

Є.М. Мамотюк

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

## Вплив типів реагування щурів на перебіг у них гострої променевої хвороби

Influence of the type of rat reaction  
on the course of acute radiation sickness

**Цель работы:** Выявление связи между типами реактивности животных, определенными по поведению в установке «открытое поле», и течением у них острой лучевой болезни.

**Материалы и методы:** Исследования проведены на 670 крысах-самцах линии Вистар, разделенных на типы реагирования в установке «открытое поле», после чего подвергнутых воздействию стандартного икс-излучения в летальных дозах (5,9 и 6,5 Гр). Анализировались показатели смертности и частота проявлений синдромов острой лучевой болезни.

**Результаты:** Анализ поведенческих реакций позволил выделить 3 типа реагирования: слабая реактивность (1-й тип), средняя (2-й тип) и сильная (3-й тип), обладающих разной резистентностью к действию ионизирующего излучения. Наиболее устойчивыми оказались крысы 2-го типа реагирования. У крайних типов лучевая болезнь клинически протекала тяжелее, с большей частотой проявлений лучевых синдромов.

**Выводы:** Длительный опыт использования установки «открытое поле» показал стабильность деления крыс одного вивария на три типа реактивности (слабый, средний и сильный) в соотношении (1,3–1,4) : (1,6–2,0) : 1. Воздействие икс-излучения на животных в дозах 5,9 и 6,5 Гр выявило более высокую радиорезистентность животных 2-го типа реактивности, достоверно отличающуюся по летальности и частоте клинических синдромов от крайних типов. Больше это выражено при меньшей дозе. Наличие связи между типами реактивности организма и радиочувствительностью может быть использовано для разработки путей тестирования у людей.

**Ключевые слова:** индивидуальная радиочувствительность, радиопоражаемость, типы реагирования, установка «открытое поле», лучевая болезнь.

**Ключові слова:** індивідуальна радіочутливість, радіоуражуваність, типи реагування, установка «відкрите поле», променева хвороба.

**Objective:** To reveal the association between the types of reaction determined according to the behavior in “open field” unit and the course of acute radiation sickness in the animals.

**Material and Methods:** The study was performed on 670 male Wistar rats divided into the types of reaction in “open field” unit, and exposed to standard x-ray radiation at lethal doses (5.9 and 6.5 Gy). Mortality and frequency of acute radiation sickness manifestations were analyzed.

**Results:** The analysis of behavior reactions allowed to distinguish 3 types of reaction: weak (type 1), medium (type 2), severe (type 3) with different resistance to ionizing radiation. The most resistant were the rats with type 2 of reaction. In types 1 and 3 acute radiation sickness was more severe with higher incidence of manifestations.

**Conclusion:** The experience of application of “open field” unit demonstrated stability of distribution of the rats from the same animal retainer into three types of reactivity (weak, medium, severe) with the ratio (1.3–1.4) : (1.6–2.0) : 1. X-ray exposure of the animals at a dose of 5.9 and 6.5 Gy revealed higher resistance of the animals with type 2 reactivity which significantly differed in death rate and frequency of clinical syndromes from the marginal types. This phenomenon is more pronounced at the lower dose. The presence of association between the types of the organism reactivity and radiosensitivity can be used to work out the methods of testing in humans.

**Key words:** individual radiosensitivity, radiation damage, reaction types, “open field” unit, radiation sickness.

Питання про індивідуальну радіочутливість людини і тварин тривалий час залишається в центрі уваги дослідників [1–5]. Його розв'язання є актуальним для правильної оцінки ймовірних наслідків дозового навантаження на пацієнтів, що зазнали радіаційного впливу при проведенні променевої терапії, а також за аварійних та інших ситуацій.

Вельми поширене поняття «індивідуальна радіочутливість організму» не можна вважати остаточно ustalеним, оскільки чутливість до дії іонізуючого випромінювання, яку реєструють за фізіологічними реакціями-відповідями його

окремих систем, не завжди збігається з їх радіоуражуваністю, тобто виникненням патологічних пострадіаційних змін у цих системах [3].

Багато науковців займалися прогнозуванням результату можливого радіаційного ураження на організмовому рівні за різними показниками. Для цього пропонували враховувати індивідуальний рівень обмінних процесів, зокрема натуральних захисних речовин, гормональний статус, активність клітинного й гуморального імунітету, діяльність регуляторних систем, показники газообміну [3, 5], цитогенетичні характеристики клітин крові [6, 7].

Хоч ці дослідження дали позитивні результати, в цілому, через складність, широкого використання, особливо в клінічній радіобіології, вони не набули.

Деякі автори для встановлення індивідуальної радіочутливості у тварин застосовують показники діяльності вищої нервової системи. Так, було виявлено зв'язки між інтенсивністю «пошукового рефлексу», здатністю до навчання, руховою активністю, ступенем емоційності тощо з пострадіаційною летальністю, що дозволяло поділяти тварин на типи з різною стійкістю до впливу йонізуючої радіації [5].

Було також показано, що широкий спектр нерадіаційних факторів, які впливають на щурів, викликає в них неспецифічні реакції, ступінь вираженості яких (ступінь реактивності) корелював з радіоуражуваністю [8]. Зважаючи на це, в своїй роботі ми застосували методику «відкритого поля», що поєднує в собі можливість вивчення статусу нервової системи за поведінковими реакціями тварин у незвичних стресорних умовах.

Така методика успішно застосовується для визначення мінімальних відхилень у організмі тварин, викликаних медикаментозними препаратами, різними фізичними та хемічними агентами, з урахуванням їх генетичних і типологічних особливостей [9–11].

Ми поставили за мету виявити зв'язки між типом реактивності тварин, визначеним за поведінкою в установці «відкрите поле», і перебігом у них гострої променевої хвороби (ГПХ).

## Методика дослідження

Проводили досліди на щурах-самцях лінії Вістар з масою тіла 190–220 г. Перед впливом усіх тварин піддали обстеженню за методикою «відкритого поля». Щурів по одному вміщували в центр яскраво освітленого манежу  $70 \times 140 \text{ см}^2$ , розлінованого на квадрати  $(10 \times 10 \text{ см}^2)$  з бортиками (35 см). Після цього протягом 6 хв оператор за допомогою багатоканального самописця фіксував поведінкові реакції тварини. На стрічці позначалася кількість перетинань квадратів у часі, періоди спокою, кількість вставань, уринацій і болюсів та кількість і тривалість умивань. Дані щодо кожного щура аналізували методом експертної оцінки (6 експертів) за 6-бальною системою (1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5), виводили середню й округлювали її до цілих величин. Такий підхід дав можливість за поведінковими реакціями поділити тварин на 3 типи реагування на їх розміщення на площинці «відкритого поля»: 1-й тип — «слабко реактивні»; 2-й — «середньо реактивні»; 3-й тип — «дуже реактивні». Отриманий розподіл є доволі усередненим, тому що деталь-

ніше вивчення поведінкових реакцій із застосуванням комп'ютерного опрацювання даних, проведене нами, виявило в зазначених типах більшу кількість підгруп. Однак і застосована узагальнена типізація може служити орієнтиром у дослідженнях.

Загальне опромінювання тварин для рівномірного розподілу поглинутої дози й підвищення її потужності проводили з двох полів (згори й знизу) за допомогою двох рентген-апаратів РУМ-17 за таких умов: верхній апарат: напруга на трубіці 200 кВ, сила струму 10 мА, тубус ( $F = 40 \text{ см}$ ), фільтри 0,5 Cu + 1,0 Al; нижній апарат: без тубуса,  $V = 190 \text{ кВ}$ ;  $I = 7 \text{ мА}$ , фільтри аналогічні. Щурів опромінювали попарно в клітці з оргскла при потужності дози 0,97 Гр/хв на м'які тканини. Використовували дози 5,9 і 6,5 Гр.

У дослідах з опромінюванням використано 117 щурів різних типів. Розподіл типів у нормі вивчали на 553 тваринах. У опромінених щурів оцінювали загальний стан, скуйовдженість, стан шкіри й видимих слизових, рухову та харчову активність, а також частість прояву кишкового (здуття живота, діарея) і геморагічного синдромів. Останній спостерігався на шкірі, вухах та лапах щурів у вигляді окремих петехій або крововиливів, що злилися. Враховували денну смертність щурів протягом 30 діб, середню тривалість життя загиблих тварин і величину ЛД<sub>30</sub>.

Матеріал статистично обробляли за точним методом Фішера і Хі-квадратом з використанням пакета програм для ЕОМ Bistatistics, v. 4.03. При оцінці частотних характеристик використано описаний в літературі прийом, який дає наближене значення можливого розкиду даних (помилки вибірових часток) [12].

## Результати та їх обговорення

Використання методик «відкритого поля» з експертною оцінкою поведінкових реакцій дозволяє досить чітко поділяти щурів на 3 типи реагування на зміну ситуації. Потрапляючи із звичної напівтемної клітки на яскраво освітлену площинку, тварини зазнають ситуаційного стресу і, залежно від особливостей індивідуальної нервової діяльності, поведуться по-різному. Дослідження, проведені на різних групах щурів лінії Вістар з одного віварію, давали результати, що збігалися: особини з групи завжди ділилися на 3 типи в близькому співвідношенні (1,3–1,4) : (1,6–2,0) : 1 — 1-й, 2-й, 3-й типи відповідно. При цьому 1-й тип — мало активні («слабко реактивні»), 3-й — дуже активні, рухливі («дуже реактивні»), 2-й тип посідав проміжне положення — «середньо реактивні» (табл. 1).

Відмінність між 3-м, 1-м і 2-м типами вірогідна, що пов'язане з генетично закріпленим характером розподілу типів щурів у групі тварин, що вивчалися. Дуже рідко в досліджуваній групі траплялися особини з нульовою (менше 0,5 бала) активністю чи надактивні. Таких тварин не включали в дослід.

Таблиця 1

Розподіл щурів за типами реагування в нормі  
Normal distribution of the rats according  
to the type of reaction

Тип	n	Частість	Порівнювані типи	p (розрахунок за хі-квадратом)
1	183	33,1 ± 2,0	1-2	0,015
2	229	41,4 ± 2,1	1-3	0,007
3	141	25,5 ± 1,8	2-3	0,000

Після загального ікс-опромінення (5,9 та 6,5 Гр) у щурів розвивалася ГПХ з характерними синдромами, тяжкість яких залежала від типу реагування. Так, при опроміненні щурів у дозі 5,9 Гр найменшу летальність за 30 днів спостерігали в тварин 2-го типу реактивності (15,0 ± 8,0) %, що невірогідно порівняно з вихідною, тоді як 1-й і 3-й типи дають вищу і вірогідну загибель, відповідно (35,0 ± 10,7) та (55,0 ± 11,1) %, причому остання значно вище, ніж у щурів 2-го типу реагування. Більша, ніж у інших типів середня тривалість життя щурів, що загинули за 30 днів спостереження (табл. 2), була в 2-й групі. Аналіз кривої виживаності щурів, опромінених у дозі 5,9 Гр, ілюструє інтенсивність процесу їх загибелі за днями. З нього випливає, що смертність щурів 1-го типу реагування відбувається з 9-ї і до 15-ї доби, досягає вірогідних значень ( $p = 0,047$ ), у щурів 3-го типу загибель відзначається з 6-ї до 9-ї доби ( $p = 0,047$ ). В той же час щури 2-го типу починають гинути з 12-ї

доби і їх смертність протягом 30 днів не наближається до вірогідного рівня. Менша тяжкість променевої хвороби у цих щурів і за частістю ознак ГПХ і її синдромів. Так, частість зустрічальності показника «задовільний стан» у них, починаючи з 4-ї доби і до кінця спостереження, як і в усіх випадках, вище, ніж у 1-му і 3-му типах. Показник «скуйовдженість» у перші 15 днів рідше відзначали в тварин 2-го типу, ніж у решти. Чітко фіксовані ознаки «кишкового синдрому» також менш виражені у щурів із 2-м типом реагування (див. табл. 2), з чого випливає, що частість прояву ознаки «здуте черевко» й «діарея» вірогідно не відрізнялися між крайніми (1-м і 3-м) типами й істотно рідше спостерігалися в щурів 2-го типу реагування (в 3,0–6,5 разу).

Підвищення дози опромінення до 6,5 Гр трохи згладжує описані відмінності для різних типів реагування (табл. 3, 4, рис. 1). Але й у цьому випадку 30-денна смертність найменша (55,0 ± 11,1) %, а середня тривалість життя загиблих тварин дещо більша в щурів 2-го типу реагування (12,7 днів), однак відмінності між групами невірогідні. Найдужче підвищення дози радіації позначилося на перебігу ГПХ у тварин 1-ї групи — зросла смертність на 30-ту добу (80,0 ± 8,9) %, тварини гинули в більш ранні терміни. Цей показник стає вірогідним для щурів 1-го типу на 8-му, а 2-го і 3-го — на 9-ту і 10-ту добу відповідно.

Таблиця 2

Вживаність щурів різних типів реагування за 30 днів після ікс-опромінювання  
Survival of rats with different types of reaction during 30 days after x-ray exposure

Показник	Опромінення 5,9 Гр			Опромінення 6,5 Гр		
	тип реагування					
	1	2	3	1	2	3
До опромінювання, n	20	20	20	20	20	17
Після опромінювання, n	7	3	11	16	11	10
%	35,0 ± 10,7	15,0 ± 8,0	55,0 ± 11,1	80,0 ± 8,9	55,0 ± 11,1	58,8 ± 11,0
$p_1$	0,008	0,231	0,000	0,000	0,000	0,000
$p_2$	(1-2) 0,273	(2-3) 0,019	(1-3) 0,341	(1-2) 0,176	(2-3) 1,000	(1-3) 0,279
$p_3$				0,010	0,019	1,000
Середня тривалість життя загиблих щурів	13,4	14,7	10,6	9,7	12,7	11,0

Примітка. Показник вірогідності обчислювали точним методом Фішера — при порівнянні:  $p_1$  — всіх постановок з початковою;  $p_2$  — всередині групи з опроміненням 5,9 і 6,5 Гр між типами в кожній групі;  $p_3$  — груп (опромінення 5,9 і 6,5 Гр), всередині типів.

Частість проявів ознак кишкового синдрому в щурів за 6 днів після ікс-опромінення  
*Incidence of manifestations of intestinal syndrome during 6 days after x-ray exposure*

Тип	Здуття живота			Діарея		
	кількість спостережень за 7 днів	частість, %	p	кількість спостережень за 7 днів	частість, %	p
Опромінення 5,9 Гр						
1	140	13,6 ± 2,8	p <sub>1</sub> = 0,000	140	23,5 ± 3,6	p <sub>1</sub> = 0,000
2	140	2,1 ± 1,2	p <sub>2</sub> = 0,679	140	7,8 ± 2,3	p <sub>2</sub> = 0,935
3	134	11,2 ± 2,7	p <sub>3</sub> = 0,005	134	23,8 ± 3,6	p <sub>3</sub> = 0,000
Опромінення 6,5 Гр						
1	132	22,7 ± 3,6	p <sub>1</sub> = 0,911	132	31,0 ± 4,0	p <sub>1</sub> = 0,852
2	140	21,4 ± 3,4	p <sub>2</sub> = 0,916	140	29,3 ± 3,8	p <sub>2</sub> = 0,421
3	117	21,3 ± 3,8	p <sub>3</sub> = 0,888	117	25,6 ± 4,0	p <sub>3</sub> = 0,610

Примітка. Порівняння: p<sub>1</sub> — між типами 1 і 2; p<sub>2</sub> — 1 і 3; p<sub>3</sub> — між типами 2 і 3.

Картина була дуже змазаною при розгляді показників, які характеризують клінічний перебіг променевої хвороби. У 1-й групі простежувалася тільки менша, ніж у інших типів, частість «задовільних станів» у перші 15 днів і їх повна відсутність у другу половину терміну. Частість прояву кишкового синдрому у тварин різних типів реагування вірогідно не відрізнялася (табл. 3).

Певні відмінності виявлено при оцінці ознак геморагічного синдрому, який при дозі радіації 5,9 Гр важко розпізнати (табл. 4). З табл. 4 видно, що найменшу частість поверхневих крововиливів з 6-ї по 30-ту добу виявлено в щурів 2-го типу реагування (11,4 ± 1,8) %, а найбільшу — в 1-го типу (27,9 ± 3,5) %. Середню позицію займає 3-й тип реагування (19,1 ± 2,6) %. При цьому крайні типи за частістю проявів геморагій вірогідно відрізняються від 2-го типу.

Таким чином, проведені експерименти доволі чітко вказують на наявність точного зв'язку

Таблиця 4

Частість виникнення геморагічного синдрому у щурів різних типів реагування при їх опроміненні в дозі 6,5 Гр  
*Incidence of hemorrhagic syndrome in rats with different types of reaction at exposure to 6.5 Gy*

Тип	Частість (%)	p (розрахунок за хі-квадратом)
1	27,9 ± 3,5	p <sub>1</sub> = 0,000
2	11,4 ± 1,8	p <sub>2</sub> = 0,050
3	19,1 ± 2,6	p <sub>3</sub> = 0,019

Примітка. Порівняння: p<sub>1</sub> — між типами 1 і 2; p<sub>2</sub> — 1 і 3; p<sub>3</sub> — між типами 2 і 3.

між типом поведінкових реакцій (типів реагування) і клінічним перебігом ГПХ у щурів. Виявлена закономірність збігається з результатами досліджень інших науковців [3, 5], що наводять відомості про V-подібну залежність радіочутливості тварин від інших показників діяльності їхньої нервової системи. І за цими відомостями радіорезистентнішими визнані нормореактивні особини.

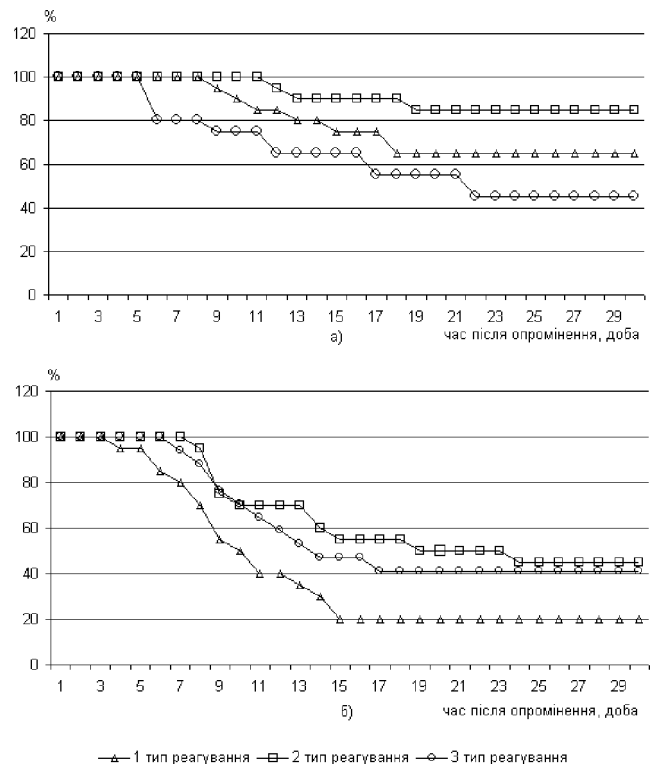


Рис 1. Вживання щурів різних типів реагування: після опромінення: а — в дозі 5,9 Гр; б — в дозі 6,5 Гр

Fig. 1. Survival of rats with different types of reaction after exposure to: a — a dose of 5.9 Gy; b — a dose of 6.5 Gy

Привертає увагу факт нівелювання відмінностей за частиною ознак «кишкового синдрому» в щурів при опроміненні в дозі 6,5 Гр. Очевидно, при зростанні дози йонізуючої радіації цей фактор впливу на кишковий епітелій тварин переважає над особливостями репаративних можливостей даної тканини в щурів різних типів. Однак ознаки геморагічного синдрому, що проявляються в досліджуваних тварин пізніше, мають тісний зв'язок з їх типологічними характеристиками.

Наявність такого зв'язку у тварин відображує, очевидно, загальнобіологічні, генетично закріплені закономірності адапційних реакцій організму і, можливо, існує у людей, зумовлюючи їх індивідуальну радіочутливість. У низці праць [4, 13] наведено відомості про дію йонізуючої радіації та інших впливів. Показано, що в цьому беруть участь імуногенетичні системи, які активують патологічні процеси чи справляють протекторний ефект. Існування можливого генетичного зв'язку між адаптивними здібностями і типом нервової діяльності відкриває шляхи для пошуків тестів типування пацієнтів за їх індивідуальною чутливістю до впливу йонізуючих випромінень.

## ВИСНОВКИ

1. Оцінка поведінкових реакцій щурів на установці «відкрите поле» дозволяє виділити три типи тварин — із слабкою, середньою та сильною реактивністю, співвідношення яких є близьким (1,3–1,4) : (1,6–2,0) : 1 відповідно.

2. При ікс-опроміненні щурів у дозі 5,9 Гр тяжка форма ГПХ за показниками смертності, середньої тривалості життя загиблих тварин, клінічними проявами кишкового синдрому спостерігається у крайніх типах.

3. Збільшення дози опромінення до 6,5 Гр дещо нівелює зазначену закономірність, але й у цьому разі прояви «геморагічного синдрому» ГПХ виражені менш вірогідно у групі із середнім типом реагування.

4. Наявність зв'язку між пострадіаційними ефектами та поведінковими реакціями, які, в свою чергу, залежать від особливостей діяль-

ності нервової системи індивідууму, може бути використана для розробки шляхів прогнозування індивідуальної радіочутливості в людей.

## Література

1. Лозинская И.Н., Никифорова Н.А., Москаленко И.П. // Радиобиол. — 1992. — Т. 32, вып. 3. — С. 218–221.
2. Москаленко И.П., Никифорова Н.А., Лозинська І.М. та ін. // УРЖ. — 1995. — Т. III, вип. 3. — С. 256–260.
3. Григорьев А.Ю. Индивидуальная радиочувствительность. — М.: Энергоатомиздат, 1991. — 80 с.
4. Бебешко В.Г., Базыка Д.А., Логановский К.Н. // Укр. мед. часопис. — 2004. — № 1. — С. 85–104.
5. Поспешил М., Ваха И. Индивидуальная радиочувствительность, ее механизмы и проявления. — М.: Энергоиздат, 1986. — 112 с.
6. Dyotina E.A., Ryabchenko N.M. // *Exp. Oncol.* — 2007. — Vol. 29, № 3. — P. 217–280.
7. Фрейдін М.Б., Васильєва Е.О., Скобельська Е.В. // Бюлл. сибир. мед. — 2005. — № 5. — С. 75.
8. Даренская Н.С., Григорьев А.Ю., Кузнецова С.С. Радиация и организм. — Обнинск, 1984. — С. 28–31.
9. Кривошапко Ю. // *Рос. газета.* — 2008. — 24 янв. № 14.
10. Каменский А.А. [http // www.ecotor.com](http://www.ecotor.com)
11. Мельников А.В., Новикова М.Р., Куликов М.А. // Тез. VI междунар. междисциплинар. конф. по биол. психиатрии «Стресс и поведение» (Москва, 26 окт., 2001.) — М., 2001. — С. 61.
12. Лакин А.Ф. Биометрия. — М., 1975.
13. Минченко Ж.Н. Генетические системы крови и радиочувствительности // *Int. J. Radiat. Med.* — 2003. — № 5. — P. 128–138.

Надходження до редакції 12.05.2008.

Прийнято 21.05.2008.

Адреса для листування:  
Мамотюк Євген Михайлович,  
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ,  
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна