в относительном количествах. Содержание их в костном мозге повысилось до 55 и 57 % к уровню контроля (рис.3.3.3а).

Изменение хода кривой "доза – эффект", с наличием начального – более крутого и последующего – более пологого участков, можно объяснить конкуренцией процессов радиационно-индуцированной гибели и пролиферации КОЕс при росте кумулятивной дозы облучения. Второй – пологий участок дозовой кривой клеточной выживаемости является результатом реализации 2-х процессов: относительного снижения вероятности дифференцировки стволовых клеток и повышения скорости удвоения коммитированных клеток-предшественников с сокращением времени пролиферации стволовых клеток. Данная реакция является компенсаторной в условиях уменьшенного общего числа стволовых клеток на протяжении длительного периода облучения гемопоэтической ткани и направлена на сохранение клеточного гомеостаза путем обеспечения самоподдержания в пуле СКК (хотя и на сниженном уровне).

В селезенке количество КОЕс снижалось с увеличением поглощенной дозы до 16 Гр. (рис.3.3.3б). Корреляционный анализ показал отсутствие линейной зависимости между концентрацией КОЕс и поглощенной дозы ($r = -0,24$); для зависимости абсолютного содержания КОЕс в селезенке от поглощенной дозы $r = -0,56$. Продолжающееся воздействие ионизирующей радиации сопровождалось восстановлением абсолютного количества КОЕс селезенки почти до контрольных значений, а их концентрации – выше уровня контроля. Так накопленной дозе 43 Гр соответствовала концентрация в 1,8 раза, превышающая показатели одновозрастного контроля ($p \leq 0,05$) (рис.3.3.3б, 3.3.3в).

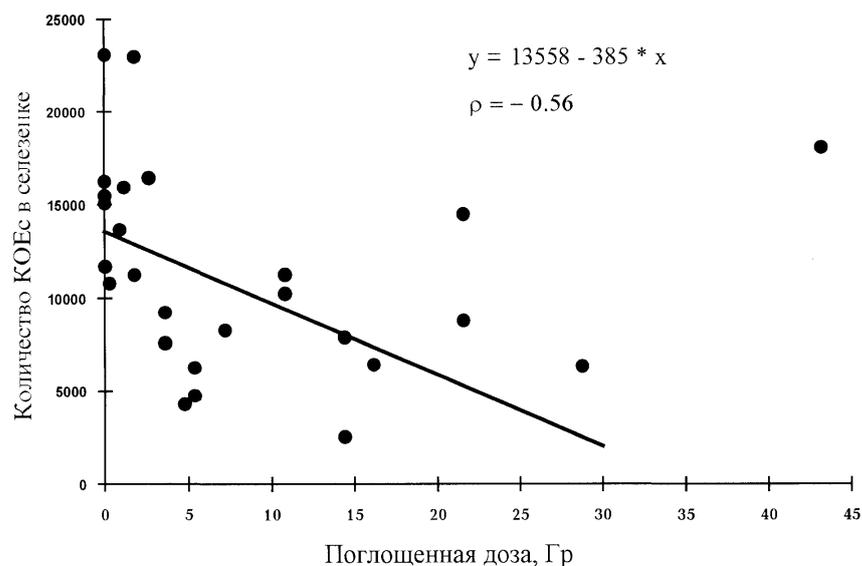


Рис.3.3.3б. Зависимость абсолютного количества КОЕс в селезенке от поглощенной дозы у мышей СВА при хроническом γ -облучении

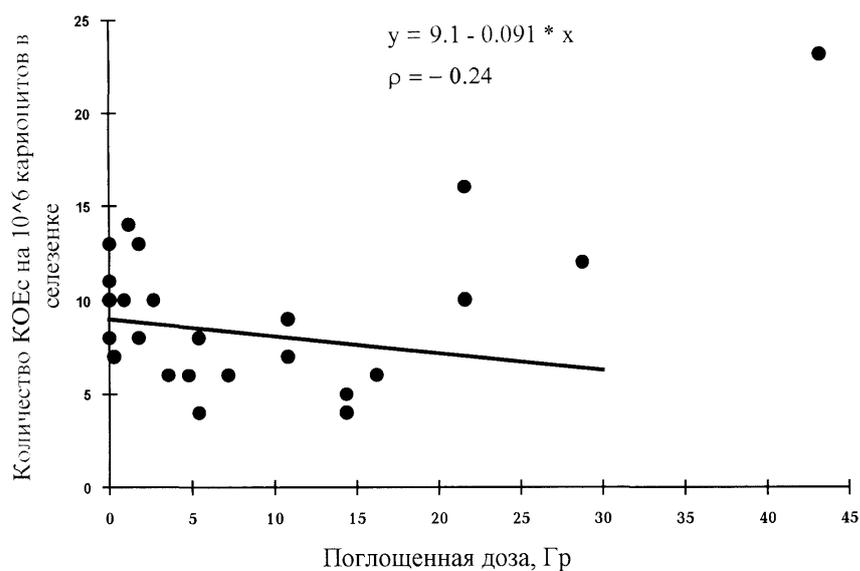


Рис.3.3.3в. Зависимость относительного количества КОЕс в селезенке от поглощенной дозы у мышей СВА при хроническом γ -облучении

Реакция компартмента родоначальных клеток костного мозга на облучение с различной мощностью дозы представлена на рис.3.3.3г, 3.3.3д. С увеличением дозы суточного облучения характер ответа КОЕс костного мозга изменяется. При минимальной дозе 1 сГр/сут изменения в пуле стволовых клеток характеризовались периодами достоверного повышения их

числа, которые сменялись периодами достоверного их снижения, наиболее выраженного к 18-му месяцу облучения.

Ответ на облучение в дозах 4 и 6 сГр/сут выражался в установлении относительного равновесного состояния в период с 30-х суток до 6-го месяца облучения на уровне 65 – 75 % нормы. С накоплением суммарной дозы выше 10 Гр (180-270-е сутки) выявляется вторичное опустошение популяции родоначальных клеток костного мозга.

Облучение с мощностью дозы 16 сГр/сут уже в первые сутки вызывало снижение уровня КОЕс в костном мозге на 40 % (рис.3.3.3г, 3.3.3д).

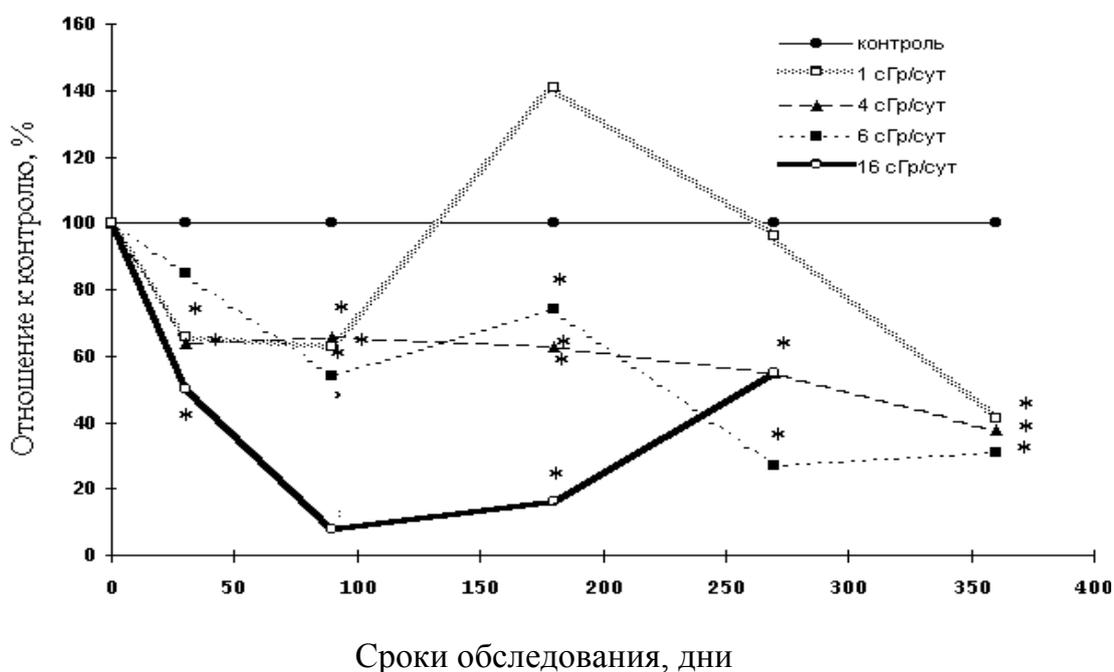


Рис.3.3.3г. Динамика числа КОЕс на бедро в костном мозге мышей СВА при хроническом γ -облучении:

* — достоверные отличия от контроля, $p \leq 0,05$

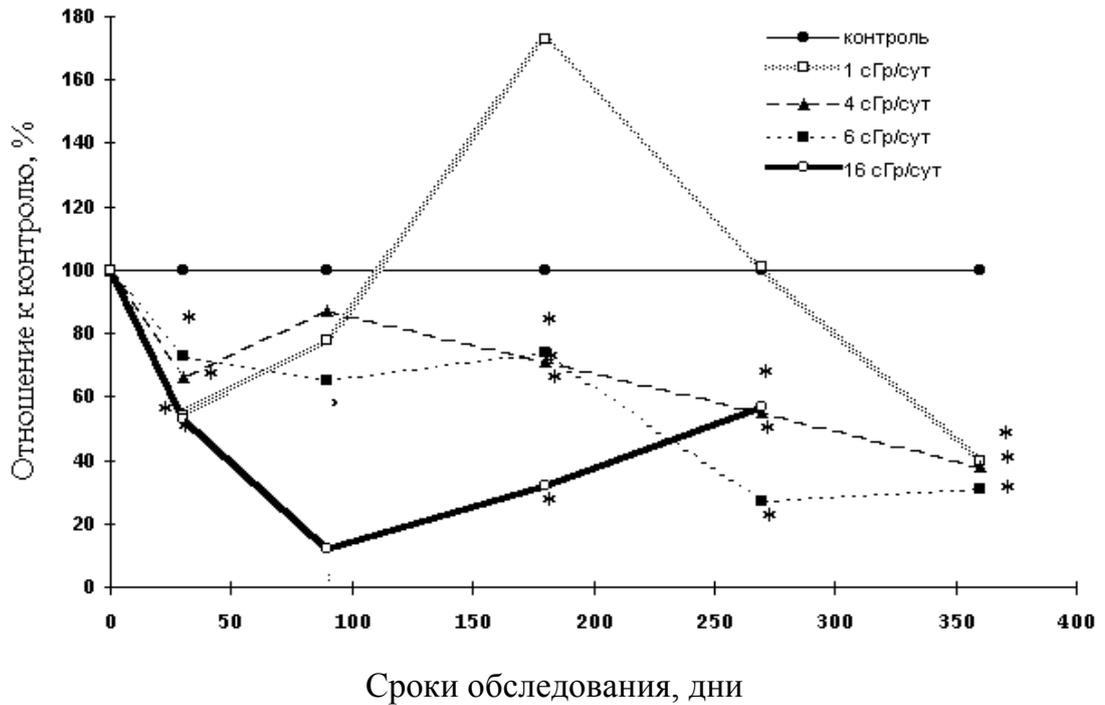


Рис.3.3.3д. Динамика числа КОЕс $\times 10^5$ кариоцитов в костном мозге мышей СВА при хроническом γ -облучении:

* – достоверные отличия от контроля, $p \leq 0,05$

В последующие 20 дней (до накопления дозы 4,8 Гр) устанавливалась стабилизация числа КОЕс в пределах 50 – 60 % контрольного уровня. Фаза стабилизации была нарушена вторичным, максимальным опустошением стволовой популяции костного мозга в 10 раз относительно нормы к 3-му месяцу облучения (суммарная доза – 14,4 Гр). Вероятно, в условиях равномерного общего облучения с повышением накопленной дозы выше 10 Гр, нарушается установившийся баланс между уровнем продукции и дифференцировки в отделе стволовых клеток при повышенной потребности в их притоке.

Учитывая, что величина D_{50} для КОЕс кроветворной ткани значительно выше, чем использованные нами суточные дозы облучения, мы не считаем основной причиной депопуляции КОЕс костного мозга их гибель. Нельзя считать и выявленное нами в первые дни эксперимента уменьшение содержания КОЕс результатом торможения пролиферации стволовых клеток. Наиболее вероятным нам видится потеря пула КОЕс в сравнительно короткий

период в их интенсивной дифференцировке под влиянием облучения и в результате миграции в другие участки кроветворной ткани. Длительность периода снижения КОЕс в костном мозге определяется временем, в течение которого темп дифференцировки превышает скорость их пролиферации.

В нашем эксперименте при использовании дозовой нагрузки 6 и 16 сГр/сут динамика КОЕс селезенки характеризовалась 2-мя периодами: снижением и повышением их числа (рис.3.3.3е). Концентрация КОЕс селезенки снижалась до 23,7 % ($p \leq 0,05$) и длительное время (3 месяца воздействия) сохранялась на этом уровне. Затем концентрация КОЕс селезенки увеличивалась в 3 раза (при суточной дозе 16 сГр/сут) и на 9-й месяц облучения превысила норму на 78 % ($p \leq 0,05$). Динамика абсолютного количества КОЕс на селезенку представлена на рис.3.3.3ж.

При γ -облучении в суточных дозах 1 и 4 сГр показатели абсолютного содержания и концентрации КОЕс селезенки колебались практически однонаправленно, но с разной степенью выраженности реакции. Воздействие мощностью дозы 1 сГр/сут вызывало сокращение пула СКК в селезенке до 60% нормы к 30-м суткам; восстановление до уровня контроля отмечено на 90-е сутки; на 180-е сутки и концентрация, и содержание КОЕс были на уровне 180–200% по отношению к контролю и к 270-м суткам возврат к нормальному их содержанию с тенденцией к уменьшению.

При мощности дозы 4 сГр/сут длительное время популяция СКК селезенки удерживалась на уровне 50–60 % нормальных величин; тенденция к увеличению до субнормальных величин проявилась к концу эксперимента (18-й месяц).

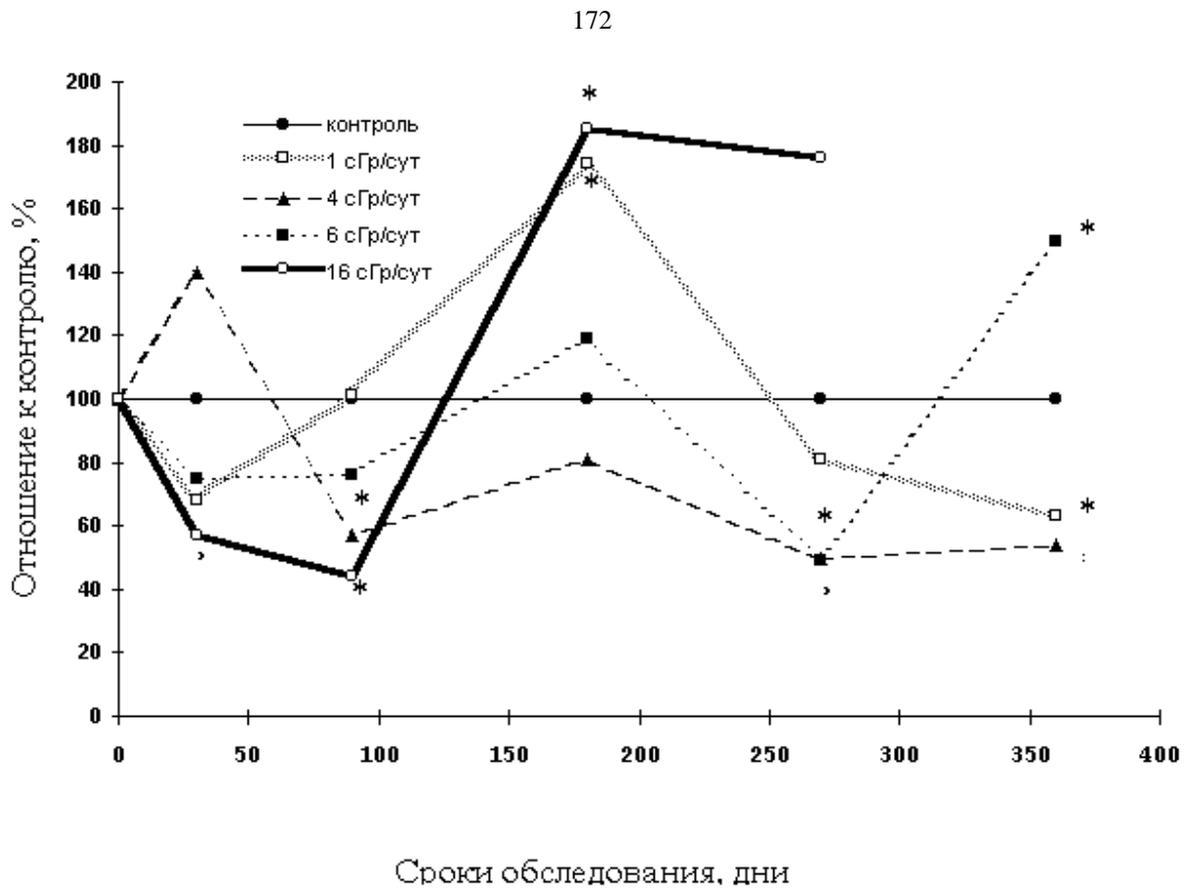


Рис.3.3.3е. Динамика числа КОЕс * 10⁶ кариоцитов в селезёнке мышей СВВ при хроническом γ -облучении:
* – достоверные отличия от контроля, $p \leq 0,05$

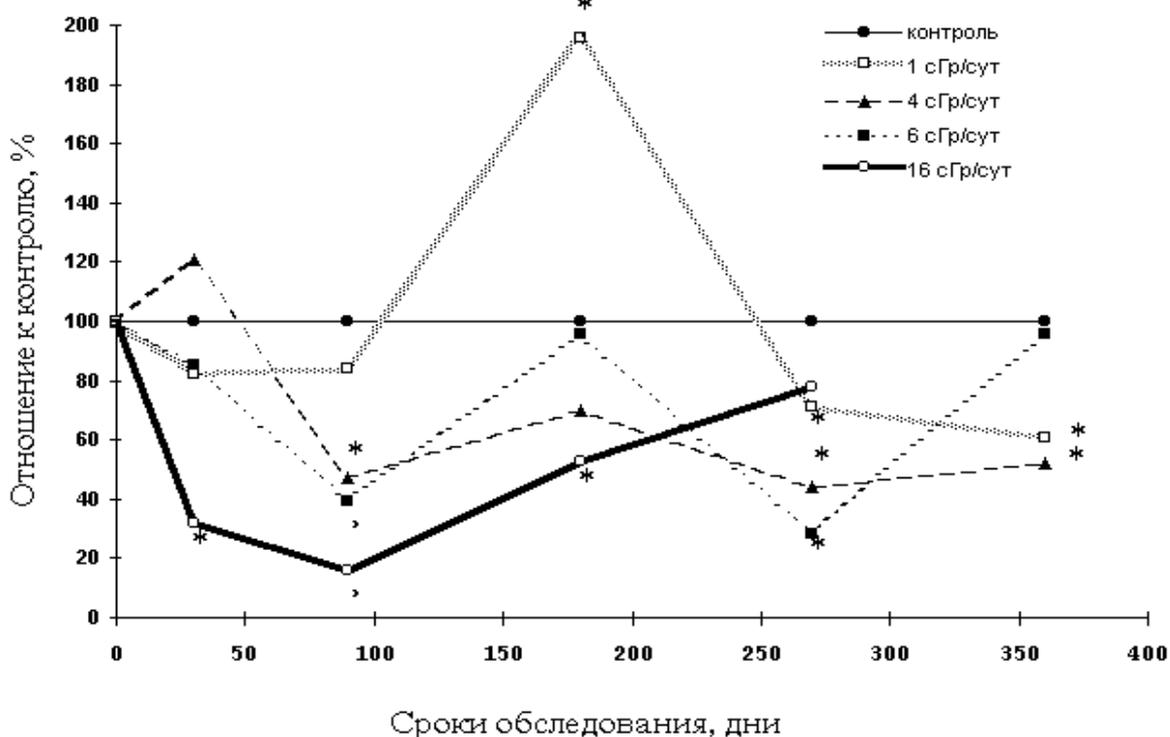


Рис.3.3.3ж. Динамика общего количества КОЕс в селезёнке мышей СВА при хроническом γ -облучении:

* – достоверные отличия от контроля, $p \leq 0,05$

Для оценки зависимости изменений количества КОЕс костного мозга от дозиметрических параметров нами проводился корреляционный анализ. Достоверную зависимость удалось установить между суммарной дозой и количеством КОЕс при первичном опустошении стволового пула костного мозга. Коэффициенты корреляции при γ -облучении: $r = -0,87$, при β -облучении: $r = -0,82$. Интересно отметить, что в данный период увеличения суммарной дозы на 1 Гр приводит к сокращению популяции КОЕс на 0,56 при β -облучении и на 0,17 при γ -облучении.

Корреляционный анализ показал отсутствие линейной зависимости уровня КОЕс селезенки от суммарной дозы ($r = +0,22$) при облучении инкорпорированным ^{90}Sr ($r = +0,05$) при γ -облучении. Увеличение суммарной дозы на 1 Гр приводит к увеличению стволовой популяции на 7% при β -облучении и на 2,5% при γ -облучении. В костном мозге эта зависимость обратнопропорциональная.

Резюме: Кривые доза – эффект, показывающие зависимость количества КОЕс костного мозга от суммарной поглощенной дозы, характеризуются наличием равновесного состояния, при котором устанавливается равновесие между процессами радиационного сокращения клеток и их новообразованием на сниженном от контроля уровне. Время, в течение которого устанавливается “фаза плато”, уменьшается со снижением суточной дозы воздействия. Длительность периода стабилизации также зависит от уровня воздействия: она тем короче, чем выше ежедневная доза.

У мышей, облучаемых в ежедневных дозах 4 и 6 сГр/сут, происходит повторное уменьшение количества КОЕс после накопления суммарных доз выше 10 Гр. Накопление такой суммарной дозы в течение 180–270 дней в условиях равномерного внешнего облучения ограничивает резервные возможности отдела стволовых клеток, но не истощает их полностью. В случае повышения потребности в притоке из отдела стволовых клеток, что наблюдалось нами при облучении в дозе 16 сГр/сут, нарушается установившееся равновесие между уровнями продукции и дифференцировки в результате сокращения пула КОЕс до критического уровня. В этом случае истощение компенсаторных возможностей стволового пула костного мозга следует связывать с выходом всех резервных стволовых клеток в пролиферацию при накопленной суммарной дозе 43 Гр на 9-й месяц облучения.

Таким образом, на основании вида графиков доза–эффект и коэффициентов корреляции можно заключить, что из-за конкуренции процессов повреждения КОЕс и их новообразования суммарная эффективная доза растет во времени не линейно, а стремится к предельному значению. Из этого следует, что в случае с длительным временем воздействия радиации эффективная доза возрастает все медленнее, что и дает дозовые кривые такого типа. Причем это верно как в случаях длительного внешнего γ -облучения, так и при внутреннем облучении инкорпорированным ^{90}Sr .

Кинетические процессы, развивающиеся в популяции КОЕс селезенки при некоторых режимах облучения отличались от таковой в костном мозге. При введении ^{90}Sr в количестве 29,6 кБк/г веса мышцы период снижения численности КОЕс сменялся стойким периодом повышения численности стволовой популяции этого органа. Аналогичные изменения в популяции КОЕс селезенки были прослежены и при внешнем облучении в суточной дозе 16 сГр/сут, в этом случае повышение численности КОЕ было менее выражено.

При внешнем γ -облучении с мощностью дозы 16 сГр/сут увеличение популяции КОЕс селезенки происходит в более поздние сроки начиная с 6-го месяца воздействия. В это время значение числа КОЕс в селезенке превышало норму в 1,3 – 1,8 раза ($p \leq 0,05$ – 0,001). Периоду увеличения численности стволовой популяции КОЕс селезенки, как при введении ^{90}Sr в количестве 29,6 кБк/г веса животного, так и при облучении в ежесуточной дозе 16 сГр предшествует сокращению стволовой популяции костного мозга (до 3% и 13% соответственно от уровня контроля).

Увеличение стволовой популяции в селезенке, на наш взгляд, следует рассматривать как проявление новых эктопических очагов кроветворения. Гиперпродукция КОЕс селезенкой реализуется благодаря системам авторегулирования и наличию дистантных носителей информации – сигналов обратной связи, действующих на уровне полипотентных клеток между костным мозгом и селезенкой.

ГЛАВА 4. ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ И НАПРАВЛЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КОЕ_с КОСТНОГО МОЗГА И СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ РАДИАЦИОННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

В отличие от широко используемого метода макроскопического подсчета селезеночных колоний микроучет колоний на серийных гистологических срезах позволяет установить гистологические типы колоний, их размеры и закономерности распределения в селезенке реципиента. Микроскопический метод модифицирован Curry J.L. et al.[461], Inoue T. et al. [506] и позволяет более полно оценить количественное содержание СКК в гемопозитических тканях (микроскопический подсчет числа колоний в селезенке), пролиферативный потенциал СКК (объем колоний в селезенке), баланс отдельных разновидностей СКК, стоящих на разных этапах и направлениях дифференцировки (соотношение гистологических типов колоний) [406; 16].

4.1. Гистологический анализ селезеночных колоний при клонировании КОЕ_с костного мозга и селезенки мышей линии СВА в отдаленные сроки хронического γ -облучения с мощностью дозы 16 сГр/сут

В проведенном эксперименте по γ -облучению мышей линии СВА в течение 270 суток с мощностью дозы 16 сГр/сут до накопления суммарной дозы 43,2 Гр было прослежено состояние пула КОЕ_с костного мозга и селезенки на основе экзоколониционного теста. В контрольной группе животных в исследуемые сроки наблюдений значимых возрастных изменений не выявлено.

Данные об изменении клеточности костного мозга, абсолютного и относительного содержания КОЕс в костном мозге бедра, по данным макро- и микроучета в ходе хронического облучения, представлены на рис. 4.1.1а. Эффект хронического облучения описывается двухфазной кривой.

Первая фаза - до 90-х суток облучения (кумулятивная доза 14,4 Гр) отражает опустошение пула КОЕс, что выразилось в десятикратном снижении их абсолютного и относительного числа.

Вторая фаза - после 90-х суток (кумулятивная доза к концу наблюдений составила 43,2 Гр) - характеризуется репопуляцией пула КОЕс костного мозга до 50% от уровня одновозрастного контроля.

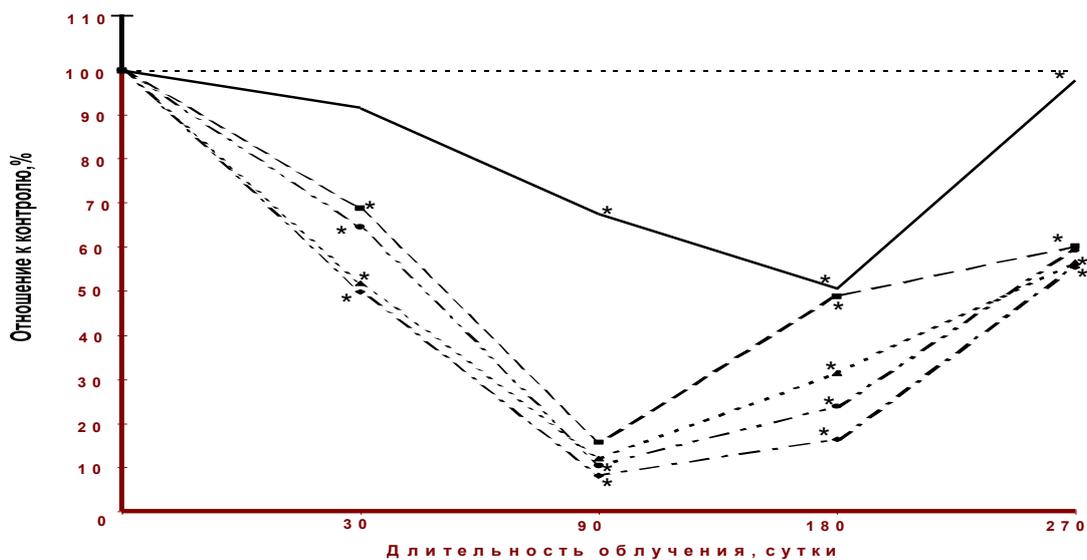
Аналогичные эффекты были установлены при исследовании клеточности костного мозга, отличия заключались лишь в степени выраженности и времени развертывания эффектов. Так, при накоплении суммарной дозы 43,2 Гр (270-е сутки облучения) количество ядросодержащих клеток костного мозга соответствовало уровню кариоцитов в бедре интактных животных.

Состояние стволовой популяции селезенки при хроническом облучении описывалось тремя фазами (рис. 4.1.1б). Наиболее ярко повреждающие эффекты хронического облучения были выражены, как и в популяции КОЕс костного мозга, на протяжении первых 90 суток облучения (первая фаза). За этот период параметры, количественно характеризующие состояние стволовой популяции селезенки, сократились в 2-4 раза в зависимости от метода учета.

Во вторую фазу, начиная со 180-х суток облучения (кумулятивная доза 28,8 Гр), абсолютное содержание КОЕс селезенки восстанавливалось до уровня нормы (выявлено методом микроучета), а концентрация КОЕс селезенки в 1,5-2,5 раза превышала фоновый уровень в зависимости от метода учета КОЕс.

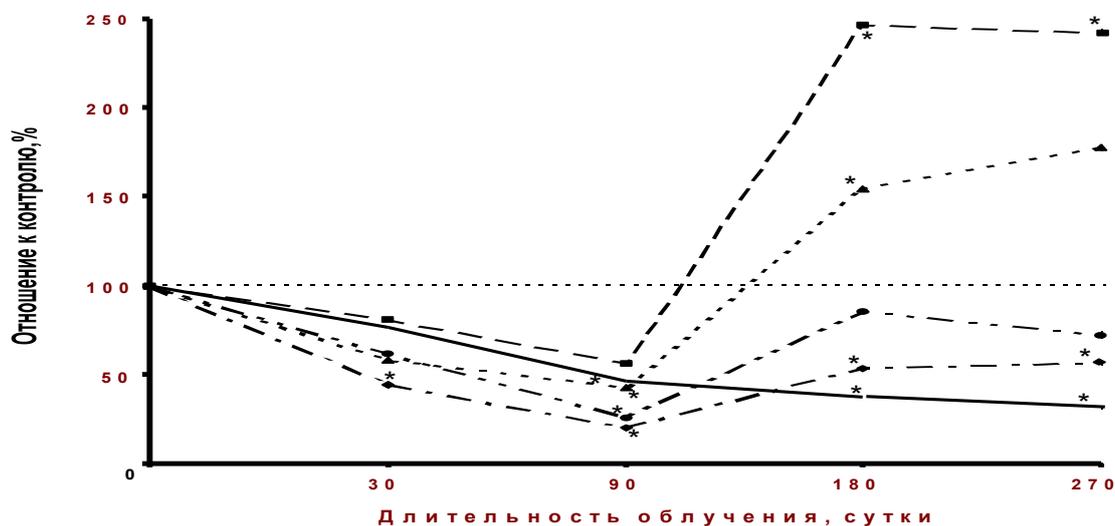
Третья фаза - 180 - 270-е сутки (кумулятивная доза 43,2 Гр) выразилась в стабилизации указанных параметров на достигнутом уровне, несмотря на продолжающееся облучение. Интересно отметить, что достоверно значимое

Динамика клеточности и количества КОЕс костного мозга мышей линии СВА при хроническом облучении в дозе 0,16 Гр/сут.



- Клеточность костного мозга
- -▲- Количество КОЕс на 10^5 введённых клеток костного мозга, выявленное методом макрокультура
- -■- Количество КОЕс на 10^5 введённых клеток костного мозга, выявленных методом микрокультура
- -◆- Абсолютное содержание КОЕс костного мозга, выявленное методом макрокультура
- -●- Абсолютное содержание КОЕс костного мозга, выявленное методом микрокультура

Динамика клеточности и количества КОЕс селезёнки мышей линии СВА при хроническом облучении в дозе 0,16 Гр/сут



- Клеточность селезёнки
- -▲- Количество КОЕс на 10^6 введённых клеток селезёнки, выявленное методом макрокультура
- -■- Количество КОЕс на 10^6 введённых клеток селезёнки, выявленные методом микрокультура
- -◆- Абсолютное содержание КОЕс селезёнки выявленное методом макрокультура
- -●- Абсолютное содержание КОЕс селезёнки выявленное методом микрокультура

увеличение количественных характеристик популяции КОЕс селезенки происходило на фоне продолжающегося сокращения количества спленоцитов.

Гистологический анализ селезеночных колоний позволил выявить следующие изменения в кинетике отдельных ростков кроветворения.

Эритроидный росток популяции КОЕс костного мозга и селезенки до 180-х суток исследования находился в угнетенном состоянии, в отличие от более зрелых предшественников эритроидного ряда. При достижении кумулятивной дозы 43,2 Гр отмечалась активация эритропоэза в популяции КОЕс костного мозга и селезенки - число эритроидных колоний увеличилось в 3 раза (рис 4.1.2а).

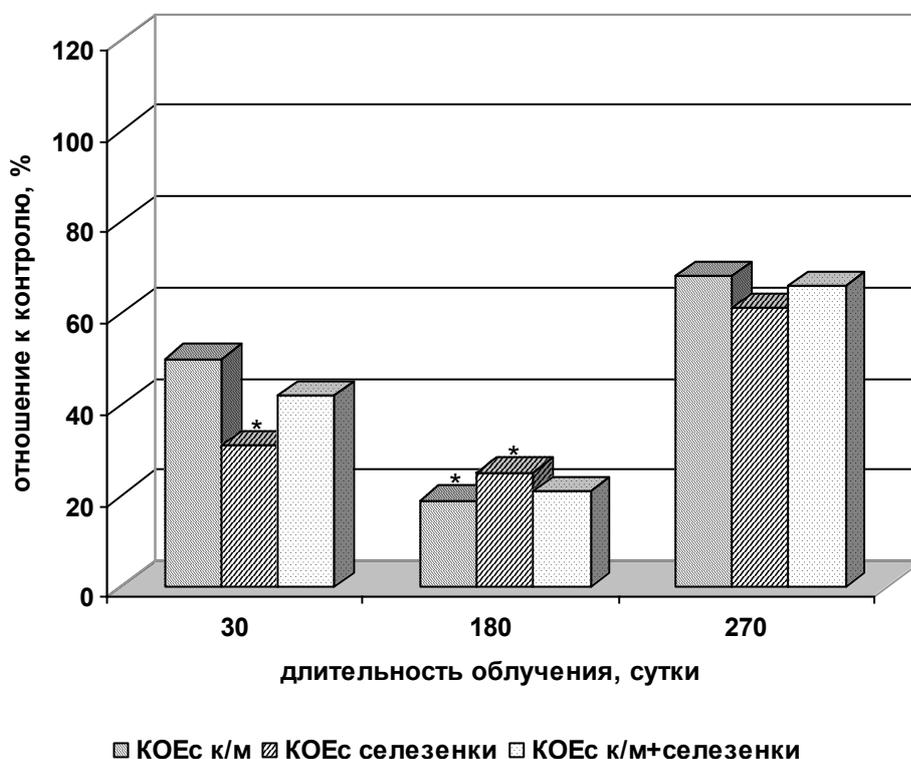


Рис. 4.1.2а. Содержание КОЕс в органах кроветворения мышей линии СВА при хроническом γ -облучении в дозе 16 сГр/сут (эритроидные колонии) ($p \leq 0,05$)

Количество гранулоцитарных колоний достоверно снижалось только при клонировании КОЕс костного мозга. Минимальное значение данного показателя (37% от контроля) отмечено при кумулятивной дозе 28,8 Гр.

Дальнейшее облучение сопровождалось увеличением числа гранулоцитарных предшественников в костном мозге до 56% от уровня контрольных значений. В селезенке достоверных различий с контролем не выявлено до конца эксперимента (рис. 4.1.2б).

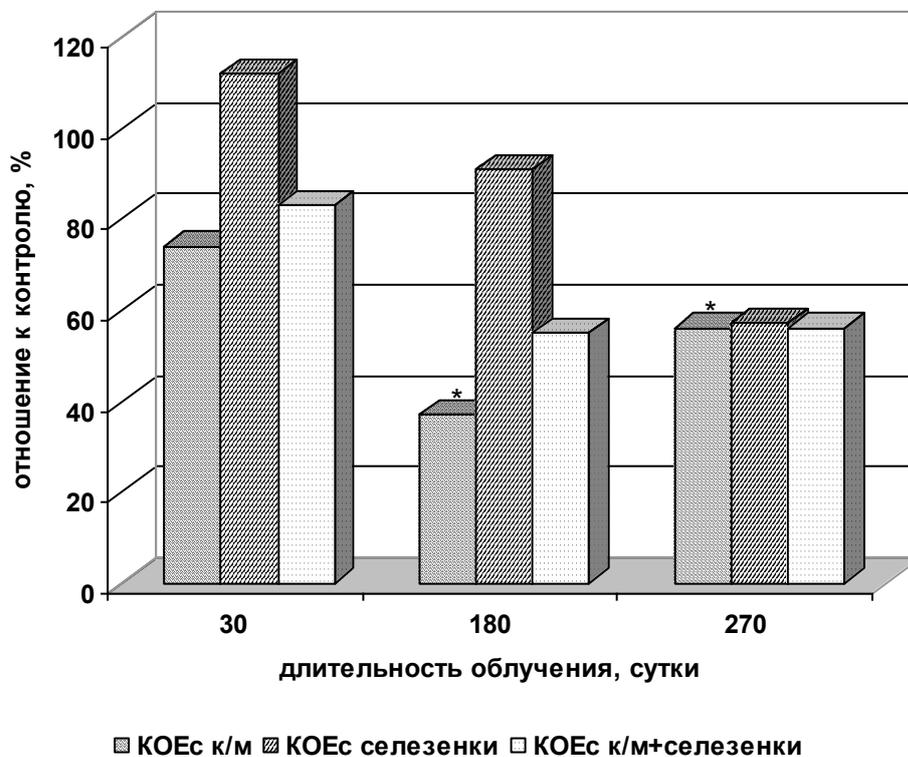


Рис. 4.1.2б. Содержание КОЕс в органах кроветворения мышей линии СВА при хроническом γ -облучении в дозе 16 сГр/сут (гранулоцитарные колонии) ($p \leq 0,05$)

Число мегакариоцитарных колоний при клонировании КОЕс костного мозга с увеличением кумулятивной дозы облучения прогрессивно снижалось, составив 18% от контроля на 270-е сутки исследования. При клонировании КОЕс селезенки данный показатель находился либо в пределах контроля (30-е и 270-е сутки), либо достоверно превышал его на 180-е сутки облучения (рис. 4.1.2в).

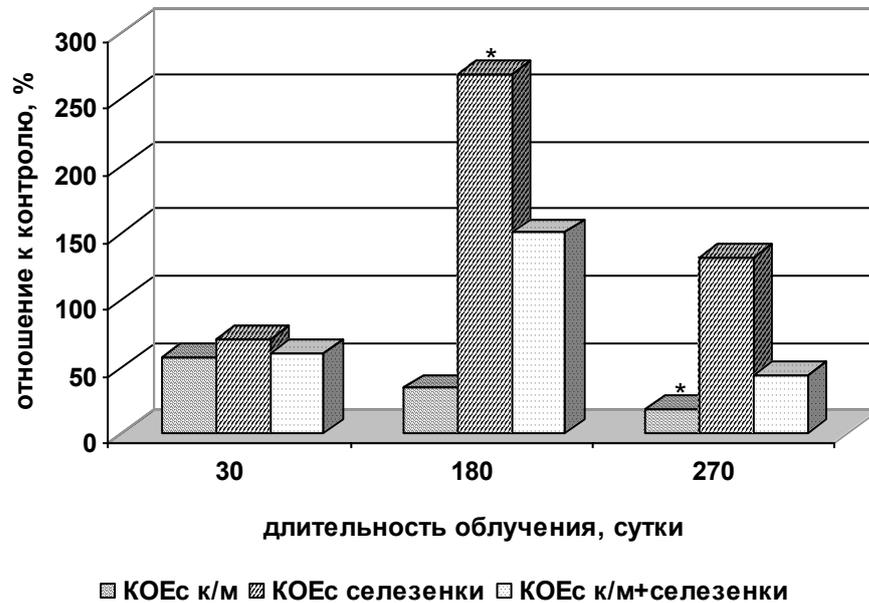
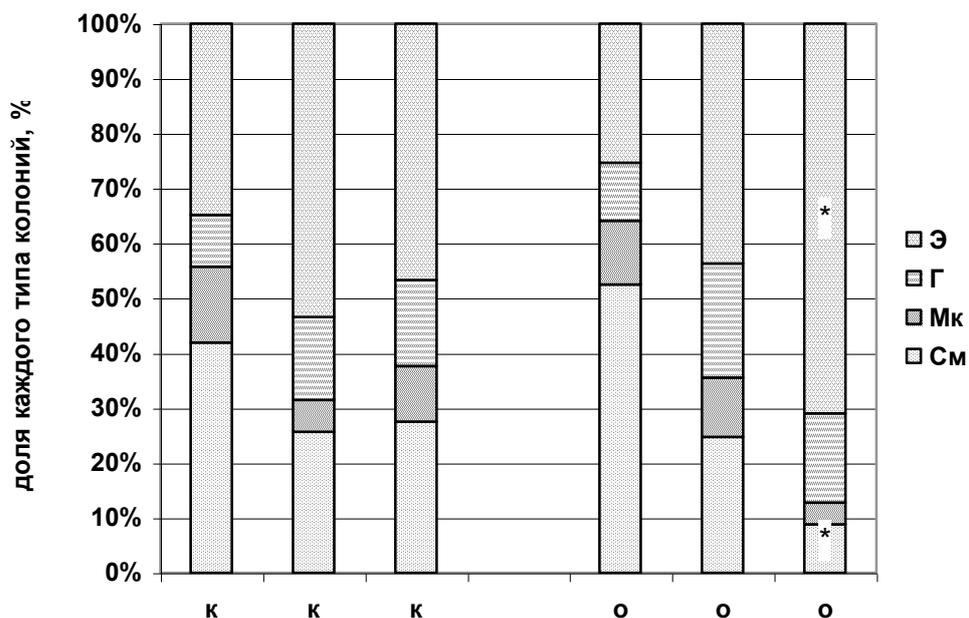


Рис. 4.1.2в. Содержание КОЕс в органах кроветворения мышей линии СВА при хроническом γ -облучении в дозе 16 сГр/сут (мегакариоцитарные колонии) ($p \leq 0,05$)

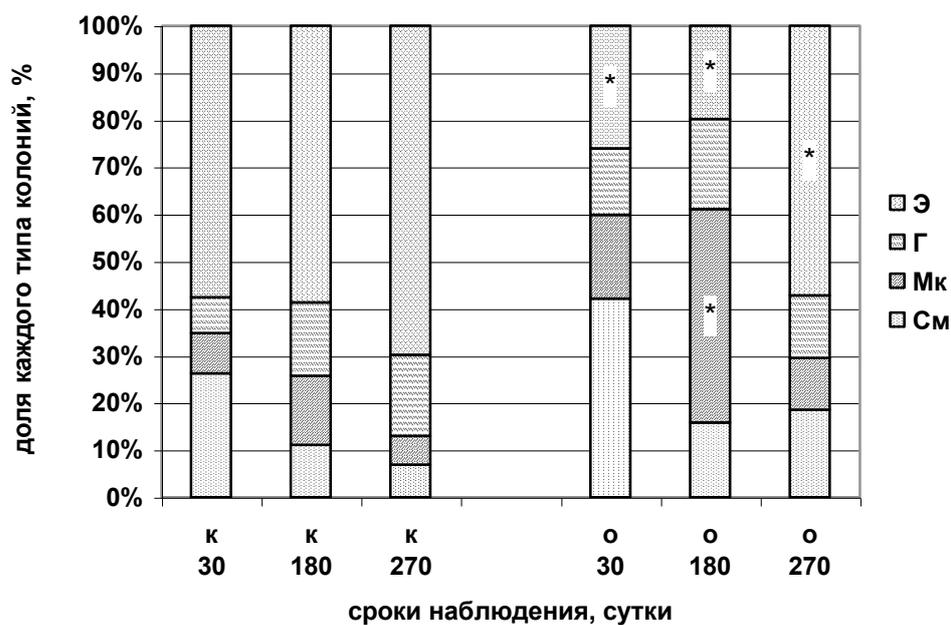
Менее дифференцированная субпопуляция КОЕс, образующая смешанные колонии, в костном мозге сокращалась в 5 раз при поглощенной кумулятивной дозе 28,8 Гр. В селезенке отмечен противоположный процесс - в эти же сроки число смешанных колоний находилось в пределах контроля, а на 270-е сутки превышало контроль втрое (рис. 4.1.2г).

Таким образом, при клонировании КОЕс селезенки отмечено изменение баланса гистологических типов колоний на 180-е сутки в пользу мегакариоцитопоэза, а на 270-е сутки - эритропоэза. При клонировании КОЕс костного мозга изменение соотношения гистологических типов колоний происходило на 270-е сутки облучения также в пользу эритропоэза (рис. 4.1.3).

А. КОЕс костного мозга



Б. КОЕс селезенки



Примечание: Э-эритроидные, Г-гранулоцитарные, Мк-мегакариоцитарные, См-смешанные колонии, к-контроль, о-опыт

Рис. 4.1.3. Соотношение гистологических типов селезеночных колоний при клонировании КОЕс костного мозга и селезенки мышей линии СВА при хроническом γ -облучении с мощностью дозы 16 сГр/сут ($p \leq 0,05$)

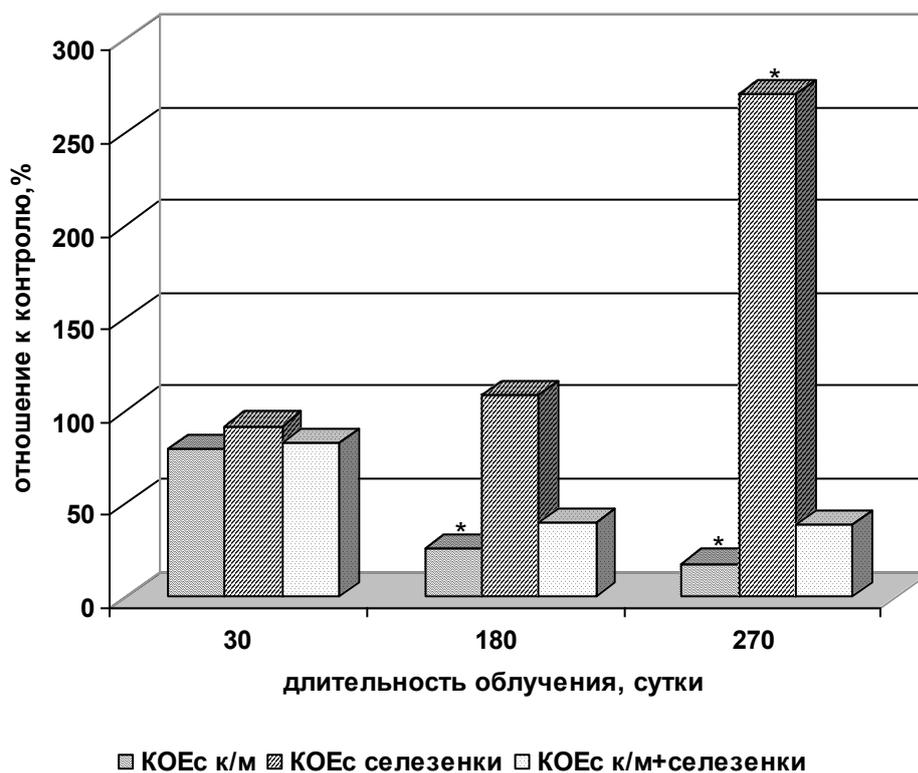


Рис. 4.1.2г. Содержание КОЕс в органах кроветворения мышей линии СВА при хроническом γ -облучении в дозе 16 сГр/сут (смешанные колонии) ($p \leq 0,05$)

Гистологический анализ селезеночных колоний позволяет констатировать, что в ходе хронического облучения с ростом накопленной дозы происходит снижение пролиферативного потенциала КОЕс. Достоверное отличие среднего объема колоний от контрольных значений отмечено в селезенке на 180-е сутки (кумулятивная доза 28,8 Гр), а в костном мозге на 270-е сутки облучения (кумулятивная доза 43,2 Гр) (рис. 4.1.4а).

Динамика общего объема селезеночных колоний демонстрирует разнонаправленные реакции в костном мозге и селезенке облученных животных в отдаленные сроки исследования. Данный показатель при клонировании КОЕс костного мозга достоверно снижен на всех сроках исследования. При клонировании КОЕс селезенки к 180-м суткам отмечен рост общего объема колоний до уровня контрольных значений. При кумулятивной

дозе 43,2 Гр (270-е сут.) продуктивность КОЕс костного мозга и селезенки составила 50% от уровня одновозрастного контроля (рис. 4.1.4б).

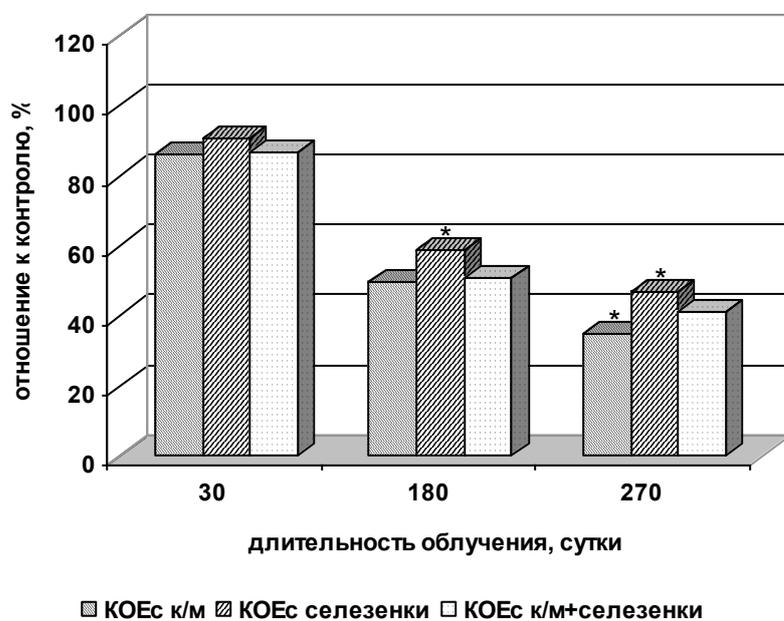


Рис. 4.1.4а. Пролиферативный потенциал КОЕс (средний объем селезеночных колоний) органов кроветворения мышей линии СВА при хроническом γ -облучении в дозе 16 сГр/сут ($p \leq 0,05$)

Эффекты хронического γ -облучения в дозе 16 сГр/сут указывают на цикличность процессов поражения - восстановления в популяциях КОЕс костного мозга и селезенки. При суммарном учете показателей, характеризующих состояние пула КОЕс костного мозга и селезенки, в отдаленные сроки исследования выявлено, что концентрация КОЕс стабилизирована на уровне контроля, а абсолютное содержание КОЕс, общий и средний объем колоний в пределах 40-60% от показателей интактных животных. Суммарный учет КОЕс костного мозга и селезенки показал полное восстановление баланса гистологических типов колоний до уровня контрольных значений на 270-е сутки исследования (кумулятивная доза 43,2 Гр).

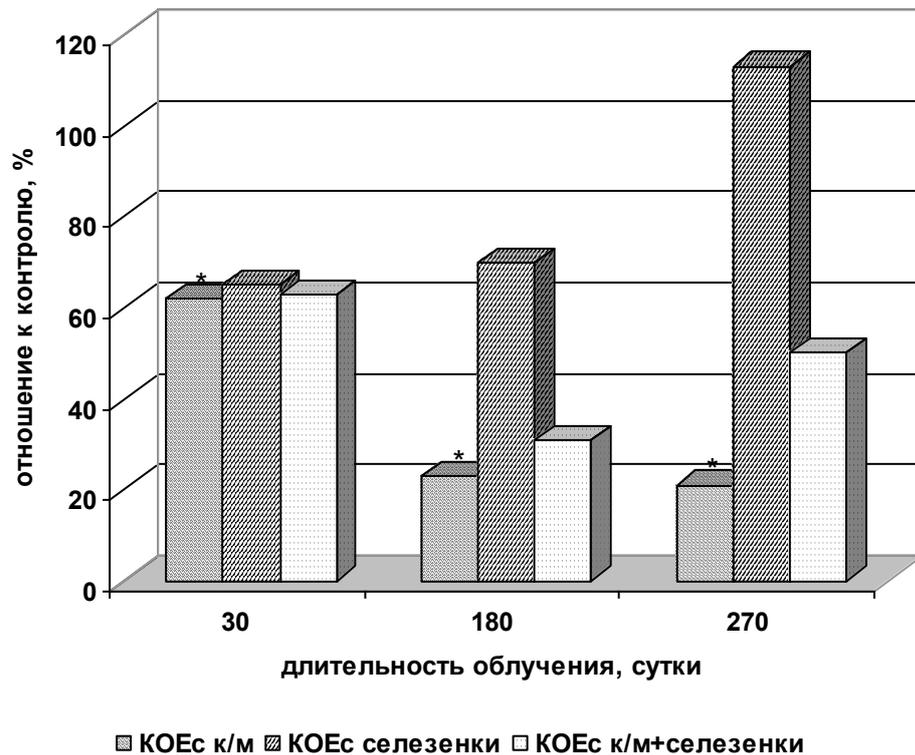


Рис. 4.1.4б. Общий объем селезеночных колоний при клонировании КОЕс органов кроветворения мышей линии СВА при хроническом γ -облучении в дозе 16 сГр/сут ($p \leq 0,05$)

Материалы исследования позволяют заключить, что в отдаленные сроки хронического γ -облучения в дозе 0,16 Гр/сут соотношение процессов поражения-восстановления в системе гемопоэза определяется расширением плацдарма кроветворения. Существенный вклад в активацию гемопоэза в отдаленные сроки облучения вносит кроветворение в селезенке, что проявляется не только в количественном увеличении колониеобразующей активности, но в перераспределении гистологических типов колоний.

4.2. Гистологический анализ селезеночных колоний при клонировании КОЕс костного мозга и селезенки мышей линии СВА в отдаленные сроки после однократного введения ^{90}Sr в количестве 29,6 кБк/г веса животного

В проведенном эксперименте было изучено состояние пула родоначальных кроветворных клеток костного мозга и селезенки при однократном введении ^{90}Sr в количестве 29,6 кБк/г веса животного до накопления суммарной дозы 87,6 Гр. В контрольной группе животных в исследуемые сроки значимых возрастных изменений не обнаружено.

Динамика клеточности костного мозга, концентрации и абсолютного содержания КОЕс на бедро, по данным микроучета, представлена на рис 4.2.1а.

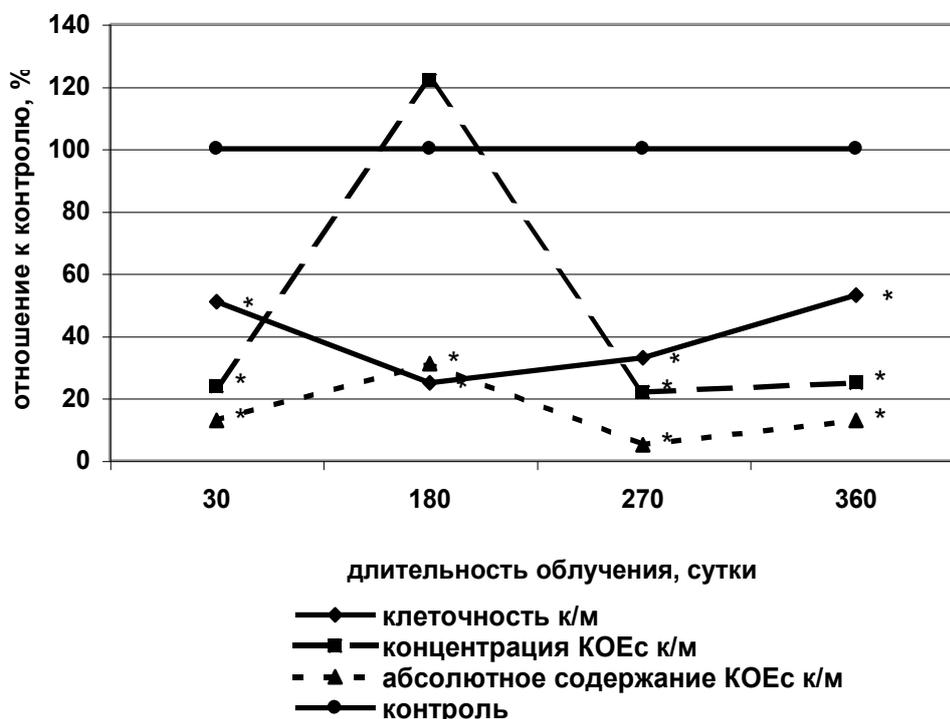


Рис. 4.2.1а. Показатели кроветворения в костном мозге мышей линии СВА при однократном введении ^{90}Sr в количестве 29,6 кБк/г ($p \leq 0,05$)

Эффект хронического β -облучения в отдаленные сроки воздействия описывается трехфазной кривой. Первая фаза - до 180-х суток исследования (кумулятивная доза более 30 Гр) отражает регенерационные процессы в пуле КОЕс на фоне снизившейся до 25% от контроля клеточности костного мозга. В это время концентрация КОЕс превысила уровень интактных животных, а абсолютное содержание КОЕс достигло максимального зарегистрированного значения - 31% от уровня контрольных значений. Во вторую фазу - со 180-х по 270-е сутки облучения произошло вторичное опустошение пула КОЕс костного мозга, при этом концентрация и абсолютное содержание КОЕс достигли своих минимальных значений - 22% и 5% от контроля соответственно. Третья фаза - 270 - 360-е сутки (кумулятивная доза порядка 80 Гр) проявилась повторной регенерацией костномозгового кроветворения, в ходе которой произошла синхронизация динамики всех описываемых показателей гемопоэза. Положительная динамика наиболее ярко проявилась в увеличении абсолютного содержания КОЕс в 2,3 раза по сравнению с предыдущим сроком исследования (270-е сутки).

Состояние стволовой популяции селезенки в отдаленные сроки хронического β -облучения описывалось двумя фазами (рис.4.2.1б). До 180-х суток облучения (первая фаза) наблюдалась стабилизация исследуемых показателей кроветворения как на уровне интактных животных - абсолютное содержание КОЕс, так и на уровне, превышающем в 1,5-2 раза контрольные значения - концентрация КОЕс. Начиная со 180-х суток облучения (вторая фаза), происходила явная активация кроветворения в селезенке, что на 270-е сутки проявилось увеличением концентрации и абсолютного содержания КОЕс соответственно в 3,5 и 2 раза по сравнению с одновозрастным контролем. Необходимо отметить, что регенерационные процессы в пуле КОЕс селезенки происходили на фоне стабильно сниженной до 60-70% от уровня контроля клеточности данного органа.

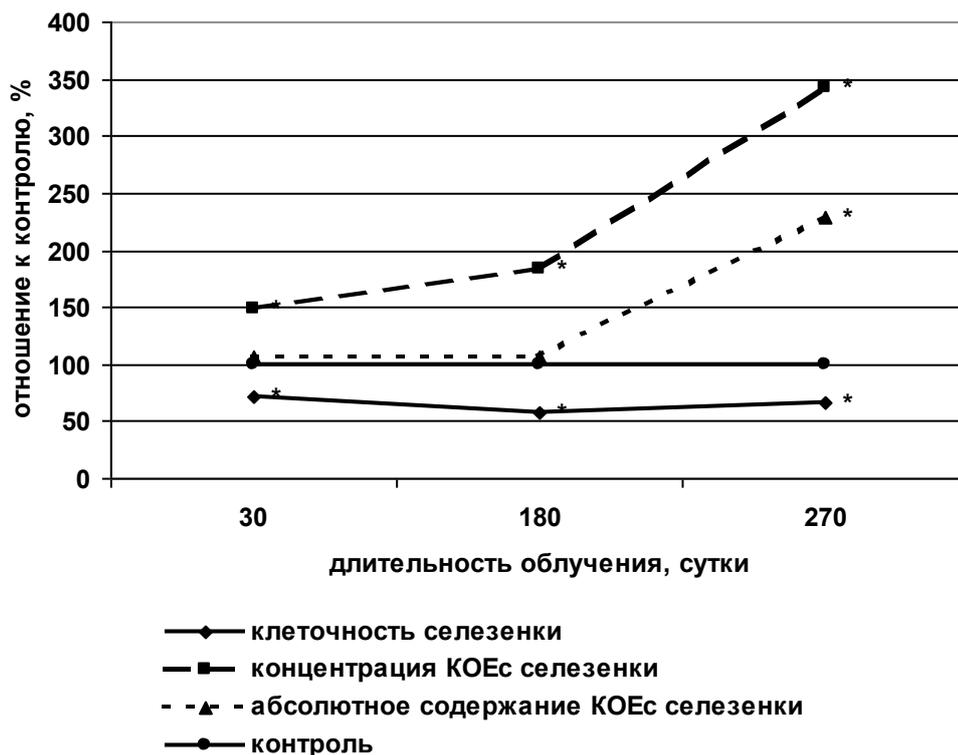


Рис. 4.2.1б. Показатели кроветворения в селезенке мышей линии СВА при однократном введении ^{90}Sr в количестве 29,6 кБк/г ($p \leq 0,05$)

Гистологический анализ селезеночных колоний позволил выявить следующие изменения в кинетике отдельных ростков кроветворения.

Сокращение числа эритроидных предшественников в популяции КОЕс селезенки происходило до 180-х суток исследования и в дальнейшем поддерживалось на уровне 25% от контроля. При клонировании КОЕс костного мозга на 180-е сутки облучения отмечалось увеличение числа эритроидных колоний с 15% до 39% от уровня интактных животных, а на 270-е сутки число колоний данного типа сократилось до 4% (рис. 4.2.2а).

При клонировании КОЕс костного мозга снижение числа гранулоцитарных колоний происходило на всех сроках исследования (рис. 4.2.2б). Максимальное значение данного показателя (29% от уровня контроля) отмечено на 180-е сутки облучения, а минимальное значение (9% от уровня контроля) - на 270-е сутки. При клонировании КОЕс селезенки на 30-е сутки исследования (кумулятивная доза 12,6 Гр) зарегистрирована активация

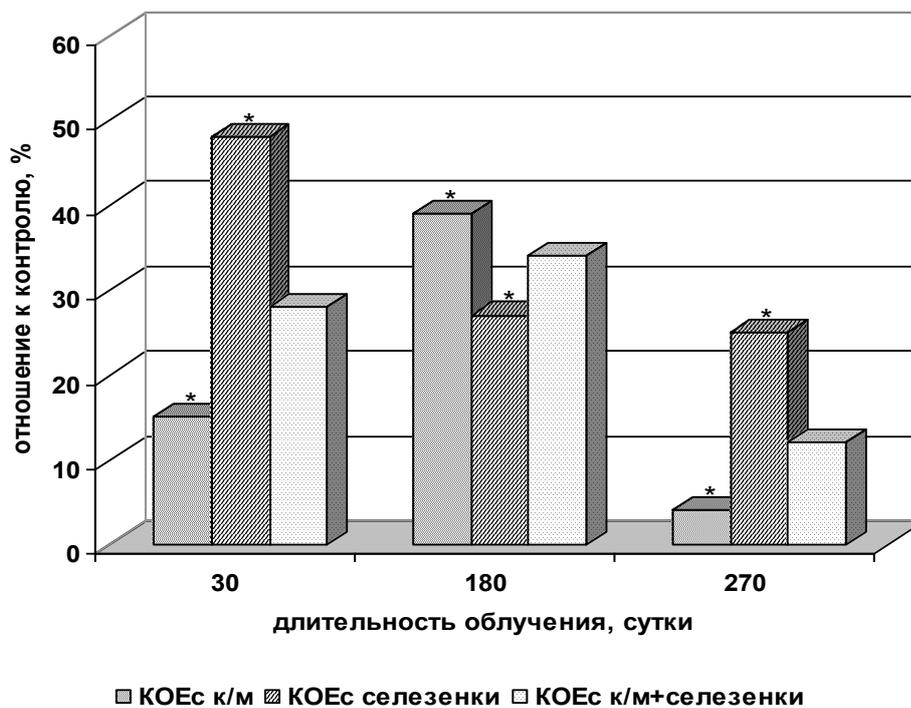


Рис 4.2.2а. Содержание КОЕс в органах кроветворения мышей линии СВА при однократном введении ^{90}Sr в количестве 29,6 кБк/г (эритроидные колонии) ($p \leq 0,05$)

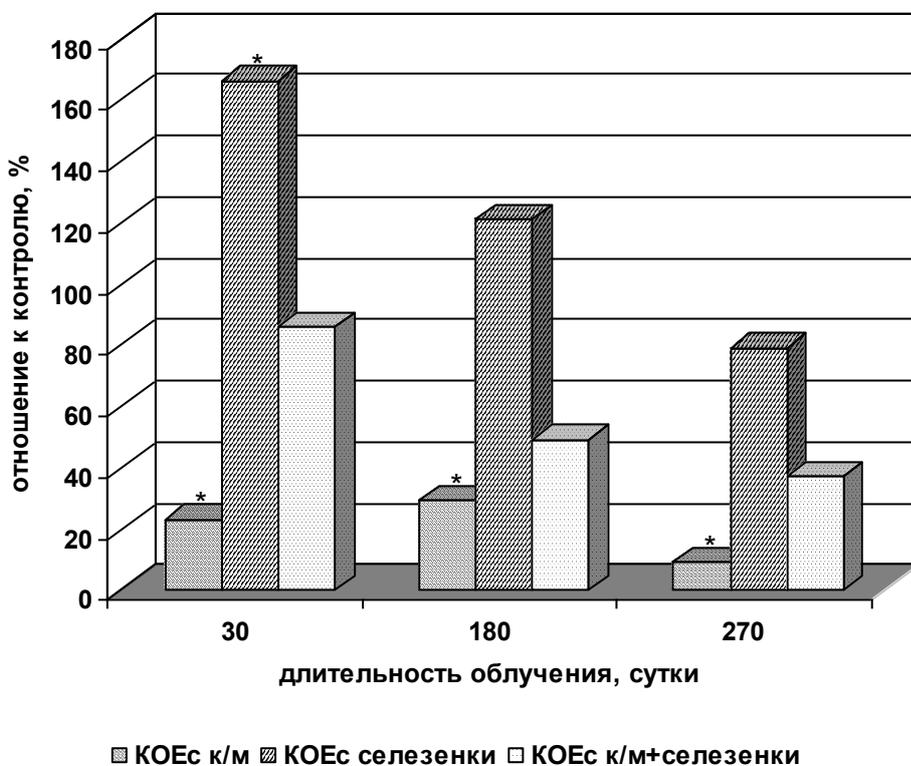


Рис. 4.2.2б. Содержание КОЕс в органах кроветворения мышей линии СВА при однократном введении ^{90}Sr в количестве 29,6 кБк/г (гранулоцитарные колонии) ($p \leq 0,05$)

гранулоцитопоза - число гранулоцитарных колоний возросло в 1,7 раза по сравнению с одновозрастным контролем, а в отдаленные сроки исследования (180-270-е сутки) данный показатель соответствовал контрольным значениям.

В течение всего срока наблюдения (30-270-е сутки) в костномозговой популяции КОЕс происходило явное угнетение мегакариоцитарного роста. Число мегакариоцитарных предшественников колебалось в пределах от 0% до 25% от уровня интактных животных. При клонировании КОЕс селезенки зарегистрирована гиперплазия мегакариоцитарного роста - число мегакариоцитарных колоний превышало контрольные значения в 3-4 раза до 180-х суток и в 11 раз на 270-е сутки облучения (рис. 4.2.2в).

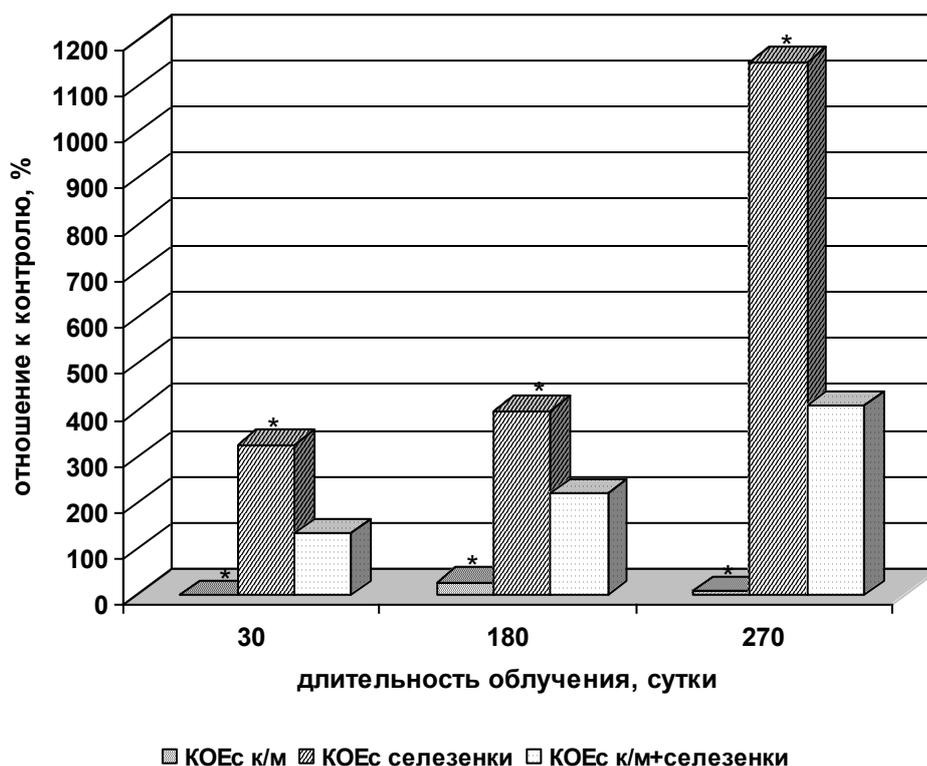


Рис. 4.2.2в. Содержание КОЕс в органах кроветворения мышей линии СВА при однократном введении ^{90}Sr в количестве 29,6 кБк/г (мегакариоцитарные колонии) ($p \leq 0,05$)

Аналогичная динамика отмечена и для числа смешанных колоний, образуемых менее дифференцированной субпопуляцией КОЕс. Число

смешанных колоний при клонировании КОЕс костного мозга не превышало 20% от контрольных значений. В селезенке отмечен противоположный процесс - до 180-х суток исследования число смешанных колоний поддерживалось на уровне контроля, а на 270-е сутки возросло в 3,7 раза (рис. 4.2.2г).

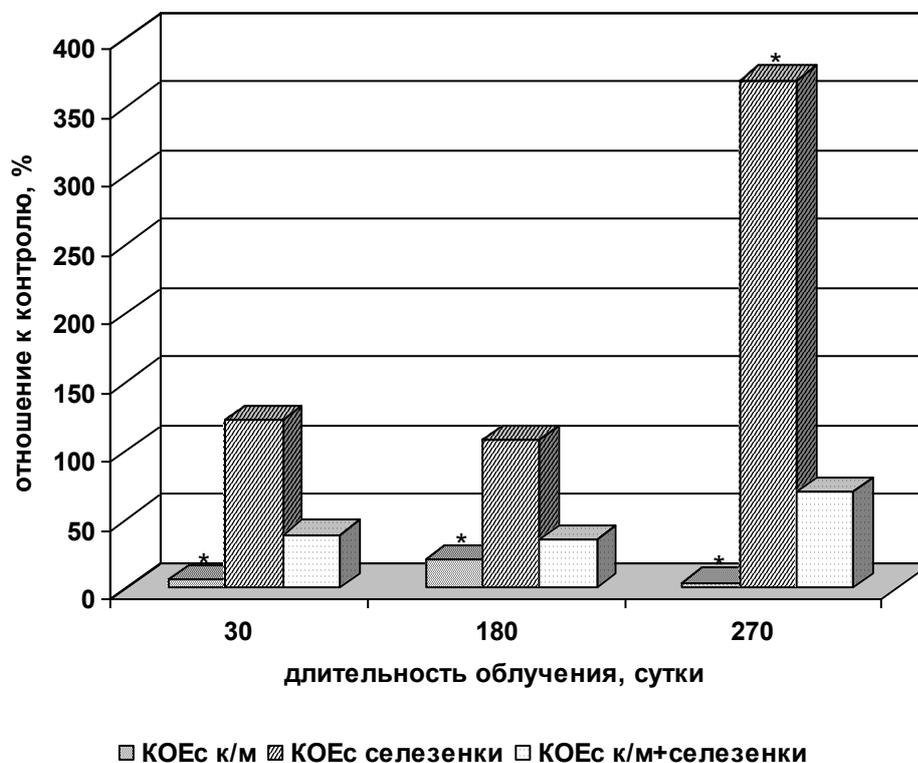


Рис. 4.2.2г. Содержание КОЕс в органах кроветворения мышей линии СВА при однократном введении ^{90}Sr в количестве 29,6 кБк/г (смешанные колонии) ($p \leq 0,05$)

Гистологический анализ селезеночных колоний позволил заключить, что в ходе хронического β -облучения с увеличением кумулятивной дозы происходило однозначное снижение пролиферативного потенциала КОЕс. Достоверное уменьшение среднего объема колоний по сравнению с контрольными значениями произошло в костном мозге на 30-е сутки облучения (кумулятивная доза 12,6 Гр), а в селезенке на 180-е сутки (кумулятивная доза более 30 Гр). На 270-е сутки радиационного воздействия пролиферативный

потенциал КОЕс костного мозга составил 24%, а КОЕс селезенки 36% от уровня одновозрастного контроля (рис. 4.2.3а).

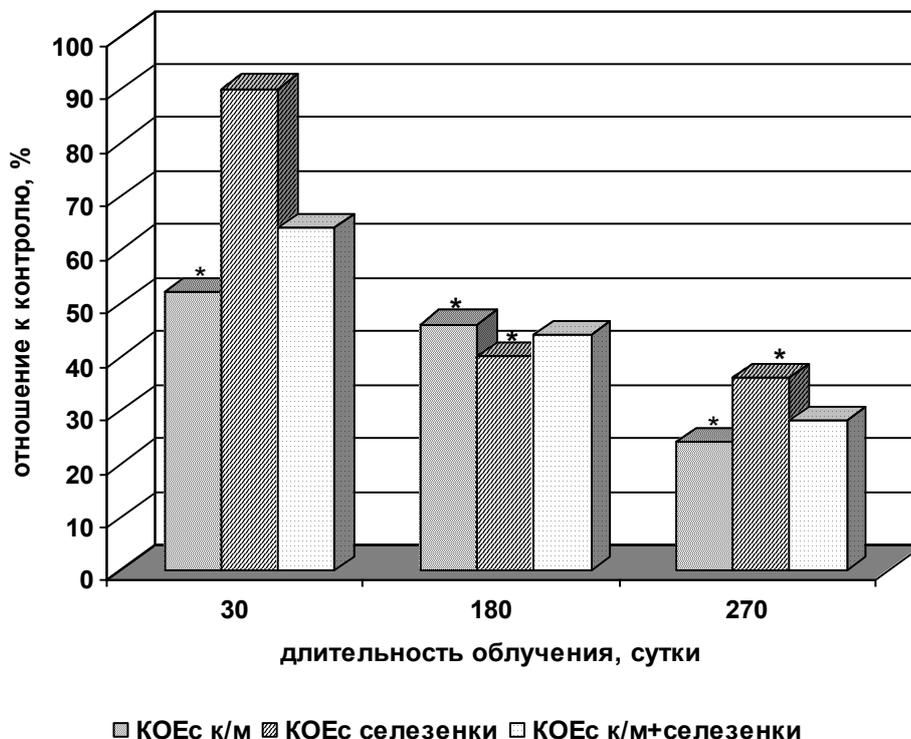


Рис. 4.2.3а. Пролиферативный потенциал КОЕс (средний объем колоний) органов кроветворения мышей линии СВА при однократном введении ^{90}Sr в количестве 29,6 кБк/г ($p \leq 0,05$)

Динамика общего объема селезеночных колоний демонстрирует разнонаправленные реакции в костном мозге и селезенке мышей линии СВА в отдаленные сроки хронического β -облучения (рис.4.2.3б). Данный показатель при клонировании КОЕс селезенки достоверно снизился до 40% от контроля на 180-е сутки облучения и поддерживался на этом уровне до 270-х суток. При клонировании КОЕс костного мозга отмечалось увеличение общего объема колоний с 12% до 54% от контроля на 180-е сутки радиационного воздействия с последующим снижением данного показателя до 5% на 270-е сутки.

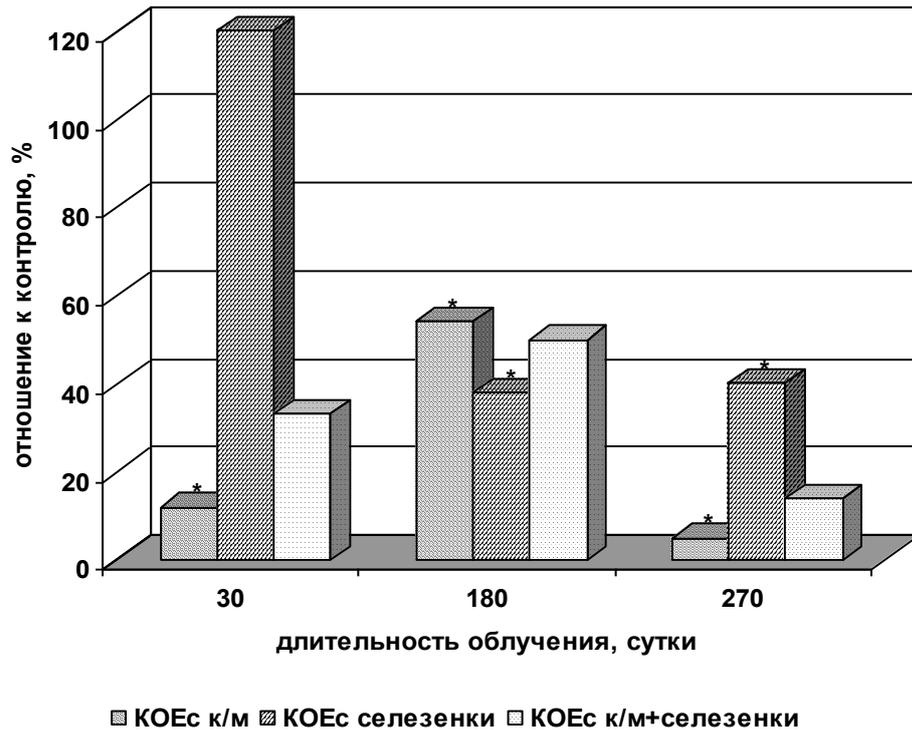
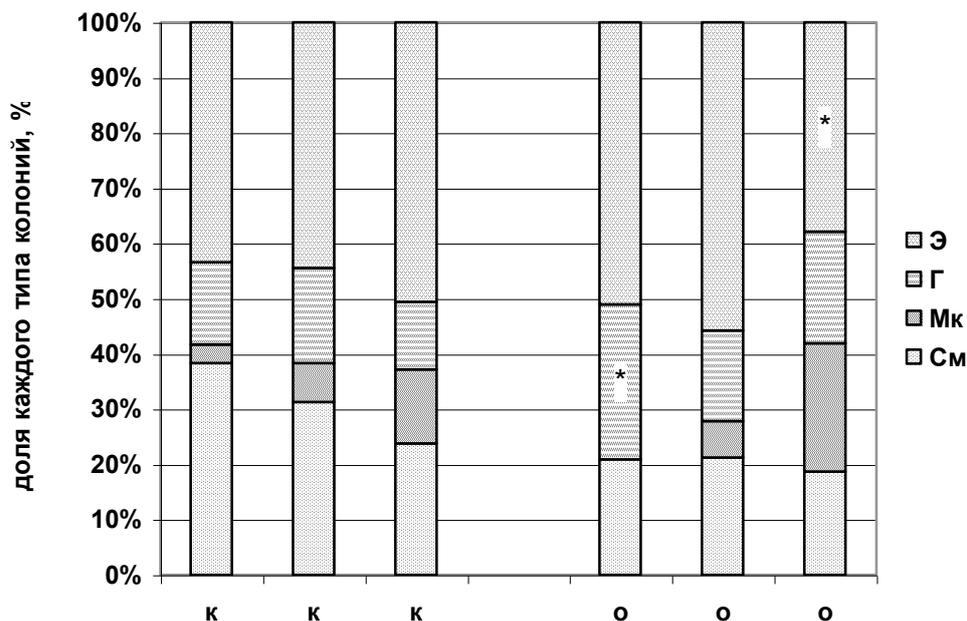


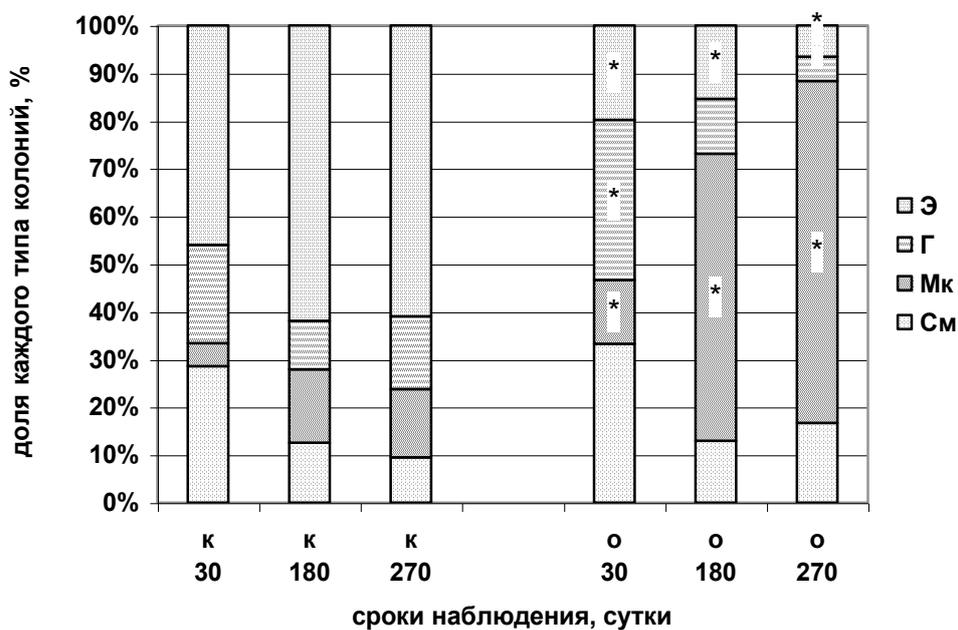
Рис. 4.2.3б. Динамика общего объема селезеночных колоний при клонировании КОЕс органов кроветворения мышей линии СВА при однократном введении ^{90}Sr в количестве 29,6 кБк/г ($p \leq 0,05$)

Хроническое β -облучение в отдаленные сроки исследования привело к перераспределению реализуемых дифференцировочных потенций КОЕс. Так, при клонировании КОЕс костного мозга изменение соотношения гистологических типов колоний происходило на 30-е сутки в пользу гранулоцитопоза, а на 270-е сутки - в пользу эритропоза, что сопровождалось снижением доли мегакариоцитарных колоний. При клонировании КОЕс селезенки баланс гистологических типов колоний смещался в сторону гранулоцитопоза (30-е сутки) и мегакариоцитопоза (30-270-е сутки) при снижении доли эритроидных колоний (рис. 4.2.4).

А. КОЕс костного мозга



Б. КОЕс селезенки



Примечание: Э-эритроидные, Г-гранулоцитарные, Мк-мегакариоцитарные, См-смешанные колонии, к-контроль, о-опыт

Рис. 4.2.4. Соотношение гистологических типов селезеночных колоний при клонировании КОЕс костного мозга и селезенки мышей линии СВА при однократном введении ^{90}Sr в количестве 29,6 кБк/г ($p \leq 0,05$)

4.3. Сравнительный гистологический анализ селезеночных колоний, образованных 9- и 12-суточными КОЕс костного мозга мышей линии СВА при однократном введении ^{90}Sr в количестве 29,6 кБк/г

Гистологический анализ селезеночных колоний, образованных 9- и 12-суточными КОЕс костного мозга проведен на 30 и 270-360-е сутки β -облучения (кумулятивная доза 12,6 Гр и порядка 80 Гр соответственно).

Концентрация КОЕс-8сут. в исследуемые сроки находилась в пределах 22-25% от уровня одновозрастного контроля. В отличие от КОЕс-8сут, динамика концентрации КОЕс-12сут в ходе хронического β -облучения совпадала с динамикой клеточности костного мозга (рис. 4.3.1).

Аналогичная тенденция выявлена и при исследовании пролиферативного потенциала КОЕс (среднего объема селезеночных колоний). На 30-е сутки β -облучения пролиферативный потенциал 9- и 12-суточных КОЕс находился в пределах контрольных значений. В отдаленные сроки воздействия (270-е сутки) отмечено достоверное снижение данного показателя для 9- и 12-суточных КОЕс в 5 и 2,5 раза по сравнению с одновозрастным контролем соответственно (рис. 4.3.2). Необходимо отметить, что в отдаленные сроки хронического радиационного воздействия средний объем колоний, образованных КОЕс-12сут. стабильно поддерживался на уровне 40% от контроля, в то время как средний объем колоний, образованных КОЕс-9сут продолжал снижаться, составив 17% от контроля на 360-е сутки.

В целом, полученные результаты могут свидетельствовать, с одной стороны, о большей радиорезистентности 12-суточных КОЕс, а с другой стороны, о преобладании процессов пролиферации в пуле более ранних предшественников (КОЕс-12сут.) и об усилении дифференцировочных процессов в пуле более поздних предшественников (КОЕс-8сут.).

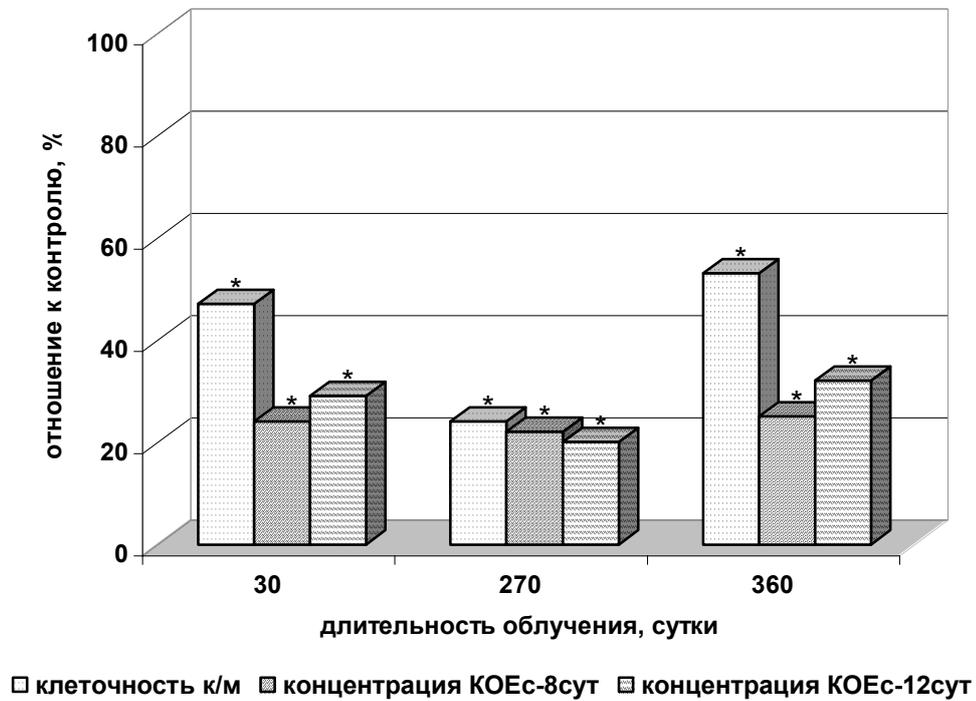


Рис. 4.3.1. Показатели кроветворения в костном мозге мышей линии СВА при однократном введении ^{90}Sr в количестве 29,6 кБк/г ($p \leq 0,05$)

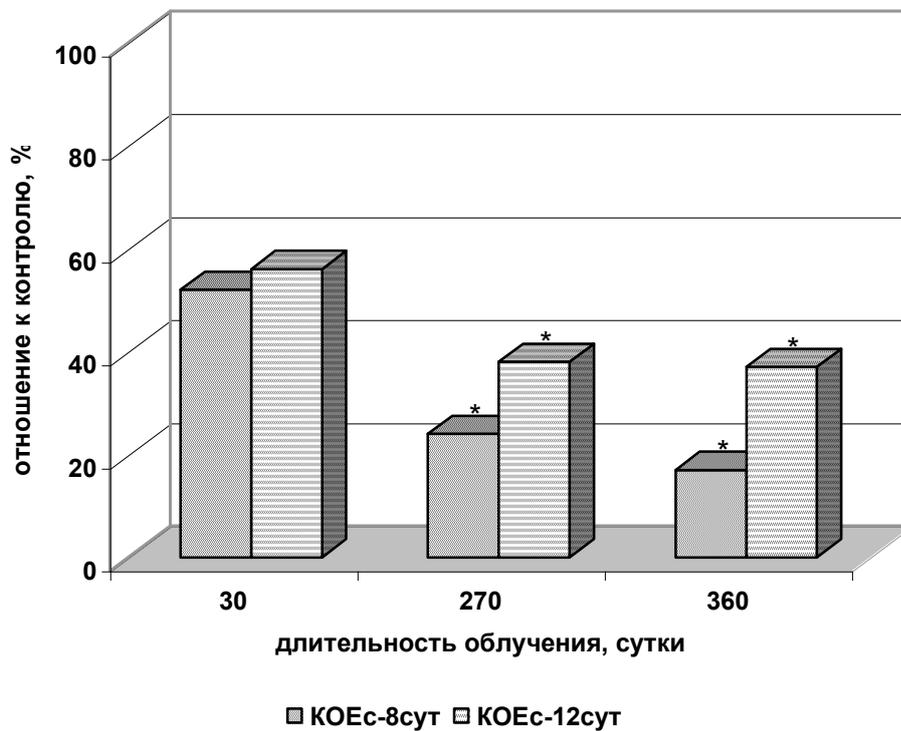


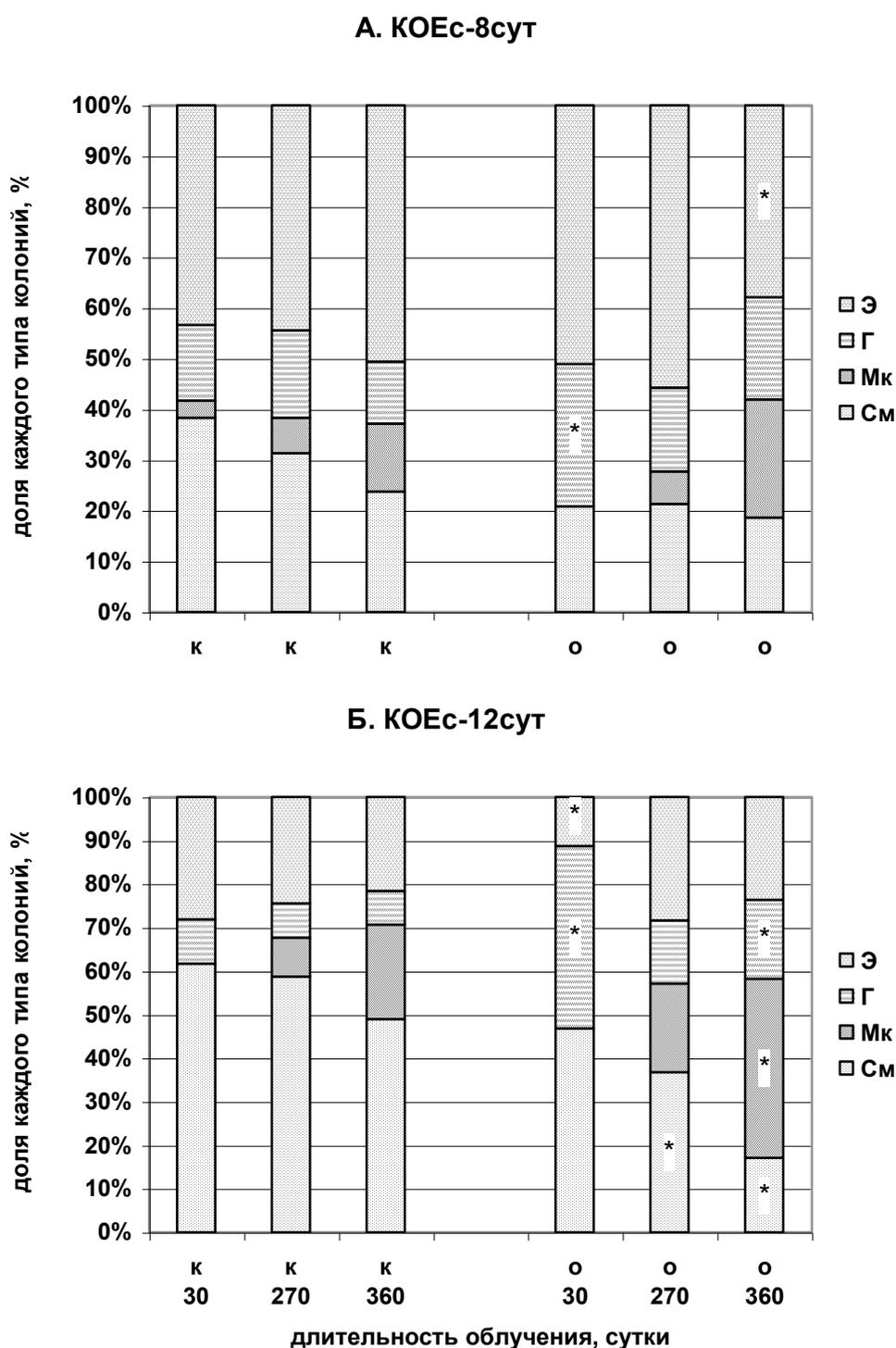
Рис. 4.3.2. Пролиферативный потенциал КОЕс (средний объем колоний) костного мозга мышей линии СВА при однократном введении ^{90}Sr в количестве 29,6 кБк/г ($p \leq 0,05$)

Следовательно, можно предположить, что именно популяция КОЕс-12сут. определяет состояние костно-мозгового кроветворения при воздействии ^{90}Sr в количестве 29,6 кБк/г.

Анализ гистологических типов колоний, образованных 9- и 12-суточными КОЕс костного мозга позволяет констатировать, что при реализации дифференцировочного потенциала присутствуют процессы как однонаправленного так и разнонаправленного характера (рис. 4.3.3).

На 30-е и 360-е сутки хронического β -облучения отмечено изменение соотношения гистологических типов колоний в пользу гранулоцитарных колоний при клонировании как 9-, так и 12-суточных КОЕс костного мозга. Отличительной особенностью реализации дифференцировочного потенциала КОЕс-12сут. является увеличение доли мегакариоцитарных колоний в 2 раза по сравнению с одновозрастным контролем на 360-е сутки облучения, что в определенной степени отражает возрастную тенденцию в соотношении гистологических типов колоний при клонировании КОЕс костного мозга.

Гистологический анализ селезеночных колоний, образуемых КОЕс-8сут., показал, что изменение баланса гистологических типов колоний происходило при снижении доли мегакариоцитарных (30-е сут), эритроидных (270-е сут) или смешанных колоний (360-е сут). При клонировании КОЕс-12сут. перераспределение соотношения гистологических типов колоний происходило на фоне достоверного снижения доли эритроидных (30-е сут) или смешанных колоний (270-360-е сут).



Примечание: Э-эритроидные, Г-гранулоцитарные, Мк-мегакариоцитарные, См-смешанные колонии, к - контроль, о - опыт

Рис. 4.3.3. Соотношение гистологических типов селезеночных колоний при клонировании КОЕс костного мозга мышей линии СВА при однократном введении ^{90}Sr в количестве 29,6 кБк/г ($p \leq 0,05$)

Резюме.

Гистологический анализ селезеночных колоний позволяет констатировать, что в отдаленные сроки хронического радиационного воздействия реализация дифференцировочного и пролиферативного потенциала КОЕс зависела как от модели облучения, так и от происхождения КОЕс. При этом исследуемые критерии направленности компенсаторно-приспособительных реакций КОЕс селезенки и костного мозга указывают как на наличие разнонаправленных, так и однонаправленных процессов. Так, хроническое радиационное воздействие независимо от модели облучения приводило к снижению пролиферативного потенциала в селезеночных и костномозговых КОЕс; угнетению колониеобразующей способности КОЕс костного мозга и ее активации в селезенке; снижению числа гранулоцитарных, мегакариоцитарных и смешанных колоний при клонировании КОЕс костного мозга и их увеличению при клонировании селезеночных КОЕс. Отличительной чертой в перераспределении дифференцировки при внешнем γ -облучении с мощностью дозы 0,16 Гр/сут от облучения при воздействии ^{90}Sr (29,6 кБк/г) является способность КОЕс формировать колонии эритроидного типа.

Увеличение общего числа КОЕс селезенки приводит к повышению устойчивости организма и обеспечивает процессы регенерации гемопоэза в условиях хронического радиационного воздействия. Взаимовлияние селезенки и костного мозга не ограничивается ролью процессов миграции и обмена клеточным материалом между органами. Известно, что они в значительной степени связаны с ролью пока малоизученных гуморальных агентов, материальными носителями которых являются в костном мозге низкомолекулярные миелопептиды, а в селезенке – низкомолекулярные спленопептиды. Их действие организовано в тонко отработанную природой систему реципрокных отношений. Конкретное определение места и физиологической роли в единой системе регуляторных механизмов миелопептидов и спленопептидов требует специального изучения [178].

ГЛАВА 5. АДАПТАЦИОННО-КОМПЕНСАТОРНЫЕ РЕАКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ХРОНИЧЕСКОГО РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Система иммунитета является одной из ведущих систем организма, обеспечивающих реализацию генетически обусловленных возможностей приспособляться к действию факторов окружающей среды. Для животных с повышенной способностью к адаптации характерна более высокая функциональная активность лимфоидной ткани. Данная глава монографии посвящена выявлению иммунобиологических изменений у мышей линии СВА при внешнем хроническом γ -облучении в суточных дозах от 1 до 16 сГр.*

Как было показано в третьей главе настоящей работы, наиболее высокая радиочувствительность при внешнем γ -облучении свойственна, именно лимфоидной популяции клеток. Вместе с тем известно, что разные отделы лимфоидной ткани и различные виды лимфоцитов крови обладают различной радиочувствительностью [514; 479; 423; 214; 157; 266].

5.1. Качественные изменения популяции лимфоцитов периферической крови в ответ на хроническое радиационное воздействие

Большие гранулосодержащие лимфоциты относят к клеткам, контролирующим клеточный гомеостаз, в том числе реакции противоопухолевого иммунитета. В табл.19 представлены данные об абсолютном количестве БГЛ в периферической крови облученных животных.

* Количественные показатели иммунного статуса экспериментальных животных определяла канд. биол. наук Г.А. Тряпицына.

Абсолютное количество больших гранулодержащих лимфоцитов в периферической крови (тыс./млн.)

Время облучения	Мощность дозы, сГр/сут				
	0	1	4	6	16
1 месяц	0.14±0.02	*0.05±0.004	*0.04±0.01	*0.07±0.02	*0.06±0.01
3 месяца	0.08±0.01	*0.03±0.01	0.06±0.02	0.04±0.01	0.06±0.02
6 месяцев	0.1±0.02	0.06±0.01	*0.05±0.01	0.07±0.01	0.06±0.01
9 месяцев	0.07±0.02	0.04±0.01	0.08±0.02	*0.02±0.004	*0.02±0.01
12 месяцев	0.09±0.02	0.05±0.02	0.06±0.03	*0.03±0.01	*0.01±0.004
18 месяцев	0.02±0.01	0.04±0.02	0.06±0.02	0.02±0.01	----

Примечание: * – достоверные отличия от контроля $p \leq 0,05$

Данные, представленные в табл. 24 свидетельствуют, что количество БГЛ, участвующих в неспецифических цитотоксических реакциях, в периферической крови контрольных животных снижается после года наблюдений. К 18-му месяцу исследования абсолютное содержание БГЛ в 7 раз ниже, чем у молодых животных.

Облучение в суточных дозах 1 и 4 сГр в первые шесть месяцев эксперимента сопровождалось либо достоверным снижением числа БГЛ, либо тенденцией к снижению их количества по отношению к одновозрастному контролю. В период с 6-го до 12-го месяца облучения данный показатель не отличался от контрольного уровня, а на 18-й месяц превышал его соответственно в 2 и 3 раза, несмотря на накопленную поглощенную дозу в пределах 5–20 Гр. Анализ этих же данных в зависимости от кумулятивной дозы облучения такой зависимости не выявил.

Облучение в более жестких режимах (6 и 16 сГр/сут) сопровождалось той же динамикой содержания БГЛ в периферической крови до 9-го месяца облучения. Так, в первые 30 суток радиационного воздействия в указанных режимах отмечено двукратное достоверное по отношению к контролю снижение БГЛ, в период с 90-х до 180-х суток количество клеток данной популяции стабилизировалось на уровне близком к контрольным показателям и

повторное, достоверное снижение количества этих клеток выявлено нами на 9-ом месяце радиационного воздействия. При этом значения показателя БГЛ облученных животных на 270-е сутки наблюдения соответствовали таковым в группе контроля на 540-е сутки. Поскольку эти эффекторы элиминируют чужеродные антигены и трансформированные клетки собственного организма, снижение их абсолютного количества в организме облученных мышей в отдаленные сроки, вероятно, может быть причиной снижения антиинфекционной и противоопухолевой резистентности.

5.2. Динамика состояния клеточного иммунитета при хроническом γ -облучении с различной мощностью дозы

Пролонгированное, непрерывное γ -облучение характеризовалось изменениями баланса Т- и В- систем иммунитета. Данные табл. отражают изменения распределения субпопуляции лимфоидных клеток, вызванные различными суточными дозами облучения на протяжении 18-ти месяцев.

Воздействие с мощностью дозы 1 сГр/сут практически не отразилось на соотношении Т-и О- клеток к В-клеткам. Увеличение мощности дозы вызвало выраженную убыль Т-и О-лимфоцитов.

В отдаленные сроки исследования (6 - 18 месяц) при суммарной дозе облучения (7,2 – 21,6 Гр) с мощностью 4сГр/сут и (10,8 - 32,4 Гр) с мощностью 6 сГр/сут соотношение субпопуляций лимфоцитов устанавливается на уровне близком или равном 1. Фазные изменения указанного соотношения, то в пользу В-лимфоцитов, то в пользу Т-, О- лимфоцитов наблюдали в первые три месяца облучения.

Воздействие в максимальной суточной дозе (16 сГр/сут), начиная с 3-го месяца облучения, сопровождалось стойким перераспределением субпопуляции лимфоцитов в пользу В-клеток.

Относительное количество (в процентах) Т-, О-клеток и В-клеток
среди лимфоцитов периферической крови у мышей СВА
при хроническом γ -облучении

Длительность облучения	Тип лимфоцитов	Мощность дозы, сГр/сут				
		0	1	4	6	16
1 месяц	В-клетки	19±1	18±1	*30±3	*41±5	*18±2
	Т-,О-клетки	81±1	82±1	*70±3	*59±5	*82±2
3 месяца	В-клетки	15±3	8±2	*22±1	11±1	*42±3
	Т-,О-клетки	85±3	92±2	*78±1	*89±1	*58±3
6 месяцев	В-клетки	21±3	37±2	*44±2	*48±4	37±3
	Т-,О-клетки	79±3	63±2	*56±2	*52±4	63±3
9 месяцев	В-клетки	19±2	10±1	*35±2	*36±5	*93±7
	Т-,О-клетки	81±2	90±1	*65±2	*64±5	*7±1
12 месяцев	В-клетки	24±2	15±3	*43±4	*43±5	*74±2
	Т-,О-клетки	76±2	*85±3	*57±4	*57±5	*26±2
18 месяцев	В-клетки	16±2	23±3	*50±3	*47±3	----
	Т-,О-клетки	84±2	77±3	*50±3	*53±3	----

Примечание: * – достоверные отличия от контроля $p \leq 0,05$

К 9-му месяцу облучения (43,2 Гр) относительное количество Т-, О-клеток составило – 7%, а относительное количество В-клеток среди лимфоцитов периферической крови – 93%. К 12-му месяцу облучения в дозе 16 сГр/сут выявлен интересный факт – почти 4-кратное увеличение субпопуляции Т-, О-клеток по отношению к предыдущему сроку анализа (9-ый месяц), однако количественное преимущество В-клеток сохранилось. Представленные результаты указывают на высокую реактивность лимфоидных клеток, а их перераспределение в организме облученных животных, безусловно, связано с регуляторными влияниями В-лимфоцитов как на предшественников Т-лимфоцитов, так и на процессы пролиферации и дифференцировки стволового пула кроветворных клеток. В этот же срок нами была отмечена

максимальная элиминация тимоцитов, которая нарушает клеточный баланс, регулирующий процессы как собственно иммуногенеза, так и гемопоэза.

Однако значительное уменьшение количества Т- клеток периферической крови животных, облучавшихся в дозах 6 и 16 сГр/сут, не приводило к декомпенсации иммунных реакций в виде гиперчувствительности замедленного типа. Результаты клеточно-опосредованной реакции ГЗТ (методом кожных проб) представлены в табл. 26.

Таблица 26

Выраженность реакции гиперчувствительности замедленного типа у мышей СВА при хроническом γ -облучении (индекс реакции)

Мощность дозы сГр/сут	Длительность облучения					
	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев	18 месяцев
0	17,0±0,3	17,0±0,4	18±1	17,0±0,5	19,0±0,4	18±0
1	19±2	*26±4	22±5	17,0±3,3	14±4	13±5
4	23±5	*19±0,4	16±4	24±5	24±4	18±3
6	*23±2	20±2	17±2	19±3	15±2	15±3
16	*20±2	*21±2	*14±2	*13±1	*2±0	----

Примечание: * – достоверные отличия от контроля $p \leq 0,05$

До накопления суммарной дозы облучения 5 Гр индекс реакции ГЗТ достоверно превышал контрольные значения: в дозовых группах 1 и 4 сГр/сут на третий месяц облучения, в дозовых группах 6 и 16 сГр на 1 месяц облучения. Дальнейшее увеличение суммарной дозы облучения не отразилось на данном показателе у мышей, облучавшихся в суточных дозах 1-6 сГр, тогда как у мышей дозовой группы 16 сГр/сут через 6 месяцев облучения и до конца срока наблюдения отмечено достоверное угнетение реакции ГЗТ.

Оценку фагоцитарного звена иммунитета проводили по удельной активности пероксидазы нейтрофилов крови, главная функция которых заключается в осуществлении полноценного фагоцитарного акта. Между количеством нейтрофилов в периферической крови и активностью пероксидаз

существуют определенные закономерности. У экспериментальных животных независимо от суточной дозы облучения к 6-му месяцу наблюдений отмечается падение абсолютного числа нейтрофилов до 60% от значений контроля и в 2-4 раза повышается активность пероксидазы нейтрофилов. В последующие месяцы наблюдения пероксидазная активность нейтрофилов у экспериментальных мышей, облучавшихся в минимальных дозах 1 и 4 сГр/сут, соответствовала уровню контроля, либо превышала его значения до конца эксперимента в дозовых группах 6 и 16 сГр/сут. Так облучение в дозе 16 сГр/сут, сопровождалось повышением пероксидазной активности нейтрофилов в 4 раза относительно контроля (табл. 27). В целом способность нейтрофилов крови завершать фагоцитоз, на что указывает выраженная активация миелопероксидазы, возрастает как с увеличением интенсивности облучения, так и с увеличением суммарной дозы облучения.

Таблица 27

Удельная активность пероксидазы нейтрофилов периферической крови у мышей СВА при хроническом γ -облучении (мМ/мин./млн.)

Мощность дозы сГр/сут	Длительность облучения					
	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев	18 месяцев
0	50±7	72±7	36±5	29±4	56±5	35±10
1	71±8	63±11	*88±11	31±4	87±15	53±9
4	*76±11	*104±10	*134±14	37±7	53±9	66±11
6	*77±8	*137±13	*113±14	*56±8	*143±26	*202±36
16	*98±16	*132±10	*157±24	*88±11	*200±39	----

Примечание: * – достоверные отличия от контроля $p \leq 0,05$

Такая ситуация свидетельствует о высоких возможностях фагоцитарного звена иммунной системы компенсировать количественный дефицит нейтрофилов в отдаленные сроки облучения.

5.3. Динамика состояния гуморального иммунитета при хроническом γ -облучении с различной мощностью дозы

На рис. 5.3.1 показана динамика антителообразующих клеток в селезенке в ответ на антигенную стимуляцию эритроцитами барана. Радиационное воздействие не зависимо от мощности дозы вызывало однонаправленные сдвиги данного показателя в течение первых 6-ти месяцев облучения, что выразилось колебательными процессами с падением числа АОК до 45-60% к 3-му месяцу наблюдения и восстановлением или увеличением числа АОК по отношению к одновозрастному контролю на 6-ой месяц воздействия. Четкий дозозависимый характер прогрессивного снижения АОК в селезенке в период с 6-го по 18-ый месяц наблюдался во всех дозовых группах.

Отмеченное угнетение антителообразования, наиболее выраженное на 9-ый месяц облучения с мощностью дозы 16 сГр/сут, связано с гипоплазией лимфоидной ткани, со снижением функциональных способностей Т- лимфоцитов при достоверном уменьшении их количества, что нарушает клеточный баланс в популяции лимфоцитов и ведет к угнетению их кооперативных возможностей. Угнетение антителообразования в отдаленные сроки облучения (9–18-ый месяцы) определяется гипоплазией лимфоидных органов, так опустошение селезенки в эти сроки выразилось 3-кратным падением числа спленоцитов, а в тимусе уровень клеточности не превышал 8-10% от значений контроля.

С целью выявления структурно-функциональной перестройки взаимосвязей между параметрами гемopoэтической и иммунной систем нами был проведен корреляционный анализ по всей совокупности изученных показателей, который представлен в следующей главе.

ГЛАВА 6. СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К АНАЛИЗУ РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ХРОНИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ

6.1. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА УРОВНЕ ЦЕЛОСТНОГО ОРГАНИЗМА

Величина продолжительности жизни является интегральным показателем, характеризующим комплексные компенсаторно-приспособительные реакции организма на воздействие экзогенных факторов окружающей среды и эндогенные нарушения. Выявление и оценка показателей продолжительности жизни в зависимости от степени воздействия является одной из важнейших задач исследования эффектов облучения.

Наблюдаемые нами в эксперименте изменения продолжительности жизни животных зависели от мощности дозы облучения. Достоверное сокращение СПЖ проявлялось при пожизненном облучении в суточных дозах 6 и 16 сГр, при поглощенных дозах за время СПЖ соответственно 32,3 и 63,4 Гр. В этих группах была максимальной доля опухолей кроветворной и лимфоидной ткани. Снижение интенсивности воздействия до 4-1 сГр/сут характеризовалось тем, что, несмотря на превышение в 3-4 раза контрольного уровня по частоте опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани, СПЖ мышей не отличалась от таковой у интактных животных. Поглощенные дозы за время СПЖ у мышей, облучавшихся в минимальных дозах, составили соответственно - 6,8 и 25,8 Гр. Следовательно, при таком чрезвычайно растянутом облучении форма соотношения между дозой и эффектом изменяется с различными коэффициентами снижения эффективности для различных кумулятивных доз.

Модификация формы соотношения доза - эффект неудивительна, т.к. изменения при различных дозах воздействия будут накладываться на изменение самой биологической системы в период физиологической адаптации к облучению [299].

В проведенных ранее исследованиях на базе УНПЦ РМ у экспериментальных групп животных (крысы в возрасте 100 дней к началу

эксперимента) с хроническим внешним γ -облучением от источника ^{137}Cs с мощностями доз 0,19; 0,25; 0,39; 0,5; 0,7 сГр/сут не было выявлено достоверных различий средней продолжительности жизни от контроля. При облучении с мощностями доз 0,8; 1,7; 3,5; сГр сокращение СПЖ было достоверным, а при мощности доз 13,5 сГр / сут. отмечалось более чем двукратное сокращение величины СПЖ [77]. В ходе исследования было установлено существование более раннего проявления отдельных форм заболеваний и темпов их реализации, однако оснований говорить о специфических особенностях патологии облучения, по мнению авторов, нет, за исключением групп, облучавшихся с мощностью дозы 3,5 сГр/сут и 13,5 сГр/сут. В этих группах проявляются специфические для такого рода воздействия эффекты нарушения гемопоэза и сокращение продолжительности жизни, что подтверждается и нашими результатами.

Продолжительность жизни является чувствительным индикатором радиационного поражения при инкорпорации радионуклидов. Обширная информация о влиянии радионуклидов на продолжительность жизни содержится во многих работах [397-399; 240].

Количественные соотношения между основными отдаленными эффектами и дозиметрическими параметрами воздействия ^{90}Sr у крыс представлены в работе [179]. Область значений мощности доз внешнего и внутреннего облучения, при которых сокращение продолжительности жизни не отмечено, по мнению авторов, для γ - облучения составляет менее 3-5 сГр/сут, а для ^{90}Sr - менее 10-15 сГр/сут. Наши результаты по облучению мышей линии СВА согласуются с указанными мощностями доз.

Изучение животного мира территорий бывшего Семипалатинского полигона с уровнем радиации в пределах малых доз проведено по комплексу популяционных и организменных показателей общепризнанных биоиндикаторов окружающей среды мышевидных грызунов [304].

Обширный материал, полученный с учетом сезонной специфики,

свидетельствует, что в зоне полигона биотопы, кормовая база, половые признаки и биология грызунов, их видовое разнообразие, численность, половозрастной состав, генеративное состояние, морфометрические параметры и другие популяционные характеристики не отличаются от контрольных, полученных на “чистых” территориях обследуемой области.

Полученные результаты свидетельствуют о сохранности структуры и динамики популяций данных биоиндикаторных видов млекопитающих бывшего полигона, где в период с 1949 по 1989 г. г. произведено свыше 500 взрывов. Повышенный уровень радиации регистрируется в настоящее время преимущественно в эпицентральной части полигона, а на прилегающих к ней площадях сохраняется пятнистость в пределах малых доз. На этих площадях у грызунов отмечается достаточно высокий уровень жизнеспособности и адаптации к конкретным условиям окружающей среды.

Т.П. Крапивко, А.И. Ильенко, [136] оценивали реакцию популяций животных на хроническое облучение обитающих на территории ВУРСа по наиболее важным жизненным показателям. Исследования проведены в динамике смены десятков поколений, что дало возможность проследить скорость и направление эволюционных преобразований под воздействием радиоактивного фактора среды обитания. Показано, что глубина этих преобразований, радиоадаптационные процессы имеют масштабы модификационной изменчивости, обусловленной нормой реакции или представляющие собой устойчивые изменения генотипа.

Таким образом, ведущим и первичным в адаптационных преобразованиях является сам организм – его способность осуществлять адаптивный фенотип или адаптивную модификацию, адекватно соответствующую характеру меняющихся условий среды. При взаимодействии с экзогенными факторами реализуются заключенные в самом организме эндогенные механизмы и возможности, действующие в качестве механизмов декодирования программы индивидуального развития [19].

Иные результаты получены у диких грызунов с загрязненных не только радионуклидами, но фтором территорий ВУРСа. Наблюдались значительные сдвиги в состоянии популяций: изменение половозрастной структуры, плодовитости животных, увеличение доли анатомических аномалий (уродств, частичного альбинизма), эндопаразитов, повышение частоты хромосомных aberrаций и микроядер, количество хромосомных мутаций, заметны сдвиги энергетического обмена, снижена миграция [209].

Наряду с этим найдены близкие адаптивные характеристики: в техногенных группировках поддерживается высокая численность и повышенная устойчивость к соответствующему экотоксическому фактору, сохраняющаяся в двух виварных поколениях. Эти и ряд менее значительных свидетельств селекции животных, адаптированных к техногенной среде, являются следствием микроэволюционных событий, инициированных токсичной средой.

У живых организмов в результате естественного отбора вырабатывается вполне определенная "программа", направляющая их развитие и функции, и по мере реализации этой "программы" с возрастом происходит прогрессирующая утрата способности к сохранению стабильного функционального состояния. В условиях воздействия ионизирующего излучения при дестабилизации морфо-функционального состояния организма длительность и глубина которой зависит от мощности дозы облучения, происходит наложение этих двух процессов. Эффективность механизма гомеостаза падает с увеличением интенсивности воздействия. В конце концов организм погибает, если превращается в нестабильную систему, в которой дивергирующие процессы перестают координироваться, что необходимо для поддержания функциональной активности; либо устанавливается новый уровень гомеостаза, адекватно отражающий изменившиеся условия существования. Вероятно, что эффекты облучения в суточных дозах 6 и 16 сГр/сут можно характеризовать как процессы ускоренного старения организма. Известно, что при старении

сокращаются адаптационные возможности организма: сужается диапазон реакций, уменьшается степень изменения функций и обмена при нарастании силы раздражения от пороговой до максимальной.

Однако, как считает В.В.Фролькис [374], при старении происходит не только ослабление адаптационных возможностей, но и мобилизация приспособительных механизмов, возникновение нового, хотя и менее совершенного, уровня приспособления к среде. Примерами такого приспособления могут служить:

- ослабление нервных влияний и повышение чувствительности к гуморальным факторам;
- усиление положительных обратных связей на фоне ослабления ряда отрицательных.

Именно такие процессы мы наблюдали при анализе структуры взаимоотношений между параметрами иммунной и гемопоетической систем, а также внутрисистемных связей.

6.2. Радиобиологические эффекты и механизмы их компенсации в системе гемопоеза в условиях хронического облучения с различными мощностями доз

Проведенный нами анализ состояния системы гемопоеза в течение 540-суточного периода облучения указывает на фазность включения компенсаторных механизмов регулирования. До настоящего времени не выяснены механизмы, обуславливающие избирательное поступление в кровь созревших клеточных элементов костного мозга. Однако приоритет принадлежит регулирующим влияниям обратных связей количества циркулирующих клеток и нарастания клеточной популяции в костном мозге, в связи с чем существуют механизмы равновесия между рождающимися, погибающими клетками и элиминацией мутантных клеток.

Реакции, компенсирующие снижение числа клеток в циркулирующей крови, исходя из общих патофизиологических подходов, можно представить следующим образом. С одной стороны, увеличение пролиферативной активности за счет сокращения времени генерационного цикла, что соответственно повышает скорость обновления и увеличивает костномозговую продукцию клеток, с другой - увеличение или сохранение на относительно стабильном уровне численности клеток пролиферативного пула. В эритроидном ростке оба эти механизма выражены достаточно отчетливо. В итоге, последствия радиационного воздействия компенсированы до накопления суммарных доз порядка 40 Гр при γ -облучении и 80 Гр при β - облучении.

В белом ростке интенсификация процессов клеточного обновления протекала в основном за счет уменьшения длительности генерационного цикла клеток и соответствующего увеличения скорости обновления миелоидных элементов костного мозга. Костномозговая продукция гранулоцитов была сниженной, что и обусловило дефицит гранулоцитов на периферии.

Результаты, полученные в отдаленные сроки воздействия радиации, указывают на то, что в эритроидном ростке механизм компенсации, связанный с ускорением генерационного цикла, не является основным. По-видимому, лишь на первых этапах развития хронического радиационного поражения эритроидное кроветворение компенсируется за счет реализации неэффективного эритропоэза, повышения митотической активности полихроматофильных нормобластов и уменьшения длительности генерационного цикла.

Из материалов работы видно, что в поздние сроки облучения проявляется конкуренция между эритроидным и гранулоцитарным ростком, что говорит о появлении напряженности механизмов компенсации. Выход из этого состояния возможен лишь при включении механизмов, направляющих дифференцировку стволовых клеток в пользу того или иного ростка кроветворения, что

подтверждается данными по дифференцировке КОЕс костного мозга и селезенки, представленными в 4 главе монографии.

Следовательно, в системе кроветворения при хроническом облучении закономерности реагирования эритро- и гранулоцитопоза развиваются по разным законам, что подтверждается анализом взаимосвязи между этими ростками. Так, в группе контроля и мышей, облученных в дозе 1 сГр/сут, эритроидный и гранулоцитарный росток автономны, а при воздействии дозами 4, 6, 16 сГр/сут между этими параметрами устанавливаются конкурентные взаимоотношения. Материалы экспериментальных работ согласуются с таким выводом.

Данные эксперимента на кроликах, облучаемых ежедневно в дозе 0,3 Гр в течение 70 сут, показывают снижение лейкоцитов крови до 50%, а эритроцитов - только до 90 %, при этом число эритроидных клеток костного мозга не опускается ниже нормы в течение 30 суток, а число миелоидных клеток падает до 30 % уже в течение 12 суток и в дальнейшем сохраняется на этом уровне до 50 сут. [41]. Согласно другим авторам, у крыс, облучаемых в ежедневной дозе 0,5 Гр, численность эритроидных клеток костного мозга колебалась относительно нормы, превышая ее в некоторые моменты на 30-40 %. В это время численность гранулоцитарных клеток колебалась относительно уровня 70 % от нормы [33, 86]. У мышей, облучаемых также в ежедневной дозе 0,5 Гр, численность эритроидных клеток не опускалась ниже 80% от нормы, а миелоидных - 40 % [33].

Таким образом, собственные материалы и данные литературы свидетельствуют о том, что потребности в эритропозе удовлетворяются длительное время в полном объеме, в то время как миелопоэз осуществляется, видимо, за счет оставшихся возможностей стволового пула клеток костного мозга. Относительные уровни численности клеток, устанавливающиеся в костном мозге в процессе хронического облучения, для эритроидного и миелоидного ростков различны и для эритроидного всегда выше, чем для

миелоидного. Сходные соотношения между эритроцитами и нейтрофилами устанавливаются и в периферической крови.

При сопоставлении событий, происходящих в эритроидном и миелоидном ростках, нами было установлено наличие колебаний практически в противофазе по отношению друг к другу. Возникновение такой ситуации объясняется наличием общего предшественника в классе стволовых полипотентных клеток и необходимостью его попеременной дифференцировки то в одну, то в другую линию развития. Единый предшественник для всех ростков кроветворения обуславливает существование порогов преимущественной дифференцировки стволовой клетки в ту или иную сторону в условиях напряженного гемопоэза.

Анализ литературных данных, основанных на экспериментальном материале и методах математического моделирования, позволяет выделить ряд критических уровней в стволовой популяции. Пока численность стволового пула костного мозга не уменьшается до 60 % от уровня нормы, потребности эритропоэза и миелопоэза удовлетворяются полностью. При численности стволового пула костного мозга между 60 и 40 % по сравнению с нормой численность эритроидного ростка к норме возвращается, а гранулоцитарного нет. Колебания в системе возникают, если количество стволовых клеток становится ниже 40%. При дальнейшем снижении миелоидный росток костного мозга и количество зрелых гранулоцитов периферической крови к норме не возвращается [462-464; 545; 247; 361].

Критические уровни в состоянии функционального пула периферической крови, которые регулируют направленность процессов "переключения" преимущественного кроветворения с одной клеточной линии на другую, определены. Переключение происходит при падении числа эритроцитов до 0,9-0,8 от уровня контроля, а для гранулоцитов этот уровень составляет порядка 0,5. В целом механизм переключений можно представить так: если концентрация числа эритроцитов падает ниже критического значения, то

пролиферация в эритроидной части костного мозга происходит в таком объеме, который целиком удовлетворяет потребности эритропоэза согласно запросу со стороны периферической крови, миелоидный росток в этой ситуации использует для производства клеток оставшуюся часть стволовых клеток; если потребности эритроидного ростка превышают суммарную продуктивность костного мозга, то все возможности кроветворения идут в этих условиях на ликвидацию критической ситуации в эритроидной линии; если же число нейтрофилов падает ниже критического уровня, гемопоэз переключается на удовлетворение потребностей миелоидной клеточной линии, а численность эритроцитов будет пополняться уменьшенным потоком клеток.

Колебания, возникающие в одном ростке (нами они наблюдались как в эритроидном, так и миелоидном ростке костного мозга), видимо, следует объяснять невозможностью одновременного увеличения числа митозов и ускорения процессов созревания в одной клеточной линии, при этом следует ожидать совпадения колебаний численности клеток в различных компартментах одного ростка.

Реакции системы крови на действие радиации характеризуются гибелью, либо инактивацией всех пулов клеток костного мозга, в этом заключается специфичность действия данного стресс-фактора. Вслед за этой стадией следует стадия первичной активации. При действии типичных стресс-агентов стадия активации происходит при увеличении или нормальном уровне кариоцитов. При этом митотическая активность, как правило, превышает норму. Его итогом является возросший поток клеток, выходящий из стволового пула, а в целом - увеличение гемопоэтической продукции и численности элементов периферической крови.

При действии малых доз радиации падение численности КОЕс сопровождается их выходом в цикл, причем количество КОЕс, находящихся в цикле, превышает нормальное значение и состояние активации может протекать и при пониженном уровне стволовых клеток [65; 66; 130; 131; 246].

Отличительными чертами стадии первичной активации являются наличие фазы плато, увеличение доли молодых клеток и уменьшение количества зрелых клеток в кроветворной ткани.

Фаза угнетения характеризуется уменьшенным количеством кариоцитов костного мозга, в основном, за счет сокращения численности молодых пролиферирующих клеток. Количество зрелых клеток остается на уровне, близком к норме.

Состояние угнетения при облучении невысокими ежедневными дозами сменяется фазой вторичной активации. На фоне сниженного количества кариоцитов происходит резкое увеличение численности молодых клеток, которое соответствует пику митотической активности. Этим явлениям предшествует сокращение генерационного цикла в пуле морфологически различных клеток. Увеличение числа делений с ускоренным циклом обеспечивает возрастание гемопродукции.

Стадию вторичной активации можно связывать с формированием новых эктопических плацдармов кроветворения, прежде всего в селезенке. Авторы работы [358; 518] также придерживаются мнения, что вторичная активация вызывается формированием новых очагов кроветворения. В наших исследованиях такая ситуация четко проявлялась в отдаленные сроки облучения в дозе 16 сГр/сут, по большинству исследуемых показателей.

Вторичная активация сопровождается возрастанием числа клеточных аномалий: увеличивается процент хромосомных aberrаций, появляется большое число клеток с диспластическими нарушениями. Отмечается изменение среднего диаметра эритроцитов, пикноз и появление гигантских форм у нейтрофилов, усиление базофилии клеток, макроцитоз и тромбоцитоз, появляются гигантские и двудерные формы у лимфоцитов [316; 78; 220]. Согласно взглядам Р.Д. Говорун [76], мутантные клетки более медленно формируют колонии, что выявлено при выделении мутантов по локусу HPRT из культуры клеток китайского хомячка. Кроме того, последствия мутационных

событий проявлялись в возникновении хромосомной нестабильности в популяции мутантных субклонов. Цитогенетический анализ выявил высокую гетерогенность мутантов по показателям: митотическая активность, спектры хромосом в клетках, частота клеток с хромосомными aberrациями и их разными видами.

Качественно – структурные нарушения в костномозговых клетках еще не свидетельствуют о поражении системы крови. В частности, появление гигантских форм клеток, а также увеличение поверхности ядра вследствие гиперсегментоза, анизоцитоз нейтрофилов и моноцитов должны способствовать улучшению внутриклеточного обмена у молодых клеток. Факт возникновения аномальных клеток оценивается как одно из начальных проявлений защитно-компенсаторных реакций организма в ответ на радиационное воздействие.

Повышенное количество хромосомных aberrаций в клетках многих мутантов может свидетельствовать о том, что при мутагенезе в клетках млекопитающих с неизбежностью повышается вероятность нарушения целостности хромосом, возможно, как этап формирования соответствующей перестройки генома, адекватной изменившимся условиям существования [76]. Изучение генетических эффектов хронического облучения низкой интенсивности в экспериментах на дрозофиле показало, что хроническое радиационное воздействие в малых дозах приводит к дестабилизации генотипа, выражающейся в изменении величины генетической изменчивости, одним из источников которой является транспозиция МГЭ. На фоне дестабилизации генотипа возможны сколь угодно различные реакции организма на воздействие стрессирующих факторов от гормезиса до гибели, что было показано в работе В.Г. Зайнулина [121].

В рамках нашего эксперимента деструктивные изменения были выражены в клетках костного мозга мышей при внешнем облучении в дозе 16 сГр/сут. Это выразалось в том, что процессы депопуляции костного мозга

сочетались с ростом клеток с диспластическими изменениями в эритроидном ростке без увеличения спектра аномалий по сравнению с контролем, а в гранулоцитарном ростке наблюдался процесс расширения спектра изменений, но без увеличения общего числа аномальных клеток.

Анализируя изложенные факты, нельзя не заметить, что картина протекания процессов в системе кроветворения при хроническом облучении зависит от интенсивности и длительности облучения или соотношения обусловленных ими процессов гибели клеток и интенсификацией гемопоэза.

Аналогичная картина динамики изменений в основных ростках костномозгового кроветворения и лимфоидных органах выявлена Т.М. Зубхая [131] в ходе непрерывного облучения крыс. Так, при гамма-облучении в течение 3-х месяцев (22 часа в сутки) с мощностью дозы 0,4 Гр/сут (суммарная накопленная доза около 40 Гр) отмечено 4 периода последовательных изменений в численности отдельных популяций кроветворных клеток. При этом в каждый последующий период минимальные значения количества у эритроидных и гранулопоэтических элементов в костном мозге снижались вдвое по сравнению с нормой, а в период максимума значения этих же показателей приближались к исходным данным. С увеличением мощности дозы до 1,0-2,0 Гр/сут колебания носили затухающий характер либо вовсе отсутствовали при большой мощности дозы (4,0 Гр/сут).

Первый период колебательного процесса аналогичен описанному в радиобиологии “абортному подъему” и наблюдался во всех популяциях клеток костного мозга (кроме лимфоидной), а также тимусе и селезенке. Каждая клеточная линия отличалась собственной длительностью периода и амплитудой колебаний, которые изменялись в соответствии с режимом радиационного воздействия.

Вторая волна восстановления гемопоэза начиналась с 10-15 суток непрерывного облучения и охватывала все ростки кроветворения (включая лимфоидные элементы костного мозга) при мощности дозы 0,4 Гр/сут, что

свидетельствует о вовлечении стволовых плюрипотентных клеток. В то же время при мощности дозы 1,0 Гр/сут повторный регенераторный всплеск выявлен только в эритроидном и нейтрофильном рядах, что, по-видимому, связано с преимущественной дифференцировкой стволовых гемопоэтических клеток в данном направлении для поддержания гомеостаза наиболее жизненно важных элементов в периферической крови.

Фазный характер изменений в системе кроветворения в процессе непрерывного лучевого воздействия свидетельствует о ритмичной деятельности гемопоэтических предшественников стволового и полустволового типа. Прогнозирование длительности периода и амплитуды колебания регенераторной волны при разных вариантах непрерывного лучевого воздействия может иметь немаловажное значение в условиях радиационной клиники [130].

6.3. Механизмы обеспечения гомеостаза в системе гемопоэза в условиях хронического воздействия ионизирующего излучения

В условиях полиморфизма механизмов, регулирующих систему гемопоэза, можно выделить ряд основных, являющихся общебиологическими, эволюционно закрепленными компенсаторно-приспособительными реакциями. К ним относятся управление пролиферацией, коммитацией, дифференцировкой, миграцией и репарацией кроветворных клеток. Учет только этих основных механизмов может дать вполне адекватную картину системы гемопоэза как в условиях нормы, так и при патологических состояниях [231].

Условием осуществления радиационных эффектов является, очевидно, трансформация воздействия облучения на клеточные структуры в биологические сигналы [421]. Сигналы, запускаемые в клетке облучением, имеют черты сходства и различия с нормальными активационными и

дифференцировочными сигналами, причем природа этого сходства и различия до настоящего времени не ясна.

6.3.1. Регуляция процессов коммитации и дифференцировки кроветворных клеток

Динамические процессы пролиферации и дифференцировки находятся в реципрокных отношениях. Подтверждением такого заключения служит-общебиологический закон уменьшения пролиферативной активности клеток в связи с ростом степени их дифференцировки.

Принято считать, что регуляцию коммитации выполняет кроветворное микроокружение. Особая роль гемопозитической части микроокружения – количественная регуляция кроветворения. Концентрация гемопозитических клеток выполняет функции регулятора пролиферации этих клеток. Экспериментальные факты свидетельствуют о зависимости коммитационных процессов от концентрации клеток. Известно, что при дозах, опустошающих гемопозитическую ткань процессы дифференцировки оказываются заблокированными [444; 445; 231; 232; 247].

Собственные результаты, полученные на основе анализа миелограмм мышей линии СВА при 540-суточном эксперименте по двум моделям облучения, позволяют констатировать наличие такой зависимости. Миелограмма является отражением хода процесса пролиферации и дифференцировки костномозговых клеток.

Реакция кроветворных клеток эритроидного ряда зависела от модели и режима радиационного воздействия. При использовании модели неравномерного с убывающей мощностью дозы β -облучения, вызванного однократным поступлением ^{90}Sr в количестве 29,6 кБк/г веса животного, установлено, что наиболее радиочувствительным пулом клеток костного мозга, определяющим клеточное опустошение является пул эритроидных клеток, что

согласуется с данными [15, 208]. Начиная с 4-ой недели после воздействия инкорпорированного ^{90}Sr , в указанной концентрации проявляется выраженная реакция репопуляции клеток эритроидного ряда. Доля ядерных эритроидных клеток по отношению к количеству клеток гранулоцитарного ряда постоянно нарастала, достигая к 100-м суткам величины 0,7 против 0,4 в контроле (суммарная доза облучения в этот срок наблюдения составила 31 Гр.).

Репопуляция клеток костного мозга при данной модели облучения обеспечивалась увеличением доли делящихся предшественников – недифференцированных бластов, миелобластов, промиелоцитов, миелоцитов, эритробластов, пронормоцитов, по отношению к доли клеток созревающего пула.

Истощение данного механизма компенсаторных реакций проявилось на 400-е сутки исследования при дозе 87,7 Гр снижением относительного и абсолютного числа клеток эритроидного ряда, наиболее выраженным в компартменте делящихся предшественников - эритробластов. Их абсолютное количество было в 5 раз ниже, чем в контроле.

Одним из механизмов регуляции эритропоэза в экстремальных ситуациях являются аутоиммунные реакции, в частности, при регенераторном эритродиерезе. Представление об аутоиммунной природе эритродиереза получило подтверждение в оригинальных работах Я.И.Пуховой [289] с использованием методики Н.Н.Клемпарской по выявлению "аутобляшкообразующих" клеток (АБОК) в эксперименте у животных в постгеморрагическом периоде. Механизм усиления разрушения эритроцитов связывают с иммунным компонентом, реализующимся сенсibilизацией, в связи с появлением новых аутоантигенных детерминант в результате изменения метаболизм-зависимых лигандов эритроцитов при стресс воздействиях. Метаболические сдвиги в эритроцитах при действии экстремальных факторов ведут к изменению аутоиммунных клеточных механизмов разрушения эритроцитов.

Я.Г. Ужанским [363] было показано, что продукты распада эритроцитов являются важным звеном в механизме регенерации крови, т.к. обладают эритропоэзстимулирующим действием. Биологически активные продукты эритродиереза стимулируют эритропоэз. Согласно гипотезе В.И.Сороковой и соавт. [329] захват микровезикул эритроцитов макрофагами печени, селезенки, почек сопровождается передачей стимулирующей информации в сторону костного мозга. В качестве посредников передачи информации в межклеточных взаимодействиях эритроидного ростка костного мозга могут выступать нейтральные гликозамингликаны [416]. Важно отметить, что ингибирующим влиянием на эритропоэз обладают продукты распада молодых клеток эритроидного ряда (ретикулоцитов), что показано в работах [253]. Исходя из изложенного, обнаруженная нами достоверная корреляционная связь между активностью пероксидазы нейтрофилов и эритроидным ростком не является случайной.

При однократном поступлении ^{90}Sr в количестве 1,11 кБк/г массы животного, а также при непрерывном γ -облучении с мощностями доз 1, 4, 6 сГр/сут существенных изменений количества кариоцитов костного мозга не отмечалось. Вместе с тем, если усиленный распад клеток в костном мозге при воздействии с мощностью дозы 16 сГр/сут и имел место, он не являлся решающим патогенетическим фактором нарушения кроветворения, т.к. в отдаленные сроки (на 270-е сутки) клеточность костного мозга облученных животных была такой же как в контроле.

Характерной чертой регуляции дифференцировки считается обособленность популяции стволовых клеток. Такую обособленность стволовых клеток обеспечивает пул коммитированных клеток, “принимая на себя” влияние внешних факторов, регулирующих процесс коммитации. По-видимому буферные функции коммитированных предшественников весьма важны для обеспечения надежности системы гемопоэза.

“Буферная” роль дифференцированных клеток предшественников – миелоцитов и полихроматофильных эритробластов – подчеркивалась [140; 141; 242]. Компенсаторная функция клеток данного уровня дифференцировки осуществляется за счет усиления пролиферации, хотя В.Н. Захаров и соавт. [124] ставят это под сомнение и считают, что эта функция миелоцитов и полихроматофильных эритробластов осуществляется за счет изменения доли активных, вышедших из фазы покоя клеток. Нам представляется, что оба эти механизма имеют место в компенсаторных реакциях клеток костного мозга разных уровней дифференцировки. Допуская, что в механизмах поддержания клеточного гомеостаза определенная роль может принадлежать процессам клеточного восстановления, основным путем нормализации функций критических систем, несомненно, следует считать репопуляционное размножение клеток, сохранивших при облучении способность к делению. Последнее оказывается возможным благодаря тому, что всякая пролиферирующая ткань представляет собой гетерогенную, асинхронно делящуюся клеточную популяцию, в которой в любой момент времени имеются клетки, находящиеся на различных этапах клеточного цикла и различающиеся по радиоустойчивости [97].

В настоящее время имеются прямые и косвенные данные, позволяющие утверждать, что клетки млекопитающих, находящиеся в состоянии покоя, обладают более высокой радиоустойчивостью, чем делящиеся. Имеются все основания считать, что покоящиеся клетки так же вносят определенный вклад в функциональную гетерогенность ткани и представляют собой резерв, способный обеспечить репопуляционное восстановление при гибели пролиферирующих клеток.

Гетерогенность состава и асинхронность деления обеспечивают наличие в критических органах нескольких типов клеток, различающихся по радиочувствительности в несколько раз. Их подключение к процессам

репопуляционного размножения обеспечивает гомеостаз органа при повреждении ионизирующей радиацией.

Регулятором скорости размножения клеток, обеспечивающим поддержание такого гомеостаза, служит имеющееся в критическом органе в данный момент их количество. При потере в результате радиационного повреждения пролиферативной способности у части клеток и снижении клеточного воспроизводства ниже уровня нормы блокируется их переход к процессам дифференциации и специализации, увеличивается скорость деления клеток, сохранивших продуктивную способность, индуцируется деление покоящихся клеток. С восстановлением клеточного объема критического органа скорость деления клеток снижается до уровня нормы и возрастает скорость их перехода к дифференциации. Это указывает на обратную зависимость между числом клеток и темпами их размножения.

Таким образом, критические органы, а таковыми в условиях облучения являются органы кроветворения, представляют собой достаточно совершенные гетерогенные системы автоматического управления, в которых обеспечивается постоянство состава и количества клеток, процессы их размножения и функциональной деятельности. Именно эти системы, влияя на целенаправленные изменения клеток во время прохождения ими отдельных этапов клеточного цикла, обеспечивают образование фондов резервных клеток и надежность функционирования высокорациочувствительных тканей организма.

В основе надежности функционирования самоорганизующейся системы гомеостаза лежит выработка временной и пространственной информации, включающей в каждой локальной точке наблюдения конкретную программу развития пула КОЕс. Наблюдаемая нами цикличность кинетики КОЕс позволяет предположить, что данное явление обусловлено не только суммарной дозой облучения, но и мощностью дозы, которая определяет пороговую

реакцию системы гемопозза на воздействие ионизирующей радиации. Наличие порога для переключения программы развития пула КОЕс может быть объяснено вовлечением в цикл более ранних предшественников КОЕс из фазы G₀ клеточного цикла и свидетельствовать о наличии резерва родоначальных клеток. Именно об этом свидетельствуют полученные нами данные по распределению КОЕс 8- и 12-суточных в условиях β-облучения при однократном введении ⁹⁰Sr в количестве 29,6 кБк/г массы животного.

В подтверждение сказанного можно привести данные А.Х. Ахмадиевой и В.Г. Тяжеловой [21; 22] указывающих, что при хроническом облучении среднее значение распределения числа макроколоний на селезенке уменьшается с дозой. Через 60 суток после окончания облучения (ежедневные дозы 0,5 и 0,25 Гр) способность образовывать макроколонии при вторичной пересадке была снижена почти наполовину. Это наблюдение позволило авторам предположить наличие двух субпопуляций КОЕс. Численность одной из них, образующей меньшее число макроколоний, с увеличением дозы падала до нуля. Численность второй субпопуляции с увеличением дозы падала незначительно и число образуемых ею макроколоний не уменьшалось.

Исследование количественной компенсаторной реакции стромальных клеток костного мозга, проведенное в экспериментах на морских свинках с помощью монослойной культуры, также свидетельствует о гетерогенности данной системы. В пуле клоногенных клеток – предшественников фибробластов (КОЕф) выявлена “резервная популяция”, клеточные элементы которой в условиях физиологической нормы не вступают в процесс деления, а после экспериментального воздействия приобретают способность к адгезии и формированию колоний фибробластов *in vitro*. Степень активации “резервной” популяции КОЕф имеет линейно возрастающую с дозой зависимость. Максимально зарегистрированный пострadiационный выход “резервных” КОЕф ~ в 30 раз превышает уровень нормы. Предполагается, что поведение фибробластов *in situ* и *in vitro* характеризуется единой закономерностью,

которая, вероятно, обусловлена переключением жизнедеятельности клеток с синтеза коллагена на процесс деления. Выявленная активация стромы костного мозга способствует созданию соответствующего плацдарма для оптимизации пострadiационного восстановления при облучении в широком диапазоне доз [127; 59; 249].

Кривые доза-эффект, показывающие зависимость количества КОЕс костного мозга от суммарной поглощенной дозы, характеризуются наличием равновесного состояния, - так называемой “фазой плато” или периодом стабилизации, - при котором устанавливается равновесие между процессами радиационного сокращения клеток и их новообразованием на сниженном от контроля уровне. Время, в течение которого устанавливается “фаза плато”, уменьшается со снижением суточной дозы воздействия. Длительность “фазы плато” также зависит от уровня воздействия: она тем короче, чем выше ежедневная доза. Данные экспериментов показывают, что фаза стабилизации параметров гемопоэза при внутреннем облучении инкорпорированным ^{90}Sr была более выражена и длительна по сравнению с γ -облучением.

У мышей, облучаемых в ежедневных дозах 4 и 6 сГр/сут происходит повторное уменьшение количества КОЕс после накопления суммарных доз выше 10 Гр. Накопление такой суммарной дозы в течение 180 – 270 дней в условиях равномерного внешнего облучения ограничивает резервные возможности отдела стволовых клеток, но не истощает их полностью. В случае повышения потребности в притоке из отдела стволовых клеток, что наблюдалось нами при облучении в дозе 16 сГр/сут, нарушается установившееся равновесие между уровнями продукции и дифференцировки в результате сокращения пула КОЕс до критического уровня. В этом случае истощение компенсаторных возможностей стволового пула костного мозга следует, вероятно, связывать с выходом всех резервных стволовых клеток в пролиферацию, что наблюдалось нами при накопленной суммарной дозе 43 Гр на 9-й месяц облучения.

При внешнем γ -облучении с мощностью дозы 16 сГр/сут увеличение популяции КОЕс селезенки происходит в более поздние сроки, начиная с 6-го месяца воздействия, превышая норму в 1,3 – 1,8 раза ($p \leq 0,05-0,001$). Периоду увеличения численности стволовой популяции КОЕс селезенки, как при введении ^{90}Sr в количестве 29,6 кБк/г веса животного, так и при облучении в ежесуточной дозе 16 сГр, предшествует сокращение стволовой популяции костного мозга (до 3% и 13% соответственно от уровня контроля).

Корреляционный анализ показал отсутствие линейной зависимости уровня КОЕс селезенки с суммарной дозой $r = +0,22$ при облучении инкорпорированным ^{90}Sr ; $r = +0,05$ при γ -облучении. Увеличение суммарной дозы на 1 Гр приводит к увеличению стволовой популяции на 7% при β -облучении и на 2,5% при γ -облучении. В костном мозге эта зависимость обратно пропорциональна.

Гиперпродукция КОЕс селезенкой реализуется благодаря системам авторегулирования и наличию дистантных носителей информации – сигналов обратной связи, действующих на уровне полипотентных клеток между костным мозгом и селезенкой.

Гистологические исследования показали, что эффект снижения числа макроколоний обусловлен не подавлением пролиферации, а изменением направления дифференцировки, что выразилось в изменении размеров колоний в сторону преобладания микроколоний над макроколониями.

Анализ селезеночных колоний при клонировании КОЕс костного мозга и селезенки мышей линии СВА по суммарным количественно-качественным изменениям в отдаленные сроки хронического γ -облучения с мощностью дозы 16 сГр/сут позволяет сделать следующие выводы. Во-первых, практически не выявлено необратимого прогрессивного снижения какого-либо из исследуемых показателей кроветворения. Многие из них стабилизированы как на уровне контроля (концентрация КОЕс), так и на сниженном 50% уровне (абсолютное содержание и пролиферативный потенциал КОЕс). К 270-м суткам общий

объем колоний испытывает тенденцию к увеличению на 84% по сравнению с предыдущим сроком исследования. Во-вторых, на заключительном этапе исследования (суммарная доза 43,2 Гр) произошло полное восстановление баланса клеточных популяций при дифференцировке. Соотношение эритроидных, гранулоцитарных, мегакариоцитарных и смешанных колоний составило 6,3:1,5:0,7:1,4 против 5,8:1,7:0,8:1,7 в контроле. В-третьих, наиболее существенный вклад в стабилизацию гемопоэза в отдаленные сроки хронического радиационного воздействия вносит экстрамедулярное кроветворение в селезенке, что проявляется не только в количественном увеличении колониеобразующей активности (концентрации и абсолютного содержания КОЕс), но и в пропорциональной активации всех ростков кроветворения.

Суммарный анализ количественно-качественных изменений в пуле КОЕс костного мозга и селезенки в отдаленные сроки после однократного введения ^{90}Sr в количестве 29,6 кБк/г веса животного позволяет выделить следующие закономерности. С одной стороны, многие исследуемые показатели кроветворения указывают на усиление процесса дестабилизации системы гемопоэза. Так пролиферативный потенциал КОЕс и общий объем колоний достоверно снижаются с увеличением суммарной поглощенной дозы радиации. Усиливается дисбаланс в соотношении гистологических типов колоний. Происходит угнетение эритропоэза и гиперплазия мегакариоцитарного ростка. Так на 270-е сутки исследования соотношение эритроидных, гранулоцитарных, мегакариоцитарных и смешанных колоний было 2,2:1,3:4,7:1,8 против 5,6:1,4:1,4:1,7 в контроле. С другой стороны, доля гранулоцитарных и смешанных колоний находится на уровне контрольных значений. Концентрация КОЕс стабильно поддерживается на уровне 143%, а абсолютное содержание КОЕс испытывает тенденцию к росту с 55% до 81% от контроля.

Результаты исследования однозначно свидетельствуют о более глубоком структурно-функциональном изменении пула КОЕс костного мозга по

сравнению с КОЕс селезенки. Необходимо отметить, что любые тенденции по стабилизации гемопоэза на уровне СКК осуществляются при активном участии КОЕс селезенки. Таким образом, в отдаленные сроки хронического радиационного воздействия происходит перераспределение кроветворной функции в сторону селезеночного кроветворения.

Увеличение общего числа КОЕс селезенки приводит к повышению устойчивости организма и обеспечивает процессы регенерации гемопоэза в условиях хронического радиационного воздействия. Взаимовлияние селезенки и костного мозга не ограничивается ролью процессов миграции и обмена клеточным материалом между органами. Известно, что они в значительной степени связаны с ролью пока малоизученных гуморальных агентов. В частности, гиперплазию мегакариоцитарного ростка в отдаленные сроки как внешнего γ -, так и внутреннего β -облучения, видимо, можно связать с проявлением выраженных изменений в ГИМ при накоплении суммарной дозы порядка 30 Гр. Ряд авторов указывает, что при дозах в диапазоне 30-40 Гр происходят наиболее глубокие структурно-функциональные перестройки гемопоэтического микроокружения [482]. Мегакариоциты и тромбоциты синтезируют тромбоцитарный фактор роста, который стимулирует пролиферацию клеток соединительной ткани, тем самым обеспечивает условия для регенерации функции гемопоэза [73].

6.3.2. Функциональная роль миграции СКК в регенерации гемопоэтической ткани при радиационном воздействии

Наличие стволовых клеток в кровяном русле указывает, что обмен стволовыми клетками между отдельными субъединицами осуществляется через периферическую кровь. Успешная регенерация удаленных участков ткани при экранировании части костного мозга, а также активная репопуляция

гемопозитической ткани за счет экзогенных клеток указывают на важную роль в восстановлении гемопозитической ткани транспорта клеток через кровяное русло [231].

Выявленная нами депопуляция КОЕс в костном мозге при максимальных, из использованных режимов облучения, на 40% уже в первые сутки воздействия указывает на то, что одной из причин опустошения пула КОЕс за столь короткий период является не только клеточная гибель, но и их миграция в другие участки гемопозитической ткани.

В серии работ [335; 338; 334; 260; 268; 376] доказано исключительное значение миграции СКК для постлучевой репарации не только гемопоза, но и других обновляющихся тканей. Миграция стволовых клеток доказана в процессе репаративной регенерации с помощью радиоактивной метки [581] применением метода хромосомных маркеров, методом парабионтов, методом “реиммиграции” и др. [94, 268].

Исследования физиологических механизмов контроля миграции, а, следовательно, и разработки способа целенаправленного на них воздействия остается в ряду наиболее актуальных в области радиобиологии. Реактивный характер процесса миграции указывает на наличие систем физиологической регуляции расселения стволовых клеток.

Проведенный нами анализ популяции КОЕс, циркулирующей в крови животных, облучавшихся инкорпорированным ^{90}Sr при его однократном поступлении в количестве 29,6 кБк/г массы животного, показал, что число мигрирующих КОЕс достоверно увеличивалось ($p \leq 0,05$) в первые сутки в 4 раза. В остальные сроки наблюдения данный показатель (вплоть до 360 суток) оставался в пределах контрольных значений, на фоне снижения количества лейкоцитов периферической крови.

В другой серии эксперимента при этой же модели облучения в первые сутки с момента воздействия количество КОЕс периферической крови было в 7 раз выше, чем в контроле. К 20-м суткам содержание мигрирующих клеток

превышало контроль вдвое, а к 30-м суткам этот показатель возвращался к уровню контроля. Менее выраженные, но в этой же динамике миграционные процессы мы наблюдали при γ -облучении с мощностью 0,16 Гр/сут.

Радиационное воздействие запускает в организме ряд последовательных реакций, включающих интегрирующие регуляторные системы, значение которых заключается в мобилизации срочных механизмов компенсации, предназначенных для восстановления нарушенного гомеостаза. Одним из таких механизмов и является миграция клеток.

Известно, что в процессе миграции стволовых кроветворных клеток определенную роль играют активация эндокринной системы. В свете теории общего адаптационного синдрома были проведены многочисленные исследования, показавшие, что уже в самом начале процесса радиационного воздействия имеются признаки усиления функции гипофиза, надпочечников и других эндокринных органов с последующими их дистрофическими изменениями [195; 85; 86; 2; 170; 171; 302; 400]. По мнению указанных авторов, гормональный статус влияет на состояние пула КОЕс, в частности показано, что гормоны коры надпочечников регулируют выход стволовых клеток из костного мозга.

Механизм регуляции поступления клеток из кроветворной ткани в кровотоки изучен недостаточно. Однако известно, что переход кроветворных клеток через стенку костномозгового синуса в циркулирующую кровь зависит от состояния как самих мигрирующих клеток, так и стенки синуса. С повышением пластичности клеток увеличивается их способность проходить через поры синусов костного мозга, отсюда торможение миграции под влиянием высоких концентраций глюкокортикоидов может быть следствием их стабилизирующего влияния на клеточные мембраны КОЕс и стенку костномозговых синусов [233-235]. Кроме того, высокое содержание глюкокортикоидов в крови угнетает и пролиферацию, и дифференцировку КОЕс.

В ряде исследований при изучении стресс-факторов на КОЕс мышей, подвергавшихся различным воздействиям [265; 401; 284; 132; 191] отмечено увеличение выхода колоний в селезенке, которое рассматривается как следствие стимуляции пролиферативной активности КОЕс, что кажется невероятным. Но, с другой стороны, эти факты указывают, что одностороннее представление о неблагоприятном влиянии глюкокортикоидов на кроветворение не оправдано. Присутствие глюкокортикоидов усиливает восстановление эритропоэза в костном мозге, что связывают с их косвенным колоние-продуцирующим эффектом, включая активацию эритропоэтина [285].

Адаптивным гормонам и медиаторам отводится роль факторов, способных изменять лабильность генетического аппарата соматических клеток, временно дестабилизирующих его гомеостатические константы. Благодаря такому влиянию гормонов увеличивается возможность для **дерепрессии** более широкого круга генетических программ, хранящихся в онто- и филогенетической памяти клеток. В этом состоянии клетка способна наиболее оптимальным способом перестроиться в соответствии со сложившейся в данных условиях метаболической обстановкой. Отсюда следует, что компонентом адаптивной реакции, определяющим ее специфическую природу, являются субстраты, поступающие в клетку или образующиеся в ней под влиянием фактора адаптации.

Таким образом, неспецифический характер комплекса реакций в ранние сроки хронического радиационного воздействия есть ни что иное, как фаза дестабилизации гомеостатических констант, способствующая скорейшему выбору адекватной программы адаптации. Следовательно, можно считать, что биологическая целесообразность стресс-реакции состоит не только в энергетическом и пластическом обеспечении организма, как это известно из работ [318; 319], но и в ее информационной роли [411].

6.4. Структура взаимоотношений системы иммунитет – гемопоэз в организме облученных животных

В основе ответных реакций, изученных нами клеточных систем и тканей при двух моделях облучения в широком диапазоне доз, лежат фундаментальные эволюционно закрепленные механизмы обеспечения устойчивости биологических систем и возможности их адаптации к изменяющимся факторам среды обитания. Механизмы адаптации проявляются на всех уровнях структурно-функциональной организации биологических систем.

В последние десятилетия накоплен фактический материал, свидетельствующий о существовании в целостном организме единого многофакторного и сложноорганизованного механизма управления системой жизнеобеспечения, работающего по каскадному типу.

При длительном “возмущении” кроветворной системы ионизирующим излучением в широком диапазоне доз установлено принципиальное значение прямых и обратных связей между основными клеточными отделами в поддержании динамического равновесия этой системы в экстремальных условиях. Ранее в экспериментах на крысах и мышах, подвергавшихся хроническому внешнему γ -облучению и действию инкорпорированных β - λ -излучателей, показано [247], что количество клеток и их функциональное состояние в каждом отделе определяется, с одной стороны, величиной притока в него клеточных элементов из предыдущего отдела, с другой состоянием следующего отдела. Сокращение притока из отдела полипотентных и коммитированных предшественников имеет приоритетное значение во включении молекулярных и клеточных механизмов, направленных на поддержание устойчивого регулируемого гемопоэза.

Полученные нами данные показывают, что в период максимального угнетения кроветворения система гемопоэза работает в режиме поиска нового

стационарного состояния. Размах колебаний среднеквадратического отклонения анализируемых показателей достигает 44 – 58%. По данным корреляционного анализа можно заключить, что поиск адекватного воздействию состояния системы гемопоэза сопровождается исчезновением некоторых связей между показателями, характеризующими состояние гемопоэза, и появлением новых, не свойственных для группы контроля. В отдаленные сроки хронического лучевого воздействия (180-270-е сут.) увеличение абсолютных значений количественных и качественных показателей гемопоэза сопровождается снижением коэффициентов вариации в 2 – 3 раза, что также подтверждает положение о наличии нового стационарного состояния системы кроветворения при накоплении значительных доз радиации.

Организм представляет собой единую гомеостатическую систему. В результате непрерывного и многостороннего нервно – гуморального взаимодействия компонентов в гомеостатической системе формируется их постоянная функциональная сопряженность. Она выражается в наличии корреляций (разной формы и степени выраженности) средних уровней активности клеток, органов и систем организма (рис. 6.4.1). Смена условий существования (появление такого фактора как хроническое радиационное воздействие) приводит систему гемоиммунопоэза в состояние активного поиска нового стационарного состояния, что выражается в увеличении общего числа достоверных корреляционных связей по отношению к контролю, уменьшении / увеличении доли стабилизирующих (отрицательных) связей и исчезновении / появлении связей характерных для интактных животных. Такая система является максимально лабильной, что позволяет ей выйти на новый стационарный уровень функционирования, обеспечивающий жизнеспособность организма в условиях ХРВ. При этом формируется функциональная система, компенсирующая радиационные повреждения. Повреждения той или иной части гомеостатически организованной системы гемоиммунопоэза приводит к перераспределению активности между ее относительно неповрежденными

компонентами, т.е. имеет место стремление сохранить гомеостазис организма и компенсировать функциональный дефект поврежденных структур (рис. 6.4.2, 6.4.3).

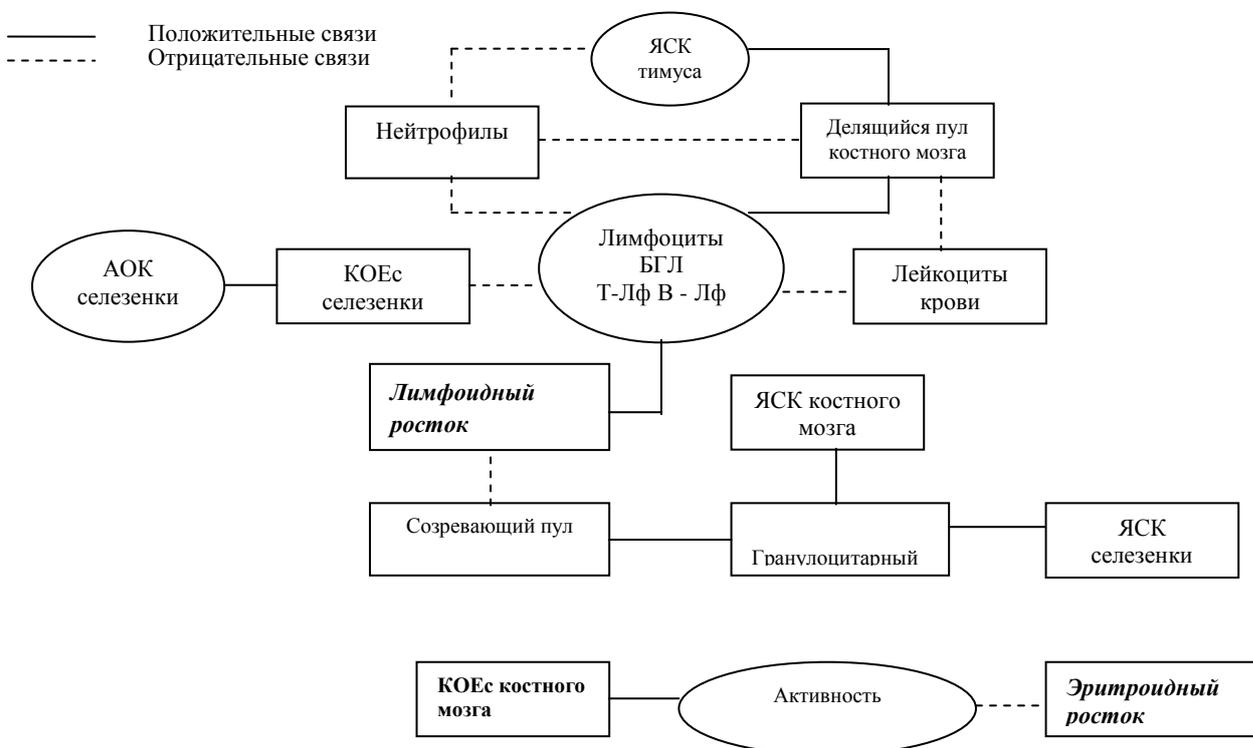


Рис. 6.4.1. Структура достоверных корреляционных связей параметров системы гемопоеза и иммунитета мышей линии СВА контрольной группы (Нф– нейтрофилы; Т - Лф – Т - лимфоциты; В - Лф – В – лимфоциты; БГЛ –большие гранулярные лимфоциты, АОК – антителообразующие клетки; КОЕс – колониеобразующие единицы; гранулоцитарный росток – абсолютное содержание клеток гранулоцитарного ростка в костном мозге (миелобласты, промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы, эозинофилы); эритроидный росток - абсолютное содержание клеток эритроидного ростка в костном мозге (эритробласты, нормобласты: базофильные, полихроматофильные, оксифильные)).

Известно, что в нормальных условиях кроветворные стволовые клетки (КСК) реализуют функцию кроветворения путем взаимодействия в триаде КСК – лимфоцит – макрофаг [267-271]. Для осуществления той же функции после облучения важна не только выживаемость КСК, но и функциональное состояние остальных клеток триады – лимфоцитов и макрофагов, участвующих в межклеточных взаимодействиях путем продукции лимфокинов, которые способствует восстановлению нарушенного кроветворения и иммунитета [516].

В организме интактных животных ведущую роль в поддержании оптимального клеточного гомеостаза играют параметры иммунитета, прежде всего численность Т - лимфоцитов и больших гранулярных лимфоцитов (БГЛ). Так, положительная корреляция между Т - лимфоцитами и количеством делящихся клеток (рис. 6.4.1) отражает стимуляцию пролиферации делящихся клеток костного мозга, что обусловлено ролью Т - лимфоцитов в регуляции кроветворения через синтез огромного количества гемопоэтических факторов роста (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, КСФ-ГМ и др.).

В организме интактных животных В-лимфоциты выступают фактором, стабилизирующим колониюобразование и антителогенез в селезенке. В условиях ХРВ в диапазоне кумулятивных доз (0,3 – 5,4 Гр) на фоне чрезвычайной неустойчивости многих параметров гемоиммунопоза происходит диссоциация стабилизирующих связей и активация регуляторных, преимущественно стимулирующих влияний В - лимфоцитов на процессы кроветворения. Регулирующее воздействие В - лимфоцитов подтверждается положительными связями данного параметра с общим количеством ядродержащих клеток костного мозга, с количеством клеток созревающего пула и гранулоцитарного ростка (рис. 6.4.2), т.е. в первую очередь направлено на стимуляцию процессов дифференцировки и созревания, которые оказались угнетенными в условиях ХРВ мощностью 1 сГр/сут. В более жестких условиях радиационного воздействия (16 сГр/сут) цитокинообразующая функция В - лимфоцитов реализуется в регуляции пролиферации КСК в селезенке (рис. 6.4.3).

На субклеточном уровне при хроническом облучении могут активироваться процессы репарации повреждений ДНК, что может увеличивать скорость и/или качество репарации возникающих радиационно – индуцированных повреждений и проявиться в форме адаптивного ответа. В результате на клеточном уровне, в ситуации ХРВ, регистрируется повышение радиорезистентности клеток [289; 311; 331]. Репарация ДНК в ядродержащих

клетках системы крови, выполняющих у животных жизненно важные функции кроветворения, иммунологической и неспецифической защиты особи от агрессии микроорганизмов и чужеродных антигенов, обеспечивая интактность центрального (информационного) звена системы их жизнедеятельности (ДНК), сохранение ими жизнеспособности и функциональной активности, образует одну из биохимических детерминант радиорезистентности организма [211].

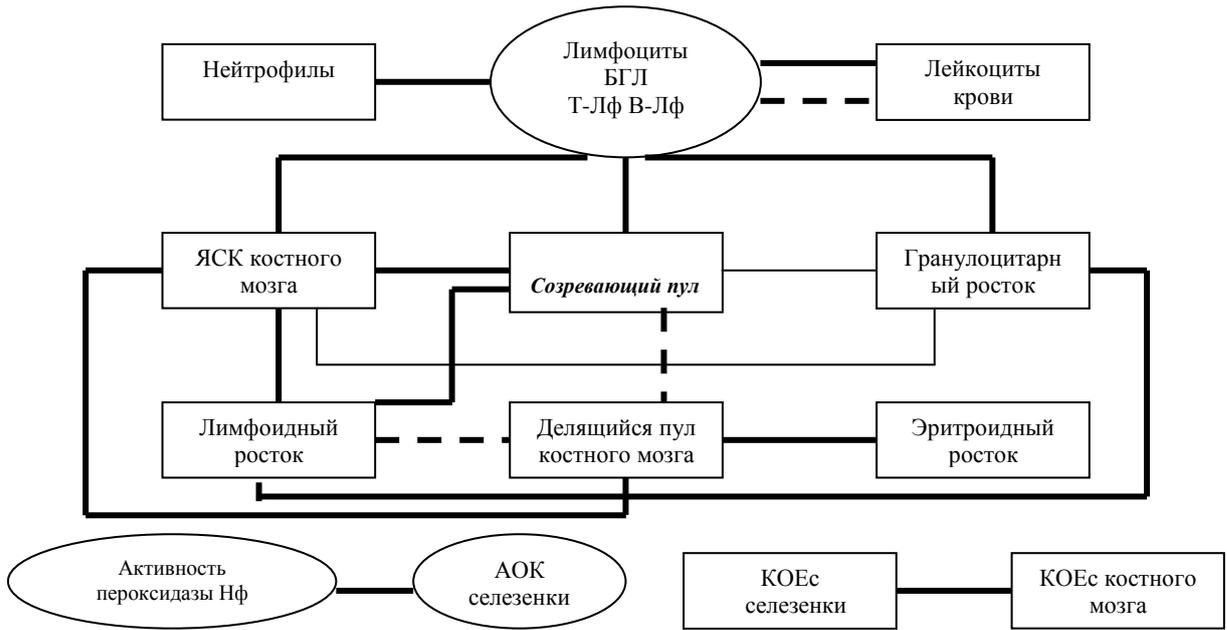


Рис. 6.4.2. Структура достоверных корреляционных связей параметров системы гемопоэза и иммунитета у мышей линии СВА, облучавшихся с мощностью дозы 1 сГр/сут (Нф – нейтрофилы; Т-Лф – Т - лимфоциты; В-Лф – В – лимфоциты; БГЛ –большие гранулярные лимфоциты, АОК – антителообразующие клетки; КОЕс – колониеобразующие единицы; гранулоцитарный росток – абсолютное содержание клеток гранулоцитарного ростка в костном мозге (миелобласты, промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы, эозинофилы); эритроидный росток - абсолютное содержание клеток эритроидного ростка в костном мозге (эритробласты, нормобласты: базофильные, полихроматофильные, оксифильные)).

————— Сохранившиеся положительные связи (по отношению к контролю)
 - - - - - Сохранившиеся отрицательные связи (по отношению к контролю)
 ————— Вновь образовавшиеся положительные связи
 - - - - - Вновь образовавшиеся отрицательные связи

Основным механизмом нормализации функций системы гемоиммунопоза, несомненно, следует считать репопуляционное размножение клеток, сохранивших при облучении способность к делению. Необходимо отметить, что любые тенденции по стабилизации гемопоэза на уровне КСК у облученных животных осуществляются при активном участии колониобразующих единиц (КОЕс) селезенки [22]. Согласно данным литературы [178], при неравномерном остром внешнем γ -облучении (экранировании селезенки или, напротив, экранировании остальных участков тела мышей, исключая брюшной сегмент) в необлученных участках кроветворения наблюдалась "гиперрегенерация", то есть увеличение численности КОЕс и клеточности органа выше уровня контроля. Это происходит вследствие как миграции стволовых клеток, так и увеличения скорости пролиферации в результате регуляторных гуморальных воздействий. Очевидно, что в наших экспериментальных работах наблюдаются эффекты той же природы.

В этой связи представляет интерес циркулирующая в периферической крови популяция КОЕс. При β -облучении и наибольшей мощности дозы радиационного воздействия (80-70 сГр в первые сутки) число мигрирующих КОЕс достоверно ($p < 0,05$) увеличивалось более чем в 4 раза. К 20-м суткам концентрация КОЕс в периферической крови доходит до уровня нормы и на протяжении остального периода исследований (до 360 суток) остается в этих пределах.

Таким образом, результаты исследования указывают на активизацию экстрамедулярного кроветворения в селезенке, что может рассматриваться как компенсаторная реакция на преимущественное облучение костного мозга. Селезенка является также благоприятным участком для пролиферации мигрирующих КОЕс, повышение уровня которых в первые сутки после радиационного воздействия наблюдалось в эксперименте. Субпопуляционная организация пула КСК выступает в качестве фактора поддержания его

стабильности (биологической надежности). С этих позиций пул КСК разделен на морфо – функциональные совокупности клеток: 1) субпопуляцию активно циркулирующих КСК в нормальных условиях гемопоза; 2) субпопуляцию КСК, представляющую собой легко мобилизуемый резерв при стресс-гемопозе; 3) субпопуляцию КСК, пролиферативная активность которых блокирована и для ее стимуляции требуется «высокий градиент» (пороговая мощность дозы/ суммарная доза) действующего агента.

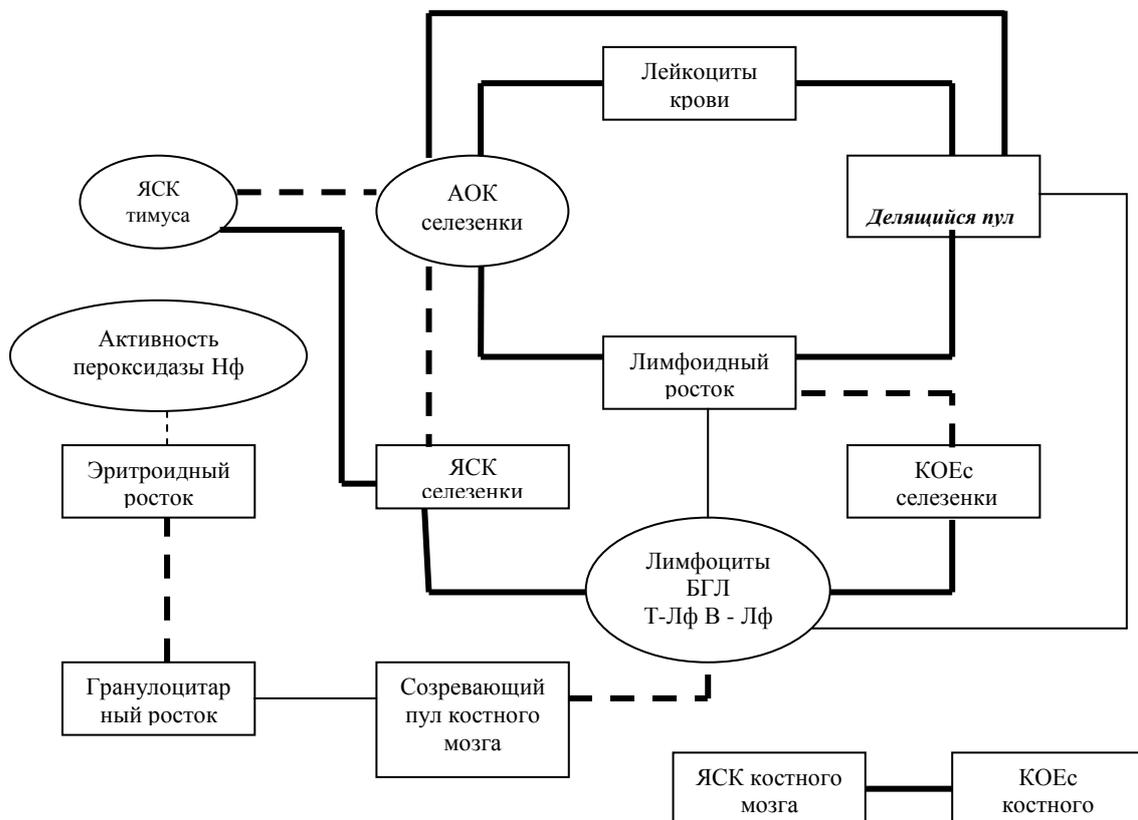


Рис. 6.4.3. Структура достоверных корреляционных связей параметров системы гемопоза и иммунитета у мышей линии СВА, облучавшихся с мощностью дозы 16 сГр/сут. (Нф - нейтрофилы; Т- Лф - Т - лимфоциты; В-Лф - В – лимфоциты; БГЛ –большие гранулярные лимфоциты, АОК – антителообразующие клетки; КОЕс – колониобразующие единицы; гранулоцитарный росток – абсолютное содержание клеток гранулоцитарного ростка в костном мозге (миелобласты, промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы, эозинофилы); эритроидный росток - абсолютное содержание клеток эритроидного ростка в костном мозге (эритробласты, нормобласты: базофильные, полихроматофильные, оксифильные)).

_____ Сохранившиеся положительные связи (по отношению к контролю)
 - - - - - Сохранившиеся отрицательные связи (по отношению к контролю)
 _____ Вновь образовавшиеся положительные связи
 - - - - - Вновь образовавшиеся отрицательные связи

Таким образом, на основе анализа структуры корреляционных связей можно утверждать, что процессы перестройки взаимоотношений между двумя ведущими системами, обеспечивающими гомеостаз целостного организма, имели свои особенности в каждой группе экспериментальных животных и зависели от интенсивности дозы облучения. В литературе имеются лишь единичные сведения такого рода анализа.

Так, формирование адаптивных процессов в системе кроветворения беспородных крыс-самцов (облучение γ -квантами ^{60}Co в дозах 0,5; 1,0; 6,0 Гр при мощности дозы 0,755 Гр/мин.) было прослежено при анализе парных корреляционных связей в [365]. Показано, что при дозах 1,0 и 6,0 Гр корреляция между ретикулоцитами, лейкоцитами и нейтрофилами становится положительной и значимой, отражая появление общей направленности в состоянии красного и белого пулов крови после возрастающих доз облучения, тогда как в контроле и после облучения в дозе 0,5 Гр эта связь была слабой и даже отрицательной.

По мере нарастания дозы до 6,0 Гр отмечается плавное ослабление и даже смена знаков взаимосвязей между ретикулоцитами и функциональной активностью эритроцитов (ФАЭ), с одной стороны, и лейкоцитами и нейтрофилами - с другой. Эти данные можно рассматривать как свидетельство существования различных механизмов регуляции ростков красного и белого кроветворения в норме или после воздействия малых доз ионизирующего излучения и появления синхронизированных адаптивных процессов после высоких доз облучения.

При исследовании иммунологических и цитогенетических последствий хронического радиационного воздействия на организм человека [7; 6; 3; 4; 105] было отмечено наличие признаков иммунологического дисбаланса у людей, подвергшихся облучению в антенатальном периоде и раннем детском возрасте, при средней кумулятивной дозе облучения ККМ 117,3 сЗв. Взаимосвязи между параметрами иммунитета (корреляционно-регрессионный анализ) выражались

в исчезновении достоверных связей между иммунологическими показателями, характерных для групп сравнения, и появлении аномальных связей, которых не отмечалось в контрольной группе. Наличие ассоциативных связей между носительством антигенов HLA-A10, B7, B8, B35, B40 и опухолевыми, а также аутоиммунными заболеваниями может быть обусловлено генетически детерминированными особенностями иммунитета. Наиболее часто у лиц, имеющих генетические маркеры предрасположенности к лейкозу, раку и аутоиммунной патологии, отмечаются признаки иммунологического дисбаланса, который проявляется нарушением межклеточной кооперации в иммунном ответе.

Как свидетельствуют результаты анализа корреляционных связей, нарушениям взаимодействий иммунокомпетентных и кроветворных клеток принадлежит важная роль в реализации биологических эффектов хронического радиационного воздействия. При этом возможны несколько путей, по которым лимфоциты обуславливают гипоплазию кроветворной ткани. Это прямое цитотоксическое действие клеток типа Т-супрессоров и, возможно, Т-киллеров на клетки предшественники костного мозга. Причиной цитотоксического действия может быть нарушение распознавания антигенов, либо цитотоксический клон лимфоцитов может возникать в ответ на особый антиген стволовых клеток, появляющийся в ответ на воздействие на них вируса. Второй возможный механизм гипоплазии кроветворной ткани - выработка аутоантител против стволовых клеток. Третий механизм – продукция антител против гуморальных факторов типа эритропоэтина или колониестимулирующего фактора. Причиной гипоплазии кроветворной ткани может быть и недостаток фактора, продуцируемого лимфоцитами или моноцитами в норме и влияющего на гемопоэз [157; 306; 307; 419; 420; 421; 81; 182; 1; 204].

Механизм влияния лимфоцитов на гемопоэз в основном определяется продукцией регуляторных молекул. Взаиморегуляция сигнальных БАВ через вторичные мессенжеры (лейкоциты, простогладины) формирует определенные

цепи клеточных и молекулярных реакций иммунного ответа. Поэтому нарушение продукции цитокинов при длительном облучении организма, возможно, приводит к разбалансированию их действия на клетки-мишени, что дискоординирует регуляторные процессы [70]. В качестве примера укажем лишь часть цитокинов, так как обширные сведения по этому вопросу представлены в ряде статей и обзоров [419; 437; 20; 453; 548; 549; 301; 1].

Иммунологически неспецифический интерлейкин-1 (ИЛ-1) обладает выраженным радиопротекторным действием, особенно в комбинации с КСФ стимулирует размножение и дифференцировку различных клеток лимфоидной и нелимфоидной природы, увеличивает экспрессию мембранных рецепторов к факторам роста [453; 538; 422]. ИЛ-2 (Т-клеточный фактор роста) вырабатывается в основном Т-лимфоцитами (хелперами), стимулированными митогенами или антигеном, является, по-видимому, короткодистантным лимфокином, стимулирующим рост Т-лимфоцитов. Обладая широким спектром иммунологической активности, ИЛ-2 оказывает прямое пролиферативное и дифференцировочное действие на В-лимфоциты [453]. Мультиколониестимулирующий фактор (ИЛ-3) обладает многогранным влиянием на кроветворение, поскольку способен стимулировать деление и дифференцировку ПСКК, коммитированных предшественников эритро-, гранулоцито-, моноцитопоэза, мегакариоцитопоэза, эозинофилов, тучных клеток и, вероятно, прекурсоров Т- и В-лимфоцитов [422; 502]. ИЛ-4 (В-стимулирующий фактор-1), продуцируется стимулированными Т-лимфоцитами; оказывает воздействие не только на покоящиеся В-клетки, но и на функции Т-лимфоцитов, ранние миелоидные предшественники, тучные клетки, эритрокарициты и фибробласты. ИЛ-4 усиливает процесс колониобразования из нормальных прекурсоров гемопоэза, предварительно индуцированных Г- или М-КСФ, ИЛ-1, ИЛ-3, эритропоэтином [422; 538]. Фактор роста В-клеток II (интерлейкин-5) появляется только после антигенной или мутагенной стимуляции. Вырабатывается активированными Т-хелперами,

выступает как ростовой и дифференцировочный фактор для В-клеток, оказывает стимулирующий эффект на пролиферацию и дифференцировку предшественников эозинофилов и функциональную активность зрелых клеток, способствует формированию смешанных колоний из базофилов и эозинофилов [345; 249].

Широким спектром действия обладает интерлейкин-6 (интерферон-подобная молекула, фактор роста гибридомы, В-лимфоцит стимулирующий фактор, Т-лимфоцит активирующий фактор, гепатоцит стимулирующий фактор, индуктор дифференцировки миелоидных лейкемических клеток). Интерлейкин-6 секретируется макрофагами, моноцитами, фибробластами, Т- и В-лимфоцитами, эндотелиоцитами, стимулированными митогенами, инфекционными агентами, ИЛ-1 [538; 453].

Таким образом, контроль пролиферации и дифференцировки клеточных популяций организма осуществляется посредством множества механизмов. Существующее в организме структурное разобщение клеток-продуцентов факторов роста и клеток-мишеней определяет наличие у цитокинов способности оказывать дальноранговый контроль жизнедеятельности клеток различного гистогенеза [133].

6.5. Структурно-функциональная модель адаптации биологических систем к хроническому радиационному воздействию

Представленный материал свидетельствует о том, что процессы инициации и развития эффектов хронического радиационного воздействия находят отражение в ограниченном наборе эволюционно закрепленных адаптационно-компенсаторных механизмов, составляющих в своей основе разноуровневые процессы регуляции гомеостаза.

Экспериментальные данные согласуются с концепцией Е.Д.Гольдберг и соавт. [82] о неспецифичности проявлений наблюдаемых процессов, детерминирующих становление нозологий через изменение структурной организации систем жизнеобеспечения целостного организма.

Принятие системно-эволюционного подхода к анализу радиобиологических эффектов дает возможность обобщить материал и представить его в форме структурно-функциональной модели адаптации системы гемопоза к хроническому радиационному воздействию. Исходные теоретические положения, лежащие в основе разработки модели, сводятся к следующим:

- Возрастание уровня организации живой субстанции повышает ее отражательную способность и приводит к возникновению опережающего отражения [17]. Опережающее отражение как приспособительная реакция и как элемент организации появилось благодаря запоминанию реакций на прошлые воздействия внешнего мира (“прошлого опыта”) в генетическом коде с возможностью использования этой информации в процессе текущей (и будущей) жизнедеятельности.

- Под влиянием физических, химических и других воздействий внешней среды на микроуровне живого возникают мутации, являющиеся одной из причин изменчивости в биологии. Чаще всего они “неблагоприятны”, но из отдельных “благоприятных” возникают новые формы, которые закрепляются естественным отбором, выступающим “как механизм, ответственный в конечном итоге за усложнение и совершенствование самого хранилища наследственной информации” [410].

- В результате действия механизма обратной связи, составляющего сущность биологических процессов, и эволюционного в частности, полезные мутации закрепляются. На уровне организмов это означает закрепление индивидов, реакции которых наилучшим образом обеспечивают их выживаемость при изменении внешних условий.

Сказанное позволяет констатировать, что многократное воздействие внешней среды в сочетании с естественным отбором обеспечило формирование механизма управления, объединившего в себе две важнейшие для жизнедеятельности организмов взаимосвязанные функции: саморегуляцию и саморазвитие.

Разработанная нами модель управления (регуляции) гемопозом для обоснования механизмов выбора стратегии адаптационного процесса к хроническому радиационному воздействию схематично представлена на рис. 6.5.1.

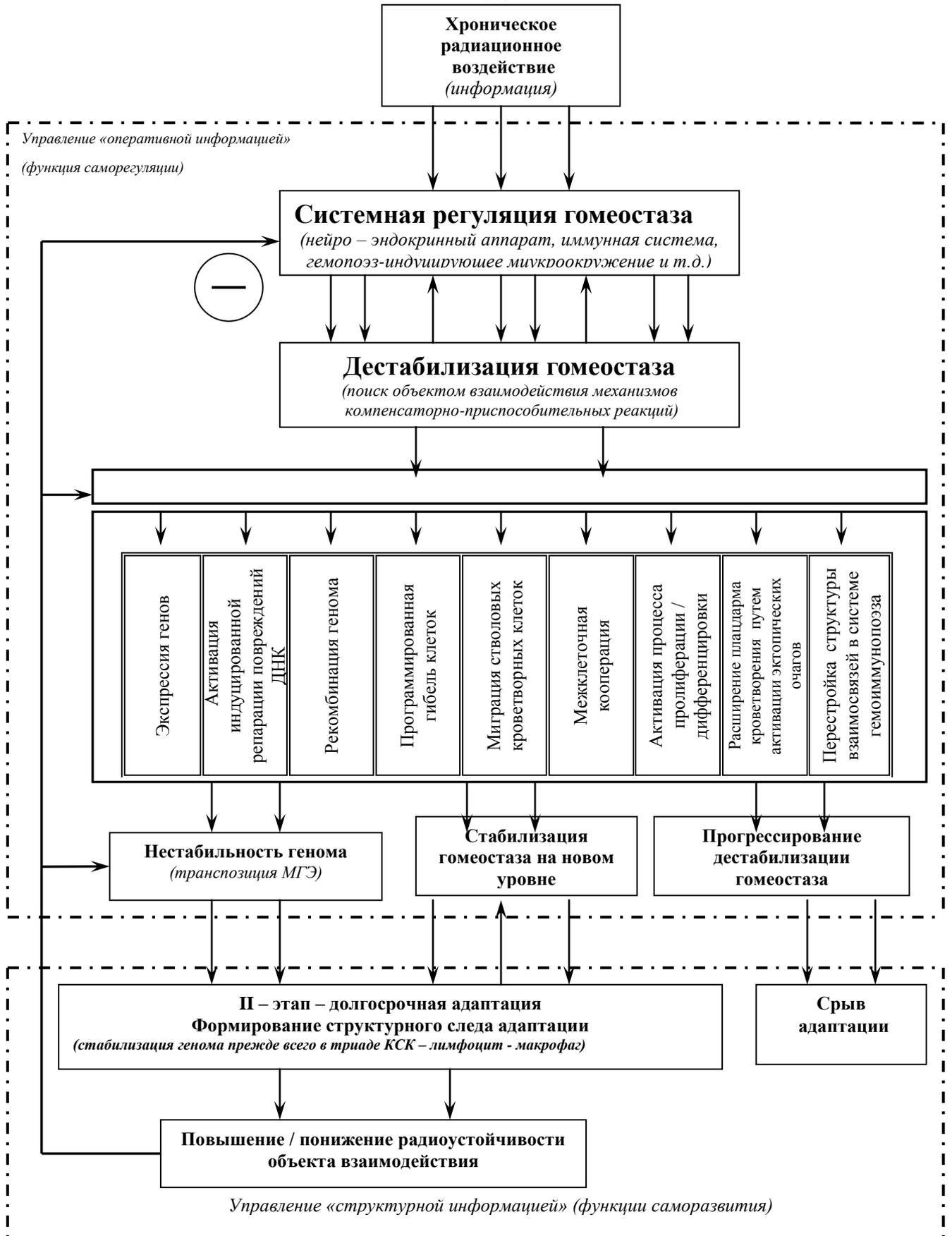


Рис. 1. Модель адаптации системы гемоимунопоэза к хроническому радиационному воздействию

Информация, как сигнал отклонения параметров среды (уровень радиационного фона), формирует в виде отрицательной обратной связи замкнутые системы саморегуляции – гомеостазис. Включение механизмов компенсаторно-приспособительных реакций объектом, взаимодействующим с ионизирующим излучением начинается с дестабилизации гомеостаза. Нарушение гомеостаза, действуя на многочисленные рецепторы как центральной нейро-эндокринной системы, так и локального гемопозиндуцирующего микроокружения приводит к активации неспецифических механизмов срочной компенсации морфо-функционального дефекта, вызванного облучением. При этом формируется новая функциональная система, специфически компенсирующая радиационные повреждения.

По мнению Ф.З. Меерсона [223; 225], после большинства повреждений в организме человека и высших животных полного восстановления не происходит, и функциональная система, сформировавшаяся на этапе срочной адаптации, сохраняется в течение последующей жизни организма. Выраженность стадий срочной компенсации и динамика ее перехода в долговременную адаптацию в высокой степени зависит от того, насколько быстро развивается повреждение организма. Явление, обеспечивающее переход от срочной компенсации к долговременной, состоит в том, что реализуется внутриклеточный регуляторный механизм, связывающий уровень функции клетки с ее генетическим аппаратом. Возникновение определенных структурных изменений во всех звеньях компенсирующей функциональной системы приводит к развитию структурного следа адаптации. Развитие и самосовершенствование биологических систем, таким образом, обусловлено отбором и сохранением "структурной информации".

В системе гемопоза структурно-функциональные уровни организации отражаются полиморфизмом регулирующих связей. Однако можно выделить ряд механизмов, являющихся в гемопозе ведущими:

- управление в рамках субтканевой единицы кроветворения, что выражается активацией процессов пролиферации и/или дифференцировки находящихся в реципроктных отношениях и отражающих общебиологический закон уменьшения пролиферативной активности в связи с ростом дифференцировки клеток;

- управление в рамках гемопоэтической ткани в целом через активацию процессов миграции, межклеточной кооперации, расширение плацдарма кроветворения; при этом успешная регенерация гемопоэтической ткани при радиационном воздействии за счет экзогенных клеток доказывает биологическую роль указанных компенсаторно-приспособительных реакций, направленных на снижение дефицита и обеспечение гомеостаза системы крови.

Данные компенсаторно-приспособительные реакции по своей сути являются механизмами опережающего отражения внешнего воздействия, реализуя выбор стратегии адаптации в ответ на хроническое радиационное воздействие и приводят к формированию структурного следа адаптации. Процесс структурной реорганизации генома может завершиться либо элиминацией клеток, либо повышением радиорезистентности тех клеток, нестабильность генома которых обусловила расширение нормы реакции и возможность стабилизации параметров гомеостаза.

Отбор клеток, более толерантных, чем другие к уровню радиационного воздействия, осуществляется как селекция устойчивых генотипов. Мутации, которые несут селективное преимущество, имеют тенденцию увеличиваться, т.е. порождают неустойчивость. Отбор фактически основан на неустойчивостях, вызванных появлением благоприятных мутантов, которые приводят к развалу ранее устойчивых структур, а эволюция представляет собой бесконечную смену одних устойчивых состояний другими через неустойчивость [349; 311]. Следовательно, неустойчивость генома является фактором развития, а разнообразие геномов служит источником изменчивости и относится к феномену формообразования за счет процесса дестабилизации.

Таким образом, основанная на системно-эволюционном подходе модель адаптации биологических систем к хроническому радиационному воздействию не противоречит современным концепциям радиобиологических эффектов, и в то же время с новых позиций позволяет представить эффекты хронического облучения на основе реализации эволюционно приобретенных компенсаторно-приспособительных реакций. Из материалов литературного обзора и результатов собственного исследования вытекают следующие положения концепции.

Биологическим явлениям и процессам изначально присущи постоянство и динамическая изменчивость. Во всех случаях условия стабильности биологических систем остаются неизменными – это саморегуляция через взаимодействие относительно независимых структурных компонентов, обменивающихся друг с другом информацией о своем собственном состоянии и состоянии окружающей среды [14].

Структурно – функциональное разделение биологических систем обеспечивает надежность их функционирования, которая выражается двойственностью организации самого генома, включающего семейство мономорфных генов, “охраняющих” тождество и полиморфных генов, благодаря изменчивости которых определяются адаптивные свойства вида.

По критерию надежности способность к саморегуляции и адаптации биологических систем можно представить в 2-х формах. Первая – на детерминированной основе (гомеостазис), которая характеризуется жесткостью внутренних связей, быстрой ответной реакцией, но невысокой надежностью; вторая – генетический гомеостазис на стохастической основе, ей свойственны: вероятностный характер взаимодействия элементов, медленные ответные реакции и высокая надежность.

Регуляторные связи в системе гемопоеза при хроническом радиационном воздействии претерпевают как количественные, так и качественные изменения и зависят от степени выраженности патологического процесса. Иерархичность

многоконтурных цепей обратной связи обеспечивает надежность биологических систем, которая достигается эволюционно закрепленными механизмами регенерации, лежащими в основе адаптации организма к экстремальным воздействиям. В зависимости от дозы облучения регенерация в биологических системах носит либо физиологический, либо патологический характер.

Существенной особенностью реакции биологических систем на ХРВ является возможность развертывания во времени эволюционно закрепленных механизмов компенсаторно-приспособительных реакций и на их основе формирования индивидуальной стратегии адаптации. Выбор стратегии адаптации к ХРВ обусловлен исходными гено – фенотипическими свойствами организма, на основе которых диапазон доз, определяющих соотношение неспецифических радиобиологических эффектов варьирует в широком диапазоне.

Неспецифический характер комплекса изменений системы гемопоза представляет собой фазу дестабилизации ее гомеостатических констант и способствует выбору адекватной программы компенсаторно-приспособительных реакций в ответ на радиационное воздействие. Биологическая целесообразность данной стресс – реакции заключается в ее информационной роли [411].

Неадекватная сигнализация, порождаемая дозами облучения, превышающими ЕРФ, приводит к нарушению пространственной и временной организации иммунной и гемопозитической систем и их интегративных функций с разной степенью выраженности в зависимости от интенсивности воздействия.

В условиях хронического радиационного воздействия существенно возрастает количество сигнальных связей между иммунной и кроветворной системами, а следовательно, “жесткость” функционирования короткоранговой и системной регуляции гемопоза.

В управлении гемопоэтической системой, наряду с известными органами – регуляторами функции полипотентных клеток, каковыми, например, являются тимус и надпочечники, действуют гуморальные факторы, продуцентами которых являются сам костный мозг и селезенка. Причем, имеет место секреция как активирующих, так и ингибирующих гуморальных агентов и их действие организовано в тонко отработанную природой систему реципрокных отношений.

Компенсаторно-приспособительная реакция (клональное кроветворение) в селезенке мышей при ее облучении тормозится наличием полноценных очагов кроветворения (удовлетворяющих потребности организма в заданных уровнях) и активируется при достижении критического дефекта общего объема кроветворения.

“Колонии не образуются, если они не нужны”. Этот телеологический принцип реализуется благодаря системам авторегуляции и наличию дистантных носителей информации – сигналов обратной связи, действующих на уровне полипотентных клеток, в целостной системе гемопоэза. При этом гемопоэтическое микроокружение рассматривается, как специализированный плацдарм для действия различных клеточных, гормональных, гуморальных факторов, интегрирующих элементарные звенья в системный анализ регуляции [178].

Детерминантой выживаемости организма в условиях хронического радиационного воздействия является комплекс условий, создаваемый в организме радиационным воздействием и включающий в себя нарушения системной регуляции, ГИМ, межклеточных взаимодействий.

В пределах генетически однородной популяции клеток (СКК) существуют субпопуляции, которые гибнут при действии ионизирующей радиации (в диапазоне малых доз) и субпопуляции, выживающие при действии

доз на несколько порядков выше, что объясняется не только дискретным и статистическим характером процесса передачи энергии частицами ионизирующего излучения, но и функциональной гетерогенностью пула СКК.

Истощение пула СКК при ХРВ предупреждается развертыванием компенсаторных процессов, заблокированных в нормальных условиях, а именно расширением плацдарма кроветворения – появлением экстрамедулярного гемопоэза.

Механизмы, обуславливающие адаптацию организма к ХРВ, развиваются каскадоподобно, характеризуясь гетерохронностью, пороговым эффектом, зависимостью от условий облучения. Первый блок управления адаптационно-компенсаторными реакциями в предлагаемой модели отражает срочный этап адаптационной реакции. Второй блок управления связан с развиваемой постепенно долгосрочной адаптацией. Совокупность механизмов управления системой гемопоэза отражает интеграцию различных функциональных систем, включающих неспецифические и специфические компоненты адаптации к хроническому радиационному воздействию.

В рамках развиваемой В.И. Корогодиным [177] концепции информации как “руководства к действию” механизмы срочной и долговременной адаптации к хроническому лучевому воздействию следует рассматривать как последовательный переход из одного информационного поля в другое, связанный с повышением использования наследственной информации для реализации стратегии адаптации. Если первичное поражение биологических систем при воздействии ионизирующей радиации зависит от физических свойств взаимодействующих вещества и энергии, то восстановление их определяется биологическими особенностями исследуемого объекта и поэтому находится под генетическим контролем.

Специфические влияния ионизирующего излучения коррелируют с величиной общей поглощенной дозы, характеризующей необратимый компонент облучения. Отдаленные последствия адаптации к хроническому

радиационному воздействию (“цена” адаптации) образуют симптомокомплекс на системном уровне, составляющие компоненты которого зависят от мощности и длительности воздействия и, следовательно, доли необратимого компонента лучевого поражения. Компенсация дестабилизации гомеостаза происходит на основе сложной регуляторной перестройки и включения деятельности структур с высоким морфофункциональным резервом.

Таким образом, качественный и количественный характер компенсаторно-приспособительных реакций системы гомеостаза определяется информационными регуляторными морфоструктурами разного уровня организации и обуславливает выбор стратегии адаптации к хроническому радиационному воздействию.

Заключение

Представленный материал свидетельствует о том, что процессы инициации и развития эффектов ХРВ находят отражение в ограниченном наборе эволюционно закрепленных адапционно-компенсаторных механизмов, составляющих в основе своей разноуровневые процессы регуляции гомеостаза. Структурно – функциональное разделение биологических систем обеспечивает надежность функционирования, которая выражается двойственностью организации самого генома, включающего семейство мономорфных генов, «охраняющих тождество и полиморфных генов, благодаря изменчивости которых определяются адаптивные свойства.

Существенной особенностью реакции организма на ХРВ в диапазоне малых и промежуточных мощностей доз является возможность развертывания во времени эволюционно закрепленных механизмов компенсаторно-приспособительных реакций и на их основе формирования индивидуальной формы адаптации. Выбор стратегии адаптации к ХРВ обусловлен исходными гено – фенотипическими свойствами организма, на основе которых диапазон доз, определяющих соотношение неспецифических и специфических радиобиологических эффектов, имеет широкие пределы. Механизмы, обуславливающие адаптацию организма к ХРВ, развиваются каскадоподобно, характеризуясь гетерохронностью, пороговым эффектом, зависимостью от условий облучения.

Специфические влияния ионизирующего излучения коррелируют с величиной общей поглощенной дозы, характеризующей необратимый компонент облучения. Отдаленные последствия адаптации к ХРВ («цена адаптации») образуют симптомокомплекс на системном уровне, составляющие компоненты которого зависят от мощности и длительности воздействия. Компенсация дестабилизации гомеостаза происходит на основе сложной регуляторной перестройки, о чем свидетельствует анализ структуры взаимосвязей в системе гемоиммунопоза интактных и облученных животных и

включения деятельности структур с высоким морфофункциональным резервом. Выявленные в ходе исследования низкие значения корреляции дозы и клеточности костного мозга, повышение клеточности селезенки и тимуса в области доз 1-3 Гр, гиперплазия эритроидного ростка в диапазоне суммарных доз 10-20 Гр. Переключение кроветворной функции на селезенку при увеличении мощности дозы облучения (16 сГр/сут) указывают на то, что организм обладает достаточным резервом пролиферирующей способности стволовых кроветворных клеток для обеспечения клеточного гомеостаза. Клинические данные, полученные при хроническом облучении от разных источников ионизирующего излучения, также указывают на высокие восстановительные процессы при снижении мощности дозы или прекращении облучения, что является сильным аргументом при принятии ряда социально – экономических решений для регионов, в которых основная доля суммарной дозы уже реализована.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агафонов В.И., Дыгай А.М., Шахов В.П., Гольдберг Е.Д. Роль гемопозитического микроокружения в постлучевой регенерации гемопоэза //Радиобиология.-1994.-Т.34.-вып.1.-С.111-115.
2. Адюшкин А.И. Изменение соотношения типов колоний, продуцированных КОЕс, в условиях многократного ведения глюкокортикоидов в малых дозах // Гематология и трансфузиология. - 1983. -Т.28.- № 9. - С. 32-35.
3. Аклеев А.В. Иммунологические и цитогенетические последствия хронического радиационного воздействия на организм человека: Автореф. дис. докт. мед. наук. М. - 1995.
4. Аклеев А.В. Инволюционные изменения иммунного статуса у людей, подвергшихся хроническому радиационному воздействию //Медицинская радиология и радиационная безопасность.- 1995.- № 3.- С. 8-11.
5. Аклеев А.В. О возможной причине иммунодепрессии в отдаленные сроки после облучения //Радиобиология.- 1990.- Т. 30.- № 4.- С. 542-543.
6. Аклеев А.В., Голощапов П.В., Дегтева М.О. и др. Радиоактивное загрязнение окружающей среды в регионе Южного Урала и его влияние на здоровье населения/ Под ред. Л.А.Булдакова. – М.. 1991. – 63 с.
7. Аклеев А.В., Дегтева М.О., Косенко М.М., Суслова Т.А. Иммунологический дисбаланс у носителей антигена В8 системы HLA // Гематология и трансфузиология. - 1987. - №12. - С.34-37.
8. Аклеев А.В., Косенко М.М. Обобщение результатов многолетнего изучения иммунитета у населения, подвергшегося облучению //Иммунология.- 1991.- № 3.- С. 4-7.
9. Акоев И.Г. Проблемы постлучевого восстановления.- М.: Атомиздат, 1970.
- 10.Акоев И.Г., Мотлох Н.Н. Биофизический анализ предпатологических и предлейкозных состояний. - М.: Наука,1984.- 288 с.
- 11.Акоев И.Г. Биофизика познает рак.-М.: Наука, 1987.-160с.

- 12.Алексахин Р.М. Радиоэкология: уроки прошлого, современное состояние, задачи и горизонты //Тезисы докладов: 1 Всесоюзный радиобиологический съезд.- Москва, 21-27 августа 1989 г. Т.1. С. 3.
- 13.Алексеева О.Г. Состояние иммунитета при острой и хронической лучевой болезни: Дис. ... докт. мед. наук.- М., 1961.- 437 с.
- 14.Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяциях М. Наука, 1983. - 276 с.
- 15.Андреева Л.П. Влияние стронция-90 на кроветворную систему крыс и отдаленные последствия ее поражения в хроническом эксперименте: Дис. ... канд. биол. наук. -Челябинск, 1972.
- 16.Андрианова Л.Ф. Пролиферативные и дифференцировочные свойства СКК костного мозга у мышей линии СВА различного возраста//Физиологический журнал. 1990. Т.36. №5. С. 31-36.
- 17.Анохин П. К. Очерки физиологии функциональных систем. – М.: Медицина,1975.- 402 с.
- 18.Анохин Ю.Н., Ярилин А.А. Некоторые механизмы нарушения миграции Т-лимфоцитов у облученных мышей // Радиобиология.- 1980.- Т.20.- Вып.3.- С.391-396.
- 19.Аршавский И.А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития. – М.: Наука, 1982. – 268 с.
- 20.Афанасьев Б.В., Алмазов В.А. Родоначальные кроветворные клетки человека.- Л.:Наука,1985.- 204 с.
- 21.Ахмадиева А.Х., Тяжелова В.Г. Влияние длительного облучения малыми дозами на количество и качество КОЕс. //Тезисы докладов: 1 Всесоюзный радиобиологический съезд.- Москва, 21-27 августа 1989 г. Т.5. С. 1061.
- 22.Ахмадиева А.Х.,Тяжелова В.Г. Изменение способности КОЕс образовывать макроколонии при длительном хроническом облучении // Радиобиология. - 1989. – Т.29.- № 2. - С. 211-214.
- 23.Баблюянец А. Молекулы, динамика и жизнь. Введение в самоорганизацию материи: Пер. с англ. – М.: Мир, 1990. – 365 с.

- 24.Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М.: - 1979. - 196 с.
- 25.Бак З., Александер П. Основы радиобиологии. - М.: Изд-во иностр. лит., 1963. - 500 с.
- 26.Баранова А.В., Баранов А.Е., Гуськова А.К. и др. Острые эффекты облучения человека.- М.: ЦНИИАтоминформ, 1986.- 77 с.
- 27.Безин Г.И., Мороз Б.Б. Факторы, контролирующие циркуляцию стволовых клеток. Сообщ.5. Модификация эффектов эндогенных глюкокортикоидов на миграцию КОЕс у Т-дефицитных мышей//Радиобиология.-1983.-Т.23.- Вып.3.-С.328-331.
- 28.Безин Г.И., Ромашко О.О. Изменение пролиферативной активности гемопоэтических стволовых клеток после адреналэктомии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины., 1980.- №3.- С.326-327.
- 29.Безин Г.И., Хаитов Р.М., Мороз Б.Б. и др. Факторы, контролирующие рециркуляцию стволовых клеток. Сообщ.2. Влияние АКТГ на миграцию стволовых кроветворных клеток из экранированного участка костного мозга у облученных мышей //Радиобиология.-1975.-Т.15.-С.193-196.
- 30.Беккум Д. Иммунологические и гематологические аспекты восстановления, имеющие значение для терапевтического применения пересадок костного мозга / Восстановление и репаративные механизмы в радиобиологии. Перев. с англ. Под ред. А.Г. Коноплянникова. М., 1972.- С.182-204.
- 31.Белоусова О.И. Реакция системы крови у собак после повторных воздействий малых доз рентгеновских лучей // Патологическая физиология острой лучевой болезни. - М.: Медгиз. - 1958. - С. 192-211.
- 32.Белоусова О.И., Горизонтов П.Д., Федотов М.И. Радиация и система крови. - М.: Атомиздат. - 1979.-56с.
- 33.Белоусова О.И., Трушина М.Н. Количественные изменения различных поколений костного мозга собак после однократного общего γ -облучения // Радиобиология. - 1974.- Т.14.- № 4. - С. 531-535.

34. Бельский М.С., Попов Г.К. Влияние хондроитинсульфата, гиалуроновой кислоты и гепарина на процесс колониеобразования из миелоидных предшественников // Системные и клеточные механизмы адаптации организма к действию повреждающих факторов: Челябинск, 1991. – С. 35 – 36.
35. Бендер О.А. Использование хромосомного анализа в диагностике лучевого поражения // Руководство по радиационной гематологии.- М.: Медицина, 1974.- С. 231-239.
36. Беспалова Л.А., Романова В.С. // Радиочувствительность и процессы восстановления у животных и растений.- Ташкент, 1979.- С. 47-48.
37. Бетц Э. Материалы к изучению эндокринного синдрома, вызванного общим облучением организма. - М., - 1961. - 312 с.
38. Биологические эффекты при длительном поступлении радионуклидов / Ред. В.В. Борисова, Т.М. Воеводина, А.В. Федорова, Н.Г. Яковлева.- М.: Энергоатомиздат, 1988.- 168 с.
39. Блэкет Н.М. Гематологические эффекты при длительном лучевом воздействии .- В кн.: Руководство по радиационной гематологии.- М.: Медицина, 1974.- С. 106-115.
40. Блэр Х. Количественное описание скрытых повреждений, вызванных действием ионизирующих излучений / В кн.: Теория информации в биологии.- М.: Изд-во иностр.лит., 1960.- С. 325-333.
41. Богатов Л.В., Кошурникова Н.А. Изменение системы крови кроликов при многократном повторном внешнем γ -облучении // Биологическое действие радиации и вопросы распределения радиоактивных изотопов. - М.: Биологическое действие радиации и вопросы распределения радиоактивных изотопов. - М.: Госатомиздат. - 1961. - С. 29-48.
42. Боггс Д., Боггс С. Пролиферативный потенциал стволовых кроветворных клеток // Проблемы гематологии и переливания крови. – 1981.- № 12. - С. 30-33.

43. Бонд В., Флиднер Т., Аршамбо Д. Радиационная гибель млекопитающих. Нарушение кинетики клеточных популяций: Пер. с англ. - М.: Атомиздат. - 1971.-317с.
44. Бочков Н.П. Хромосомы человека и облучение. – М.: Атомиздат, 1971. – 168с.
45. Брондз Б.Д., Рохлин О.В. Молекулярные и клеточные основы иммунологического распознавания.- М.: Наука, 1978.- 336 с.
46. Булдаков Л.А., Демин С.Н., Косенко М.М. и др. Медицинские последствия радиационной аварии на Южном Урале в 1957г. // Медицинская радиобиология .- 1990.- №12.- С. 11-15.
47. Булдаков Л.А., Москалев Ю.И. // Проблемы распределения и экспериментальной оценки допустимых уровней ^{137}Cs , ^{90}Sr и ^{106}Ru . М.: Атомиздат, 1968. С. 110-111.
48. Бутенко З.А. Стволовые кроветворные клетки и лейкоз.- Киев.- 1978. - 180 с.
49. Бяков В.М., Степанов С.В. О механизме первичного радиобиологического действия // Радиационная биология. Радиозэкология.- 1997.- Т.37.- вып. 4.- С. 469-474.
50. Валькович Э.И., Попов Б.В., Раковщик А.Л. Колониеобразующие единицы костного мозга и селезенки иммунодефицитных мышей в условиях стимуляции клеток тималином // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1986. Т.ХСІ. № 9. С. 70-74.
51. Вартамян Л.П., Крутовских Г.Н., Пустовалов Ю.И, Горнаева Г.Ф. Адаптационные лучевые реакции систем клеточного обновления и механизмы радиомодификации // Медицинская радиология. – 1993.– № 9. С. 35 – 37.
52. Василенко И.Я. Биологическое действие продуктов ядерного деления. Отдаленные последствия поражений // Радиобиология, 1993.- Т.33.- вып. 3.- С.442-451.
53. Василенко И.Я. Малые дозы ионизирующей радиации // Медицинская радиология. – 1991, т.36.–№1.–С.48 – 51.

54. Виру А.А. Гормональные механизмы адаптации и тренировки. – Л.: Наука, 1981. – 155 с.
55. Владимиров В.Г., Джараквян Т.К., Пятовская Н.Н., Смирнов А.Д. Клеточная дегенерация костного мозга как критерий оценки поглощенной дозы и химической защиты // Медицинская радиология. – 1976. – №4. – С.31 – 34.
56. Владимирская Е.Б., Айтманбетова А.А., Крыжановский О.И., Осипова Е.Ю. и др. Регуляция пролиферации фибробластов метилпреднизолоном в культурах *in vitro* // Гематология и трансфузиология. - 1994.- Т. 39.- № 2.- С. 11-14.
57. Власов П.А. Реакция костного мозга на воздействие радиоактивного стронция // Радиобиология. - 1964.- Т.4.- Вып.1.- С. 163-171.
58. Власов П.А. Морфологическая картина изменений органов кроветворения в отдаленном периоде хронической лучевой болезни, вызванной стронцием-90 // Материалы IV конференции ЦНИЛ.- Томск, 1968.- С. 67-69.
59. Волчков В.А. Закономерности поражения и восстановления стволовых клеток кроветворной ткани при старении облученных объектов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л.: ЦНИРРИ, 1991.
60. Волчков В.А. Неопухолевая отдаленная лучевая патология кроветворения у животных: Обзор лит. / Центр. НИИ рентгено-радиологии. - СПб.- 1992.- 48 с.
61. Волянский Ю.Л., Колотова Т.Ю., Васильев Н.В. Молекулярные механизмы запрограммированной клеточной гибели // Успехи современной биологии. - 1994. – Т.114. – Вып. 6. – С. 679-692.
62. Воробьев А.И. Острая лучевая болезнь // Руководство по гематологии / Под ред. А.И.Воробьева.–М.:Медицина, 1985.–Т.1.–С.401 – 410.
63. Воробьев А.И., Бриллиант М.Д., Чертков И.Л. Современная схема кроветворения и возможные мишени гемобластозов // Терапевтический архив.- 1981.- Т.53.- №9.- С. 3-13.

64. Воронин В.С. Изменение периода полужизни эритроцитов при ежедневном фракционированном облучении крыс // Радиобиология.- 1971.- Т.11.- № 6. - С. 920-923.
65. Воронин В.С., Мурзина Л.Д. Изменение кинетики пролиферации эритрономобластов при длительном γ -облучении // Радиобиология. - 1975. - Т.15.- № 4. - С. 619-621.
66. Воронин В.С., Мурзина Л.Д., Суходеев В.В. Динамика миелокариоцитов при длительном повторном γ -облучении // Радиобиология.- 1976.-Т.16.- № 5. - С. 699-702.
67. Восстановление и репарационные механизмы в радиобиологии. Труды симпозиума Брукхейвенской национальной лаборатории /Пер. с англ. Под редакцией А.Г.Коноплянникова. М.: Атомиздат, 1972.- 253 с.
68. Ган О.А., Коноплянников А.Г. Сравнительная радиочувствительность КОЕс из костного мозга, эмбриональной печени мышей, формирующих 7- и 11-дневные колонии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.- 1989.- № 1.- С. 93-95.
69. Ган О.А., Тодрия Т.В. Клеточная репарация сублетальных радиационных повреждений двух субпопуляций КОЕс из эмбриональной печени и костного мозга взрослых мышей // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.- 1989.- № 1.- С. 89-91.
70. Ганова Л.А., Спивак Н.Я., Олевинская З.М. Нарушение иммунологической реактивности у мышей при длительном радиационном воздействии и возможность ее коррекции α -интерфероном // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1994. – т.34. – вып. 3. – С. 402-406.
71. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационная реакция организма. – Ростов-на-Дону: Изд. РГУ, 1977. – 178 с.
72. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма.- Ростов -на -Дону.: Изд. РГУ, 1990.- 224 с.

73. Гематология детского возраста. Руководство для врачей/под ред. Н.А. Алексеевой.- С-Петербург, 1998.- 543 с.
74. Гераськин С.А. Концепция биологического действия малых доз ионизирующего излучения на клетки // Радиационная биология и радиоэкология. – 1995.– Т.35.– вып. 5. С. 571-578.
75. Гераськин С.А. Критический анализ современных концепций и подходов к оценке биологического действия малых доз ионизирующего излучения // Радиационная биология и радиоэкология. – 1995.– Т.35.– вып. 5. С. 563 – 571.
76. Говорун Р.Д. Цитогенетические нарушения и мутагенез в клетках млекопитающих и человека, индуцированные ионизирующими излучениями с различной ЛПЭ // Радиационная биология. Радиоэкология.- 1997.- Т.37.- вып. 4.- С. 539-548.
77. Голощاپов П.В., Бойцова В.П., Воробьева М.И. Сравнительная характеристика эффективности хронического внешнего облучения организма с различной мощностью дозы. Препринт ЦНИИАтоминформ-ОН-5-88. - М.: ЦНИИАтоминформ, 1988. - 50 с.
78. Гольдберг Е.Д. Радиационные лейкозы. - Томск: Изд-во Том. ун-та. - 1969. 146 с.
79. Гольдберг Д.И. Очерки гематологии. Томск. – 1952. – 232 с.
80. Гольдберг Д.И., Гольдберг Е.Д., Шубин Н.Г. Гематология животных.- Томск, 1973.
81. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шахов В.П. Роль макрофагов в развитии феномена стимуляции костномозгового кроветворения при стрессе // Патологическая физиология.- 1988.- № 5.- С. 32-34.
82. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Удут В.В., Наумов С.А., Хлусов И.А. Закономерности структурной организации систем жизнеобеспечения в номе и при развитии патологического процесса. – Томск, 1996. – 282 с.

83. Горизонтов П.Д. Закономерности неспецифической реакции кроветворных органов на действие чрезвычайных раздражителей (стрессоров) // Арх. патологии. - 1973. – Т.35.- № 8. - С. 3-11.
84. Горизонтов П.Д. Механизмы радиационного поражения и восстановления. - В кн.: Патологическая физиология и экспериментальная терапия Вып. 5. - М.: Медицина. - 1977. - С. 14-23.
85. Горизонтов П.Д. Стресс и реакция органов кроветворения // Патол. физиология и эксперим. медицина. – 1974.– № 2.–С. 3 – 6.
86. Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.И. Стресс и система крови. – М.: Медицина. –1983. –238с.
87. Горизонтов П.Д., Протасова Т.Н. Роль АКТГ и кортикостероидов в патологии. – М.: Медицина, 1969.
88. Горлов В.Г., Шафиркин А.В., Попов В.И. Формирование эффективной дозы при хроническом воздействии радиации с различной мощностью дозы //Теоретические предпосылки и модели процессов радиационного поражения систем организма.-Пушино,1975.-С.86-94.
89. Гофман Д. Чернобыльская авария: радиационные последствия для настоящего и будущих поколений. Минск: Высш. школа, 1994. – 574 с.
90. Грегори К.Ж., Мак Каллок Е.А., Тилл Ж.Е. Содержание кроветворных клеток-предшественников в отдельных колониях в селезенке // Проблемы гематологии и переливания крови. 1973. Т. 18. № 10. С. 44-47.
91. Грибова И.А., Солдатова В.А. Восстановление кроветворения у перенесших хроническую лучевую болезнь // Мед. радиология. – 1975.- № 5. - С. 25-28.
92. Григорьев Ю.Г. Функциональная характеристика лучевых поражений и вопросы компенсации нарушенных функций: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1962. – 23 с.
93. Григорьев Ю.Г., Попов В.И., Шафиркин А.В. Соматические эффекты хронического γ -облучения. М.: Энергоатомиздат, 1986. 200 с.

94. Гронская Н.Ф., Стрелин Г.С. О реиммиграции стволовых клеток костного мозга у мышей в рентгенологических опытах: Докл. АН СССР. 1975. – Т. XIII. – Вып. 5. – С.1276 – 1279.
95. Груздев Г.П. Острый радиационный костномозговой синдром. - М.: Медицина. - 1988. - 144 с.
96. Груздев Г.П., Моничев А.Я., Щербова Е.Н. Итоги математического моделирования процесса кроветворения (стволовая клетка) // Вопросы кибернетики. Математические модели механизмов патологических процессов.- М.,1979.-С.64-106.
97. Гудков И.Н. Гетерогенность критических систем как основной фактор, определяющий их радиочувствительность // Механизмы лучевой патологии МГУ. - 1984. - С. 130-109.
98. Гудков И.Н., Гродзинский Д.М. Кинетика размножения клеток в растущей части корней проростков гороха при гамма-облучении // Радиобиология. - 1972. - Т.12. - вып.4. - С. 566-572.
99. Гуськова А.К. Актуальные вопросы клинической радиобиологии и пути их экспериментального решения // Радиационная биология. Радиоэкология.- 1997.- Т.37.- № 4.- С. 604-613.
100. Гуськова А.К. Байсоголов Г.Л. Лучевая болезнь человека . - М.: Медицина. 1971.- 384 с.
101. Гуськова А.К., Баранов А.Е., Барабанова А.В. и др. Диагностика, клиническая картина и лечение острой лучевой болезни у пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС //Тер. Архив.-1989.-Т.61.-№1.-С.95-103.
102. Гуськова А.К., Качанова Е.М. Некоторые аспекты этиологической диагностики профессионального заболевания в связи с воздействием микроволнового излучения // Гигиена труда и проф. заболевания. – 1976.– №3.–С. 14 – 17.

103. Данилин А.А., Лукаш Н.И., Серебренникова В.Д. и др. Результаты динамического исследования периферической крови у лиц, длительно работающих с малыми дозами проникающих излучений // Мед. радиология. - 1960.-Т.5.- № 4. - С. 7-14.
104. Даренская Н.Г. Сопоставление зависимости доза – эффект для разных видов животных и значение этих данных для радиобиологии человека / Радиобиологический эксперимент и человек / под ред. Ю.М.Москалева., М.: Атомиздат, 1970. – С.50 – 62.
105. Дегтева М.О., Аклеев А.В., Свиркова Л.Б. О взаимосвязи иммунологических параметров у носителей антигена HLA - B8 // Бюллетень Сибирского отделения АМН СССР. - 1990. - №1. - С.65-68.
106. Дерюгина Е.И., Дризе Н.И., Оловникова Н.И. и др. Родоначальная кроветворная клетка: возникновение в онтогенезе, пролиферативная активность и пролиферативный потенциал // Онтогенез.- 1991.- Т. 22.- № 2.- С. 125-132.
107. Дерюгина Е.И., Дризе Н.И., Удалов Г.А., Чертков И.Л. Пролиферативный потенциал стволовых кроветворных клеток (КОЕс) серийно пассируемых в облученных мышцах в составе очагов эктопического кроветворения//Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.- 1988.- №12.- С.718-720.
108. Джикидзе Э.К., Косиченко Л.П., Куксова М.И. Морфологические и цитогенетические изменения в костном мозгу обезьян в отдаленные сроки после хронического облучения в малых дозах // Радиобиология.- 1980.- Т.20.- № 2. - С. 281-284.
109. Джикидзе Э.К., Куксова М.И., Косиченко Л.П. Костномозговое кроветворение у макаков-резусов при облучении // Радиобиология.-1974.- Т.14.- № 3. - С. 390-394.
110. Дильман В.М. Четыре модели медицины. – Л.: Медицина, 1987. – 288 с.

111. Дозовые зависимости нестохастических эффектов, основные концепции и величины, используемые в МКРЗ: Публикации 41, 42 МКРЗ: Пер. с англ. М.: Энергоатомиздат, 1987. 88 с.
112. Докина Г.А. Эндокринные и метаболические аспекты лучевой болезни. - Томск: Изд-во Томского университета. - 1984.
113. Дризе Н.И., Чертков Л.И. Способность к самоподдержанию стволовых КОЕс из длительных культур костного мозга // Гематология и трансфузиология. - 1984. - Т.2. - Вып.1. - С.43-45.
114. Дубинин Н.П., Шевченко В.А., Алексеенок А.Я. // Успехи современной генетики. - 1972. - Вып.4. - С.170-205.
115. Дыгай А.М., Шахов В.П., Юшков Б.Г. и др. Роль гликозаминогликанов в регуляции кроветворения при стрессе // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 1989. - № 1. - С. 60-62.
116. Евсеева Н.К. Кроветворение у собак в течение 4 лет после гамма-нейтронного облучения // Отдаленные последствия лучевых поражений / Под ред. Ю.И. Москалева. - М.: Атомиздат., 1971. - С. 107-122.
117. Жербин Е.А., Чухловин А.Б. Радиационная гематология. - М.: Медицина., 1989. - 176 с.
118. Жестяников В.Д., Игушева О.А. Связь транскрипции и репарации радиоиндуцируемых повреждений ДНК // Радиационная биология. Радиозэкология. - 1997. - Т. 37. - вып. 4. - С. 549-554.
119. Животовский Б.Д. Механизмы радиационной гибели клеток // Тезисы докладов: 1 Всесоюзный радиобиологический съезд. - Москва, 21-27 августа 1989 г. Т.1. С. 142.
120. Заичкина С.И., Клоков Д.Ю., Розанова О.М. и др. Действие малых доз γ -радиации на цитогенетическое повреждение в полихроматофильных эритроцитах костного мозга мышей *in vivo* // Генетика. - 1998. - Т. 34. - № 7. - С. 1013-1016.

121. Зайнуллин В.Г. Генетические эффекты хронического облучения низкой интенсивности//Радиационная биология. Радиоэкология.- 1997.-Т.37.- Вып.4.- С.555-559.
122. Зайцев Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной ботанике. М.: Наука, 1984.- 279 с.
123. Запольская Н.А., Федорова А.В., Лаврентьев Л.Н. и др. Влияние длительного хронического внешнего γ -облучения на организм животного. - М.: Атомиздат.,1976. - С. 3-19.
124. Захаров В.Н., Караулов А.В., Соколов В.В., Фраш В.Н. Изменения системы крови при воздействии радиации и бензола. Новосибирск: Наука, 1990. 241 с.
125. Захаров Ю.М. Современный взгляд на регуляцию кроветворения // Физиол. ж. СССР, 1991. – т. 77. – №12. – С. 91 – 101.
126. Захаров Ю.М., Рассохин А.Г., Крестьянинова О.Г. и др. О роли макрофагов костного мозга в регуляции эритропоэза при различных состояниях эритрона // Патол. физиология и экспер. терапия. 1991.–№3. – С.36 – 38.
127. Зеленина Н.В., Данилов Р.К. Программированная клеточная гибель в эмбриогенезе / Программированная клеточная гибель / Под. ред. проф. В.С. Новикова. - Спб.: Наука, 1996. - С. 79-88.
128. Зимин Ю.И. Увеличение количества гемопоэтических родоначальных клеток у мышей в начальный период стресс-реакции // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1974. –Т. 78.- № 12. - С. 17-19.
129. Зотиков Е.А. Антигенные системы человека и гомеостаз. М.: Наука, 1982. – 235 с.
130. Зухбая Т.М. Количественные изменения отдельных генераций клеток эритроидного и гранулопоэтического ростков в костном мозге крыс при постоянном гамма-облучении с различной мощностью дозы // Радиобиология. - 1979.-Т.19.- № 2. - С. 278-282.

131. Зухбая Т.М. Пролиферативная активность клеток костного мозга собак при хроническом гамма-облучении в сочетании с повторным воздействием // Космич. биология и медицина. - 1973.-Т.7.- № 1. - С. 34-36.
132. Зяблицкий В.М., Масленникова Р.Л., Романовская В.Н. Влияние кровопотери на миграцию стволовых кроветворных клеток у мышей // Радиобиология. - 1982. –Т.22.- № 5. - С. 680-682.
133. Иващенко Ю.Д., Быкорез А.И. Полипептидные факторы роста и канцерогенез. Киев, 1990.- 192 с.
134. Изучение динамики зависимости доза-эффект у человеческой популяции, подвергшейся воздействию продуктов деления урана, по данным гематологических исследований: Отчет о НИР /УНПЦ РМ; Инв. № 1352.- Челябинск, 1980.-71 с.
135. Ильенко А.И. Концентрирование животными радиоизотопов и их влияние на популяцию. М.: Наука, 1974.- 165 с.
136. Ильенко А.И., Крапивко Т.П. Экологические последствия радиоактивного загрязнения для популяций мелких млекопитающих - стронциефоров / Экологические последствия радиоактивного загрязнения на Южном Урале. М.: Наука, 1993.- С. 171-180.
137. Ильин Б.Н. Есть ли адаптация к воздействию ионизирующей радиации? // В кн.: Радиационная гигиена. – Л., 1990. – С. 57–65.
138. Ильин Л.А. Радиобиология и радиационная защита - проблемы и перспективы их взаимодействия в рамках регламентаций радиационного воздействия // Третий съезд по радиационным исследованиям. Тезисы докл.: Москва, 14-17 октября 1997 г., Т. I.- Пущино, 1997.- С. 11-12.
139. Ильинских Н.Н., Ильинских И.Н., Бочаров Е.Ф. Цитогенетический гомеостаз и иммунитет. – Новосибирск: Наука, 1986.– 199 с.

140. Илюхин А.В. Цитокинетическое и морфологическое изучение процессов поражения и компенсации кроветворения при длительном. воздействии ионизирующего излучения: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. - М.- 1974.- 36с.
141. Илюхин А.В., Шашков В.С., Бурковская Т.Е., Зубенкова Э.С. Цитокинетика и морфология кроветворения при хроническом облучении. - М.: Энергоатомиздат.,1982.- 136с.
142. Кабаков Е.Н., Конопляников А.Г. Влияние адреналэктомии на колониобразование в селезенке облученных мышей // Радиобиология. - 1972. –Т.12.- № 2. - С. 205-209.
143. Казначеев В.П. Адаптация человека / Социальные и медикобиологические аспекты.- В кн.: Клинические и экспериментальные аспекты общей патологии.- Новосибирск, 1980.-С.5-17.
144. Калина И., Прасличка М. Изменение кроветворения и выживаемости мышей при пролонгированном облучении // Радиобиология. - 1977. –Т.17.- № 2. - С. 849-851.
145. Калистратова В.С. Актуальные проблемы радиобиологии инкорпорированных радионуклидов //Тезисы докладов: 1 Всесоюзный радиобиологический съезд.- Москва, 21-27 августа 1989 г. Т.4. С. 955.
146. Кандор В.И. Гипофиз и надпочечники при радиационных поражениях организма. - М., 1965. - 148 с.
147. Караулов А.В. Иммунологическая и генетическая характеристика клеток-супрессоров, иммунных к антигенам H-2-комплекса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- М., 1979.- 21 с.
148. Карташев А.Г., Тухватулин Р.Т., Баскурян А.К. Взаимосвязь показателей системы крови в постнатальном развитии белых мышей // Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова.- 1987.- Т. 73.- № 8.- С.1094-1099.
149. Кассиль Г.Н. Внутренняя среда организма. –М.: Наука, 1983. – 221 с.

150. Кеирим-Маркус И.Б. Новые сведения о действии на людей малых доз ионизирующего излучения – кризис господствующей концепции регламентации облучения //Атомная энергия. – 1995.–Т.79.– Вып. 4. – С. 279 – 281.
151. Кертис Г.Дж. Восстановление хромосом млекопитающих от радиационного повреждения / Восстановление и репаративные механизмы в радиобиологии. Перев. с англ. Под ред. А.Г. Конопляникова. М., 1972.- С. 131-150.
152. Киллмен С.А. Влияние радиации на систему клеточного обновления миелоидного ряда / Руководство по радиационной гематологии. - М.: Медицина.,1974. - С. 77-85.
153. Кириллов О. И. Процессы клеточного обновления в условиях стресса. – М.: Наука.,1977.–188 с.
154. Кириллова Е.Н. Влияние облучения в сублетальной дозе и модифицирующих факторов на состояние иммунологических показателей у мышей в отдаленные сроки // Радиобиология.- 1984.- Т. 24.- вып. 3.- С. 321-324.
155. Кириллова Е.Н. Восстановление клеточных систем иммунитета после сублетального облучения // Радиобиология.- 1984.- Т. 24.- № 2.- С. 195-198.
156. Кириллова Е.Н., Лузанов В.М. Влияние хронического лучевого воздействия на антителообразование у мышей // Радиобиология.- 1980.- Т.20.- вып. 5.- С.714-718.
157. Кириллова Е.Н., Мурзина Л.Д, Муксинова К.Н. Клеточные основы иммунодефицитного состояния в отдаленном периоде после хронического радиационного воздействия // Иммунология.- 1989.- № 1.- С. 32-34.
158. Кириллова Е.Н., Петров Р.В. Функциональная способность клеточных систем иммунитета в отдаленные сроки после сублетального облучения // Радиобиология.- 1986.- Т. 26.- вып. 4.- С.488-491.

159. Клемпарская Н.Н., Львицина Г.М., Шальнова Г.А. Аллергия и радиация.- М.: Медицина, 1968.- 279 с.
160. Клемпарская Н.Н., Шальнова Г.А. Нормальные антитела как радиозащитные факторы.- М.: Атомиздат, 1972.- 135 с.
161. Клоков Д.Ю., Заичкина С.И., Аптикаева Г.Ф. и др. Индукция цитогенетического повреждения в клетках костного мозга крыс при комбинированном воздействии хронического и острого гамма-облучения // Генетика.- 1997.- Т. 33.- № 6.- С. 855-857.
162. Коваленко А.Н. Пострадиационная эндокринопатия у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС.-Киев,1998.-181с.
163. Коггл Дж. Биологические эффекты радиации: Пер. с англ. - М.: Энергоатомиздат.,1986.- 184 с.
164. Козинец Г. И., Быкова И. А., Сукиасова Т. Г. Кинетика эритронов// Кинетические аспекты гемопозза/Под ред. Г. И. Козинца, Е. Д. Гольдберг.— Томск, 1982.—С. 79 – 148.
165. Козлов А.А. К проблеме "малых доз" в радиобиологии // Радиобиология. – 1989. – т.28., Вып. 3. – С.424 – 426.
166. Козлов В.А. Гуморально-клеточные уровни регуляции этапов иммуногенеза: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук.-М.,1980.-40с.
167. Козлов В.А. Процессы пролиферации и миграции стволовых кроветворных клеток у облученных мышей в условиях воздействия на РЭС // Радиобиология.-1978.-Т.18.-Вып.3.-С.290-293.
168. Козлов В.А., Громыхина Н.Ю. Интерлейкин-1: роль в иммунитете // Иммунология.- 1987.- № 4.- С. 24-30.
169. Козлов В.А., Журавкин И.Н., Цырлова И.Г. Стволовая кроветворная клетка и иммунный ответ.- Новосибирск,1982.-322с.
170. Козлов В.А., Цырлова И.Г. Влияние гидрокортизона на стволовые кроветворные элементы костного мозга мышей (СВА×С₅₇В1) F₁-гибридов // Изв. АН СССР. Сер. биол. - 1976. - № 6. - С. 914-917.

171. Козлов В.А., Цырлова И.Г. Изменение пролиферативной активности полипотентных стволовых кроветворных клеток, вызванное введением глюкокортикоидов и андрогенов // Докл. АН СССР. - 1978.-Т.288.- № 2. - С. 501-503.
172. Количественные закономерности и дозиметрия в радиобиологии: Публикация 30 МКРЕ: Пер. с англ. /Под ред. И.Б. Кеирим-Маркуса. М.: Энергоатомиздат, 1984.
173. Коноваленко А.Н. Пострадиационная эндокринопатия у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. – Киев. – 1998. – 181 с.
174. Коноплянников А.Г. Молекулярные и клеточные механизмы поздних лучевых повреждений // Радиационная биология. Радиоэкология.-1997.-Т. 37.-вып. 4.- С.621-628.
175. Коноплянников А.Г. Радиобиология стволовых клеток. - М.: Энергоатомиздат.,1984.- 120с.
176. Коноплянников А.Г. Стволовые клетки самообновляющихся систем как детерминанты выживаемости животных в острый период лучевого поражения. - В кн.: Итоги науки и техники. Сер. Радиационная биология. - М.: ВИНТИ. - 1980. – Т.3.-С. 5-38.
177. Корогодин В.И.
178. Коротный В.С. Патологическое обоснование некоторых путей целенаправленного поиска фармакологических средств противорадиационной защиты: Дис. ... д-ра биол. наук. - Обнинск.,1989. – 276с.
179. Коротный В.С., Шведов В.Л., Пряхин Е.А. Количественные соотношения между основными отдаленными эффектами и дозиметрическими параметрами воздействия ^{90}Sr у крыс //Хроническое радиационное воздействие: риск отдаленных эффектов /под ред. Л.А. Ильина, А.В. Аклеева -М., 1996.- Т.1.- С. 76-88.

180. Коул Л. Клеточные и гуморальные факторы при восстановлении от радиационного поражения / Восстановление и репаративные механизмы в радиобиологии. Перев. с англ. Под ред. А.Г. Коноплянникова. М., 1972.- С. 150-172.
181. Коцюруба В.Н, Мойбенко А.А. // Физиол. журн., 1989 г. – т.35. – №1. – С.94.
182. Кравцов В.Д., Ласунская Е.Б., Фрейдлин И.С. Взаимодействие макрофагов и стволовых кроветворных клеток мышей *in vitro* и *in vivo* // Цитология. – 1989. – Т. XXXI. – №3. – С. 359 – 362.
183. Крыжановский Г.Н. Патофизиология как современная интегративная биомедицинская наука //Вестник АМН. 1991. – №3. – С. 9 – 11.
184. Кудрицкий Ю.К., Георгиевский А.Б. Адаптационная гипотеза биологической эффективности ионизирующего излучения // Атом.энергия. – 1992. – т. 13. – №1. – С.27 – 32.
185. Кудрицкий Ю.К., Георгиевский А.Б., Карпов В.И. Актуальность развития радиационной биологии // Радиобиологический съезд. Киев, 20 – 25 сентября 1993 г.: Тез. докл. – Пушино, 1993. – Ч.2.– С.535 – 536.
186. Кузин А.М. Значения для биоты природных уровней атомной радиации //Успехи современной биологии. – 1995. –Т.1 15.–Вып.2. – С. 133 – 140.
187. Кузин А.М. Идеи радиационного гормезиса в атомном веке. - М.: Наука., 1995. - 158 с.
188. Кузин А.М. Стимулирующее действие ионизирующего излучения на биологические процессы.- М.: Атомиздат, 1977.- 136с.
189. Кузин А.М. Структурно-метаболическая теория в радиобиологии.- М.: Наука, 1986.- 282с.
190. Кузьмина Л.В., Переверзев А.Е., Вахтин Ю.Б. Частота геномных мутаций в клетках селезеночных колоний различного происхождения у мышей *in vivo* // Цитология.-1984.-Т.26.-Вып.12.-С.1416-1420.

191. Кулагин В.К., Александров В.Н. Кинетика миграции стволовых кроветворных клеток у мышей после тяжелой механической травмы // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1982.Т. – 93.- № 5. - С. 45-46.
192. Кулинский В.И, Ольховский И.А. Две адаптационные стратегии в неблагоприятных условиях – резистентная и толерантная. Роль гормонов и рецепторов // Успехи современной биологии. – 1992. – т.112. Вып. 5 – 6. – С.697 – 713.
193. Лазорик М.И. Расчет активности пероксидазы крови // Лабораторное дело.-1981.-№7.-С.441-442.
194. Лайта Л.Г. Модели, связанные с влиянием радиации на пул стволовых клеток. - В кн.: Руководство по радиационной гематологии. - М.: Медицина, 1974.- С. 129-136.
195. Ламертон Л.Г. Гомеостаз в облученной ткани / Восстановление и репаративные механизмы в радиобиологии. Перев. с англ. Под ред. А.Г. Коноплянникова. М., 1972.- С. 211-222.
196. Лаптева – Попова М.С. Изменение крови при систематическом длительном воздействии рентгеновских лучей в малых дозах. – В кн.: Определение последствий поражений, вызванных ионизирующей радиацией. – М., 1959.–С. 64 – 73.
197. Лаптева – Попова М.С. Изменения крови при хронической лучевой болезни // Мед. радиология. – 1958.–Т.3.– № 2. – С. 53 – 61.
198. Лебединский А.В., Нахильницкая З.Н. Влияние ионизирующих излучений на нервную систему. М.: Атомиздат, 1960.- 186 с.
199. Лейтес С.М. Правила исходного состояния и его значение в физиологии и патологии // Проблемы регуляции обмена веществ в норме и патологии. – М.: Медицина, 1977. – С.5 – 23.
200. Ливанов М.Н. Некоторые проблемы действия ионизирующей радиации на нервную систему. М.: Медгиз, 1962.- 196 с.

201. Лорд Б.И., Цырлова И.Г., Орловская И.А., Козлов В.А. Эндогенные регуляторы пролиферации гемопоэтических колониобразующих клеток: их роль в защите стволовых кроветворных клеток и регуляции гуморального ответа // Иммунология.- 1987.- № 4.- С. 14-20.
202. Лузанов В.М., Муксинова К.Н. Динамика КОЕк костного мозга крыс в процессе длительного фракционирования облучения // Радиобиология.- 1982.-Т.22.-Вып.1.-С.44-48.
203. Лузанов В.М., Мурзина Л.Д., Кириллова Е.Н. Восстановление кроветворения у мышей в поздние сроки после длительного внешнего (^{137}Cs) и внутреннего (^3H) облучения // Радиобиология.- 1982.- Т.22.- вып.3.-С. 335-339.
204. Лурия Е.А., Фриденштейн А.Я. О стромальной и Т-клеточной регуляции стволовых кроветворных клеток // Терапевтический архив.- 1981.- Т. 53.- № 9.- С. 116-120.
205. Лучник А.Н., Хисамутдинов Т.А. Подавление транскрипции в клетках эукариот облучением вследствие нарушения топологической замкнутости ДНК //Тезисы докладов: 1 Всесоюзный радиобиологический съезд.- Москва, 21-27 августа 1989 г. Т.1. С. 153.
206. Лучник Н.В., Кондрашова Т.В. Экспериментальные свидетельства в пользу существования в митотическом цикле периодов межмолекулярной сверки ДНК// Тезисы докладов: 1 Всесоюзный радиобиологический съезд.- Москва, 21-27 августа 1989 г. Т.1. С.114.
207. Любашевский Н.М. Метаболизм радиоизотопов в скелете позвоночных.- М.: Наука, 1980.- 255 с.
208. Любашевский Н.М., Панченко И.Я., Сарапульцев И.А., Тужилкова Т.Н., Шведов В.Л. Поражение системы крови у крыс при хроническом воздействии стронцием-90 / В кн.: Радиоактивные изотопы во внешней среде и организме. М., 1970.- С. 110-116.

209. Любашевский Н.М., Стариченко В.И., Григоркина Е.Б. Материалы к прогнозированию индивидуальной дозовой нагрузки при хроническом облучении остеотропными радионуклидами //Тезисы докладов: 1 Всесоюзный радиобиологический съезд.- Москва, 21-27 августа 1989 г. Т.4. С.966.
210. Ляхов В.В., Новиков В.И., Сидорович И.Г. Усиление продукции супрессорного фактора клетками костного мозга после иммунизации и кровопотери // Иммунология.- 1987.- № 4.- С.69-71.
211. Мазурик В.К., Михайлов В.Ф. Некоторые биохимические детерминанты и маркеры радиорезистентности организма млекопитающих // Радиационная биология. Радиоэкология.- 1997.- Т. 37.- вып. 4.- С. 512-521.
212. Мазурик В.К., Москалева Е.Ю. // Влияние радиации на регуляторные процессы в клетке.- Пушино, 1976.- С. 17-19.
213. Малышев В.М., Колесник Ф.А. Электромагнитные волны сверхвысокой частоты и их воздействие на человека. – Л.: Медицина,1968.– 88 с.
214. Мальцев В.Н. Количественные закономерности радиационной иммунологии.-М.: Энергоатомиздат, 1983.- 85 с.
215. Мантейфель В.Н. Ранняя реакция клеточных элементов лимфатических узлов на воздействие ионизирующей радиации: Автореф. дис. ... каед. Мед. наук.- М., 1965.- 20 с.
216. Манько В.М. В–лимфоциты регулируют процессы пролиферации и дифференцировки кроветворных стволовых клеток // Гематол. и трансфизиол., 1997. – Т. 42. – №2. – С. 15 – 19.
217. Манько В.М., Руднева Т.Б., Осипова Е.Ю., Благоднравова О.Л. Различная радиопоражаемость эндогенных клеток-предшественников, формирующих в селезенке мышей "ранние" и "поздние" очаги кроветворения // Радиобиология.- 1989.- Т.29.- вып.3.- С.315-320.

218. Манько В.М., Саядян Х.С., Халатян Н.А. Факторы, контролирующие дифференцировку стволовых клеток. 2. Чувствительность Т-дифференцирующих лимфоцитов к действию радиации и цитокинов // Цитология.- 1981.- Т. 23.- вып. 3.- С. 333-339.
219. Материй Л.Д. Цитоморфологическое изучение системы крови у полевок-экономок в условиях уровней естественной радиации: Дис. ... канд. биол. наук. – Сыктывкар, 1978.-132 с.
220. Материй Л.Д., Маслова К.И. Влияние повышенной естественной радиактивности в среде обитания на морфологию костного мозга у *microtus oeconomus pall* // Радиобиология.- 1984.- Т. 14.- № 2.- С. 243-246.
221. Материй Л.Д., Маслова К.И. Радиация как экологический фактор при антропогенном загрязнении :Тр. Коми филиала АН СССР №67,1984.-С.55-62.
222. Маянский Д.Н. Функциональные взаимосвязи между соединительнотканными клетками и их значение в репаративных процессах. клинические и экспериментальные аспекты общей патологии. Новосибирск, 1980. – с. 42 – 52.
223. Меерсон Ф. З. Физиология адаптационных процессов. М.: Наука, 1986.-638 с.
224. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс, профилактика. – М.: Медицина, 1981. – 185 с.
225. Меерсон Ф.З., Малышев И.Ю. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца. – М.: Наука, 1993. – 160 с.
226. Меньшиков В.В., Демкторская П.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник // Ред. В.В. Меньшиков. - М.: Медицина. - 1987. - С. 123-124.
227. Методические рекомендации по вопросам определения численности кроветворных колониобразующих единиц (КОЕ) с помощью тестов экзогенных и эндогенных селезеночных колоний.- Обнинск,1975.-12с.

228. Мирошниченко И.В., Шарова Н.И., Рябина И.Д., Ярилин А.А. Факторы, индуцируемые предшественниками Т-лимфоцитов и их роль в пострadiационных процессах, протекающих в костном мозге и тимусе // Радиобиология. – 1990.-Т.30.-Вып.4.- 548 с.
229. Мирошниченко И.В., Шарова Н.И., Ярилин А.А., Талаев В.Ю. Разделение факторов, регулирующих селезеночное колониобразование и дальнейшая характеристика их эффектов // Иммунология. – 1989.- № 3.
230. Мирошниченко И.В., Ярилин А.А., Рябина И.Д. и др. Факторы, секретлируемые клетками костного мозга и тимуса, обогащенными предшественниками Т-лимфоцитов: сравнение с известными цитокинами и характеристика клеток-продуцентов // Иммунология. - 1989, № 6.
231. Моничев А.Я. Динамика кроветворения.-М.: Медицина,1984.-176с.
232. Моничев А.Я., Груздев Г.П. Об особенностях кинетики восстановления кроветворения, связанных с взаимодействием клеток-предшественников// Теоретические предпосылки и модели процессов радиационного поражения систем организма/ Под ред. Акоева И.Г., Тяжеловой В.Г.- Пушкино,1975. - С. 57-63.
233. Мороз Б.Б., Безин Г.И. Петров Р.В. и др. Миграция, пролиферация и дифференцировка стволовых кроветворных клеток в зависимости от уровня эндогенных глюкокортикоидов // Стволовые и иммунокомпетентные клетки в норме и при опухолевом росте: Сб. науч. тр. - Киев: Наук. думка. - 1981. - С. 86-99.
234. Мороз Б.Б., Дешевой Ю.Б., Лебедев В.Г. и др. Реакция кроветворной системы при длительном эмоциональном стрессе на фоне действия γ -облучений в низких дозах // Радиационная биология и радиоэкология. - 1997.-Т.37.- Вып. 4. - С. 581-589.
235. Мороз Б.Б., Кендыш И.Н. Радиобиологические эффекты и эндокринные факторы. - М.: Атомиздат. - 1975.- С.61-88.

236. Мороз Б.Б., Петров Р.В., Безин Г.И. и др. О роли эндогенных глюкокортикоидов в регуляции миграции и рециркуляции стволовых кроветворных элементов // Патологическая физиология.-1978.-Вып.5.-С.9 – 15.
237. Москалев Ю.И. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов. М.: Энергоатомиздат, 1989. 264 с.
238. Москалев Ю.И. О накоплении стронция-90 в костях крыс и кинетике его выведения //Радиобиология.- 1961.- Т.1.- вып. 1.- С.65.
239. Москалев Ю.И., Кудрицкий Ю.К. Состояние и перспективы влияния малых доз ионизирующего излучения на здоровье человека // Медицинская радиология. – 1983. – №4. – С.70 – 74.
240. Москалев Ю.И., Стрельцова В.Н. Отдаленные последствия радиационного поражения. Неопухольевые формы. - Итоги науки и техники. ВИНТИ. Радиационная биология, 1987, Т.6, 216 с.
241. Моссэ И.Б. К вопросу о модифицируемости радиационных мутаций разных типов / Современные вопросы радиобиологии.- М.: Наука, 1980.- С. 27-31.
242. Муксинова К.Н. Изменение количества и пролиферативной активности стволовых кроветворных клеток при длительном внешнем γ -облучении // Радиобиология. - 1976.-Т.16.- Вып.5. - С. 693-697.
243. Муксинова К.Н. Кинетика клеточных популяций костного мозга при длительном внешнем облучении // Механизмы лучевой патологии. - М.: Изд-во Моск. Университета, 1984. - С. 82-88.
244. Муксинова К.Н. Нарушение восстановления стволового кроветворного пула после длительного внешнего облучения // Радиобиология. - 1984а.- Т.24.- Вып.4. - С. 707-710.
245. Муксинова К.Н. Повреждение стволового кроветворного пула при длительном внешнем облучении у крыс // Радиобиология. - 1984б.- Т.24.- Вып.2. - С. 703-706.

246. Муксинова К.Н., Мурзина Л.Д. Пролиферация миелогранулоцитов в процессе длительного ежедневного облучения // Мед. радиология. – 1976.- № 5. - С. 62-67.
247. Муксинова К.Н., Мушкачева Г.С. Клеточные и молекулярные основы перестройки кроветворения при длительном радиационном воздействии. // Под ред. А.К. Гуськовой.–М.: Энергоатомиздат,1990.–160 с.
248. Муксинова К.Н., Суходеев В.В., Мурзина Л.Д. Кинетика клеточных популяций в отделах делящихся созревающих нейтрофилов костного мозга при длительном внешнем облучении // Проблемы гематологии и переливания крови. - 1979.- Т.24.- № 6. - С. 16-21.
249. Натан Д.Г., Зифф К.А. Регуляция кроветворения // Гематология и трансфузиология, 1994.-№ 2.-С3-10.
250. Наумов С.А. Системный подход к фармакологической защите организма от ионизирующего излучения / Проблемы радиозэкологии и пограничных дисциплин: под ред. А.В.Трапездникова и С.М.Вовка. – Заречный, 1998. – С.97 – 110
251. Нейман О.В., Горлов В.Г. Специфические и неспецифические реакции костного мозга при действии пролонгированного γ -облучения // Известия АН СССР. Сер. Биология.- 1985.- №1.-С.137-141.
252. Новик А.А., Крысюк О.Б., Салтыкова Л.Б., Лесничий В.В. Проблемы апоптоза в гематологии / Программированная клеточная гибель / Под. ред. проф. В.С. Новикова. - Спб.: Наука, 1996. - С. 157-175.
253. Новиков Н.М., Юшков Б.Г., Фраш В.Н. О потенцировании действия эритропоэтина эритроцитарными факторами // Патол. физиология и эксперим. терапия.- 1980.- № 6.- С. 53-55.
254. Новоселова Е.Г., Сафонова М.В. Функциональная активность Т- и В-лимфоцитов селезенки крыс в условиях постоянного воздействия γ -радиации с низкой мощностью дозы // Радиационная биология. Радиозэкология.- 1994.- Т. 34.- вып. 3.- С. 407-413.

255. Носова Л.И., Филимонов И.С., Нахоренок Г.Б. Ультраструктурные особенности гранулоцитов костного мозга крыс после облучения в эксперименте // Тезисы докладов: I Всесоюзный радиобиологический съезд.- Москва, 21-27 августа 1989г. Т.5. С. 1089.
256. Окада Ж. Радиационная биохимия клетки М.: Мир, 1974.- 407 с.
257. Окладникова Н.Д., Пестерникова В.С., Сумина М.В. и др. Хроническая лучевая болезнь человека, вызванная внешним гамма-облучением, отдаленный период // Вестник Академии мед. наук.- 1992.- № 2.- С. 22-25.
258. Осипенко А.В. Новый подход к проблеме регенерации тканей: значение и механизмы участия системы крови / Вопросы экспериментальной физиологии. – М.–Екатеринбург, 1997. – С.131 – 138.
259. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Регуляция эритропоэза: Физиологические и клинические аспекты. М.: Медицины – 1987. – 272 с.
260. Патт Х.М., Малони М.А. О выходе стволовых кроветворных клеток из костного мозга в кровь // Проблема гематологии и переливания крови. – 1982. – Т.27. – Вып.7. – С.18-21.
261. Паушева З.П. Практикум по цитологии М.: Колос, 1980.
262. Пегов А.А. Изменения в отделе стволовых кроветворных клеток после облучения (характеристика и значение в радиорезистентности организма): Дисс. на соискания кандид. мед. наук. – Л., 1982. – с.40.
263. Пелевина И.И., Афанасьев Г.Г., Готлиб В.Я. Клеточные факторы реакции опухолей на облучение и химиотерапевтические воздействия М. Наука. - 1978.
264. Пелевина И.И., Готлиб В.Я., Кудряшова О.В. и др. Нестабильность генома после воздействия радиации в малых дозах (в 10-километровой зоне аварии на ЧАЭС и в лабораторных условиях) // Радиационная биология. Радиозкология.- 1996.- Т. 36.- вып. 4.- С. 546-560.
265. Переверзев А.Е. Кроветворные колониеобразующие клетки и физические стресс-факторы. Л.: Наука, 1986. 172 с.

266. Петров Р.В., Манько В.М. / Актуальные проблемы прикладной иммунологии. (Итоги науки и техники. Сер. Иммунология. Т. 15). – М., 1986. – С. 109 – 154.
267. Петров Р.В., Манько В.М., Хаитов Р.М. и др. Факторы контролирующие дифференцировку стволовых клеток. 1. Изменение направления дифференцировки стволовых кроветворных клеток под влиянием дифференцирующих Т-лимфоцитов // Цитология.-1979.-№5.-С.602-610.
268. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Миграция стволовых клеток из экранизированного костного мозга при неравномерном облучении //Радиобиология. – 1972. – Т.12. – Вып. 1. – С. 69-76.
269. Петров Р.В. Сеславина Л.С. Взаимодействие лимфоцитов с кроветворными стволовыми клетками // Микробиология, эпидемиология и иммунология.-1977.-Вып.11.-С.28-42.
270. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Рачков С.М. Влияние гидрокортизона на отдельные этапы иммуногенеза // Бюлл. exper. биологии и медицины.-1975.-Вып.2.-С.63-65.
271. Петров Р.В., Чередеев А.Н., Михайлова А.А. и др. Взаимодействие и кооперация клеток при индукции иммунного ответа // Общие вопросы патологии.-М.,1972.-Т.3.- С.106-153.
272. Петров Р.В., Швец В.Н. Взаимодействие стволовых кроветворных клеток с лимфоцитами // Проблемы гематологии и переливания крови.-1973.-Т.18.- Вып.10.-С.48-54.
273. Петров Р.В., Швец В.Н., Манько В.М. Изменения эритроидного типа дифференцировки стволовых клеток на миелоидный под влиянием лимфоцитов // Докл. АН СССР. – 1972.-Т.204.- Вып. 2. – С.480 – 492.
274. Петрович И.К. Изменение морфологического состава периферической крови и органов кроветворения у собак, пораженных стронцием-90 //Первая научно-практическая конференция по медицинской радиологии. Доклад УЖА, 1959.- С. 37-42.

275. Петрович И.К. Изменение картины крови у животных в отдаленные сроки после введения в организм радиоактивных веществ //Влияние радиоактивного стронция на живой организм.- М.: Медгиз, 1961.- С.104-119.
276. Петрушенко Л.А. Принцип обратной связи (Некоторые философские и методологические проблемы управления). – М.: Мысль, 1967. – 280 с.
277. Пинчук Л.Б., Серкиз Я.И., Коваль Г.Н. и др. Патогенетическое обоснование развития костномозгового синдрома в условиях постоянного воздействия на животных малых доз ионизирующих излучений низких интенсивностей //Тезисы докладов: 1 Всесоюзный радиобиологический съезд.- Москва, 21-27 августа 1989 г. Т.5. С. 1092.
278. Поверенный А.М. Радиочувствительность плюрипотентных стволовых кроветворных клеток: проблемы определения, перспективы модификации / Радиобиология стволовых и клоногенных клеток / Сб. научных работ.- Обнинск.- 1986.- С. 5-10.
279. Поверенный А.М., Семин Ю.А., Чунько А.Н. / Влияние радиации на регуляторные процессы в клетке.- Пущино, 1976.- С. 42-43.
280. Поверенный А.М., Семина О.В., Семенец Т.Н. и др. Радиочувствительность плюрипотентных стволовых клеток, определяемая клонированием в селезенке облученных мышей // Радиобиология.- 1984.- Т. 24.- № 1.- С. 39-43.
281. Попов Б.В., Белокрылов Г.А., Ергакова Е.В., Константинова И.А. Дифференцировка стволовых кроветворных клеток из различных отделов кроветворной системы тимэктомированных мышей СВА, стимулированных тимарином или кортексином // Радиобиология. 1984. Т. 24. № 2. С. 252-25
282. Попов Г.К. Бельский М.С., Починский А.Г. Влияние гепарина на процесс образования колоний из костномозговых мононуклеаров в условиях диффузной камеры // Факмакол. токсикология. – 1991. – №5. – С. 33 – 35.
283. Попов Т., Нейковска Л. Метод определения пероксидазной активности крови //Гигиена и санитария.- 1971.-№10.- С.89-91.

284. Португалов В.В., Швец В.Н. Пролиферация и дифференцировка гемопоэтических стволовых клеток при гипокинезии // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1976. – Т.81.- № 4. - С. 501-503.
285. Поспешил М., Ваха И. Индивидуальная радиочувствительность, ее механизмы и проявления: Пер. с англ. - М.: Энергоатомиздат, 1986. - 108 с.
286. Починский А.Г., Рассохин А.Г., Иванов В.В., Корытный В.С. Реакция тучных клеток костного мозга на действие ионизирующего излучения в эксперименте / Системы и клеточные механизмы адаптации организма к действию повреждающих факторов: Тез. Конференции патофизиологов Урала. – Челябинск, 1991. – С. 139 – 139.
287. Прасличка М.А., Калина И. Влияние низких суточных мощностей доз пролонгированного облучения на изменение КОЕс и периферической крови у мышей // Радиобиология. - 1976.-Т16.- № 3. - С. 376-380.
288. Программированная клеточная гибель / Под ред. проф. В.С. Новикова. - СПб.: Наука, 1996. - 276 с.
289. Пряхин Е.А. Динамика изменения репарации ДНК клеток костного мозга у мышей при облучении стронцием-90: Дис. ... канд. биол. наук. – М.–1997. – 18 с.
290. Радиационная защита. Рекомендации МКРЗ: Публикация МКРЗ 26 : Пер. с англ. / Под ред. А.А. Моисеева и П.В. Рамзаева. М.: Атомиздат, 1978.
291. Радиация. Дозы, эффекты, риск / Перевод с англ. Ю.А.Банникова, М.: Мир. –1988.– с.77.
292. Раевский Б. Дозы радиактивных излучений и их действие на организм.- М.: Медгиз, 1959.- 206 с.
293. Раевский К.С. // Патол. физиология и экспериментальная терапия. – 1990. – №1. – С.3.
294. Райцина С.С. Идентификация стволовых клеток в некоторых системах клеточных дифференцировок у млекопитающих // Успехи совр. биол. и мед.- 1980.-Т.90.-Вып.1(4).-С.123-137.

295. Распределение и биологическое действие радиоактивных изотопов / Сб. статей под ред. Ю.И.Москалева. – М.: Атомиздат, 1966 г. – С.5 – 7
296. Рассел В.Л. Механизмы репарации и их роль в индукции радиационных мутаций у мышей / Восстановление и репаративные механизмы в радиобиологии. Перев. с англ. Под ред. А.Г. Коноплянникова. М., 1972.- С. 172-182.
297. Рассохин А.Г., Крестьянова О.Г., Починский А.Г. и др. Реакция эритроидной такни на действие ионизирующего излучения в эксперименте / Системы и клеточные механизмы адаптации организма к действию повреждающих факторов: Тез. Конференции патофизиологов Урала. – Челябинск, 1991. – С. 142 – 144.
298. Регенерационные процессы в развитии и ликвидации лучевого повреждения. – Л. – 1978.
299. Рождественский Л.М. Концепция биологического действия ионизирующей радиации низкого уровня (Анализ проблемы в аспектах пороговости эффектов и радиочувствительности / радиореактивности биоструктур различного уровня организации) // Радиационная биология. Радиозэкология. - 1999. - №1. - Т. 39. - С. 127-144.
300. Рождественский Л.М. Постлучевая репарация стволовых кроветворных клеток в общерадиобиологическом, клиническом, экспериментальном и методическом аспектах // Радиационная биология. Радиозэкология.- 1994.- Т.34.- вып. 4-5.- С. 520-535.
301. Рождественский Л.М. Цитокины в аспекте патогенеза и терапии острого лучевого поражения // Радиационная биология. Радиозэкология.- 1997.- Т.37.- вып.4.- С. 590-596.
302. Ромашко О.О., Мороз Б.Б., Безин Г.И. К вопросу о стимулирующем и ингибирующем действии гидрокортизона на родоначальные кроветворные клетки // Пробл. гематологии и переливания крови. - 1979.-Т.24.- № 9. - С. 48-55.

303. Росс Е.А.М., Миклем Х.С. К вопросу о старении клеток // Проблемы гематологии и переливания крови.- 1982.- № 7.- С. 22-24.
304. Рыскулова С.Т. Радиоэкология грызунов Семипалатинского полигона / Третий съезд по радиационным исследованиям.- Тезисы докл., Москва, 14-17 октября 1997 г.- Пущино.- 1997.- Т.П.- С.414-415.
305. Савина Л.С., Москалева Г.П., Альперович В.В. и др. Участие холинергических факторов в процессах кроветворения // Патол. физиол. и экспер. терапия.- 1980.- № 6.- С. 50-52.
306. Самойлович П.М., Климович В.Б. Изучение кооперации Т- и В-лимфоцитов мышей при лучевой иммунодепрессии // Иммунология.- 1980.- № 3.- С. 38-40.
307. Самойлович П.М., Климович В.Б. Клеточный состав лимфоидных органов и параметры иммунного ответа мышей в поздние сроки после облучения // Радиобиология.- 1982.- Т.22.- №3.- С. 359-364.
308. Санин А.В. Образование селезеночных колоний стволовыми кроветворными клетками может контролироваться клетками, экспрессирующими детерминанты i-j // Иммунология. - 1986, № 5. - С. 11-14.
309. Саноцкий И.В. Итоги и перспектива изучения физиологической адаптации и временной компенсации хронического патологического процесса при минимальных химических воздействиях // Итоги науки и техники. Фармакология. Химиотерапевт. средства. Токсикология. проблемы токсикологии. - М.: ВНИИТИ. - 1973. - С. 41-48.
310. Сапов И.А., Новиков В.С. Неспецифические механизмы адаптации человека. – Л.: Наука, 1984. – 146 с.
311. Сарапульцев Б.И., Гераськин С.А. Генетические основы радиорезистентности и эволюция.- М.: Энергоатомиздат, 1993.- 208с.
312. Сарапульцев И.А., Голощапова Ж.А., Шведов В.Л., Тужилкова Т.Н. // Биологическое действие внешних и внутренних источников радиации / Под. ред. Ю.И. Москалева и В.С. Калистратовой.- М., 1972.- С. 155-159.

313. Саркисов Д.С. Очерки по структурным основам гомеостаза. М.: Медицина, 1977.
314. Саркисов Д.С., Аруин Л.И., Туманов В.П. Морфология компенсаторно-приспособительных процессов / Итоги науки и техники: серия Патологическая анатомия. – М., 1983. – 136 с.
315. Сафронов Е.И. Лучевая болезнь внутреннего облучения. - Л.: Медицина, 1972. - 135 с.
316. Сафронова В.Г., Кондратьева Т.М. К вопросу о нарушении кроветворения в отдаленные сроки после лучевого воздействия и причинах развития анемий // Вопросы радиобиологии и клинической радиобиологии. - Л. - 1965.-Т.5. - С. 231-252.
317. Северин М.В, Юшков Б.Д., Ястребов А.П. Регенерация тканей при экстремальных воздействиях на организм. – Екатеринбург: УрГМИ. – 1993. –196 с.
318. Селье Г. Очерки об адапционном синдроме. М.: Медгиз, 1960. 254 с.
319. Селье Г. Стресс без дистресса. – М.: Прогресс. – 1982. 127 с.
320. Семашко Л.Л. Кинетика эритроцитов у собак в условиях "хронического эксперимента" // Соматические эффекты хронического облучения. - М., 1972. - С. 47-51.
321. Семов А.Б., Птицина С.Н., Симова Н.Ю. Особенности репарации ДНК при хроническом воздействии мутагенных факторов//Радиационная биология. Радиоэкология.- 1997.- Т.37.- Вып.4.-С.565-568.
322. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. М.: Медицина, 1981.- 312 с.
323. Сидорович И.Г., Ляхов В.В., Власов А.А., Новиков В.И. Характеристика и клетки-мишени супрессорного фактора, секретируемого клетками костного мозга // Иммунология.- 1987.-№ 4.- С. 67-69.

324. Скофилд Р., Декстер Т.М. Самоподдержание стволовых клеток-предшественников // Проблемы гематологии и переливания крови. - 1982.- Т.17.-7. - С. 13-18.
325. Скофилд Р., Лайта Л.Т. Кинетика стволовых кроветворных клеток // Проблемы гематологии и переливания крови.- 1973.- Т.18.- №10.- С.55-60.
326. Смирнова О.А., Зухбая Т.М. Стимулирующий эффект хронического облучения с малыми мощностями доз на лимфопоэз и гранулопоэз. (Результаты математического моделирования и опытные данные) //Тезисы докладов: 1 Всесоюзный радиобиологический съезд.- Москва, 21-27 августа 1989 г. Т.4. С. 924.
327. Соколов В.В., Грибова И.А. Адаптационные и компенсаторные реакции системы крови при действии токсических факторов // Итоги науки и техники. Фармакология. Химиотерапевт. средства. Токсикология. Проблемы токсикологии. - М.: ВИНТИ. - 1973.-Т.5. - С. 103-109.
328. Солдатов С.К., Ушаков И.Б. Малые дозы ионизирующих излучений и ближайшие и отдаленные гематологические сдвиги (обзор литературы). – Медицина труда и пром. экология. – 1995. – №9. – С.20 – 23.
329. Сороковая В.И.
330. Спирин Д.А, Тарасов О.В., Шейн Г.П. Современное состояние животных, обитающих на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа//Вопросы радиационной безопасности, 1996.- №3.- С.39-44.
331. Спитковский Д. М., Зайцев С. В., Талызина Т. А. Моделирование особенностей инициации генетических повреждений малыми дозами ионизирующего излучения в клетках эукариот на основе концепции существования клеток эволюционного резерва. // Радиационная биология. Радиозкология. – 1994 – т. 34, вып. 6. С.739 – 747.

332. Спитковский Д.М. О некоторых новых биофизических и биохимических аспектах механизмов при воздействии малых и близких к ним доз ионизирующих излучений (низких ЛПЭ) на клетках эукариотов // Радиационная биология. Радиоэкология. - 1999. - №1. - Т. 39. - С. 145-155.
333. Спитковский Д.М. Радиобиологическая постоянная при радиационной стимуляции клеток на последующий адаптивный ответ // Радиационная биология. Радиоэкология. - 1995.- Т. 35.- вып. 3.- С. 346-348.
334. Степанов Р.П., Стрелин Г.С. Закономерности лучевого повреждения и репарации медленно обновляющихся тканей. // I Всесоюзн. Радиобиол. Съезд, Москва, 21-27 августа 1989г.: Тез. докл. Т. 1.- Пушино, 1989.- С.235-236.
335. Стрелин Г.С. Регенерационные процессы в развитии и ликвидации лучевого повреждения. М.: Медицина, 1978.- 208 с.
336. Стрелин Г.С., Кащенко Л.А., Шмидт Н.К. и др. Влияние мощности дозы излучения радиоактивного кобальта (^{60}Co) на реакцию организма при общем облучении // Вопросы радиобиологии. - Л., 1958. - С. 30-43.
337. Стрелин Г.С., Клестова О.В., Сильченко Н.Н., Станжевская Т.И. Влияние аутомиелотрансплантации на восстановление костного мозга после крупнопального фракционированного облучения собак // Радиобиология.- 1987.- Т. 27.- вып. 2.- С. 231-233.
338. Стрелин Г.С., Шмидт Н.К., Сильченко Н.Н. О возможности лечебного использования аутооттрансплантации костного мозга при неравномерном облучении // Проблемы гематологии и переливания крови.-1966.-Вып.2.- С.38-41.
339. Стрелков Л.А., Михайлова А.А. Изучение механизма антителостимулирующего действия миелопептидов // Иммунология.- 1987.- № 4.- С.43-46.

340. Суворова Л. А., Вялова Н. А., Барабанова А. В., Груздев Г. П. Пострадиационное восстановление костного мозга человека и морфодинамика-пула недифференцированных клеток//Тер. арх.– 1981.– № 9.–С. 127 – 131.
341. Судаков К.В. Системные механизмы эмоционального стресса. – М.: Медицина, 1981.
342. Сухова Г.К., Подрабинек Т.Р., Харлова Г.В. Влияние регенерации кроветворных органов на число и тип селезеночных колоний // Бюллетень exper. биологии и медицины.- 1978.- Т.85.- № 2.- С. 219-221.
343. Тавровская Т.В., Тараканова О.И., Барабашова З.И. Адаптивные изменения крови при действии гипоксии // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1980.- № 10. - С. 416-418.
344. Тарахтий Э.А., Кардонина Т.Л. Количественно-морфологические исследования системы крови лесной мыши и красной полевки, обитающих на территории ВУРСа. // Радиационная биология. Радиоэкология.- 1995-Т.35.-Вып.4.-С.423-431.
345. Теста Н. Регуляция клеточных линий в гемопоэзе // Гематология и трансфузиология.- 1994.- Т. 39.- № 6.- С. 7-8.
346. Тестов Б.В. Энергетическая концепция действия радиации на живой организм / Проблемы радиоэкологии и пограничных дисциплин / под ред. А.В. Трапезникова и С.В. Вовка. - Заречный, 1998. - вып. 1. - С. 170-183.
347. Тетерина В.И. К вопросу о функциональном состоянии эритрона в динамике фракционированного радиационного воздействия // Радиобиология.- 1979.- Т.19.- № 1. - С. 103-107.
348. Тетерина В.И. Кинетика клеток костного мозга в условиях фракционированного рентгеновского облучения // Бюл. exper. биологии. - 1977. – Т.83.- № 2. - С. 228-230.
349. Тимофеев-Рессовский Н.В., Воронцов Н.Н., Яблоков А.В. Краткий очерк теории эволюции. – М.:Наука, 1977. – 227 с.

350. Тодрия Т.В. Сравнение способности ранних и поздних КОЕс к восстановлению после сублетальных радиационных повреждений // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.-1988.-№ 5.- С. 597-599.
351. Тодрия Т.В. Стволовые кроветворные клетки (КОЕс) у тимусдефицитных мышей. I. Содержание ранних и поздних гемопоэтических предшественников в костном мозге тимэктомированных мышей //Гематология и трансфузиология.- 1993.- Т. .- № 2.-С. 7-9.
352. Тодрия Т.В. Стволовые кроветворные клетки (КОЕс) у тимусдефицитных мышей. II. Морфологический состав селезеночных колоний, образованных 11-суточными КОЕс из костного мозга тимэктомированных мышей //Гематология и трансфузиология.- 1993.- Т. .- № 2.-С. 31-33.
353. Толстых Е.И. Компенсаторные реакции критических систем организма на пролонгированное гамма-облучение и прогнозирование эффективности радиопротекторов: Автореф. дис. ... канд. биол. Наук. Челябинск, 1995.
354. Толстых Е.И., Корытный В.С. Особенности действия облучения с различной мощностью дозы на выживаемость, кинетику гибели и реакцию критических систем у мышей С57В1/6 // Радиобиология. - 1992.- Т. 32. - вып. 6.- С. 788-794.
355. Тормозная способность электронов и позитронов: Доклад 37 МКРЕ: Пер. с англ. М.: Энергоатомиздат, 1987.- 328 с.
356. Трентин Д.Д. Кроветворное микроокружение //Проблемы гематологии и переливания крови. 1982. Т.27. № 7. С.52-57.
357. Тришкина А.Н., Конопляников А.Г. Радиочувствительность стволовых кроветворных клеток мышей, формирующих селезеночные колонии через 8-12 суток после трансплантации клеток костного мозга // радиобиология.- 1992.- Т.32 .-№2.-С.207-210.

358. Тужилкова Т.Н. К вопросу о гистологической характеристике клеточных колоний селезенки у мышей, подвергшихся воздействию гамма-облучения /Лучевое воздействие, восстановление и химическая защита. Сб. статей. Свердловск, 1978 (УНЦ АН СССР).- С.20-23.
359. Тужилкова Т.Н., Шведов В.Л., Андреева Л.П. и др. // Биологическое действие внешних и внутренних источников радиации. М.: Медицина, 1972. С. 166-176.
360. Тужилкова Т.Н., Шведов В.Л., Андреева Л.П. и др. Патологическая анатомия лучевых поражений при хроническом поступлении ^{90}Sr //Биологическое действие внешних и внутренних источников радиации /под ред. Ю.И. Москалева, В.С. Калистратовой.- М., Медицина, 1972.- С. 166-176.
361. Тяжелова В. Г. Закономерности пострadiационной кинетики пролиферирующих клеточных популяций организма и межвидовые экстраполяции лучевых реакций: Автореф. дисс. на соиск. уч. ст. доктора биол. наук. – М., 1990.–40 с.
362. Тяжелова В.Г. Кинетические принципы в межвидовых экстраполяциях / Отв. ред. И.Г. Акоев. – М.: Наука, 1988.–193с.
363. Ужанский Я.Г. Физиологические механизмы регенерации крови.- М.: Медицина, 1968.- 264 с.
364. Урбах В.Ю. Биометрические методы. М.: Наука, 1964.- 415 с.
365. Ушаков И.Б. // Радиационная биология. Радиоэкология.- 1998.- Т. 38.- вып. 4.- С. 609-615.
366. Ушаков И.Б., Карпов В.Н. Мозг и радиация.- М.: Изд-во ГНИИИАиКМ, 1997.- 76 с.
367. Физиология адаптационных процессов/Под ред. Ф.З.Меерсона. М.: Наука, 1986. 635 с.
368. Филюшкин И.В., Петоян И.М. Прогноз канцерогенного риска малых уровней ионизирующего излучения //Тезисы докладов: 1 Всесоюзный радиобиологический съезд.- Москва, 21-27 августа 1989 г. Т.4. С. 856.

369. Флиднер (Flidner) Т.М. Введение / Руководство по радиационной гематологии. Пер. с англ. А.Л. Выготской, Д.П.Осанова М.: Медицина. – 1974. – С.9 – 12.
370. Фоменко И.А., Кожановская Я.К., Газиев А.И. //Радиобиология.- 1991.- Т.31.- Вып.5.- С. 709-715.
371. Фомин Н.А. Морфофункциональные основы адаптации школьников к физическим нагрузкам. – Челябинск, 1984. – 84 с.
372. Фриденштейн А.Я., Лурия Е.А. Клеточные основы кроветворного микроокружения. М.: Медицина, 1980. – 216 с.
373. Фриденштейн А.Я., Лурия Е.А. Микроокружение лимфоидных органов как фактор иммунитета / Иммуногенез и клеточная дифференцировка.- М.,1978.-С.159-175
374. Фролькис В.В. Биологические предпосылки увеличения продолжительности жизни.- В кн.: Геронтология и гериатрия. Киев, 1976.- С. 7-19.
375. Фурдуй Ф.И. Физиологические механизмы стресса и адаптации при остром действии стресс-факторов. – Кишинев: Штиинца, 1986. – 213 с.
376. Хаитов Р.М. Циркуляция гемопоэтических стволовых клеток в организме // Успехи совр. биологии .-1973.-Т.75.-Вып.1.-С.86-103.
377. Хаитов Р.М., Петров Р.В. Клетки-супрессоры костномозгового происхождения // Иммунология.-1978.-Т.7.-Вып.1.-С.77-78.
378. Хансон К.П., Комар В.Е. Молекулярные механизмы радиационной гибели клеток. М.: Энергоатомиздат, 1985.- 150 с.
379. Харлова Г.В. Регенерация лимфоидных органов у млекопитающих. М.: Медицина, 1975. 174 с.
380. Хейхоу Ф.Г.Д., Квалгино Д. Гематологическая цитохимия. М.:Медицина,1983.
381. Хоптынская С.К. Индуцированная облучением злокачественная трансформация клоногенных клеток костного мозга человека. - С. 857.

382. Хрущов Н.Г., Старостин В.И. Домарацкая Е.И. и др. Стволовые клетки крови./ Итоги науки и техники. ВНИИТИ. Морфология человека и животных. М.: Наука, 1988. – Т. 13. – 206 с.
383. Хуссар Ю.Н. Количественный экспериментально-гистологический анализ лимфоидной ткани в норме и при радиационном поражении: Автореф. дис. ... докт. биол. наук.- Тарту, 1979.- 57 с.
384. Черезанова Л.В., Алексахин Р.М., Смирнов Е.Г. О цитогенетической адаптации растений при хроническом воздействии ионизирующей радиации // Генетика.- 1971.- Т.7.- №4.-С.30-37.
385. Чертков И.Л. Ранние кроветворные клетки-предшественницы // Терапевтический архив.- 1986.- Т.58.- №4.- С.146-150.
386. Чертков И.Л., Дерюгина Е.И., Дризе Н.И. Примитивная стволовая кроветворная клетка // Вестник АМН СССР.- 1990.- №9.- С.35-37.
387. Чертков И.Л., Дерюгина Е.И., Левир Р.Д., Абрахам Н.Г. Стволовая кроветворная клетка: дифференцировочный и пролиферативный потенциал // Успехи современной биологии.- 1991.- Т. 111.- вып. 6.- С. 905-920.
388. Чертков И.Л., Дризе Н.И. Новые представления о кроветворении //Клиническая медицина.- 1997.- №4.- С. 67.
389. Чертков И.Л., Гуревич О.А. Стволовая кроветворная клетка и ее микроокружение. М., 1984. – 237 с.
390. Чертков И.Л., Фриденштейн А.Я. Клеточные основы кроветворения (кроветворные клетки-предшественники). - М., 1977. - 274 с.
391. Чертков К.С. Влияние мощности дозы облучения на процессы поражения и восстановления колонеобразующих клеток костного мозга // Радиобиология.-1973.-Т.13.-вып.3.-С.368-372.
392. Чертков К.С., Храмченкова С.П. Сопоставление действий кратковременного и пролонгированного облучений в равновеликих несмертельных дозах на кроветворение мышей // Радиобиология.- 1972.- Т. 12.- вып. 1.- С. 77-84.

393. Чухловин А.Б., Михайлова Н.Б., Афанасьев Б.В. Межклеточные взаимодействия в системе гемопоэза после массивного радиационного воздействия // Радиобиология. - 1994. –Т. 34.- № 4-5.-С.531-536.
394. Шафиркин А.В. Некоторые закономерности изменения относительного числа стволовых кроветворных клеток при протяженном облучении с различной мощностью дозы // Радиобиология. - 1970.-Т23.- № 5. - С. 630-636.
395. Шахов В.П. Дрейфующий каскадоподобный медленно развивающийся механизм адаптации при действии на организм экстремальных факторов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1996. - №5. - С.571-574.
396. Шведов В.Л. Динамика накопления и выведения стронция-90 из скелета крыс в зависимости от их возраста в хроническом эксперименте // Радиобиология.- 1968.- Т.8.- Вып.4.- С.632-635.
397. Шведов В.Л. Накопление радиоактивного стронция в организме мышей и их потомства при длительном его поступлении //Радиоактивные радионуклиды и организм.- М., Медицина, 1969.- С.51-57.
398. Шведов В.Л. Экспериментальное обоснование предельно допустимого содержания стронция-90 в организме при хроническом поступлении: Дис. ... докт. Мед. наук.- М., 1968.
399. Шведов В.Л., Пантелеев Л.И., Булдаков Л.А. Оценка зависимости средней продолжительности жизни крыс от частоты остеосарком, индуцированных ⁹⁰Sr.- М.: ЦНИИАтоминформ, 1989.- 32 с.
400. Швец В.Н. Влияние гидрокортизона на процесс колониеобразования и дифференцировку гемопоэтических стволовых клеток (КОЕс) интактных и облученных мышей // Радиобиология. - 1982. –Т. 22.- Вып. 2. - С. 264-268.
401. Швец В.Н. Дифференцировка и радиочувствительность стволовых кроветворных клеток мышей при гипокинезии // Радиобиология. - 1979. –Т. 19.-Вып. 2. - С. 199-203.

402. Швец В.Н. Дифференцировка и радиочувствительность стволовых кроветворных клеток мышей в процессе длительного облучения // Радиобиология. - 1976. – Т.16.-Вып. 4. - С. 618-622.
403. Швец В.Н. Потенции стволовых кроветворных клеток к дифференцировке при разных мощностях дозы облучения // Радиобиология. 1976. Т. 16. № 4. С. 618-622.
404. Швец В.Н. Радиочувствительность гемопоэтических стволовых клеток костного мозга мышей при продолжительном облучении // Радиобиология. - 1977.-Т. 17.- Вып. 1. - С. 110-115.
405. Швец В.Н. Радиочувствительность и направление дифференцировки колониеобразующих клеток селезенки // Бюл. exper. биологии и медицины. - 1976. – Т.81.- № 1. - С. 74-76.
406. Швец В.Н., Чертков К.С., Сеславина Л.С. Определение количества и радиочувствительности клеток костного мозга, формирующих в селезенке колонии эритроидного, миелоидного и мегакариоцитарного типов // Радиобиология. 1975. Т.15. №2. С. 197-201.
407. Швец В.Н., Шафиркин А.В. Радиочувствительность стволовых кроветворных клеток при их клонировании в костном мозге и селезенке // Радиобиология. - 1979.-Т.19.-Вып.1. - С. 48-53.
408. Шевченко В.А. Интегральная оценка генетических последствий действия ионизирующих излучений//Радиационная биология. Радиоэкология.- 1997.- Т.37.-Вып.4.- С.569-576.
409. Шехтер А.Б., Серов В.В. Воспаление, адаптивная регенерация и дисрегенерация (анализ межклеточных взаимодействий) //Архив патологии.- 1991.- Т.53.- № 7.- С. 7-14.
410. Шмальгаузен И.И. Факторы эволюции (теория стабилизирующего отбора).- М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1946.

411. Шорин Ю.П., Селятицкая В.Г., Папафилова О.В. Физиологические и патофизиологические аспекты эндокринно-иммунных взаимоотношений при адаптации / В сб.: Клинические и экспериментальные аспекты общей патологии.- Новосибирск, 1980.- С. 52-65.
412. Шубик В.М. Ионизирующие излучения и иммунитет.- М.: Атомиздат, 1977.- 148 с.
413. Щербова Е.Н., Груздев Г.П. Определение числа стволовых клеток по числу колоний недифференцированных клеток в костном мозге облученных животных // Радиобиология.-1982.-Т.22.-Вып.3.-С.346-351.
414. Эйдус Л.Х. Неспецифическая реакция клеток и радиочувствительность.- М.: Атомиздат, 1977.- 151 с.
415. Эффекты доз и мощности дозы в реакции организма на облучение. Сороковая сессия НКДАР ООН. Вена, 13-17 мая 1991 года.
416. Юшков Б.Г., Попов Г.К., Северин М.В., Ястребов А.П. Гликопротеины и гемопоэз. Екатеринбург: Изд. УрГМИ, 1994. – 127 с.
417. Яворовски З. Гормезис: благоприятные эффекты излучения // Медицинская радиология и радиационная безопасность.- 1997.- Т.12.- №2.- С.11-17.
418. Яковлева Н.Г. Гематологические эффекты при однократном и хроническом воздействии стронция-90 и кальция-45 //Радиационная гигиена. Сб. научн. трудов Л.: ЛенНИИРГ, 1980. – вып. 9. – с. 71.; Борисова В.В. и соавт., 1988.
419. Ярилин А.А. Клеточные основы действия ионизирующей радиации на иммунный ответ / Современные вопросы радиобиологии.-М.: Наука,1980.-С.36-39.
420. Ярилин А.А. Действие ионизирующей радиации на лимфоциты (повреждающий и активирующий эффекты)// Иммунология.-1988.-№ 5.-С.5-11.

421. Ярилин А.А. Радиация и иммунитет. Современные взгляды на старые проблемы // Радиационная биология. Радиоэкология. - 1997.- Т. 37. - вып. 4.- С.597-604.
422. Ярилин А. А. Регуляция лимфокинами созревания лимфоцитов //Иммунология.- 1987.- № 4.- с. 5-14.
423. Ярилин А.А., Полушкина Э.Ф. Радиационное повреждение и восстановление Т- клеток мышей. Динамика субрессорных клеток после действия радиации // Радиобиология.- 1983.- Т. 23.- вып. 4.- С. 454-457.
424. Ярилин А. А., Полушкина Э. Ф., Мирошниченко И. В., Кочергин Н. И. Пострадиационная динамика предшественников Т-лимфоцитов и регенерация тимуса у мышей//Радиобиология.– 1985.– №4.– С. 505 – 509.
425. Ярмоненко С.П. Проблемы радиобиологии в конце XX столетия // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1997.–Т. 37.–Вып. 4. – С. 488 – 493.
426. Ярмоненко С.П. Кризис радиобиологии и ее перспективы, связанные с изучением гормезиса // Медицинская радиология и радиационная безопасность.- 1997.-
427. Ястребов А.П., Юшков Б.Г., Большаков В.Н. Регуляция гемопоеза при воздействии на организм экстремальных факторов.- Свердловск: УрО АН СССР, 1988.- 152 с.
428. Ястребов А.П., Сазонов С.В. Возрастные особенности состояния пролиферативных процессов в миелоидной ткани /Вопросы экспериментальной физиологии. Екатеринбург: УрО РАН, 1997.- С. 158-163.
429. Aizava S., Tavassoli M. Interaction of murine granulocytemacrophage progenitors and supporting stroma involves a recognition mechanism with galactosyl and manosyl specificities // J.Chin., Invest. 1987. v.80.–№6.–P.1698 – 1705.

430. Aizava S., Tavassoli M. Molecular basis of recognition of intravenously hemopoietic cells by bone marrow // Proc. Natt. Acad. Sci. USA. 1988.–v.85.– №9.–P.3180 – 3183.
431. Akieyev A.V., Lubchansky E.R. Environmental and medical effects of nuclear weapon production in the Southern Urals// The Science of the Total Environment. 1994. – Vol.142. – P.1 – 9.
432. Akleyv A.V., Kossenko M.M., Silkina L.A. et al. Health effects of radiation incidents in the Southern Urals // Stem Sells.-1995.-V.13 (suppl 1).-P.58-68.
433. Ali A.M., Wright E.G., Riches A.C. Local regulation of haemopoietic stem cell proliferation in mice following irradiation.//Cell and Tissue Kinet.-1989.- № 4.- P.333-341.
434. Alpen E.L. Comparision of haematological responses and radiation recovery in several mammalian species. - In: Effect of ionizing radiation on the haematopoietic tissue. Proceedings of a panel. – Vienna, 1967.- P.103-110.
435. Anderson R.E., Standefer J.C. Radiation injury in the immune system // Cytotoxic insult to tissue. Effects on cell lineages // Ed. C. S. Potten, J.H. Hendry.- Edinburgh, 1983.- P. 67-104.
436. Arstila T.P., Toivanen P., Vainio O., Lassila O. Gamma delta and alpha beta T cells are equally susceptible to apoptosis // Scand. J. Immunol. 1994. Vol. 40, №2. P. 209-215.
437. Bacq Z.M., Betz E.H. Physiology and Pathology of Adaptation Mechanisms.- Oxford,1969.-P.185.
438. Baird M.C., Hengry J.H., Testa N.G. The radiosensitivity of human haemopoietic progenitor cells // Int. J. Radiat. Biol.-1989.-№5.-P.617-621.
439. Becker M.J., Drucker I., Farkas R., Steiner Z. Monocyte - mediated regulations of cellular immunity in humans: loss of supressor activity with ageing // Clin. Exp. Immunol.- 1981.- V. 45. - P. 439-446.
440. Biological Dosimetry: chromosomal aberration analisis for doze assessment. - Vienna: InternacionaI atomic energy agency. - 1986.- 70p.

441. Biomedical Implication of Radiostrontium Exposure / Eds M. Goldman, K. Bustad. N.Y.: U.S. Atom. Energy Comm., 1972.- 404 p.
442. Bekkum D.v. Radiation sensitivity of normal and neoplastic (stem) cells in various species //The hemopoietic stem cell. Schloss Reisenburg, 1989. P. 133-139.
443. Blackett N.M. Haematology effects of continuous radiation exposure // Manual of radiation haematology.- Vienna: IAEA, 1971.- P.123-128.
444. Boggs S.S., Boggs D.R. Cell-cycling characteristics of endogenous spleen colony-forming units // J. Lab. Clin. Med.- 1973.- Vol. 82.- N 5.- P.740-753.
445. Boggs S.S., Boggs D.R., Neil G.L. e.a. Cycling characteristics of endogenous spleen colony-forming cells as measured with cytosine arabinoside and methotrexate // J. Lab. Clin. Med.- 1973.- Vol. 82.- N 5.- P.727-739.
446. Bond V.P. Radiation mortality in different mammalian species // Comparative cellular and species radiosensitivity / Bond V.P., Sugahara T. eds., - Tokyo, Igaku Shoin, 1969.- P.5-19.
447. Bongrand P., Bartolin R., Bouvenot G. et al. Effect of age on different receptors and functions of fagocytic cell // J. Clin. Lab Immunol.- 1984. -V.15.- № 1. - P. 45-50.
448. Botnick L.E., Hannon E.C., Hellman S. Nature of hemopoietic stem cell compartment and its proliferative potential // Blood Cells.- 1979.- Vol. 5. - № 2. - P. 195-210.
449. Buown J.M., Bunce C.M., Howie A.J., Lord J.M. Stochastic or ordered lineage commitment during hemopoiesis? //Leukemia.- 1987.- 1, № 2.- P. 150-153.
450. Brown J.M., Evans J. and Kovacs M.S. The prediction of human tumor radiosensitivity in situ; an approach using chromosome aberrations detected by FISH //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1992. –V.24. –P. 279 – 286.
451. Button L.N., DeWolf W.C., Newburger P.E. et al. The effects of radiation on blood components // Transfusion.- 1981.- Vol. 21.- P.419-426.

452. Carnes R.A., Fritz T.E. Responses of the Beagle to protracted irradiation. 1. Effects of total dose and dose rate // *Radiat. Res.*- 1991.- Vol. 128.- P.125-132.
453. Carra O.A. Interleukins and the immune system // *The Lancet*. 1989. P. 943-946.
454. Casarett G. Radiation hystopathology. CRC Press. Boca Raton, Fl. 1980. - 1, 156 p., 2,176 p.
455. Chlebovsky O., Praslicka M. Mortality of rats and the peripheral blood picture during continuous high dose irradiation // *Stud. biophys.*- 1967.- Vol.2.-№6. P.435-438.
456. Chu-tse W.U., Lajtha L.G. Haemopoietic stem cell kinetics during continuous irradiation // *Intern. J. Rad. Biol.*- 1975.- Vol. 27.- № 1.- P.41-50.
457. Collins L.S., Dorshkind K. A stromal cell line from myeloid long-term bone marrow cultures can support myelopoiesis and B-lymphopoiesis // *J.Immunol.*, 1987.-v.138.-№4.-P.1082 – 1087.
458. Cronkit E.P. Analytical review of structure and regulation of hemopoiesis // *Blood Cells.*- 1988.- V. 14.- P. 313-328.
459. Cronkit E.P., Bond V.P., Carsten A.L. et al. Effects of low-level radiation upon the haemopoietic stem cell // *Biological effects of low-level radiation.*- Vienna, 1983.- P. 483-496.
460. Crosby W.H. The limits of erythropoiesis: how much can the marrow produce with total recruitment? // *Blood Cells.*- 1975.- Vol. 1.-№ 3.- P.497-507.
461. Curry J.L., Trentin J.J. Hemopoietic spleen colony studies. IV. Phytohemagglutinin and haemopoietic regeneration // *J.Exptl. Med.* 1967.-v.126/-№5-P.819 – 832.
462. Dale D.C., Alling D.W., Wolff S.M. Application of time series analysis count in normal individuals and patient receiving cyclophosphamide // *Brit. J. Haematol.*- 1973.- Vol. 24.- № 1.- P.57-64.

463. Dale D.C., Alling D.W., Wolff S.M. Cyclic hematopoiesis: the mechanism of cyclic neutropenia in grey collie dogs // *J. Clin. Invest.*- 1972a.- Vol.51.- № 8.- P.2197-2204.
464. Dale D.C., Ward S.B., Kimball H.R., Wolff S.M. Studies of neutrophil production and turnover in grey collie dogs with cyclic neutropenia // *Ibid.*- 1972b.- Vol.51.-№8.- P.2190-2196.
465. Degteva M.O., Kozheurov V.P., Burmistrov D.S. et al. // *Health Phys.*-1996.- V.71. - № 1.- P.71-76.
466. Degteva M.O., Kozheurov V.P., Vorobiova M.I. General approach to dose reconstruction in the population exposed as a result of the release of radiative wastes in to the Teyca river // *The Science of the Total Environment.*-1994.-V.142.- P.49-61.
467. Dexter T.M. Stromal cell associated haemopoiesis // *J. Cell Physiol.*-1982.- suppl.1.-P.87-94.
468. Dexter T.M., Allen T.D., Lajtha L.G. Conditions controlling the proliferation of haemopoietic stem cells in vitro // *J. Cell Physiol.*-1977.-V.91.-P.335-344.
469. Dexter T.M., Allen T.D., Toogood I.R.G. et. al. The growth of hemopoietic stem cells in vitro and their potential in bone marrow transplantation // *Tolerance in bone marrow and organ transplantation / Ed/ Slabin. Elsevier, 1984. – p. 396 – 385.*
470. Dexter T.M., Moore M.A. In vitro duplication and „cure,, of haemopoietic defects in genetically anaemic mice // *Nature.*-1977.-V.269.-P.412-414.
471. Dienstbier Z., Azient M., Pospisil J. Postradiation changes in the bone marrow and peripheral blood // *Effects ionizing radiation on haemopoietic tissue.*- Vienna: IAEA, 1967.- P.60-67.
472. Dougherty T., Dougherty I. Acute effect of 4-aminopteroylglutamine ackl on blood lymphocytes and the lymphatic tissue of intact and adrenalectomized mice.– *J. Lab. din. Med.*, 1950, vol. 35, p. 271

473. Dougherty T., White A. Funktional alterations in lymphoid tissue induced by adrenal cortical secretion.–Amer. J., Anat., 1945, vol. 77, p. 81.
474. Dougherty T., White A. Influence of hormones on lymphoid tissue structure and function. The role of the pituitary adrenotrophic hormone in the regulation of the lymphocytes and other cellular elements of the blood.–Endocrinology, 1944, vol. 35, N I, p. 68.
475. Fabricant J.I. Cell population kinetiks in the seminiferous epithelium under low dose irradiation. - Amer. J. Roentgenol., Radium Ther. and Nucl. Med., 1972, vol. 114, № 4, p. 792-808.
476. Feinendegen L.E. Radiation risk of tissue late effects, a net consequence of probabilities of various celluiar responses //Eur. J. Nud. Med. – 1991. – V.18. – P. 740 – 751.
477. Feinendegen L.E. Radiation sensitivity of the hemopoietic system //The hemopoietic stem cell. Schloss Reisenburg, 1989. P. 141-142.
478. Feinendegen L.E., Booz J., Bond V.P. et al. Microdosimetric approach to the analisis of cell responses at low dose and dose rate // Radiat. Prot. Dosim.- 1985.- V. 13.- P.299-306.
479. Flemming K.B.P., Reichard Sherwood M. Radiation effects of phagocytic cells of the RES. Reticuloendothel. Syst.: Compr. Treatise. Vol. 7B. New York - London.- 1985.- P. 397-427.
480. Fliedner T., Calvo W. KlInnert V. et al. Bone marrow structure and its possible significance for hematopoetic cell renewal // Ann. N. Y. Acad. Sci.– 1985.–Vol. 459.–P. 73 – 84.
481. Fliedner T.M., Nothdurft W. Cytlogical indicators: haematopoietic effects // Biological indicators for radiation dose assessment / Kaul A., Dehos A., Bogl W. et al., eds., Biologische Ingikatoren zum Nachweis von Strahlenexpositionen. bra-Schriften 2/86.- Munich, MMV Medizin,1986.- P.123-153. (discussion, P.153-156).

482. Fliedner T.M., Calvo W. Hematopoietic stem-cell seeding of a cellular matrix: A principle of initiation and regeneration of hematopoiesis // In: Differentiation of normal and neoplastic hematopoietic cells. Book B. Cold Spring Harbor, 1978.- V. 5.- P. 757-773.
483. Frankenberg-Schwager M. Induction, repair and biological relevance of radiation-induced lesions in the DNA of eukariotic cells // DNA Lesions, their Repair and Biol. Relevance, Neuherberg, 21 – 23 March, 1990: Abstr. Workshop Mol. Radiat. Biol. /Int. J. Radiat. Biol. –1991. –V.59. –N.2. –P. 559 – 560.
484. Frankenberg-Schwager M. Induction, repair and biological relevance of radiation-induced DNA lesions in eukariotic cells //Radiat. and Environ. Biophys. –1990. –V.24. –N.4. –P. 273 – 292.
485. Fritz T.E., Tolle D.V., Doyle D.E. et al. Hematologic responses of beagles exposed continuously to low doses of ^{60}Co γ -radiation // Experimental hematology today / Ed. S. Korge. Basel Springer, 1982.- P.254-262.
486. Fumagalli Z., Santoro A., Pusani G., Effects of the Ionis. Rad. on the nervous system. IAEA. Vienna, 1962, p.387.
487. Gaziev A.I., Fomenko I.K., Kozhanowskaja et al. Radioadaptive response in mice chronically exposed to low dose rate of gamma-rays //Low Dose Irradiation and Biological Defense Mechanisms /T. Sugahara, L.A. Sagan and T. Aoyama, eds., - The Netherlands, Elsevier Science Publishers, 1992.- P. 259-262.
488. Gidall I., Istnan E., Feher I. Long-term perturbation of hemopoiesis after moderate damage to stem cells // Exp. Hematol.–1985.– Vol. 13–P. 647 – 651.
489. Gordon M.Y., Dowding C.R., Riley G.P., Greaves M.F. Characterization of stroma dependent blast colony-forming cells in human marrow // J. Cell. Physiol.- 1987.- Vol. 130.- P. 163-169.
490. Grahn D., Fry R.I.M., Lea R.A. Life Sciences and Space Research. Berlin: Akad. Verlag. 1972. P. 175-186.
491. Harrison D.E. Competitive repopulation: a new assay for longterm stem cell functional capacity // Blood.- 1980.- Vol. 55.-№1.- P.77-81.

492. Hellman S., Grate H.E. Haematopoietic stem cells: evidence for competing proliferative demands // *Nature*.- 1967.- Vol. 216.-№ 5110.- P.65-66.
493. Hellman S., Grate H.E., Chaffey J.T. Effect of radiation on the capacity of the stem cell compartment to differentiate into granulocytic and erythrocytic progeny // *Blood*. 1969.- Vol. 34.- № 2.- P.141-156.
494. Hendry J.H., Lord B.I. The analysis of early and late response to cytotoxic insults in the haemopoietic cell hierarchy // *Cytotoxic insult to tissue. Effects on cell lineages* // Potten C.S., Hendry J.H. eds., - Edinburgh, Churchill Livingstone. 1983. P.1-66.
495. Hofer M., Tkadlecek L., Viklika S., Karpfel Z. The kinetics of endogenous erythroid haemopoietic spleen colonies in mice between 4 and 10- days after irradiation with dose of 5; 7; 9 Gy // *Folia biol. (CSSR)*. -1987.- Vol. 33.- P.890-895.
496. Holley T.R., Van Epps D.E., Harvey R.L. et al. Effect of high doses of radiation on human neutrophil chemotaxis, phagocytosis and morphology // *Am. J. Pathol.* 1974. Vol. 75. P.61-68.
497. Hormonal control of gluconeogenesis V.1 – 3 / Ed. Kraus-Fridemann N. Boca Raton: CRS press, 1986. – 136 p.
498. Hug O. et. al. Initial of Effects Ionis. Radiat. Cells. London – New York, Acad. Press, 1961, p.287
499. Huiskamp R., Van Emjk W. Repopulation of the mouse thymus after sublethal fission neutron irradiation//*J. Immunol.*-1985.- Vol. 134- P.2161 – 2169.
500. Hupp E.W. e.a. Survival of Spanish goats exposed to continuous or acute irradiation // *Intern. J. Radiat. Biol.*- 1971.- Vol. 20.- № 4.- P.475-484.
501. Hursh J.B. e.a. Reduction of life span of rat by rentgen irradiation // *Amer. J. Roentgenology Radium Therapy Nuclear Med.* - 1955.- Vol. 74.- P.130-134.
502. Ihle J. N. The molecular and cellular biology of interleukin-3. //*Immunoregulatory cytokines and cell growth* // *Year Immunol.* Basel. 1989. Vol.5. P. 59 – 102.

503. Iliakis G.E., Metzger L., Muschel R.J. and McKenna W.H. Induction and repair double-strand breaks in radiation resistant cells obtained by transformation of primary rat embryo cells with the on oncogenes H-ras and v-myc //Cancer Res. -1991. -V.50. -P. 6575 – 6579.
504. Imai Y., Nakano I. In vivo radiosensitivity and recovery pattern of the hematopoietic precursor cells and stem cells in mouse bone marrow // Exp. Hematol- 1987.- Vol. 15.- P. 890 – 895.
505. Ingram M., Mason W.B. Effects of chronic exposure to X-radiation on the peripheral blood of experimental animals /Biological effects of external radiation.- Vol.- 2. chapt. 11.- McGraw Hill, New York, 1954.- P.253-267.
506. Inoue T., Gonkita E.P. The influence of in vivo incubation of aged murin spleen colony-forming units on their proliferative capacity // Mech. Ageing and Develop.- 1983.- V.23.- P. 177-190.
507. International Commission on Radiological Protection. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP, Publication 60. Pergamon Press, Oxford, 1991.
508. Iseki R., Mukai M., Ivata M. Regulation of T lymphocyte apoptosis. Signals for the antagonism between activation and glucocorticoid-induced death // J. Immunol. 1991. Vol. 147, №12. P. 4286-4292.
509. Jarplid D. Radiostrontium induced early changes in the haematopoietic tissues. With special reference to the thymus in mice //Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.- 1973.- V. 12.- P. 145-154.
510. Jiang T., Chen D., Wang C. Adaptive response in mouse bone marrow cells to chronic gamma- and beta-rays //The International Conference on Low Dose and Biological Defense Mechanisms: Abstracts, - Kyoto, Japan, 1992.- P. B-2.
511. Juraskova V. The effect of the continuous irradiation of bone marrow on the colony forming activity and differentiation of the stem cells // Folia biologica (Praha).- 1967.- Vol. 13.- P.79-83.

512. Kalina I., Praslicka M., Petrovicova J. Effect of different daily rate of continuous irradiation upon changes in CFU number // *Folia biologica (Praha)*.- 1977.- Vol. 23.- № 2.- P.111-115.
513. Kant G.I., Eggleston T. et al. Habituation to repeated stress is stressor specific. – *Pharmacol, Biochem. a Behav.*, 1985. – v.22. – №4. – P.631 – 634.
514. Kaplan H.S. Selective effects of total lymphoid irradiation on the immune response // *Transplant. Proc.*- 1981.- V.13.- № 1.- P. 425-428.
515. Kelsey K.T., Memisoglu D., Frenkel D. et al. Human lymphocytes exposed to low doses of X-rays are less susceptible to radiation-induced mutagenesis // *Mutat. Res.*- 1991.- V.263.- P. 197-201.
516. King L.B., Vacchio M.S., Ashwell J.D. To be or not to be: mutually antagonistic death signals regulate thymocyte apoptosis // *Inter. Arch. Allergy. Immunol.* 1994. Vol. 105, №4. P. 355-358.
517. King-Smith E.A., Morley A. Computer simulation of granulopoiesis: normal and impaired granulopoiesis // *Blood.*- 1970.- Vol. 36.- № 2.- P.254-262.
518. Knospe W.H., Adler S.S., Hussein S. et al. Effect chronic continuous low level γ -radiation exposure on hematopoiesis in the mouse // *Experimental hematology today* / Ed. S. Korge. Basel: Springer, 1982.- P.251-259.
519. Lajtha J.G. Cytokinetics and regulation of progenitor cells // *J.Cell Physiol.*- 1966. – Vol. 67.- suppl. 1. – P. 133-148.
520. Lajtha J.G. Kinetic properties of haemopoietic stem cells // *Cell Tissue Kinetic.*- 1969.- Vol. 2.- P.39-49.
521. Lajtha J.G. Stem cells concepts // *Nouv. rev. franc. hematol.* - 1979.- Vol. 21.- P.59-65.
522. Lamerton L.F. e.a. Effects of protracted irradiation on the blood-forming organs of the rat. Part 1: continuous exposure // *Brit. J. Radiology.*- 1960.- Vol. 33.-№ 389.- P.287-301.
523. Leenhouts H.P., Chadwick K.H. the influence of dose rate on dose-effect relationship // *J. Radiation. Prot.* -1990.- Vol. 10.-№ 2.- P.95-102.

524. Life-Span Radiation Effects Studies in Animal / Eds R. C. Thompson, J.A. Mahaffey. N.Y.: U.S. Department of Energy, 1986. 485 p.
525. Lord B.I., Molineux G., Schofield R. et al. On the late seeding of CFU-s to the spleen: 8 is 12- day CFU-s // *Exp. Hematol.*, 1989.- № 7.-P. 836-842.
526. Lorenz E. Effect of long-continued whole-body gamma-irradiation on mice, quinea pigs and rabbits. 3. Effects on life span, weight, blood picture and cancerogenesis and the role of the intensity of radiation / *Biological effect of external X and gamma-radiation*. Vol. 4. McGraw Hill, New York, 1954.- 300 p.
527. Lorenz E. Some biologic effects of long-continued irradiation. - *Amer. J. Roentgenol. Radium Therapy*. 1950. Vol. 63. P.176-185.
528. Luckey T.D. *Hormesis with Ionizing Radiation*. - Boca Raten CRC-Press. – 1980.
529. Mackey M.C. A unified hypothesis for the origin of aplastic anemia and periodic haematopoiesis // *Blood*. -1978.- Vol. 51.- № 5.- P.941-956.
530. Mackey M.C. Periodic auto-immune hemolytic anemia and induced dynamical disease // *Bull. Math. Biol.*- 1979.- Vol. 41.-№ 6.- P.829-834.
531. Maisin J., Dunjic A., Maisin J.R. Radiation pathology of limfatic system thymus // *The pathology of irradiation*.- Baltimor, 1971.- P. 496-541.
532. Magli M.C., Iscove N.N., Odartchenko N. Transient nature of early haematopoietic spleen colonies // *Nature*.- Vol. 295.- February 1982.- P.527-529.
533. Majno G., Joris I. Apoptosis, oncosis and necrosis. An overview of cell death // *Amer. J. Pathol.* 1995. Vol. 146, 31. P. 3-15.
534. Maloney M.A., Patt H.M., Lund J.E. Granulocyte dynamics and the question of ineffective granulopoiesis // *Cell Tissue Kinet.*, 1971.- V. 4.- P. 201-209.
535. Mary J.Y., Guiguet M., Sainteny F., et. al. Statistical analysis of splenic histology: an attempt to confirm that external factors could affect the channeling of CFU – S differentiation // *Exp. Hematol.* 1983. – vol. 11. – p. 284 – 290.
536. Mays C.W., Lloyd R.D. // *Biomedical Implication of Radiostrontium Exposure / Goldman M. And Bustad L.K. eds.*, - N.Y., U.S. Atomic Energy Commission, 1972.- P. 352-370.

537. McCuskey R.S., Meinike H.A., Towensend S.F. Studies of the hemopoietic microenvironment. I. Changes in the microvascular system and stroma during erythropoietic regeneration and suppression in the spleen of CF₁ mice // *Blood*, 1972. – v. 39. – №5. – p. 697 – 712.
538. Metcalf D. Hemopoetic growth factor 1 // *The Lancet*. 1989. Vol. 15. P. 825-827.
539. Metcalf D., Moore M.A.S. Haemopoietic cells.- London.:Acad.Press, 1971.
540. Micklem H.S. Cell proliferation in haemopoietic spleen colonies of mice: difference between colonies derived from injected adult bone marrow and foetal livers cell // *Cell Tissue Kinet.* – 1972. – V.5.- P. 159-164.
541. Monig H., Stevenson A.F.G., Seiter I. And Steinbach K. - H. Haematological studies on ⁹⁰Sr - ⁹⁰Y - toxicity. I.: Ferrokinetic changes in peripheral blood of mice // *Radiat. Environ. Biophys.*- 1980.- V. 18. - P. 137-148.
542. Moore M.A.S., Metcalf D. Ontogeny of the haemopoietic system: Volk soc origin of in vivo and in vitro colony forming cells in the developing mouse embryo // *Brit. J. Haematol.* – 1970. – V. 18. – P. 279-296.
543. Morley A.A. Cyclic hemopoiesis and feedback control / *Blood Cells.*- 1979.- Vol. 5.-№ 2.- P.283-296.
544. Morley A.A., Baikie A.G., Galton D.A.G. Cyclic leukocytosis as evidence of retention of normal homeostatic control in chronic granulocytic leukemia // *Lancet.*- 1967.- Vol. 2.-№4.- P.1320-1323.
545. Morley A.A., Stohlman F. Studies on the regulation of granulopoiesis. The response to neutropenia // *Ibid.* -1970.- Vol. 35.-№ 3.-P.312-321.
546. Morris M.D., Jones T.D. A comparison of dose-response models for death from hematological depression in different species // *Int. J. Radiat. Biol.*- 1988.- Vol. 53.- P.439-456.
547. Nakamura S.I. Effect of carbon particles on hematological recovery of irradiated mice // *Rad. Res.* – 1972.- V. 52. - № 1. – P. 130-137.

548. Neta R., Doushes S.D., Oppenheim J.J. Interleukin-1 is a radioprotector.// J.Immunol. - 1986.- № 136.- P. 2483-2485.
549. Neta R., Sztein M.B., Oppenheim J.J. et al. The in vivo effect of Interleukin-1 // J.Immunol. - 1987.- № 139.- P. 1861-1866.
550. Nilsson A. Effect of radiostrontium on the blood and haematopoietic tissues of mice //Acta Vet. Scand.- 1963.- V. 3.- P. 103-117.
551. Nilsson A. Pathologic effects of different doses of radiostrontium in mice. Dose effect relationship in ⁹⁰Sr-induced tumours //Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.- 1970.- V. 9.- P. 155-175.
552. Nilsson A., Bierke P. And Broome-Karlsson A. Effect of syngeneic bone marrow and thymus cell transplantation to ⁹⁰Sr irradiated mice //Acta Radiol. Oncol. - 1980.-V.19.- Fasc. 1.- P. 29-36.
553. Norris W.P. The relationship of dose rate to the production of three forms of marrow damage and death in dogs given protracted whole-body irradiation // Radiation. Res.- 1971.- Vol. 47.- № 1.- 237 p.
554. Norris W.P., Fritz T.E. Response of the beagle dog to protracted exposure to Co-60 gamma-rays // Radiation Res.- 1974.- Vol. 59.- № 1.- 145 p.
555. Nothdurft W. Bone marrow // Medical Radiology. Radiopathology of Organs and Tissues / Scherer E., Streffer Ch., Trott K.-R., esd. - Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 1991.- P.113-169.
556. Okayasu R. and Iliakis G. Ionising radiation induced two forms of interfase chromosome breaks in Chinese hamster ovary cells that rejoin with different kinetics and show different sensitivity to treatment in hipertonic medium or p-araA //Radiat. Res. –1993. V. 136. –P. 262 – 270.
557. Olivieri G., Bodycote J. and Wolff S. Adaptive respose of human lymphocytes to low concentrations of radioactive thymidine //Science.- 1984.- V. 223.- P. 594-597.

558. Peacock I.L. Steel Q.O. Stephens T. C. Radiation dose-rate dependent differences in cell kill and repopulation in murine bone-marrow CFU-S and CFU-C//Brit. J. Cancer– 1986.– Vol. 53.– Suppi. 17.– P. 171 – 173.
559. Peggy L. Olive, Danuta Wlodek, Judit P. Banath Heterogeneity in Radiation-induced DNA Damage and Repair in Tumor and normal Cell measured Using the "Comet" Assay // Cancer Research. -1991.- № 51.- P.4671-4676.
560. Ploemacher Rob E., Brons Nicolas H.C. Isolation of haemopoietic stem cell subsets from murine bone marrow: 1. Radioprotective ability of purified cell suspensions differing in the proportion of day-12 CFUs and cells associated with radioprotective ability // Exp. Hematol. -1988.- N 1.- P.27-32.
561. Preston R.J., Brewen J.G., Gengorian N. Persistence of radiation-induced chromosome aberrations in Marmoset and men // Radiation Research.- 1974.- V. 60.- P. 516-524.
562. Priestley G.V., Wolf N.S. A technique for the daily examination of spleen colonies in mice // Exp. Hematol.-1985.- V.13.- № 8.- P. 733-735.
563. Resnick M.A. The repair of double-strand breaks in DNA: model involving recombination //J. Theoret. Biol. –1976. –V.59. –P. 97 – 106.
564. Rich I.N., Kubanek B. The ontogeny of erythropoiesis in the mouse detected by the erythroid colony-forming technique. I. Hepatic and maternal erythropoiesis // J. Embryol. Exp. Morphol. – 1979. – V. 50. – P. 57-74.
565. Roth E. Dosiswirkungsbeziehung: Abschied von Linearitaet? Strahltnbiologie und Strahlenschutz. Moderne Entwicklungen und Tendenzen in der Strahltnbiologie. 28. Jahrestagung des Fachverbandes fuer Strahlenschutz. Hannover, 23-25 Oktober 1996. Bandherausgebers G.Heinemann, YPfob. IRPA-FS FS-96-78-T, S.85-89.
566. Roth E., Feinendegen L.E. Gute Strahlung? Jahrbuch der Atomwirtschaft, 1996, B. 41, № 6, S. 401-405.

567. Sacher G.A., Grahn D. Survival of mice under duration of life exposure to gamma rays. 1. The dosage-survival relation and the lethality function // J. Natl. Cancer Inst.- 1964.- Vol. 32.- № 2.- P.277-321.
568. Sanderson B.S. and Morley A.A. Exposure of human lymphocytes to ionizing radiation reduces mutagenesis by subsequent ionizing radiation //Mutat. Res.- 1986.- V.164.- P. 347-351.
569. Schoeters G.E.R. and Vanderborcht O.L.J. Temporal and spatial response of marrow colony-forming cells (CFU-s and CFU-c) after ^{226}Ra incorporation in BALB/c mice //Radiat. Res. - 1981.- V.88.- P. 251-265.
570. Schofield R., Dexter T.M. CFU-S repopulation after low-dose whole-body radiation // Radiat. Res.-1982.-Vol.89.-№3.-P.607-617.
571. Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell: a hypothesis // Blood Cells.- 1978.- Vol. 4. - № 1. - P. 7-25.
572. Schwartz J.L. The radiosensitivity of the chromosomes of the cells of human squamous cell carcinoma cell lines //Radiat. Res. –1992. – V.129. –P. 96 – 101.
573. Scott B.R., Hahn F.F., McClellan., Seiler F.A. Risk estimators for radiation-induced bone marrow letality in humans // Risk Analysis. -1988.- Vol. 8.- P.393-402.
574. Seed T.M., Tolle D.V., Fritz T.E. et al. Irradiation induced erythroleukemia and myelogenous leukemia in the beagle dog: hematology and ultrastructure // Blood.- 1977.- Vol. 50.- № 6.- P.1061-1079.
575. Shadley J.D., Afzal V. and Wolff S. Characterization of the adaptive response to ionizing radiation induced by low doses of X-rays to human lymphocytes //Radiat. Res.- 1987.- V.111.- P. 511-517.
576. Shadley J.D. and Wiencke J.K. Induction of the adaptive response by X-rays is dependent on radiation intensity // Int. J. Radiat. Biol.- 1989.- V.56.- P. 107-118.

577. Smeets M.F.M.A., Mooren E.H.M., Abdel-Wahab A.H.A., Bartelink H. and Begg A.C. Differential repair of radiation-induced DNA damage in cells of human squamous cell carcinoma and the effect of caffeine and Cysteamine on induction and repair of DNA double-strand breaks // *Radiat. Res.* – 1994. V.140. – P. 153 – 160.
578. Spivak J.L., Smith R.R., Ihle J.N. Interleukin 3 promotes the in vitro proliferation of murine pluripotent hematopoietic stem cells // *J. Clin. Invest.* - 1985.- V.76.- P. 1613.
579. Steinbach K.H., Schick P., Trepel F. et al. Estimation of kinetic parameters of neutrophilic, eosinophilic and basophilic granulocytes in human blood // *Blut.* - 1979.- Vol. 39.- P.27-38.
580. Stevenson F.F.G., Daculsi R. and Monig H. Haematological studies on ^{90}Sr - ^{90}Y -toxicity. II.: Femoral CFU-s kinetics and mitogen response of spleen cells // *Radiat. Environ. Biophys.* - 1982.- V.20.- P. 275-287.
581. Susedorf D.H. Repopulation of the spleen of X – irradiated rabbits by tritium-labeled lymphoid cells of the shielded appendix // *J.Infect.* – 1960. – v.707. – p. 108-1114.
582. Tavassoli M., Friedenstein A. Hemopoietic stromal microenvironment // *Amer. J. Hematol.*, 1983. – v. 15. – №2. – p. 195 – 203.
583. Thierry D., Rigaud O., Duranton I. et al. Quantitative measurement of DNA strand breaks and repair in gamma-irradiated human leukocytes from normal and ataxia-telangiectasia donors // *Radiat. Res.* – 1985. – V.102. – P. 347 – 358.
584. Thompson J.A., Haidenschild C.C., Anderson K.D. et. al. Heparinbinding growth factor – 1 induced formation on organoid neovascular structures in vivo // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1989. – V. 86. – № 20. – p. 7928 – 7932.
585. Thomson J.F., Grahn D. Life shortening in mice exposed to fission neutrons and γ -rays // *Radiat. Res.* - 1989.- Vol. 18.- P.151-160.

586. Tice R.R., Andrews P.W., Singh N.P. DNA Damage and Repair in Human Tissues. Edited by B.M. Sutherland and A.D. Woodhead Plenum Press.- New York, 1990.
587. Till J.F., McCulloch E.A. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells // *Radiat. Res.*- 1961.- V. 14.- P. 213-222.
588. Till J.F., McCulloch E.A. Hemopoietic stem cell differentiation // *Biochem. Biophys. Acta.*- 1980.- № 605.- P. 431-459.
589. Till J.F., McCulloch E.A., Siminovitch L. A stochastic model of stem cell proliferation based on the growth of spleen colony-forming cells // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*- 1964.- V.51.- P. 29-36.
590. Topalova S., Tenchova V., Kuzova K., Stefanova D. Studies on the effect of low dose gamma-rays // *Radiation Research 1895-1995. Congress Abstracts /U. Hagen, H. Jung, C. Streffer, eds.:* Proceeding of the 10-th International Congress of Radiation Research, August 27 - September 1, 1995, - Wurzburg, Germany, 1995.- P. 307.
591. Trentin J.J. Determination of bone marrow stem cell differentiation by stromal hemopoietic inductive microenvironment (HIM) // *American Journal of Pathology.* 1971. Vol. 65, №3. P. 621-628.
592. Trentin J.J., Wolf N., Cheng W. et. al. Antibody production by mice repopulated with limited numbers of clones of lymphoid cell precursors // *J. Immun.* 1967. – v. 98. – p. 1326 – 1337.
593. Tsai S., Patel V., Beaumont E. et. al. Differential binding of erythroid and myeloid progenitors to fibroblasts and fibronectin // *Blood.* – 1987. – vol. 69. – p. 1587 – 1598.
594. Tubiana M. The carcinogenic of low dose radiation. - In: *Proc. Intern. Conf. Nucl. Accid. and the Future of Energy. Lessons learned from Chernobyl.* April, 15-17, 1991. French Nucl. Soc. - Soviet Nucl. Soc.- P. 253-271.

595. United Nations Ionizing Radiation: Sources and Biological Effects. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 1982 Report to the General Assembly, with annexes. United Nation sales publication E.82.IX.8. United Nation, New York, 1982.
596. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 1994. Adaptive Responses to Radiation in Cells and Organisms. Document A/AC 82/R 542, approved 11 March 1994.
597. Ward J.F. DNA damage produced by ionising radiation in mammalian cells: Identities, mechanism of formation, and repairability //Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. –1988. – V.35. –P. 95 – 125.
598. Warters R.L. and Childers T.T. Radiation–induced thymine base damage in replicating chromatin //Radiat. Res. –1982. V.90. –P. 564 – 574.
599. Webster E.W. Hormesis and Radiation Protection // Investigative Radiology.- 1993.- Vol. 28, № 5.- P. 451-453.
600. Weiden P.L., Robinett B., Graham T.C. et al. Canine cyclic neutropenia. A stem cell defect // J. Clin. Invest. -1974.- Vol. 53.- № 3.- P.950-953.
601. Wheldon T.E., Kirk J., Finally H. Cyclic granulopoiesis in chronic leukemia: A simulation study // Blood.- 1974.- Vol. 43.- № 2.- P.270-387.
602. Wheldon T.E. Mathematical models of oscillatory blood production // Math. Biosci. 1975.- Vol. 24.- № 2.- P.289-305.
603. Wiktor-Jedrzejczak W. Erythropoietic stimulation enhances and erythropoietic inhibition suppresses, multidirectional differentiation in 5-day transient endogenous spleen colonies // Experientia. 1981. 37. P. 1024-1026.
604. Wu Chu-Tse, Lajtha L.G. Haemopoietic stem cell kinetics during continuous irradiation //Intern. J. Radiat. Biol.-1975.-Vol. 27.-№1.-P.41-50.
605. Wu Chu-Tse, Tan Shao-zhi, Jiang Xue-Ying. Kinetic studies of radiation damage and recovery of murine haemopoietic stem cells during and after continuous irradiation at low dose rate // Cell Tissue Kinet.-1983.-Vol.16.-¹2.- P.199-207.

606. Wilson J.M., Wakeling A.E., Morris I.D. et al. MCF-7 human mammary adenocarcinoma cell death in vitro in response to hormone withdrawal and DNA damage // *Int. J. Cancer*. 1995. Vol. 61. №4. P. 502-508.
607. Zhivotovskiy B., Wade D., Nicotera P., Orrenius S. Role of nuclease in apoptosis // *Int. Arch. Allergy. Immunol.* 1994. Vol. 105, №4. P. 333-336.
608. Zipori D. Stromal cells from the bone marrow: evidence for a restrictive role in regulation of hemopoiesis // *Eur. J. Haematol.* 1989. – vol. 42. – p. 225 – 232.