

УДК 612.82:612.08+ 591.044+591.51+591.512+591.513+577.34:615.322

МЕХАНІЗМИ ХРОНІЧНОГО КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО ОПРОМІНЕННЯ ТА ВАЖКИХ МЕТАЛІВ НА ОРГАНІЗМ

Дворецький А. І., Зайченко О. Ю., Севериновська О. В., Білоконь Г. С.

Механізми хронічного комбінованого впливу низькоінтенсивного опромінення та важких металів на організм. — А. І. Дворецький, О. Ю. Зайченко, О. В. Севериновська, Г. С. Білоконь. — За фізіологічними та біохімічними показниками у білих щурів вивчалися ефекти хронічного низькоінтенсивного опромінення в дозі 0,25 Гр і впливу суміші солей важких металів (Zn, Co, Cd, Cu, Pb у дозі по 2 ГДК для кожного металу), що надходили в організм із водою для пиття. Тоді, як дія радіації пов'язана з розвитком оксидативного стресу на фоні включення ощадливого режиму і раціонального перерозподілу ресурсів в організмі у відповідь на дію цього еволюційного фактора, — механізм впливу іонів важких металів пов'язаний, ймовірно, з їхнім токсичним ефектом, що виражалося в різких, незбалансованих, ресурсовичерпних змінах на всіх рівнях. При спільній дії цих факторів відбувалась активація нервових процесів у ЦНС, однак їх регуляція була ускладнена, причиною чого може бути пригнічення активного транспорту й ефективності Na,K-насоса, порушення про-антиоксидантного гомеостазу. При цьому для різних вивчених рівнів і параметрів спостерігалися різні ефекти, в основному: антагонізм та адитивність. Як правило, була помітна перевага впливу хімічного агента.

Ключові слова: низькоінтенсивне опромінення, солі важких металів, ЦНС.

Адреса: Дніпропетровський національний університет Біолого-екологічний факультет ДНУ, Пр. Гагаріна 72, корп. 17, 49050 м. Дніпропетровськ; e-mail: dvoretisk@list.ru; zaychenko07@list.ru

Mechanisms of chronic combined influence of low-intensity radiation and heavy metals on the organism. — A.I. Dvoret-sky, O.Yu. Zaychenko, O.V. Severynovska, G.S. Bilokon — Effects of chronic low-intensity radiation in 0,25 Gy dose and heavy metal salts (Zn, Co, Cd, Cu, Pb – in 2 extreme permissible concentrations for each metal) entering the organisms of white rats with water for drinking were studied using physiological and biochemical indexes. It was found, that radiation action is connected with development of oxidative stress on the background of turning on of economic regime and rational resource redistribution in the organism as the reaction to this evolutionary factor action. And mechanism of influence of heavy metal ions is probably conditioned with their toxic effect that was expressed in sharp, unbalanced, resource-exhausted changes at all levels. Under combined influence of these factors activation of nervous centers in CNS was registered, however, their regulation was very complicated because of inhibition of active transport and Na,K-pump efficiency, disturbance of pro-antioxidative homeostasis. At this for different studied levels and parameters different effects, mainly antagonism and addition, were observed. As a rule, prevalence of chemical agent influence was marked.

Key words: low-intensity ionizing radiation, heavy metal salts, CNS.

Address: Dniepropetrovsk National University Biological-Ecological Faculty of DNU, 72, Gagarin Avenue, corp. 17, 49050 Dniepropetrovsk; e-mail: dvoretisk@list.ru; zaychenko07@list.ru

ВСТУП

Придніпровський регіон України характеризується підвищеним радіаційним рівнем завдяки сукупності факторів: природних особливостей, впливу об'єктів первинного ядерно-паливного циклу, забруднення внаслідок Чорнобильської аварії. Поверхневі води і територія регіону забруднені природними (^{238}U , ^{234}U , ^{226}Ra , ^{234}Th , ^{210}Po , ^{210}Pb та інші) і штучними (переважно ^{137}Cs і ^{90}Sr) радіонуклідами. Найбільш забрудненими на природні радіонукліди є райони видобутку і переробки уранової сировини (м. Жовті Води і Дніпродзержинськ): у воді р. Інгулець іноді реєструються високі рівні урану, що перевищують норматив у 1 Бк для водойм питного призначення. Така ситуація обумовлює головну складову радіоактивного забруднення Придніпровського регіону. Моніторинг вмісту радіонуклідів у воді р. Дніпра, проведений у до- та післяава-

рийний періоди, показав, що в перші роки після аварії на ЧАЕС спостерігалось 5- (^{137}Cs) і 10-кратне (^{90}Sr) зростання вмісту цих радіонуклідів; до 2000 р. показники стабілізувалися на рівні, що в 1,5–2 рази перевищує доаварійний (рис. 1).

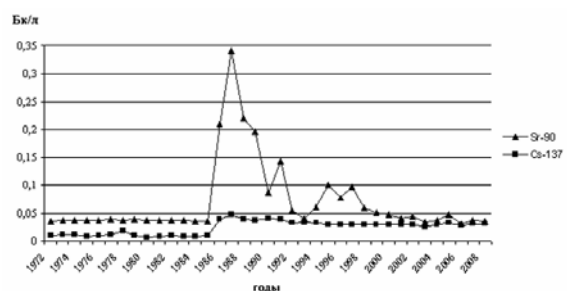


Рис. 1. Вміст радіонуклідів у воді Дніпровського водосховища

Fig. 1. Radionuclide contents in water of Dniepropetrovsk reservoir

Результати багаторічного моніторингу [7] свідчать також, що радіаційний фон у регіоні обтяжується хімічним забрудненням, насамперед за рахунок важких металів. Це є причиною суттєвого хронічного техногенного радіаційно-хімічного навантаження, яке відбивається на різних рівнях організації живого організму й складає умови для прояву генетичного, канцерогенного, тератогенного, ембріотоксичного, імунопатогенного видів ризику [4, 14, 15].

Загальновідомо, що за дії різних альтерогенів, у тому числі іонізуючої радіації та важких металів, в організмі відбувається інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення, що призводить до поступового накопичення продуктів пероксидації й виснаження системи антиоксидантного захисту [5, 16–22]. Порушення мембрани, викликане іонізуючим опроміненням [14, 17–19], сприяє кращому проникненню токсикантів у клітину й формуванню розладів в організмі на клітинному рівні [5, 8, 9]. Реалізація адаптивного відгуку організму на дію альтерогенів здійснюється за участю ЦНС, інтегративна роль якої обумовлює здатність до адаптації, а рівень її функціонування значною мірою визначає стан здоров'я всього організму. Слід підкреслити, що лічені публікації, які висвітлюють сумісні ефекти радіаційно-хімічних факторів, не вирішили проблеми поєднаних впливів, без чого не можуть бути розв'язані й проблеми малих доз у радіобіології [5, 9, 14, 15].

Тому, застосовуючи методичні підходи, які дозволяють моделювати на тваринах вплив екопатогенних чинників [12] з метою поетапного аналізу їхніх ефектів, ми ставили метою роботи дослідження механізмів дії характерного для Придніпровського регіону радіаційно-хімічного навантаження: найбільш небезпечних й розповсюджених у поверхневих водах важких металів (свинцю, кадмію, міді, кобальту, цинку) на фоні іонізуючого опромінення, причому на різних рівнях – від організменного до молекулярно-клітинного.

Матеріал та методи

Всі експерименти були проведені відповідно з існуючими міжнародними вимогами і нормами гуманного відношення до тварин. Дослідження проводили на білих лабораторних щурах вагою 180–220 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Доза 0,25 Гр була обрана в якості порогової для біологічної дії низькоінтенсивної іонізуючої радіації в діапазоні малих доз [14]. Ураховувалось також, що ця доза є гранично припустимою для ліквідаторів аварії на ЧАЕС. Тварин тотально фракційно опромінювали протягом 25 діб по 0,01 Гр на добу (сумарна доза становила 0,25 Гр) на установці РУМ-17. Суміш солей важких металів, що є найбільш поширеними поллютантами поверхневих вод Придніпров'я, щури споживали протягом 25 діб з водою для пиття в концентрації по 2 ГДК для поверхневих вод для кожного металу ($\text{CdNO}_3 - 3,1 \times 10^6$ г/л, $\text{Pb(NO}_3)_2 - 9,58 \times 10^5$ г/л, $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O} - 7,8 \times 10^3$

г/л, $\text{CoSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O} - 9,52 \times 10^3$ г/л, $\text{ZnSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O} - 5 \times 10^3$ г/л), що приблизно відповідало рівням забруднення цими елементами водойм в даному регіоні. Тварин ($n=80$) було поділено на дві групи: контрольна та дослідна. Щури другої групи підлягали радіаційно-хімічному навантаженню, як описано вище.

Поведінкові реакції експериментальних тварин оцінювали тестуванням у "відкритому полі" і у піднесеному 8-променевому радіальному лабіринті за модифікованою методикою [3]. Для прискорення формування умовних рефлексів до експерименту тварини підлягали депривації, під час якої їжа була доступною протягом однієї години. Інші умови описані в [20].

На стереотаксичному приладі під дією наркозу – кетаміну (20 мг/кг) та тіопенталу натрію (50 мг/кг) – за атласом [2] уніполярні сталеві, з $d=0,1$, у лаковій ізоляції електроди занурювали у лобово-тім'яну кору, дорсальний гіпокамп, гіпоталамус. Деталі експерименту описані в [20].

Запис біоелектричної активності проводився на стандартному електрофізіологічному устаткуванні зі 16-розрядним АЦП (частота вибірки – 512 Гц). Отримані результати оброблялися з використанням перетворення Фур'є (FFT під час всього експерименту). Спектри будували, використовуючи Matlab 7.0. Розрахунки параметрів наводяться в [20].

Транспорт K^+ у зрізах кори головного мозку досліджували за схемою [10]: преінкубація – 20 хвилин, анаеробна інкубація – 10 хвилин, аеробна інкубація – 30 хвилин. Умови експерименту описані в [19]. Вміст K^+ визначали на атомно-абсорбційному спектрофотометрі ААС-508 ("Hitachi", Японія) після попереднього розчинення зрізів у концентрованій азотній кислоті. Параметри роботи Na,K-насоса оцінювали з урахуванням величин активного та пасивного транспорту [19].

Про розвиток реакцій перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) судили за накопиченням їх кінцевого продукту – малонового діальдегіду (МДА) – у гомогенатах кори великих півкуль й підкоркового відділу декапітованих тварин [1]. Для характеристики антиоксидантної системи (АОС) визначали загальну антиокиснювальну активність (ЗАА) [11]. З використанням стандартного пакету програм Statistica 6.0 розраховували та далі аналізували коефіцієнти кореляції (КК) між параметрами ПОЛ (рівень МДА) і АОС (рівень ЗАА) кори мозку та крові. При цьому враховували кількість позитивних й негативних значимих кореляцій, а також їх середній ступінь. Значимими вважали залежності, для яких $\text{КК} > 0,4$ [21]. Достовірність отриманих даних оцінювали за t-критерієм Ст'юдента.

Результати та їх обговорення

Тестування у "відкритому полі", яке широко використовують для з'ясування стійкості щурів до впливів стрес-агентів, показало (рис. 2), що у тварин, які підлягали комбінованому радіаційно-хімічному впливу, спостерігали збільшення загальної горизонтальної активності.

У той же час вертикальний компонент рухової активності в експериментальних тварин у менш відрізнявся від контролю. Порівняння цих даних з результатами, отриманими в опромінених щурів [18], виявляє їхню протилежність: в останньому випадку горизонтальний компонент локомоторної активності залишається на рівні контролю, проте спостерігається підвищення вертикальної та орієнтовно-дослідницької активності тварин.

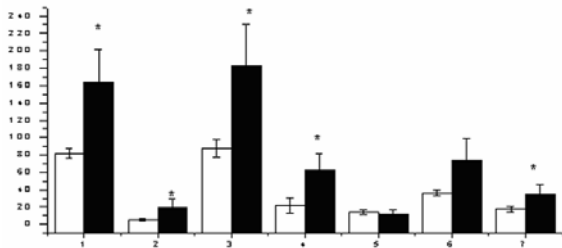


Рис. 2. Динаміка психоемоційних патернів у "відкритому полі" ($M \pm m$, $n = 20$). По вісі абсцис: контроль (білий), експеримент (чорний прямокутник); показники: кількість зовнішніх квадратів (1), кількість внутрішніх квадратів (2), загальна горизонтальна активність (3), кількість підйомів на задні лапи (4), кількість актів грумінгу (5), загальна вертикальна активність (6), кількість відвіданих нірок (7); по вісі ординат – середнє значення показників, в умов. од.

Вірогідно відносно контролю, при * – $p \leq 0,05$

Fig. 2. Dynamics of psycho-emotional patterns in "an open field" ($M \pm m$, $n = 20$)

Навпаки, поведінка щурів під дією радіаційно-хімічного навантаження в цілому була дуже схожою з поведінкою тварин, що зазнали впливу тільки важких металів [20], і також характеризувалась невпорядкованою, метушливою активністю. Отримані дані є свідченням активації нервових процесів на рівні ЦНС й нервового напруження та тривожності, що, ймовірно, відбивається на параметрах електричної активності мозку.

При формуванні умовного рефлексу у 8-променевому радіальному лабіринті 40% тварин експериментальної групи не виконали завдання. Оцінка короткочасної пам'яті за показником корисної дії (ПКД), який розраховували як відношення кількості правильних виборів променів лабіринту до загальної кількості здійснених, наведена на рис. 3. Слід зазначити, що у основної маси щурів, що знаходилися під дією радіаційно-хімічних факторів, даний рефлекс формується на 5 спробу (у контрольних тварин – на четверту). На відміну від цього, за окремих впливів тваринам знадобилось 7 спроб. Це можна вважати свідцтвом антагонізму фізичного [18] та хімічного [20] агентів. Велика кількість помилок (повторні заходи у лабіринт), характерна при всіх варіантах впливів, свідчила про низьку ефективність виконання завдання і погіршення пам'яті у щурів, які знаходилися під впливом екопатогенних чинників.

Невпорядкованість чи гальмування рухової й умовно-рефлекторної активності тварин свідчить про функціональні порушення в ЦНС, які, ймовірно, є наслідком збоїв у передачі імпульсів у нервових центрах. Ефективним методом оцінки функціонального стану мозку є реєстрація його біоелектричної активності й проведення її спектрального аналізу.

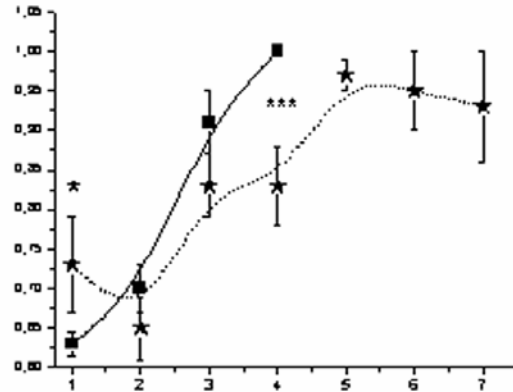


Рис. 3. Динаміка ПКД у щурів у 8-променевому радіальному лабіринті ($M \pm m$, $n = 40$). По вісі абсцис – № спроби; по вісі ординат – значення ПКД, % контроль (суцільна лінія), експеримент (пунктир)

Fig. 3. Dynamics of useful action index in the 8-beam radial labyrinth ($M \pm m$, $n = 40$)

В умовах радіаційно-хімічного впливу (рис. 4) у неокортексі та передній зоні гіпоталамуса дослідних тварин відносна спектральна потужність (ВСП) (див. [20]) вірогідно збільшилась як у θ -смузі, так і у високочастотних β - і α -діапазонах, що свідчить про розвиток процесів активації в головному мозку. Особливий характер змін спостерігався у задній ділянці гіпоталамуса: підвищення загальної потужності δ -хвиль та зниження ВСП у α -діапазоні. Зміни біоелектричної активності, що відбувалися у дорсальному гіпокампі – посилення абсолютної спектральної потужності у всіх вивчених діапазонах – скоріш за все, свідчать про значну чутливість цього відділу мозку до дії комплексу екопатогенних факторів.

Збагачення спонтанної біоелектричної активності мозку високочастотними складовими, яке дуже характерно і для опромінених у дозі 0,25 Гр тварин [18], відповідає стану нервового напруження та тривожності. У той же час у всіх вивчених відділах головного мозку відмічається збільшення спектральної потужності біоелектричної активності в α -діапазоні, що вказує на перехід до складних взаємодій між нейронами і може виражатись у підвищенні дослідницької активності тварин, яку визначали за кількістю відвіданих нірок. Слід підкреслити, що спільною рисою радіаційного та радіаційно-хімічного впливів на біоелектричну активність мозку є поліморфний характер спектральної потужності [18].

На відміну від цього, особливістю електрограм щурів, які зазнали впливу важких металів, була наявність

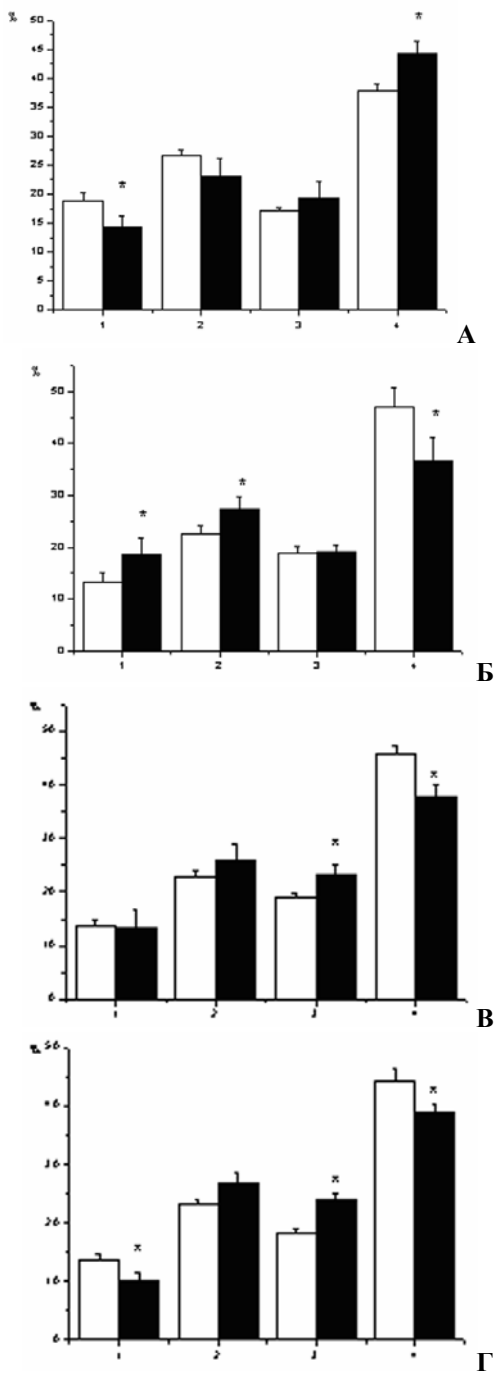


Рис. 4. Середні значення відносної спектральної потужності ритмічних складових біоелектричної активності у неокортексі (А), дорсальному гіпокампі (Б), передній зоні гіпоталамусу (В), задній зоні гіпоталамусу (Г) щурів контрольної групи (білий стовпчик), і дослідної під впливом радіаційно-хімічних факторів (чорний стовпчик). Позначення: 1 – δ -діапазон, 2 – θ -діапазон, 3 – α -діапазон, 4 – β -діапазон.

Вірогідно відносно контролю, при * – $p \leq 0,05$

Fig. 4. Averages of relative spectral capacity of rhythmic components of bioelectric activity in neocortex (A), dorsal hippocampus (B), anterior hypothalamic area (B), dorsal hypothalamic area (Г) of rats of control group (white columns) and ones undergoing influence of radiation-chemical factors (black columns)

високоамплітудних поодиноких позитивних повільних спайків [20], тим паче, що деякі важкі метали, у першу чергу свинець та кадмій, здатні викликати порушення судин [8, 15], що й спостерігалось в експерименті. Крім того, характерною відмінністю було послаблення ВСП біоелектричної активності в α -діапазоні, що може свідчити про перехід діяльності мозку в цих умовах на режим економії на складних операціях. Зате і при хімічному [20], і при комбінованому впливі у неокортексі та гіпокампі дослідних тварин реєструється посилення θ -ритму як відображення їх стресового стану, що призводить до розвитку невротизації. Можливо, ці зміни проявляються у невпорядкованій, метушливій загальній руховій активності та агресивності.

Крім того, збільшення в електрограмі мозку θ -активності може є одним з компонентів реакції орієнтації в щурів [20]. Але для ефективного поліпшення цієї діяльності, певне, необхідна ще й спроможність виконувати складні операції, основою чого є підвищення активності в α -діапазоні. Ймовірно, це є причиною, що формування "лабіринтного" рефлексу в щурів після дії комбінації факторів реалізувалось на 5-й спробі, а не на 7-й, як у разі окремих впливів.

Збільшення латентного періоду формування умовних рефлексів може бути викликано також порушенням регуляції процесів збудження й кірково-підкіркових взаємовідносин. Крім того, найбільші зміни біоелектричної активності, вірогідні в усіх діапазонах, відмічені в гіпокампі – відділі мозку, що є досить чутливим до дії стрес-факторів. Можливо, це пов'язано з порушенням синаптичної пластичності, яка полягає в основі адаптивних реакцій, процесів пам'яті та навчання [13].

Причини порушення синаптичної передачі імпульсів та регуляції процесів збудження можуть бути пов'язані з роботою Na, K-насоса та змінами проникності плазматичної мембрани. Як свідчать отримані дані (рис. 5), комбінована дія двох екопатогенних факторів збільшує пасивний трансмембранний транспорт калію під час анаеробної інкубації та його частку від вихідного рівня K^+ . Такий же ефект спостерігається за дії суміші солей металів, але його вираженість набагато більша (градієнтна дифузія в 1,8 разів вище за контроль) [19]. Утрата клітинами K^+ , яка продовжується після їх преінкубації в сприятливих штучних умовах, ймовірно, підтверджує, що причиною є порушення проникності плазматичних мембран [6] та дисрегуляція іонних каналів. Навпаки, під впливом низькоінтенсивного субхронічного опромінення в дозі 0,25 Гр відбувається вірогідне зменшення (на 30%) пасивних потоків калію в порівнянні з контролем [19]. Отже, за умов комбінації вивчених факторів спостерігається нівелювання ефектів окремих чинників внаслідок антагонізму дії радіаційного та хімічного агентів на дифузійний транспорт K^+ крізь плазматичну мембрану, однак перевага залишається за впливом важких металів. Реакумуляція калію під час аеробної інкубації є результатом роботи Na, K-насоса. Аналіз даних стосовно активного

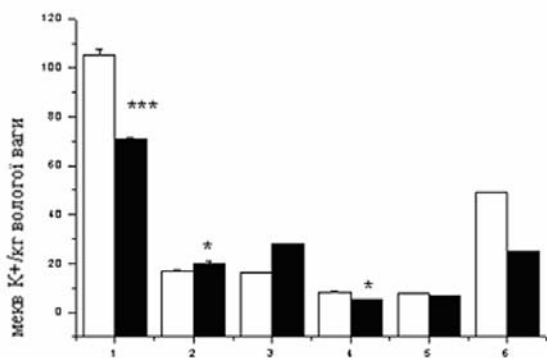


Рис. 5. Вплив радіаційно-хімічних факторів на транспорт K^+ й ефективність Na, K-насосу у зрізах кори головного мозку щурів контрольної групи (білий стовпчик) і дослідної під впливом радіаційно-хімічного навантаження (чорний стовпчик) (мекв K^+ / кг вологої ваги, $M \pm m$, $n = 40$). Позначення: 1 – рівень K^+ у вихідних зрізах; 2 – пасивний вихід іонів калію; 3 – доля пасивного транспорту K^+ від вихідного рівня; 4 – активний транспорт іонів калію; 5 – ефективність реаккумуляції калію по відношенню до його рівня у вихідних зрізах; 6 – ефективність Na, K-насоса.

* – $p \leq 0,05$, *** – $p \leq 0,001$ відносно контролю

Fig. 5. Influence of radiation-chemical factors on K^+ transport and Na, K-pump efficiency in slices of rat brain cortex (meq K^+ /kg of wet weight, $M \pm m$, $n = 40$)

транспорту показав, що у випадках як окремого [19], так і сумісного впливу вивчених факторів спостерігається вірогідне пригнічення протиградієнтного транспорту K^+ у зрізах кори головного мозку щурів. При цьому модифікація променевого впливу важкими металами пов'язана з адитивністю негативних ефектів цих факторів. Причиною зниження активності Na, K-насоса може бути виснаження енергетичних ресурсів клітин.

Звертає на себе увагу той факт, що такий важливий показник здатності мембран підтримувати необхідний градієнт іонів, як ефективність Na, K-насоса (відношення величин активного та пасивного транспорту – див. [19]), при комбінованому радіаційно-хімічному впливі складав тільки 50% від контролю, що є наслідком, з одного боку, недостатньої функції Na, K-насосу, а з іншого – посилення дифузії калію. Ще більше знижений (до 40%) цей показник при хімічному впливі, і такий характер змін роботи Na, K-насоса [6] веде до деполаризації нейронів. Навпаки, за дії малих доз радіації ефективність активного транспорту дорівнювала контрольній, що може свідчити про розвиток адаптаційно-компенсаторних процесів у нервових клітинах в умовах характерного для опроміненого організму стану гіпоергозу [22]. Отже, ці результати знов відображають антагонізм фізичного та хімічного чинників з превалюванням останнього. Припускається, що причиною падіння ефективності Na, K-насоса є зниження важкими металами осмотичної резистентності нейронів, дисре-

гуляція іонних каналів на фоні енергодефіциту в клітинах. Внаслідок цього порушується регуляція процесів збудження та гальмування, що відбивається в змінах електрограми та поведінки тварин.

Треба підкреслити, що виконання клітинними мембранами транспортних функцій залежить від їхніх фізико-хімічних властивостей, отже, від рівня процесів вільнорадикального окиснення. Установлено, що як при окремій, так і при сумісній дії радіаційно-хімічних чинників у клітинах мозку спостерігається зміщення прооксидантно-антиоксидантного балансу (ПАБ) у бік розвитку оксидативного стресу при явищах виснаження АОС (табл. 1). Якщо зіставити результати комбінації низькоінтенсивного хронічного опромінення й суміші важких металів з дією окремих впливів [21], то очевидним буде антагонізм радіаційного і хімічного факторів. Це торкається як змін концентрації МДА – індикатора рівня перекисних процесів, так і ЗАА – інтегрального показника активності АОС. Поєднання радіаційного чинника з хімічним модифікує ефект останнього, трохи знижуючи вміст МДА. Щодо антиоксидантної активності, сумісна дія вивчених факторів дає ефект взаємного нівелювання окремих впливів, завдяки чому зниження рівня ЗАА було не настільки значним (на 30% проти 40 – 50%).

Таблиця 1. Вміст МДА та рівень ЗАА у корі головного мозку дослідних тварин, % від контролю;

Table 1. Content of MDA and TAA level in brain cortex of experimental rats, % from the control

Варіанти дослідження	МДА	ЗАА
Опромінення	127,20±2,15*	54,03±0,65*
Суміш солей металів	146,96±2,82*	62,30±0,82*
Опромінення + суміш металів	131,66±2,13*	73,44±2,22*

вірогідно відносно контролю, при * – $p \leq 0,05$

Дані підтверджують, що активація вільнорадикальних перекисних реакцій є наслідком дії на організм будь-якого альтерогену чи їх комбінації. А зниження активності системи антиоксидантного захисту можливе через нестачу енергетичних ресурсів, що є характерним для стану опромінених клітин [6, 14, 16, 22]. Припустимо, що тривалий стан гіперстресу, якого зазнають тварини під дією важких металів [20], також може призводити до виснаження енергобалансу. З іншого боку, радіаційне порушення структури мембран, у тому числі й гематоенцефалічного бар'єру [9, 23], сприяє безперешкодному надходженню важких металів у нервові клітини. У подальшому іони металів можуть впливати на активність метал-залежних ферментів або втручатись у метаболічні реакції, зв'язуючись із SH-групами білків та глутатіону, і таким чином впливати на компоненти АОС [5, 19].

Аналіз кореляційних залежностей сприяє більш глибокому проникненню в механізми явищ, що спостерігаються. За допомогою авторської методики встановлено, що за окремого впливу радіаційного й

Таблиця 2. Результати кореляційного аналізу (n=20, p<0,05)

Table 2. Results of the correlation analysis (n=20, p<0,05)

Прямі кореляції		Зворотні кореляції	
	КК		КК
Контроль			
МДА в плазмі – ЗАА в корі	0,71	МДА в корі – МДА в плазмі	-0,72
МДА в плазмі – ЗАА в плазмі	0,90	МДА в корі – ЗАА в плазмі	-0,55
МДА в еритроцитах – ЗАА в еритроцитах	0,52	МДА в плазмі – МДА в еритроцитах	-0,52
ЗАА в плазмі – ЗАА в корі	0,90	МДА в еритроцитах – ЗАА в корі	-0,82
		МДА в еритроцитах – ЗАА в плазмі	-0,75
		ЗАА в корі – ЗАА в еритроцитах	-0,49
Кількість випадків значимих кореляцій	Середній КК	Кількість випадків значимих кореляцій	Середній КК
4	0,76	6	-0,64
Комбінований вплив опромінення й важких металів			
МДА в корі – МДА в плазмі	0,63	МДА в корі – МДА в еритроцитах	-0,65
МДА в еритроцитах – ЗАА в корі	0,91	МДА в корі – ЗАА в корі	-0,72
МДА в еритроцитах – ЗАА в плазмі	0,84	МДА в корі – ЗАА в еритроцитах	-0,77
МДА в еритроцитах – ЗАА в еритроцитах	0,96	МДА в плазмі – МДА в еритроцитах	-0,91
ЗАА в плазмі – ЗАА в корі	0,96	МДА в плазмі – ЗАА в корі	-0,76
ЗАА в еритроцитах – ЗАА в корі	0,93	МДА в плазмі – ЗАА в плазмі	-0,68
ЗАА в плазмі – ЗАА в еритроцитах	0,74	МДА в плазмі – ЗАА в еритроцитах	-0,82
Кількість випадків значимих кореляцій	Середній КК	Кількість випадків значимих кореляцій	Середній КК
7	0,81	7	-0,76

хімічного факторів [21] чи при їх комбінації відбуваються порушення взаємовідносин між прооксидантною та антиоксидантною системами у корі мозку (табл. 2).

Якщо після дії радіації число прямих кореляцій між показниками ПОЛ і АОС зменшується в 2 рази, а обернених – у 1,5 рази в порівнянні з контролем при різкому загальному зниженні кількості значимих залежностей, то під впливом суміші важких металів окремо чи на фоні радіації відбувається збільшення кореляцій як за кількістю випадків, так і за ступенем (високі значення КК). Однак, як і в контролі, число витратних співвідношень у 1,5 рази перевищує число прямих зв'язків. При цьому прямі кореляції є строго однойменними (МДА–МДА, ЗАА–ЗАА), а обернені властиві співвідношенням МДА–ЗАА. Отже, картина розподілу кореляцій між досліджуваними параметрами при комбінованому впливі в більшому ступені нагадує ту, що отримана при дії суміші металів, з деякими ознаками, характерними для контролю і впливу радіації. Це свідчить про те, що в механізмі спільної дії факторів переважає вплив хімічного агента. Але поєднання чинників радіаційної і хімічної природи, завдяки протилежності їх механізмів, призводить до часткового нівелювання їхніх ефектів, що позитивно відбивається на балансі ПОЛ–АОС.

Ступінь регулювання параметрів (табл. 3) при цьому збільшується в порівнянні з контролем, особливо для МДА в корі головного мозку (майже в 1,5 рази) і для ЗАА в еритроцитах (приблизно в 2 рази). Великі ступінь та кількість кореляцій, а також їхній характер на фоні дисбалансу в системі ПОЛ–АОС дозволяють припускати, що організм знаходиться в процесі адаптації до гіперстресу, викликаного впливом еволюційно незвичного агента.

Ця картина дуже сильно відрізняється від системи взаємозв'язків ПОЛ–АОС та стану організму після впливу радіаційного фактора, що підтверджує принципову відмінність механізмів дії фізичного та хімічного агентів. Очевидно, у процесі адаптації до дії радіації в малій дозі в організмі включається "режим економії", пов'язаний із характерним для опромінення станом гіпоергозу, коли сили і резерви направляються першочергово на найважливіші органи й системи, можливо, на шкоду іншим. Це знаходить своє відображення в електричній активності мозку, у загальмованій поведінці тварин та ослабленні дослідницьких рефлексів.

Слід підкреслити, що за дії будь-яких альтерогенів чи їх комбінації зберігаються і навіть підсилюються пріоритетні зв'язки, спрямовані на утримання балансу між прооксидантною та антиоксидантною системами в клітинах кори головного мозку. Щодо дії радіації, сказане вище може пояснювати подвійний ефект – радіочутливості та радіорезистентності нервової системи.

З отриманих результатів можна вивести, що рівень МДА у відділах мозку після будь-яких варіантів радіаційно-хімічного навантаження утримується не тільки завдяки використанню, майже до вичерпання, власних антиоксидантних ресурсів, але й за рахунок легковідновлюваних антиоксидантних факторів з резервів організму, переважно з еритроцитів крові.

Таким чином, дія радіаційно-хімічних факторів, з одного боку, призводить до порушень системи стабілізації вільнорадикальних процесів у структурах мозку, що виявляється в накопиченні продуктів ПОЛ, зниженні активності системи антиоксидантного захисту, порушенні фізико-хімічних властивостей мембран нейронів і, як результат, призводить до патологічної модифікації їх функцій. З

іншого боку, довготривала гіперактивація нейронів може відбиватися у виснаженні антиоксидантної системи, наслідком чого є посилення процесу утворення радикалів, при цьому ферменти антиок-

сидантного захисту гліальних клітин включаються у процес у більш віддалені строки й обумовлюють довготривалу адаптацію нейронів до гіперактивації [24].

Таблиця 3. Ступінь регулювання досліджених параметрів (середній КК для кожного випадку)

Table 1. Regulation degree for indexes of LPO and AOS (average CC for each case)

Параметри	Фактори					
	МДА в корі	МДА в плазмі	МДА в еритроцитах	ЗАА в корі	ЗАА в плазмі	ЗАА в еритроцитах
Контроль	0,5467	0,6500	0,6667	0,7067	0,7150	0,4250
Опромінення	109,44	81,80	52,75	85,85	64,10	125,48
Суміш металів	145,73	114,62	106,24	117,21	119,34	199,60
Опромінення + суміш металів	120,41	123,08	131,74	117,21	95,34	204,71

Підвищення проникності мембран, створене за рахунок "оксидативного стресу", ймовірно, є причиною порушення механізмів активного транспорту, забезпечуючи проходження іонів через мембрани клітин проти концентраційного градієнту. Це впливає на метаболічну активність клітин і рівень мінерального обміну та, скоріш за все, є причиною зниження концентрації K^+ у вихідних зрізах кори головного мозку щурів, що підлягали комбінованій радіаційно-хімічній дії (рис. 5).

Причина описаних вище порушень, включаючи зміни на організменому та молекулярно-клітинному рівні, полягає в ушкодженні збудливих якостей мембран нервових клітин, що, у свою чергу, пов'язано з дисрегуляцією трансмембранного транспорту головних потенціал-формуєчих іонів, що є наслідком некомпенсованого розвитку вільнорадикальних реакцій. Отже, центральні механізми явищ, що спостерігались в умовах дії екопатогенних факторів, поєднують сукупність змін метаболізму й функцій нейронів, які пов'язані з модуляцією біоелектричної активності головного мозку і зі змінами у системі антиоксидантного захисту.

Підсумовуючи, можна зробити висновки, що аналіз фізіологічних та біохімічних показників у

білих щурів, підданих низькоінтенсивному хронічному опроміненню в дозі 0,25 Гр і впливу суміші солей важких металів (Zn, Co, Cd, Cu, Pb у дозі по 2 ГДК для кожного металу), що надходили в організм із водою для пиття, показав, що зміна цих показників під впливом радіації пов'язана, головним чином, з розвитком оксидативного стресу і стану гіпоергозу. При цьому адаптаційно-компенсаторні механізми організму у відповідь на дію цього еволюційного фактора спрацьовують за звичною схемою включення ощадливого режиму і раціонального перерозподілу ресурсів в організмі. Нервова тканина є радіочутливою до малих доз радіації, але й одночасно радіорезистентною за рахунок перерозподілу захисних сил і резервів в організмі. Механізм впливу іонів важких металів на організм зв'язаний, ймовірно, з їхнім токсичним ефектом, що виражалось в різких, незбалансованих, ресурсовичерпних змінах на всіх рівнях – від молекулярно-клітинного до організменого. При спільній дії цих факторів для різних вивчених органів і параметрів спостерігались різні ефекти, в основному антагонізм та адитивність. Як правило, була помітна перевага впливу хімічного агента і посилення в цілому навантаження на організм.

1. Андреева Л. И., Кожемьякин Л. А., Кишкун А. А. Модификация определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. // Лаб. дело. – 1988. – №11. – С.41 – 43.
2. Буданцев А. Ю. Стереотаксический атлас мозга крысы (фронтальные сечения). – Пушино: Аналитическая микроскопия, 2002 (электронная версия).
3. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. – М.: Высшая школа, 1991. – 399 с.
4. Грищенко С. В. Комплексная гигиеническая оценка влияния загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами на заболеваемость населения экокризисного региона Украины / Грищенко С. В., Степанова М. Г., Брагин Ш. Б., Шамрай В. А. // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2003. – № 1. – С.22 – 29.
5. Влияние низких доз ионизирующей радиации и других факторов окружающей среды на организм // Под ред. М. И. Руднева. – К.: Наук. думка, 1994. – 216 с.
6. Дворецкий А. И., Ананьева Т. В., Куликова И. А. и др. Нейротрансмиттерная модуляция ионного гомеостаза в клетках головного мозга при радиационных воздействиях. – К: Научный центр радиационной медицины, 2002. – 152 с.
7. Дворецкий А. И. Запорожское (Днепропское) водохранилище / Дворецкий А. И., Рябов Ф. П., Емец Г. П. и др. – Днепропетровск: ДГУ, 2000. – 168 с.
8. Еришов Ю. А., Плетнева Т. В. Механизмы токсического действия неорганических соединений. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.
9. Еришов Ю. А., Кублик Л. Н., Плетнева Т. В., Эйдус Л. Х. Токсическое действие солей тяжелых металлов на интактные и облученные культивируемые клетки млекопитающих // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1992. – №3. – С. 280 – 283.
10. Israel J., Kalant H., Le Blanc A. Effects of Lower Alcohols on Potassium Transport and Microsomal Adenosine-Triphosphatase Activity of Rat Cerebral Cortex // Biochem. J. – 1966. – Vol.100. – P. 27 – 33.
11. Клебанов Г. И., Бабенкова И. В., Теселкин Ю. О. и др. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов// Лаб. дело. – 1988. – №5. – С. 59 – 62.
12. Критерії оцінки ефективності протирадіаційних засобів за показниками стану ЦНС (методичні рекомендації). – К.: Чорнобильінтерінформ, 1998. – 22 с.
13. Кондратенко Р. В., Чепкова А. Н., Шурыгин А. Я., Скребицкий В. Т. Коеновая кислота предотвращает постстрессовое уве-

- личение длительной потенции в гиппокампе крыс //Бюл. эксперим. биол. и медицины. – 2003.– № 11. – С.523 – 527.
14. *Кудряшов Ю. Б.* Радиационная биофизика (ионизирующие излучения). – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2003. – 293 с.
 15. *Никифорова Н. Г., Потеряева Е. Л., Ерзин Д. А.* Экологические болезни – Новосибирск: Сибмедиздат. – 2003. – 38 с.
 16. *Протас О. Ф.* Механизмы нарушений структурно-функционального статуса хроматину ядер клеток коры головного мозга за действием низких доз ионизирующей радиации. – Дис. ... докт. биол. наук. – Киев, 1998. – 327 с.
 17. *Севериновская Е. В.* Оценка функционального состояния клеточных мембран при хроническом облучении организма / Севериновская Е. В., Зайченко Е. Ю. //Успехи современной биологии (Москва). – 2007. – № 2. – С. 67 – 80.
 18. *Севериновская Е. В.* Механизмы биологических эффектов малых доз ионизирующей радиации / Е. В. Севериновская, Е. Ю. Зайченко, А. И. Дворецкий и др. // Междунар. конф. по радиобиологии "Отдаленные последствия радиационных воздействий". – Киев, НЦРМ, 2007. – С. 24.
 19. *Севериновская Е. В.* Трансмембранные потоки K^+ в коре головного мозга при радиационном воздействии и в условиях модификации / Е. В. Севериновская, Е. Ю. Зайченко, Дворецкий А. И. // Радиобиология. Радиэкология (Москва). – 2007. – Т. 47, № 1. – С. 117 – 124.
 20. *Севериновська О. В.* Вивчення впливу модельної суміші важких металів на основні функції центральної нервової системи / О. В. Севериновська, М. О. Григорова, О. Ю. Зайченко та ін. // Фізіологічний журнал. – 2007. – Т. 53, № 6. – С. 20 – 31.
 21. *Severinovskaya E. V., Zaychenko E. Yu, Rybal'chenko V. K.* Influence of the difficult environment on an organism homeostasis control // Екологія та ноосферологія (Київ–Дніпропетровськ). – 2006. – Т. 17, № 3 – 4. – С. 86 – 96.
 22. *Сутковой Д. А.* Окисно-антиоксидантный стан головного мозга под действием ионизирующей радиации и його коррекция: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук – радиобиология 03.00.01/ К. : НЦРМ АМН України, 2005. – 44 с.
 23. *Федоров В. П., Ушаков И. Б., Петров А. В. и др.* Ультраструктурные изменения в головном мозге собак при облучении головы //Мат. Межд. конф. «Эффекты малых доз ионизирующей радиации и радиационное загрязнение среды. – Сыктывкар, 2006. – С. 126 – 127.
 24. *Флеров М. А., Толстухина Т. И., Герасимова И. А.* Процессы свободнорадикального окисления липидов в нейронах и нейроглии коры больших полушарий при судорогах // Бюл. эксперим. биол. и медицины. – 2004. – №10. – С. 385 – 387.

Отримано: 10 січня 2010 р.

Прийнято до друку: 4 лютого 2010 р.