

Е. Н. Горбань

*Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев*

ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА, ПОДВЕРГНУТЫХ R-ОБЛУЧЕНИЮ

Исследовано влияние двух моделей гипоксического воздействия на функциональное состояние организма взрослых (6–7 мес) и старых (24–25 мес) крыс, подвергнутых однократному R-облучению в сублетальной дозе (5 Гр). Первая — облучение в гипоксических условиях: дыхание воздушной смесью с 10–12 об % O₂ в течение 1 мин до облучения и 10 мин в процессе облучения; вторая — интервальная гипоксическая тренировка (ИГТ), предшествовавшая облучению: дыхание воздушной смесью с 10–12 об % O₂ по 2 ч в день, 5 дней в неделю, 2 или 4 недели. Исследованы особенности регуляции уровня глюкозы в крови, показатели системы перекисного окисления липидов (ПОЛ), системы оксида азота (NO), жировой обмен, реактивность сегментов аорты, некоторые показатели функций ЦНС. Гипоксия при облучении предотвращала: повышение через 2–5 сут после облучения уровней инсулина и 11-ОКС в крови у взрослых крыс, снижение толерантности к глюкозе у животных обеих возрастных групп, повышение инсулинорезистентности (ИР) у старых крыс, активацию системы ПОЛ в крови взрослых крыс и в крови и печени старых. Через 30 сут после облучения предотвращала: повышение уровня глюкозы и ИР у старых крыс, повышение холестерина (ХС) в крови у взрослых, снижение NO₂⁻ в крови, тканях сердца и аорты у взрослых крыс и в ткани аорты старых. Гипоксия оказывала возраст-зависимое радиопротекторное влияние на ряд изменений реактивности сегментов аорты (констрикторных, дилататорных реакций), усиливала дилататорное влияние инсулина на сегменты аорты старых крыс. Через 17 сут после облучения без ИГТ погибло 55 % старых крыс, с ИГТ — 30 %. ИГТ предотвращала у взрослых крыс повышение уровня глюкозы

в крови и ИР, у старых — $HbA1_c$, оказывала радиопротекторное влияние на показатели системы ПОЛ в печени взрослых животных; предотвращала повышение ХС в печени животных обеих возрастных групп. 4-недельная ИГТ оказывала радиопротекторное влияние на показатели системы NO в сердце взрослых крыс. В условиях нормоксии экспрессия субъединиц мРНК $HIF-1\alpha$ и $HIF-3\alpha$ в сердце старых крыс повышена (в 90 и 7 раз, соответственно) по сравнению со взрослыми. ИГТ приводила к противоположным реакциям системы HIF у облученных крыс: у взрослых — существенно ее активировала, у старых — существенно угнетала. Снижение экспрессии мРНК $HIF-1\alpha$ в сердце старых облученных крыс имеет позитивное значение, поскольку повышение $HIF-1\alpha$ с возрастом — является одной из причин снижения энергогенерации клеток. В тесте "открытое поле" установлено протекторное влияние ИГТ на двигательное и исследовательское поведение старых облученных животных. Представленные данные свидетельствуют о возможности коррекции с помощью гипоксического воздействия ряда негативных радиоиндуцированных проявлений показателей функционального состояния организма взрослых и старых животных.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, гипоксия, интервальная гипоксическая тренировка, возрастные особенности.

В условиях действия неблагоприятных факторов окружающей среды, в частности, влияния ионизирующего излучения (ИИ), существенно ускоряется темп старения организма [41]. Нарушения, возникающие в процессе естественного старения и радиационно-обусловленного поражения, во многом, схожи друг с другом и могут маскировать и усиливать друг друга. Однако при этом есть ряд принципиальных отличий в механизмах развития указанных нарушений и особенностях их влияния на темп старения организма [1, 31]. Установлено, что биологический возраст лиц, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС, существенно опережает популяционный [2, 6].

В современных схемах патогенеза радиационного воздействия, роль ключевого фактора, который непосредственно приводит к повреждению мембран клеточных структур, повышению проницаемости мембран лизосом и выходу лизосомальных ферментов, развитию поражений сердца, сосудов, слизистой оболочки пищеварительного тракта, головного мозга и других органов отводится активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) [3, 4]. В последующую цепь событий постепенно вплетается дезинтеграция регуляторных механизмов в виде синдромов вегетативной дисфункции, хронической усталости, которые сопровождаются изменениями деятельности главных регуляторных систем — нервной, эндокринной и иммунной. В дальнейшем формируется ряд системных синдромов с регуляторно-метаболическими нарушениями —

инсулинорезистентности (ИР), лептинорезистентности, энергетического дефицита и др., которые создают патофизиологическую основу для развития системных и органических заболеваний [26, 29].

Метаболические последствия аварии на ЧАЭС, обнаруженные у ее ликвидаторов и среди населения, проживающего на загрязненных радионуклидами территориях, повышают риск возникновения метаболического синдрома (МС) [28, 29, 38]. Поэтому большое значение имеют исследования возрастных особенностей развития МС после воздействия ИИ.

Важную роль в стрессорных и адаптационных реакциях организма на действие повреждающих факторов играет система оксида азота (NO) [52, 53]. Повышение напряжения NO-продуцирующих систем способствует формированию адаптационных реакций при различных экстремальных воздействиях и может быть основой адаптационной устойчивости к гипоксии, ишемии миокарда, теплового шока. Адаптационная реакция NO-продуцирующих систем на действие ИИ исследована недостаточно.

Ведущим, наиболее весомым транскрипционным регулятором генов млекопитающих, ответственным за развитие реакций на недостаток O_2 , является белковый комплекс — фактор, который индуцируется гипоксией (*HIF* — *hypoxia-inducible factor*). Установлено, что этот транскрипционный фактор регулирует экспрессию свыше 100 генов-мишеней, которые, в свою очередь, обеспечивают широкий диапазон таких процессов, как эритропоэз, транспорт глюкозы, гликолиз, окислительное фосфорилирование, свободнорадикальные процессы (СР-процессы), ангиогенез, метаболизм железа, репарацию, процессы роста, дифференциации и пролиферации клеток, апоптоз, аутофагию и др. [55]. *HIF* является гетеродимерным комплексом, который состоит из кислород-чувствительных α -субъединиц (*HIF-1 α* , *HIF-2 α* или *HIF-3 α*) и конститутивной β -субъединицы. В литературе встречаются лишь единичные работы, посвященные изучению "поведения" разных субъединиц *HIF* в условиях нормоксии или умеренной непродолжительной гипоксии [45, 46, 48, 49]. Вот почему изучение молекулярно-генетических аспектов ответов на гипоксию, а именно особенностей экспрессии и функциональной роли системы *HIF*, в частности, субъединицы *HIF-3 α* в различных тканях может дать возможность предложить принципиально новые подходы к профилактике и коррекции повреждений, которые являются следствием радиоиндуцированного оксидативного стресса, а также раскрыть некоторые особенности радиопротекторного влияния интервальной гипоксической тренировки (ИГТ).

Большое значение имеет поиск и разработка профилактических лечебных средств, которые бы эффективно замедляли темп возрастных изменений организма, были бы направлены на долгосрочную стабилизацию живых систем, на предупреждение и ликвидацию многих проявлений старения, были бы нетоксичными, без кумулятивных последствий при их регулярном применении, как в условиях естественного старения, так и после радиационного воздействия. К таким средствам относится и гипокситерапия (другие определения — прерывистая нор-

мобарическая гипоксия, ИГТ, гипоксическая тренировка (ГТ), и др. [5, 9, 24, 30]. ГТ повышает общую неспецифическую резистентность организма здоровых и больных людей, облегчает перенос ими негативного воздействия химических агентов, физических нагрузок, влияние высоких и низких температур, воздействия ИИ и др. [39, 40].

В работе обобщены результаты наших исследований, посвященных изучению возможности предупреждения и коррекции с помощью гипоксического воздействия (ГВ) негативных, радиационно-обусловленных изменений ряда биохимических, молекулярно-биологических и физиологических показателей организма у взрослых и старых облученных крыс.

Материалы и методы. Исследования были проведены на взрослых (6 мес) и старых (24 мес) крысах-самцах. Используются две модели ГВ. Первая из них: животных подвергали однократному рентгеновскому облучению (*R*-облучению) в дозе 5 Гр в гипоксических условиях (ГУ) — дыхание воздушной смесью с содержанием 10–12 об % O_2 в течение 1 мин до облучения и в течение 10 мин в процессе облучения. Животных брали в острый опыт через 2–30 сут после облучения. Вторая модель: проведение ИГТ, предшествующей облучению (дыхание воздушной смесью, содержащей 10–12 об % O_2 в течение 2 ч ежедневно 5 дней в неделю в течение 2 или 4 недель). Через 1 сут после окончания ИГТ животных подвергали однократному *R*-облучению в дозе 5 Гр. Крыс брали в острый опыт через 4 и 17 сут после облучения.

Условия облучения: рентген-аппарат "РУМ-17"; напряжение на трубке — 170 кВ; сила тока — 12 мА; фильтр — 0,5 мм Cu и 1,0 мм Al; фокусное расстояние — 45 см; мощность дозы — 0,00129 Кл/кг в минуту; экспозиция — 10 мин.

Исследуемые показатели: концентрация глюкозы, гликозилированного гемоглобина (*HbA1c*), инсулина в крови, определение толерантности организма к глюкозе (ТОГ); оценка ИР по расчетным индексам *НОМА*, *QUICKI* и *Matsuda*; определение уровня 11-оксикортикостероидов (11-ОКС), оценка показателей системы ПОЛ и системы антиоксидантной защиты (АО-защиты) в крови, тканях печени и сердца по уровню малонового диальдегида (МДА), уровням супероксиддисмутазной (СОД), каталазной (Кат) и глутатионпероксидазной (ГПО) активности; определение уровней холестерина (ХС) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП); уровней стабильных метаболитов (СМ) NO — нитрит анионов (NO_2^-) и нитрат анионов (NO_3^-) в крови, тканях сердца и аорты; исследование реактивности изолированных полосок аорты *in vitro*: констрикторной на действие норадреналина (НА) и дилататорной на действие ацетилхолина (АХ), нитропруссид натрия (НПН) и инсулина; оценка экспрессии мРНК *HIF-1 α* и *HIF-3 α* в ткани сердца; поведенческие реакции с помощью теста "Открытое поле".

В ряде следующих подразделов работы особенности некоторых методических подходов изложены более подробно.

Использованы стандартные методы статистической обработки [35].

Результаты и их обсуждение

I. Влияние гипоксических условий при облучении

Изменения регуляции уровня глюкозы в крови. У взрослых крыс через 2 сут после облучения уровень глюкозы в крови не отличался от такового в контроле, но при этом были достоверно повышены уровни инсулина (на 37,9 %) и 11-ОКС (на 44,5 %) [13, 14, 34]. Следует отметить, что в условиях воздействия ИИ одной из причин повышения интенсивности секреции ГК, которые, как известно, обладают антиоксидантными свойствами, является повышение интенсивности СР-процессов в организме. Поскольку активация секреции глюкокортикоидов (ГК) через 2 сут после облучения отражает степень тяжести лучевого повреждения [17], предупреждение ее с помощью ГВ можно рассматривать как положительный вклад в повышение радиорезистентности организма. Можно предположить, что стабилизация уровня глюкозы в крови взрослых крыс через 2 сут после облучения обусловлена дополнительной секрецией инсулина, что компенсирует гипергликемическое воздействие повышенной концентрации 11-ОКС. Через 2 сут после облучения взрослых животных в ГУ уровень глюкозы в крови не отличался от такового в контроле, не наблюдалось повышения уровня инсулина и активации глюкокортикоидной функции коры надпочечников (НП).

У старых животных через 2 сут после облучения уровни глюкозы, 11-ОКС и инсулина в крови не отличались от таковых в контроле, так же, как и через 2 сут после облучения в ГУ. Отсутствие изменений уровня 11-ОКС в крови старых крыс через 2 сут после облучения, в отличие от его повышения у взрослых животных, может объясняться тем, что у старых животных реакция коры НП на облучение развивается медленнее, чем у взрослых, облученных в той же дозе. Так, показано, что при облучении старых крыс в диапазоне доз 3–10 Гр реакция коры НП развивалась медленнее [36].

При исследовании особенностей радиационно-обусловленных изменений ТОГ была использована стандартная проба с сахарной нагрузкой: определяли исходный уровень глюкозы в крови перед внутрибрюшинным введением раствора глюкозы из расчета 2,5 г/кг массы тела, и через 15 и 45 мин после введения. У взрослых крыс через 2 сут после облучения, а у старых через 3 сут наблюдалось достоверное снижение ТОГ: градиенты изменений уровней глюкозы через 15 и 45 мин после сахарной нагрузки были негативными и достоверно отличались от таковых в контроле [12]. Снижение ТОГ у облученных животных обеих возрастных групп может свидетельствовать о развитии радиационно-обусловленной ИР и является фактором риска возникновения сахарного диабета (СД). Гипоксия во время облучения предотвращала снижение ТОГ у взрослых и старых облученных животных: градиенты изменений уровней глюкозы в крови крыс обеих возрастных групп через 15 и 45 мин после сахарной нагрузки были позитивными и не отличались от таковых в контроле.

Для оценки ИР были использованы общепринятые расчетные показатели-индексы *НОМА* и *Matsuda* (повышение первого из них или снижение второго являются свидетельством повышенной ИР) [50, 51].

Через 3 сут после облучения индекс *НОМА* достоверно повышался, а индекс *Matsuda* достоверно снижался у животных обеих возрастных групп, что свидетельствует о повышении ИР у облученных животных. Гипоксия во время облучения предотвращала повышение ИР через 3 сут после облучения только у старых животных.

Исследовано влияние ГУ при облучении взрослых и старых крыс на проявления ряда радиоиндуцированных изменений, характерных для МС, в отставленные сроки (30 сут) после воздействия ИИ.

Через 30 сут после облучения у взрослых животных уровень глюкозы в крови не был повышен, но была обнаружена выраженная тенденция к снижению уровня инсулина [15, 19]. Длительная стимуляция инсулярного аппарата прогностически неблагоприятна из-за возможности его истощения и последующего возникновения инсулиновой недостаточности, что может быть предпосылкой к развитию СД 1 типа у взрослых крыс в отдаленные сроки после воздействия ИИ. У старых облученных крыс уровень глюкозы был достоверно повышен, но отсутствовали изменения уровня инсулина.

Можно было предположить, что повышение уровня глюкозы в крови старых крыс через 30 сут после облучения является следствием снижения утилизации глюкозы тканями из-за повышения ИР организма. Исследования показали, что у старых крыс, в отличие от взрослых, через 30 сут после облучения индекс *НОМА* был достоверно повышен, что свидетельствует о повышении ИР и может быть предпосылкой развития СД 2 типа.

Гипоксия при облучении предотвращала возникновение тенденции к снижению уровня инсулина в крови взрослых крыс через 30 сут после облучения; а у старых крыс — предотвращала повышение уровня глюкозы в крови и возрастание ИР [15, 19].

Полученные результаты могут объясняться тем, что ГВ активирует генетический аппарат клеток, в частности, приводит к повышению экспрессии *GLUT1*, регулирующего транспорт глюкозы, и к экспрессии кислород-регулируемого протеина *ORP150*, который способствует снижению ИР [54, 56]. Предполагается, что ГВ действует через механизмы гормонально-медиаторных реакций, рецепторный аппарат и активность ферментов энергетического обмена [30].

Система ПОЛ. У взрослых животных через 2 сут после облучения повышался уровень МДА в крови в 1,8 раза, а в ткани печени — в 2,5 раза, также возрастали Кат- и СОД-активности в крови, что является закономерной реакцией системы АО-защиты на активацию процессов ПОЛ [10, 11]. Вместе с тем, через 5 сут после облучения у взрослых животных снижалась активность этих ферментов системы АО-защиты в крови по сравнению с контролем, что может свидетельствовать о ее истощении в указанные сроки. В ткани печени через 5 сут после облучения уровень МДА повышался в 2,3 раза, а показатели Кат- и СОД-активностей не отличались от таковых в контроле.

У взрослых животных гипоксия при облучении предотвращала повышение уровня МДА в крови через 2 сут после облучения и в ткани печени через 2 и 5 сут — уровень МДА был таким же, как в контроле;

через 5 сут уровень МДА в крови был снижен по сравнению с контролем в 1,7 раза.

Гипоксия при облучении предотвращала повышение СОД-активности в крови взрослых крыс через 2 сут и снижение Кат-активности через 5 сут после облучения. Через 2 сут после облучения в ГУ Кат-активность в ткани печени была повышена по сравнению с аналогичным показателем у животных, облученных в условиях нормоксии, однако, не достигала его уровня в контроле. Снижение СОД-активности в ткани печени указанной группы животных, по сравнению с контролем, отмечено через 2 и 5 сут. Можно предположить, что при облучении в ГУ снижается концентрация свободного O_2 в ткани печени взрослых облученных крыс, что способствует снижению интенсивности процессов ПОЛ, вследствие чего отпадала необходимость в активации системы АО-защиты.

У старых крыс через 2 сут после облучения прослеживалась тенденция к снижению интенсивности процессов ПОЛ в крови, что, возможно, является следствием значительной активации ферментов АО-защиты: Кат-активность возрасла в крови в 5 раз по сравнению с контролем, СОД-активность — в 3,4 раза. В ткани печени старых крыс через 2 сут после облучения не наблюдалось достоверных изменений уровня МДА. Через 5 сут выявлено его повышение по сравнению с контролем почти в 2 раза. При этом Кат- и СОД-активности в ткани печени старых облученных крыс повысились в 2,0 и 1,8 раз, соответственно, по сравнению с контролем.

Гипоксия при облучении предотвращала активацию ПОЛ в ткани печени старых крыс через 5 сут после облучения, повышение Кат-активности в ткани печени и крови через 2 сут, СОД-активности в ткани печени через 5 сут. Таким образом, ГУ при облучении были благоприятны для динамики изменений показателей ПОЛ в крови и ткани печени старых крыс на протяжении 5 сут после облучения: предотвращали активацию СР-процессов в ткани печени через 5 сут после облучения. Отсутствие активации процессов ПОЛ было обусловлено не активацией ферментов АО-защиты, поскольку активность Кат и СОД снижалась в указанной группе по сравнению с облученными в условиях нормоксии, а действием иных механизмов регуляции про/антиоксидантного гомеостаза.

Можно предположить, что нивелирование кислородного эффекта при облучении в условиях гипоксии предотвращало развитие радиационно-обусловленных повреждений липидного матрикса клеточных мембран и мембраносвязанных структур, обусловленных активацией ПОЛ, что может приводить к нарушению функций инсулиновых рецепторов и уменьшению реакции облученного организма на инсулин.

Жировой обмен. По мнению большинства исследователей, именно повышение ИР является пусковым механизмом развития функциональных и биохимических нарушений, характерных для МС [25, 33]. Одним из последствий ИР является нарушение жирового обмена, что, в конечном итоге, может способствовать увеличению массы тела.

Через 30 сут после облучения достоверные изменения массы тела у взрослых крыс отсутствовали, тогда как у старых существовала тенденция к увеличению по сравнению с контролем. Уровень ХС в ткани печени

взрослых облученных крыс был повышен по сравнению с контролем, что является проявлением нарушения липидного обмена и признаком развития МС. Возможно, причиной такого повышения уровня ХС является радиационно-индуцированная активация процессов ПОЛ в ткани печени [42]. В результате оксидативного стресса может развиваться некроз и апоптоз гепатоцитов, жировая дистрофия печеночной ткани.

Через 30 сут после облучения выявлено предотвращение тенденции к повышению массы тела у старых крыс, облученных в ГУ. Гипоксия предотвращала повышение уровня ХС в ткани печени взрослых крыс в указанный срок после облучения. Вероятно, это является следствием снижения активации процессов ПОЛ в ткани печени животных, облученных в ГУ [42].

Таким образом, установлена возможность предотвращения с помощью ГВ, сочетанного с *R*-облучением в сублетальной дозе, развития ряда проявлений радиоиндуцированного МС у крыс обеих возрастных групп.

Система оксида азота. Предполагают, что первичным дефектом, лежащим в основе развития ИР, может быть дисфункция эндотелиальных клеток сосудов [42]. Из всех факторов, синтезируемых эндотелием, существенная роль в регуляции его основных функций принадлежит NO [27, 53]. Именно NO регулирует активность и последовательность "запуска" выработки всех других биологически активных веществ, продуцируемых эндотелием. И именно NO-продуцирующая функция эндотелия оказывается наиболее уязвимой из-за высокой нестабильности молекулы NO, являющейся по своей природе свободным радикалом.

Кровь. Через 30 сут после облучения у взрослых крыс уровни стабильных метаболитов NO (NO_2^- и NO_3^-) в крови были достоверно снижены. Гипоксия при облучении предотвращала снижение уровня NO_2^- в крови, но уровень NO_3^- оставался пониженным по сравнению с контролем и достоверно не отличался от значений в группе животных, облученных в нормоксических условиях.

В крови старых облученных крыс уровни стабильных метаболитов NO достоверно не изменялись по сравнению с контролем. Гипоксия при облучении не приводила к достоверным изменениям уровней стабильных метаболитов NO в крови старых облученных крыс.

Ткань сердца. В ткани сердца взрослых крыс через 30 сут после облучения уровни стабильных метаболитов NO были достоверно снижены по сравнению с контролем, тогда как у старых облученных крыс величины этого показателя не отличались от контроля.

Гипоксия при облучении предотвращала снижение уровня NO_2^- в ткани сердца взрослых облученных крыс, а также выявлена тенденция к повышению уровня NO_3^- по сравнению с контролем. Уровень NO_2^- в ткани сердца старых крыс, облученных в ГУ, достоверно повышался как по сравнению с контролем, так и по сравнению с группой животных, облученных в нормоксических условиях. Не выявлено достоверных изменений уровня NO_3^- в ткани сердца старых крыс, облученных в ГУ, как по сравнению с контролем, так и с группой животных, облученных в условиях нормоксии.

Ткань аорты. Через 30 сут после облучения у взрослых крыс уровни $SM\ NO$ (NO_2^- и NO_3^-) в ткани аорты были достоверно снижены по сравнению с контролем. У старых облученных крыс был достоверно снижен по сравнению с контролем уровень NO_2^- . Гипоксия при облучении предупреждала снижение уровня NO_2^- в ткани аорты облученных крыс обеих возрастных групп. Уровень NO_3^- в ткани аорты взрослых крыс, облученных в ГУ, оставался пониженным по сравнению с контролем, достоверно не отличаясь от его уровня в группе животных, облученных в условиях нормоксии. Изменений уровня NO_3^- в ткани аорты старых крыс, облученных в ГУ, по сравнению с контролем и группой животных, облученных в условиях нормоксии, не выявлено.

Таким образом, ионизирующее облучение негативно повлияло на уровни $SM\ NO$ в плазме крови и тканях сердца и аорты взрослых животных, а также на уровни NO_2^- в ткани аорты старых крыс. Гипоксия при облучении предотвращала снижение уровня NO_2^- в крови, тканях сердца и аорты у взрослых и в ткани аорты старых облученных животных. В ткани сердца последних, после ГВ, уровень NO_2^- был повышен по сравнению с контролем.

По данным литературы, именно стимуляция продукции NO лежит в основе специфического сосудорасширяющего действия гипоксии [30]. NO предупреждает пролиферацию гладких мышц сосудов, тормозит выработку адгезивных молекул, препятствует развитию спазма сосудов.

Реактивность сегментов грудной аорты *in vitro*. Исследована реактивность изолированных сегментов грудной аорты (СГА) *in vitro* через 30 сут после облучения [16]. Для определения сократительной способности СГА в буферный раствор добавляли норадреналин (НА) в конечной концентрации 100 нмоль/л. Для исследования вазодилаторного действия ацетилхолина (АХ) в концентрации 1 мкмоль/л, нитропрусида натрия (НПН) в концентрации 1 мкмоль/л и инсулина в концентрации 600 мЕд/мл СГА предварительно активировали НА (100 нмоль/л).

Влияние НА на констрикторную активность СГА. При МС основными факторами, влияющими на развитие артериальной гипертензии, являются ИР, гиперинсулинемия и повышение уровня вазоконстрикторных агентов. Представляло несомненный интерес исследование особенностей констрикторной активности сосудистой стенки облученных животных.

Установлено, что при действии эндотелийнезависимого констриктора НА сократительная реакция СГА взрослых облученных крыс была на 49,6 % меньше, чем контрольных. Констрикторная реакция на НА СГА взрослых крыс, облученных в ГУ, не отличалась от таковой взрослых облученных крыс и была меньше (на 41,1 %), чем в контроле. Следовательно, через 30 сут после облучения взрослых крыс в дозе 5 Гр существенно уменьшается констрикторная реакция СГА на НА, что свидетельствует о снижении реакционной способности гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Гипоксия в период облучения не оказала существенного протекторного влияния.

Констрикторная реакция СГА старых облученных крыс на НА была на 53,8 % меньше, чем в контроле. Вместе с тем, сокращение СГА

старых крыс, облученных в ГУ, более чем в два раза (на 126,0 %) превышало констрикторную реакцию на НА сосудистых препаратов облученных животных, не подвергавшихся воздействию гипоксии, и практически не отличалось от таковой в контроле. Таким образом, ГВ во время облучения у старых крыс предотвращало возникновение нарушений констрикторного потенциала сосудистой стенки.

Влияние АХ на дилататорную активность СГА. При действии эндотелийзависимого вазодилатора АХ расслабление активированных НА сосудистых препаратов взрослых облученных животных было на 29,5 % большим, чем в контроле, что свидетельствует о повышении чувствительности сосудистой стенки к АХ. При действии АХ на СГА взрослых животных, облученных в ГУ, дилататорная реакция достоверно не отличалась от таковой в контроле. То есть, пребывание взрослых крыс в период облучения в условиях гипоксии предотвращало повышение чувствительности сосудистой стенки к дилататорному действию АХ.

У старых облученных крыс степень расслабления активированных НА СГА при действии АХ достоверно не отличалась от таковой в контроле. Гипоксия в период облучения также существенно не повлияла на дилататорные реакции СГА старых облученных крыс при действии АХ, то есть вследствие ГВ эндотелийзависимые дилататорные реакции на АХ существенно не изменялись.

Полученные результаты свидетельствуют, что через 30 сут после облучения животных в дозе 5 Гр повышена чувствительность сосудистой стенки взрослых крыс к эндотелийзависимому дилататорному действию АХ; у старых облученных крыс сосудорасширяющее действие АХ существенно не изменено по сравнению с контролем. Гипоксия во время облучения оказывала угнетающего влияния на дилататорное действие АХ на сосудистые препараты взрослых облученных животных и не влияла на реактивность сосудистой стенки старых облученных крыс.

Влияние НПН на дилататорную активность СГА. При влиянии эндотелийнезависимого агониста НПН на НА-активированные СГА крыс расслабление сосудистых препаратов взрослых облученных животных было на 23,9 % больше, чем в контроле. У взрослых крыс, облученных в ГУ, дилататорная реакция на НПН была на 20,4 % меньше по сравнению со взрослыми облученными животными, не подвергавшимися воздействию гипоксии, и не отличалась от таковой в контроле. Следовательно, облучение в дозе 5 Гр повышает чувствительность сосудистой стенки взрослых крыс к сосудорасширяющему действию НПН, а ГВ во время облучения предотвращает повышение чувствительности СГА на действие НПН.

Степень расслабления СГА старых облученных крыс при действии НПН была на 13,1 % меньше, чем в контроле. Гипоксия во время облучения предотвращала ослабление дилататорной реакции СГА старых крыс на НПН. У них дилатация была на 15,8 % больше по сравнению со старыми облученными животными, не подвергавшимися воздействию гипоксии, и не отличалась от таковой в контроле. Таким образом, через 30 сут после однократного облучения старых крыс в дозе

5 Гр эндотелийнезависимая дилататорная реакция СГА на НПН уменьшалась, а воздействие гипоксии во время облучения предотвращало возникновение нарушений дилатации на НПН.

Влияние инсулина на дилататорную активность СГА. Инсулин помимо специфического действия, оказывает также сосудорасширяющее влияние и таким образом среди множества других факторов в определенной мере участвует в регуляции сосудистого тонуса. Представлялось целесообразным исследование возрастных особенностей дилататорной активности сосудистой стенки облученных животных при действии инсулина.

Установлено, что через 30 сут после облучения взрослых крыс расслабление активированных НА изолированных СГА при воздействии инсулина было в два раза больше (на 104,7 %), чем в контроле. Дилататорная реакция на инсулин СГА взрослых крыс, находившихся в период облучения в ГУ, также была намного больше (на 79,7 %), чем в контроле, но достоверно не отличалась от реакции сосудистых препаратов взрослых животных, облученных без гипоксии. То есть, через 30 сут после облучения взрослых крыс в дозе 5 Гр существенно повышается чувствительность сосудистой стенки к дилататорному действию инсулина, а воздействие гипоксии во время облучения не предотвратило повышения чувствительности СГА к инсулину.

Расслабление СГА старых облученных крыс при действии инсулина также было выше (на 29,9 %), чем в контроле. Дилататорная реакция на инсулин СГА старых животных, облученных в ГУ, была больше не только по сравнению с контролем (на 85,6 %), но и по сравнению со старыми облученными крысами, не подвергавшимся воздействию гипоксии (на 42,9 %), т. е. ГВ во время облучения старых животных способствовало усилению сосудорасширяющего действия инсулина.

Полученные результаты свидетельствуют, что через 30 сут после однократного R-облучения в дозе 5 Гр увеличивается чувствительность сосудистой стенки к дилататорному действию инсулина как у взрослых, так и у старых крыс. Воздействие гипоксии в период облучения способствовало увеличению дилататорной реакции на инсулин СГА только старых животных и существенно не влияло на их реакцию у взрослых крыс.

Таким образом, гипоксия во время облучения оказывает возрастзависимое радиопротекторное влияние на некоторые радиоиндуцированные изменения реактивности гладкомышечных клеток аорты животных обеих возрастных групп: способствует нормализации дилататорной реакции сосудистых препаратов взрослых облученных крыс на АХ и НПН, восстановлению некоторых сосудодвигательных реакций СГА старых животных (констрикторной на НА, дилататорной на НПН), не изменяя (у взрослых животных) или усиливая (у старых животных) вазодилататорное влияние инсулина.

II. Влияние ИГТ, предшествующей облучению

Выживание старых облученных крыс. Данные о выживании облученных животных являются наиболее интегральным показателем влияния

ИИ на организм и оценки радиопротекторного эффекта того или иного воздействия.

Исследование влияния 2-недельной ИГТ перед облучением в дозе 5 Гр показало, что в группе крыс, облученных без предварительной ИГТ, в течение 17 сут после облучения погибло 55 % животных, тогда как в группе крыс, облученных после ИГТ, погибло только 30 % животных. Полученный результат является свидетельством радиопротекторного эффекта ИГТ у старых животных при однократном воздействии ИИ в сублетальной дозе.

Изменения регуляции уровня глюкозы в крови. Через 17 сут после облучения наблюдался повышенный уровень глюкозы в крови взрослых крыс, тенденция к снижению уровня инсулина и повышение уровня $HbA1_c$; у старых облученных крыс уровень инсулина не отличался от контрольных величин, а уровень $HbA1_c$ достоверно, почти вдвое, превышал уровень в контроле [21]. Не выявлено самостоятельного влияния ИГТ на исследованные показатели регуляции уровня глюкозы в крови у животных обеих возрастных групп. ИГТ, проведенная перед облучением, предотвращала повышение уровня глюкозы в крови взрослых крыс.

Поскольку повышение уровня глюкозы в крови взрослых крыс в указанный срок после облучения в сублетальной дозе наиболее вероятно является следствием вторичной реакции коры НП на воздействие ИИ, как результат патологических изменений, происходящих в процессе развития острой лучевой болезни, ее предотвращение с помощью ИГТ можно считать положительным вкладом в повышение радиорезистентности организма.

Установлено, что в группе взрослых облученных крыс, предварительно подвергнутых ИГТ, достоверно снижалась ИР, которая оценивалась по индексам *НОМА* и *QUICKI* на 26,4 % и 11,2 %, соответственно, по сравнению с облученными животными без предварительной ИГТ [21]. Установленное снижение ИР у крыс, облученных после предварительной ИГТ, может быть следствием того, что в результате действия ИГТ в мембранах усиливается функциональная активность некоторых мембранных белков (транспортных, рецепторов, в том числе и инсулиновых), а также образуется некоторое дополнительное количество АТФ для обеспечения мембранных функций в рамках самих мембран за счет фосфорилирования АДФ с участием фосфатной группы мембранных фосфопротеинов или фосфолипидов.

Примененная модель ИГТ предотвращала повышение уровня $HbA1_c$ в крови старых облученных крыс через 17 сут после действия ИИ, что указывает на ее радиопротекторные возможности.

Таким образом, установлены некоторые особенности радиопротекторных эффектов ИГТ на элементы системы регуляции уровня глюкозы как у взрослых, так и у старых облученных животных. Так примененная модель ИГТ предотвращала повышение уровня глюкозы у взрослых крыс и $HbA1_c$ у старых за относительно отставленный срок (через 17 сут) после облучения в сублетальной дозе.

Система ПОЛ. Для предотвращения радиационных повреждений системы ПОЛ в ткани печени взрослых крыс в ранние сроки (через 4 сут) после однократного *R*-облучения в сублетальной дозе использовали ИГТ в течение 4 нед [17].

Данные литературы свидетельствуют о повышении резистентности организма после ИГТ, к стрессовым воздействиям различного генеза, в том числе и к воздействию ИИ [39, 40]. В процессе адаптации к ИГТ формируются долговременные изменения, такие как оптимизация работы системы АО-защиты, нейро-эндокринной регуляции различных адаптационных систем организма, энергетического обмена и др., что способствует повышению радиорезистентности организма. Один из возможных механизмов нормализующего действия высокогорной адаптации на энергетический обмен организма, по мнению авторов, заключается в воздействии на уровень тканевых АО, присутствие которых ингибирует процессы ПОЛ, удерживая их на стационарном уровне.

Результаты наших исследований показали, что через 4 сут после однократного облучения взрослых крыс, предварительно подвергнутых 4-х недельной ИГТ, не было выявлено достоверных изменений уровней МДА, СОД- и ГПО-активностей в ткани печени как по сравнению с контролем, так и по сравнению с группой облученных животных.

Вместе с тем, Кат-активность в ткани печени взрослых облученных крыс после предварительной ИГТ была повышена по сравнению с контролем и группой облученных животных на 31 % и 59 %, соответственно.

Эти данные свидетельствуют о том, что предварительная 4-недельная ИГТ перед облучением благоприятно повлияла на Кат-активность в ткани печени взрослых крыс, т. е. ИГТ предотвращала тенденцию к истощению указанного звена системы АО-защиты в течение, как минимум первых 4 сут после облучения, которая наблюдалась в группе облученных животных без предварительной ИГТ.

4-недельная ИГТ не приводила к достоверным изменениям показателей системы ПОЛ в ткани сердца взрослых крыс через 4 сут после *R*-облучения, как по сравнению с контролем, так и по сравнению с группой животных, облученных без предварительной ИГТ.

Через 17 сут после облучения в ткани печени взрослых крыс, предварительно подвергнутых ИГТ в течение 2 недель, выявлено достоверное снижение уровня МДА как по сравнению с контролем, так и с группой крыс, облученных без предварительной ИГТ, на 31 % и 34 %, соответственно. Причиной снижения активации процессов ПОЛ в ткани печени животных, подвергнутых действию ИГТ, в указанный срок после облучения может быть не только повышение Кат-активности, которое мы также наблюдали в группе облученных животных без предварительной ИГТ, но там повышение Кат-активности обеспечивало только поддержание активации процессов ПОЛ на уровне контроля. Можно предположить, что причиной снижения интенсивности СР-процессов в ткани печени взрослых крыс, подвергнутых воздействию ИГТ перед облучением, по сравнению с контролем и группой облучения яв-

ляются положительные изменения в системе утилизации O_2 и энергообразования, которые произошли благодаря ИГТ.

В ткани печени старых крыс через 17 сут после облучения, которых предварительно подвергали ИГТ в течение 2 недель, выявлено повышение уровня МДА по сравнению с контролем, группами животных, облученных без предварительной ИГТ или только после ИГТ. При этом активности ферментов СОД и Кат достоверно не отличались от значений в указанных выше группах животных, что может свидетельствовать об истощении системы АО-защиты при совместном воздействии ИГТ и однократного облучения в сублетальной дозе и ее неспособности реагировать на активацию процессов ПОЛ.

Таким образом, установлено, что примененная нами модель ИГТ в течение 2 нед перед облучением оказывала радиопротекторное воздействие на ткань печени у взрослых крыс. В ткани печени старых животных, ИГТ, предшествовавшая облучению, наоборот, приводила к истощению системы АО-защиты и повышала активацию процессов ПОЛ.

Жировой обмен. Одним из последствий развития ИР является нарушение жирового обмена, что в конечном итоге может способствовать увеличению массы тела. При росте массы жировой ткани увеличивается высвобождение из нее свободных жирных кислот (ЖК) за счет активации липолиза [44]. Интенсивное поступление свободных ЖК из жировой ткани в печень приводит к увеличению в гепатоцитах синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и нарушению рецепции и экскреции инсулина. Это, в свою очередь, ведет к возникновению гиперинсулинемии, ИР и атерогенной дислипидемии [43, 57].

Через 17 сут после облучения не было выявлено достоверных изменений массы тела взрослых крыс по сравнению с контролем [20]. В группе взрослых крыс, которых перед одноразовым облучением подвергали двухнедельной ИГТ, выявлено достоверное снижение массы тела на 13 % по сравнению с группой облученных животных без предварительной ИГТ, что свидетельствует о ее положительном влиянии на липидный обмен в условиях воздействия ИИ.

Кровь. Через 17 сут после облучения уровень ХС в плазме крови взрослых крыс достоверно не изменялся по сравнению с контролем.

Вследствие ИГТ уровень ХС в плазме крови взрослых крыс, как необлученных, так и облученных, повысился по сравнению с контролем на 12 % и 7 % соответственно. Возможно, избранная нами модель ИГТ была слишком интенсивной, что негативно сказалось на липидном обмене у взрослых животных.

Ткань печени. В контрольных группах животных уровень ХС в ткани печени старых крыс был достоверно выше — на 21 %, чем у взрослых.

Уровень ХС в ткани печени взрослых крыс через 17 сут после окончания 2-недельной ИГТ имел тенденцию к снижению по сравнению с контролем.

Через 17 сут после облучения уровень ХС в ткани печени взрослых и старых крыс повышался по сравнению с контролем на 39 % и 15 %, соответственно, что является проявлением нарушения липидного обмена.

на и признаком развития МС. Возможно, причиной повышения уровня ХС в печени облученных крыс является радиационно-индуцированная активация процессов ПОЛ в этой ткани.

2-недельная ИГТ предотвращала повышение уровня ХС в ткани печени после облучения как у взрослых, так и у старых крыс в указанный срок после облучения. Уровень ХС в ткани печени взрослых животных, облученных после ИГТ, был достоверно ниже по сравнению с облученными животными без предварительной ИГТ. Но если у старых облученных животных ИГТ приводила к восстановлению уровня ХС в ткани печени до уровня в контроле, то у взрослых крыс, облученных после ИГТ, указанный показатель был достоверно выше — на 26 %, чем в контроле.

Возможно, снижение уровня ХС в ткани печени животных обеих возрастных групп, облученных после ИГТ, является следствием снижения в результате 2-недельной ИГТ радиационно-индуцированной активации процессов ПОЛ, что предупреждало некроз и апоптоз гепатоцитов с последующим развитием жировой дистрофии в печеночной ткани.

Таким образом предварительная 2-недельная ИГТ перед облучением через 17 сут после облучения способствовала снижению массы тела взрослых крыс по сравнению с гипоксически тренированными животными, и предотвращала повышение уровня ХС в ткани печени облученных взрослых и старых крыс, что указывает на положительное влияние ИГТ на липидный обмен у облученных животных обеих возрастных групп. Но повышение уровня ХС в плазме крови как необлученных, так и облученных взрослых крыс, подвергнутых ИГТ, по сравнению с контролем может указывать на проявления недостаточно оптимальной адаптации к действию ИГТ и необходимость дальнейшего изучения и выбора соответствующей модели ИГТ.

Система оксида азота

Двухнедельная ИГТ

Кровь. Уровень NO_3^- и сумма уровней СМ NO в крови взрослых крыс через 17 сут после облучения снижены, а 2-недельная ИГТ, предшествовавшая облучению, предупреждала снижение этих показателей. Вместе с тем, уровни NO_2^- и доли NO_2^- от $(\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-)$ в крови животных, облученных после проведения ИГТ, по сравнению с контролем были снижены, что не дает возможности утверждать о положительном влиянии 2-недельной ИГТ на систему NO в крови взрослых крыс через 17 сут после облучения [18].

Достоверных изменений уровней NO_2^- , NO_3^- , $(\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-)$ и доли NO_2^- от $(\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-)$ в крови по сравнению с контролем у старых животных, облученных без предварительной ИГТ, с предварительной ИГТ, как и после самостоятельной ИГТ, но без последующего облучения, не наблюдалось.

Ткань сердца. Уровни NO_2^- , NO_3^- и суммарный уровень $(\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-)$ в ткани сердца взрослых крыс через 17 сут после облучения не отличались от таковых в контроле, но доля NO_2^- от $(\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-)$

была достоверно выше, чем в контроле. Предварительная перед облучением ИГТ приводила к повышению уровня NO_2^- и доли NO_2^- от $(\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-)$, а также к снижению уровня NO_3^- .

В ткани сердца старых облученных животных через 17 сут после облучения уровни NO_2^- , NO_3^- и суммарный уровень $(\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-)$ были достоверно снижены по сравнению с контролем, но предварительная перед облучением ИГТ предотвращала лишь снижение уровня NO_2^- (он достоверно повышался на 23 % по сравнению с облученными без предварительной ИГТ), не оказывала влияния на снижение уровня NO_3^- и суммарного уровня $(\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-)$, но способствовала достоверному повышению доли NO_2^- от $(\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-)$ по сравнению с облученными без предварительной ИГТ.

Ткань аорты. В ткани аорты взрослых облученных животных уровень NO_2^- , $(\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-)$ и доля NO_2^- от $(\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-)$ через 17 сут после облучения были достоверно снижены по сравнению с контролем. Предварительная перед облучением ИГТ не предотвращала снижение уровней NO_2^- , NO_3^- , $(\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-)$ по сравнению с животными, облученными без предварительной ИГТ.

В ткани аорты старых облученных животных уровни NO_2^- , NO_3^- , суммарный уровень $(\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-)$ и доля NO_2^- от $(\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-)$ через 17 сут после облучения не отличались от таковых в контроле, а предварительная перед облучением ИГТ не оказывала существенного влияния на величины указанных показателей.

Векторы изменений исследованных показателей системы NO через 17 сут после облучения животных, которому предшествовала ИГТ, дают основание говорить лишь о некоторых радиопротекторных эффектах 2-недельной ИГТ у старых облученных животных.

Четырехнедельная ИГТ

Кровь. Через 4 сут после облучения, которому предшествовала 4-недельная ИГТ, в крови взрослых крыс не было выявлено достоверных изменений уровней СМ NO как по сравнению с контролем, так и по сравнению с группой облученных животных без предварительной ИГТ. Доля NO_2^- от $(\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-)$ в крови взрослых крыс, после ИГТ, была достоверно снижена по сравнению с контролем, и достоверно повышена по сравнению с группой животных, облученных без предварительной ИГТ.

Ткань сердца. 4-недельная ИГТ повышала суммарный уровень СМ NO в ткани сердца через 4 сут после облучения взрослых крыс по сравнению с контролем за счет NO_2^- и по сравнению с группой животных, облученных без предварительной ИГТ, как за счет NO_2^- , так и за счет NO_3^- . То есть 4-недельная ИГТ перед облучением положительно влияла на систему NO ткани сердца облученных животных, тем самым способствуя его протекции от ишемического поражения.

Ткань аорты. Уровень NO_2^- в ткани аорты взрослых крыс через 4 сут после облучения достоверно не изменялся по сравнению с контролем. 4-недельная ИГТ не приводила к достоверным изменениям уровня NO_2^- ткани аорты взрослых крыс через 4 сут после облучения

как по сравнению с контролем, так и по сравнению с группой животных, облученных без предварительной ИГТ. Суммарный уровень СМ NO, а также уровень NO_3^- в ткани аорты взрослых облученных крыс оставался сниженным по сравнению с контролем и достоверно не отличался от указанных показателей в группе животных, облученных без предварительной ИГТ. Через 4 сут после облучения у взрослых крыс происходило достоверное снижение суммарного уровня СМ NO в ткани аорты по сравнению с контролем за счет уровня NO_3^- .

Поскольку именно NO_2^- являются продуктом спонтанного окисления NO и учитывая тот факт, что NO_3^- образуется при метаболизме пероксинитрита ($\text{ONOO}^- + \text{H}^+ - \text{ONOON}^- - \text{HNO}_3^- - \text{H}^+ + \text{NO}_3^-$) одновременно со свободными радикалами кислорода и азота ($\text{ONOON}^- - \text{NO}_2^- + \text{OH}$), снижение содержания NO_2^- и повышение уровня NO_3^- в крови может свидетельствовать не только об активации синтеза NO изоферментом индуцибельной NO-синтазы, но также и об активации окислительного метаболизма, то есть о повышении генерации супероксид-аниона и наличии оксидативного стресса. Таким образом, можно предположить, что ИГТ способствовала снижению активации процессов ПОЛ у облученных животных, что и приводило у них к повышению доли NO_2^- от ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$) в плазме крови по сравнению с облученными животными без предварительной ИГТ.

Таким образом предварительная 2-недельная ИГТ оказывала положительное влияние лишь на некоторые показатели системы NO в ткани сердца старых крыс через 17 сут после облучения в сублетальной дозе. Предварительная 4-х недельная ИГТ оказывала выраженное радиопротекторное влияние на уровень СМ NO в ткани сердца взрослых крыс в ранние сроки (через 4 сут) после однократного облучения в сублетальной дозе.

Экспрессия мРНК HIF-1 α и HIF-3 α в ткани сердца

Исследовали влияние ИГТ, предшествовавшей однократному R-облучению в дозе 5 Гр, на изменения экспрессии мРНК субъединиц транскрипционного фактора HIF (HIF-1 α и HIF-3 α) в ткани сердца через 17 сут после облучения [23]. Установлено, что в условиях нормоксии экспрессия субъединиц мРНК HIF-1 α и HIF-3 α в ткани сердца старых крыс повышена (в 90 и 7 раз, соответственно) по сравнению со взрослыми. ИГТ приводила к снижению экспрессии мРНК обеих субъединиц HIF в ткани сердца животных обеих возрастных групп. Через 17 сут после облучения у взрослых крыс наблюдалась более выраженная реакция системы транскрипционного фактора HIF, чем у старых, о чем свидетельствуют разнонаправленные изменения уровня экспрессии мРНК субъединицы HIF-3 α и снижение отношения экспрессии мРНК HIF-3 α /HIF-1 α в ткани сердца взрослых облученных животных. Предварительная перед облучением ИГТ приводила к противоположной реакции системы транскрипционного фактора HIF у облученных животных в зависимости от возраста: у взрослых крыс — значительно ее активировала, у старых — существенно угнетала. Значительное снижение экспрес-

сии мРНК *HIF-1 α* в ткани сердца старых крыс, облученных после предварительной ИГТ, может иметь существенное положительное значение, поскольку с возрастом повышение концентрации *HIF-1 α* является одной из причин снижения способности клетки производить энергию.

Функциональная активность ЦНС

Изменение газового состава вдыхаемого воздуха, и в первую очередь снижение содержания O_2 , как правило, сопровождается изменениями функционального состояния ЦНС. Поскольку процессы внутреннего торможения более энергозависимы, то первыми развиваются психические и эмоциональные расстройства (эйфория) [37]. Торможение ЦНС является охранным (повышается содержание ГАМК), поскольку ослабляет ее чувствительность к дальнейшему развитию кислородного голодания. В процессе ИГТ толерантность мозга к гипоксии повышается. В качестве одного из механизмов повышения резистентности организма выступает снижение спонтанной активности нейронов всех уровней, направленное на энергосбережение в условиях гипоксии.

В опытах на крысах показано, что влияние периодической ИГТ модулирует и потенцирует функциональные и метаболические перестройки в организме и мышечной ткани, возникающие при адаптации к гипоксии нагрузки. Показатели физической выносливости и максимального потребления O_2 , характеризующие физическую работоспособность и аэробную производительность организма, повышались в процессе адаптации к гипоксии нагрузки больше у тех животных, которые одновременно подвергались ИГТ [7, 8, 47]. Положительное влияние адаптации к ИГТ на функциональные и метаболические показатели скелетной мышцы происходит параллельно со структурными изменениями в мышечной ткани: ростом количества и линейных размеров митохондрий, повышением эффективности и экономичности работы дыхательной цепи митохондрий скелетной мышцы с увеличением роли НАДН-оксидазного пути окисления в энергообеспечении и снижением митохондриальной дисфункции при дефиците O_2 в мышечном волокне [32].

Известно, что различные факторы приводят к изменениям функционального состояния ЦНС, а также могут быть детектированы на поведенческом уровне. В нашем исследовании была проведена оценка влияния ИИ, ИГТ и их сочетания на особенности двигательной и поведенческой активности взрослых и старых крыс [22].

В качестве основной тестовой модели был избран тест "открытое поле". Тест позволяет оценить: общую двигательную активность, тревожность, параметры оценки риска, исследовательскую активность. Основными маркерами поведения в данной модели считают число пересеченных квадратов. В зависимости от особенностей двигательного паттерна в открытом поле можно выделить животных, которые проявляют сниженное двигательное, исследовательское и тревожное поведение: низкая общая локомоторная активность, малое количество пройденных центральных квадратов, избегание центра поля. В то же время, животные с низким уровнем тревоги и высоким уровнем исследовательского

компонента в поведении будут демонстрировать другой двигательный паттерн — а именно: высокую двигательную активность, частые заходы в центр поля и большое количество вертикальных стоек в нем. Принято считать, что факторы, которые уменьшают уровень тревоги, могут подавлять двигательную активность, а анксиогеники (факторы, повышающие уровень тревоги) — наоборот приводят к обратным эффектам.

Результаты оценки поведения исследуемых групп животных в модели открытого поля продемонстрировали достоверные различия в основных параметрах теста — количества внешних и внутренних пройденных квадратов открытого поля, что свидетельствует о значительном влиянии изучаемых физических факторов на общую двигательную активность подопытных животных.

По данным литературы, ИГТ оказывала положительное влияние на состояние сенсомоторных качеств испытуемых [9]. Но в переходный период адаптации к гипоксии возможное ухудшение этих функций, было связано с процессами перестройки регуляторных механизмов. Так, через 5–10 сут ИГТ наблюдалось ухудшение результатов теста реакции на движущийся объект, что свидетельствует о преобладании в ЦНС процессов торможения. На этом этапе ИГТ также наблюдалось повышение сонливости и уменьшение субъективной оценки активности. На заключительных этапах ИГТ у исследованных лиц регистрировалось постепенное накопление позитивных изменений, которые заключались в скоординированности сенсорных и моторных функций. Возможно снижение двигательной активности взрослых крыс после 2-недельной ИГТ предшествовавшей облучению, является следствием недостаточной продолжительности ИГТ и связано с переходным периодом адаптации к гипоксии, что требует дальнейшего изучения.

Количество пересеченных внутренних квадратов у взрослых животных, подвергнутых только *R*-облучению или *R*-облучению с предшествующей ИГТ, не отличалось от такового в контрольной группе. В группе животных, подвергнутых только ИГТ, этот показатель был достоверно ниже такового у облученных животных.

В то же время, результаты теста показали, что группа старых облученных животных статистически достоверно отличалась от контрольной группы своего возраста, как по количеству внутренних, так и внешних пересеченных квадратов открытого поля. Данные показатели в группах с ИГТ и совместным использованием ИГТ и *R*-облучения приближались к показателям контрольной группы.

Таким образом, снижение количества пересеченных как внешних, так и внутренних квадратов поля в группе старых облученных животных, на 40 % и 35 %, соответственно, по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы своего возраста может свидетельствовать о том, что фактор ИИ негативно влияет на двигательное и исследовательское поведение подопытных старых крыс. В то же время, влияние ИГТ на облученных старых животных, в определенной степени можно рассматривать, как протективный фактор по двигательному и исследовательскому поведению животных в тесте открытого поля, тогда

как у молодых животных такое сочетание вызывает значительно большее негативное влияние на общую двигательную активность.

Результаты представленного цикла исследований свидетельствуют о возможности коррекции с помощью ГВ ряда негативных радиоиндуцированных проявлений — изменений регуляции уровня глюкозы в крови, изменений системы ПОЛ и АО-защиты организма, липидного обмена, повышения ИР, в частности, проявлений комплексных изменений ряда исследованных показателей, участвующих в формировании проявлений МС, изменений сосудистых реакций, изменений уровней эндотелиальных факторов регуляции сосудистого русла, снижении экспрессии мРНК *HIF-1α* в ткани сердца старых облученных крыс, функционального состояния нервной системы.

Список использованной литературы

1. *Александров С. Н.* Патогенез сокращения продолжительности жизни облученных биологических объектов. — Проблемы радиационной геронтологии. — М.: Атомиздат, 1978. — С. 193–207.
2. *Ахаладзе Н. Г.* Оценка темпа старения, состояния здоровья и жизнеспособности человека на основе определения биологического возраста: Дис. ... д-ра мед. наук. — К., 2007. — 288 с.
3. *Барбой В. А., Сутковой Д. А.* Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. — Киев: Наук. думка, 1977. — 420 с
4. *Барбой В. А., Орел В. Э., Карнаух И. М.* Перекисное окисление липидов и радиация. — К.: Наук. думка, 1991. — 256 с.
5. *Березовський В. Я., Горбань Є. М., Левашов М. І* та ін. Технологія підвищення резистентності організму за допомогою гіпокситерапії: метод. рекомендації МОЗ України — К.: ЗАТ "ВІОПОЛ", 2000. — 24 с.
6. *Войтенко В. П., Писарук А. В., Кошель Н. М.* Інтегративна радіоекологія (демографічні моделі). — К.: Фенікс, 2013. — 244 с.
7. *Гавенаускас Б. Л., Маньковська І. М., Носар В. І* та ін. Модулюючий вплив інтервального гіпоксичного тренування на функціональні та метаболічні показники адаптації організму та м'язової тканини шурів до гіпоксії навантаження // Фізіол. журн. — 2004. — 50. — С. 42–52.
8. *Гончар О. О., Розова Є. В.* Вплив різних режимів інтервальних гіпоксичних тренувань на морфологічні зміни та антиоксидантний статус серця та легень // Бюл. біол. мед. — 2007. — 144. — С. 216–220.
9. *Горанчук В. В., Сапова Н. И., Иванов А. О.* Гипокситерапия. — СПб.: ООО "ЭЛБИ-СПб.", 2003. — 536 с.
10. *Горбань Е. Н., Топольникова Н. В.* Изменения глюкокортикоидной функции коры надпочечников под влиянием ионизирующей радиации и их коррекция // Пробл. эндокринной патологии. — 2004. — № 2. — С. 83–90.
11. *Горбань Е. Н., Топольникова Н. В., Осипов Н. В.* Глюкокортикоидная и инсулинообразующая функции в условиях воздействия малых доз ионизирующего излучения // Пробл. медичної науки та освіти. — 2006. — № 2. — С. 60–64.
12. *Горбань Е. Н., Топольникова Н. В., Осипов Н. В.* Возрастные особенности радиационных изменений толерантности организма к глюкозе, уровня глюкокортикоидов в крови и показателей ПОЛ на фоне острого гипоксического воздействия // Экологическая антропология. Ежегодник. — 2006. — Минск: Дзеці Чарнобыля, 2006. — С. 208–213.

13. Горбань Є. М., Топольнікова Н. В., Осипов М. В. Вікові особливості радіаційних змін інсулінорезистентності організму за умов гіпоксичного впливу // Укр. радіол. журн. — 2010. — **18**, Вип. 4. — С. 446–452.
14. Горбань Є. М., Топольнікова Н. В., Осипов М. В. Спосіб запобігання розвитку інсулінорезистентності організму при дії іонізуючого опромінення. — Патент № 59419, Україна, МПК А61Н 31/02, G01N 33/48 / заявник і патентовласник ДУ "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України". — заявка № у 2010 14049; заявл. 25.11.2010; опубл. 10.05.2011. — Бюл. № 9. — 4 с.
15. Горбань Є. М., Топольнікова Н. В., Под'яченко О. В., Осипов М. В. Вікові особливості проявів метаболічного синдрому у тварин, що зазнали дії іонізуючого опромінення за умов гіпоксичного впливу // Укр. радіол. журн. — 2011. — **19**, Вип. 4. — С. 407–413.
16. Горбань Е. Н., Сыкало Н. В., Подьяченко Е. В. Реактивность изолированных сегментов грудной аорты крыс разного возраста через 1 мес после рентген-облучения в условиях гипоксии // Пробл. старения и долголетия. — 2012. — **21**, № 2. — С. 153–162.
17. Горбань Є. М., Утко Н. О., Топольнікова Н. В., Под'яченко О. В. Вплив гіпоксичного тренування на вуглеводний обмін та процеси перекисного окиснення ліпідів в тканинах шурів в ранні терміни після одноразового опромінення // Клін. та експерим. патол. — 2012. — **11**, № 4. — С. 53–55.
18. Горбань Е. Н., Подьяченко Е. В., Топольникова Н. В. Влияние хронической гипоксической тренировки на уровни стабильных метаболитов NO в крови, тканях сердца и аорты взрослых и старых крыс в отдаленные сроки после облучения // Пробл. старения и долголетия. — 2013. — **22**, Прилож. — С. 21.
19. Горбань Є. М., Топольнікова Н. В., Под'яченко О. В. Спосіб запобігання проявів метаболічного синдрому при дії іонізуючого опромінення. — Патент України на корисну модель № 88072. — Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 25.02.2014 р. — 2014. — Бюл. № 4. — 4 с.
20. Горбань Є. М., Топольнікова Н. В., Под'яченко О. В. Вплив інтервального гіпоксичного тренування на ліпідний обмін дорослих та старих шурів після одноразового опромінення // Клін. та експерим. патол. — 2014. — **13**, № 3. — С. 46–50.
21. Горбань Є. М., Топольнікова Н. В., Под'яченко О. В. Вплив інтервального гіпоксичного тренування на вуглеводний обмін дорослих та старих шурів після одноразового опромінення // Пробл. медичної науки та освіти. — 2014. — № 4. — С. 53–56.
22. Горбань Е. Н., Холин В. А., Песчаная Е. О., Топольникова Н. В. Влияние интервальной гипоксической тренировки на функциональную активность ЦНС взрослых и старых крыс после однократного R-облучения // Мат-лы междунар. науч. конф. "Радиобиология: антропогенные излучения" (Гомель, 25–26 сентября 2014 г.). — Минск: Ин-т радиобиологии НАН Беларуси, 2014. — С. 44–47.
23. Горбань Е. Н., Древицкая Т. И., Топольникова Н. В., Маньковская И. Н. Экспрессия мРНК HIF-1α и HIF-3α в ткани сердца взрослых и старых крыс после интервальной гипоксической тренировки и рентгеновского облучения // Пробл. старения и долголетия. — 2015. — **24**, № 1. — С. 3–13.
24. Горбань Є. М. Адаптогенний вплив гіпоксії за умов опромінення організму. Вікові особливості. — Гіпоксія як метод підвищення адаптаційної здатності організму. — К.: НТУУ "КПІ", 2015. — С. 111–178.

25. *Загайко А. Л., Воронина Л. М., Стрельченко К. В.* Метаболічний синдром: механізми розвитку та перспективи антиоксидантної терапії. — Харків: Видав. НФаУ "Золоті сторінки", 2007. — 215 с.
26. *Зуева Н. А., Коваленко А. Н., Ефимов А. С., Тронько Н. Д.* Ионизирующая радиация и инсулинорезистентность. — К.: Здоров'я, 2004. — 198 с.
27. *Ивашкин В. Т., Дранкина О. М.* Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. — М.: Гэотар-Медиа, 2011. — 376 с.
28. *Коваленко А. Н.* Метаболический синдром X как один из клинических исходов гормональных изменений у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (анализ проблемы) // Укр. мед. часопис. — 1999. — № 2. — С. 101–109.
29. *Коваленко А. Н.* Системные радиационные синдромы. — Николаев: Изд-во НГТУ им. Петра Могилы, 2008. — 248 с.
30. *Коркушко О. В., Шатило В. Б., Ишук В. О.* та ін. Застосування гіпоксичних тренувань в геріатричній практиці: метод. рекомендації АМН та МОЗ України. — К., 2008. — 24 с.
31. *Кутлахмедов Ю. А.* Сходство и различия радиационного поражения и процессов старения многоклеточных систем. — Надежность и элементарные события процессов старения биологических объектов. — К.: Наук. думка, 1986. — С. 52–61.
32. *Маньковська І. М., Гавенаускас Б. Л., Гончар О. О.* та ін. Структурні та метаболічні основи адаптації м'язової тканини до різних типів гіпоксії // Клін. експер. патол. — 2004. — № 2. — С. 76–78.
33. *Метаболический синдром.* — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 224 с.
34. *Мизина Т. Ю.* Соотношение уровней глюкокортикоидов и инсулина в крови облученных животных // Радиобиология. — 1990. — 30, № 4. — С. 487–490.
35. *Мицигер О. П., Угаров Б. Н., Власов В. В.* Методы обработки медицинской информации. — Киев: Вища школа, 1991. — 271 с.
36. *Мороз Б. Б., Кендыш И. Н.* Радиобиологический эффект и эндокринные факторы. — М.: Атомиздат, 1975. — 228 с.
37. *Нягу А. И., Логановский К. Н.* Нейропсихиатрические эффекты ионизирующих излучений. — К., 1998. — 350 с.
38. *Статистичний довідник.* Показники здоров'я і надання допомоги населенню України, що постраждало внаслідок аварії на ЧАЕС. — К.: МОЗ України, Мінчорнобиль України, 1999. — 400 с.
39. *Сутковой Д. А., Барабой В. А.* Неспецифическая резистентность организма и влияние условий высокогорья. — Адаптация и резистентность организма в условиях гор. — К.: Наук. думка, 1986. — С. 96–104.
40. *Сутковой Д. А.* Адаптация к условиям среднегорья как фактор повышения надежности обеспечения гомеостаза в организме при стрессовых воздействиях. — Надежность и гомеостаз биологических систем. — К.: Наук. думка, 1987. — С. 167–174.
41. *Фролькис В. В., Мурадян Х. К.* Экспериментальные пути продления жизни. — Ленинград: Наука, 1988. — 248 с.
42. *Шестакова М. В.* Дисфункция эндотелия причина или следствие метаболического синдрома? // Русск. мед. журн. — 2001. — 9, № 2. — С. 88–90.
43. *Avramoglu R. K., Qiu W., Adeli K.* Mechanisms of metabolic dyslipidemia in insulin resistance states: deregulation of hepatic and intestinal lipoprotein secretion // Front. Biosci. — 2003. — 8. — P. D464–D476.
44. *Björntorp P.* The regulation of adipose tissue distribution in humans // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 1996. — 20. — P. 291–302.

45. *Drevytska T., Dosenko V., Nagibin V., Mankovska I.* HIF-1 α , HIF2 α , HIF3 α and HIF1 β mRNA expression changes in different tissues under intermittent training // Intermittent hypoxia. — New York: Nova Science Publ., 2009. — P. 451–469.
46. *Drevytska T., Gavenauskas B., Drozdovska S.* et al. HIF-3 α mRNA expression changes in different tissues and their role in adaptation to intermittent hypoxia and physical exercise // Pathophysiol. — 2012. — **19**, № 3. — P. 205–214.
47. *Gonchar O., Mankovskaya I.* Effect of moderate hypoxia/reoxygenation on mitochondrial adaptation to acute severe hypoxia // Acta Biol. Hungarica. — 2009. — **60**, № 2. — P. 185–194.
48. *Heikkilä M., Pasanen A., Kivirikko K. I., Myllyharju J.* Roles of the human hypoxia-inducible factor (HIF)-3 α variants in the hypoxia response // Cell. Mol. Life Sci. — 2011. — **68**, № 23. — P. 3885–3901.
49. *Mankovska I. M., Drevytska T. I., Dosenko V. E.* Role of mRNA expression of hypoxia inducible factor subunits in adaptation to hypoxia // Adaptation Biology and Medicine. — 2011. — **6**. — P. 279–292.
50. *Matsuda M., De Fronzo R. A.* Insulin sensitivity obtained from oral glucose tolerance testing // Diabetes Care. — 1999. — **22**. — P. 1462–1470.
51. *Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S.* et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man // Diabetology. — 1985. — **28**. — P. 412–419.
52. *McCleverty J. A.* Chemistry of nitric oxide relevant to biology // Chem. Rev. — 2004. — **104**, № 2. — P. 403–418.
53. *Nitric oxide: Biology and pathobiology.* — San Diego: Acad. Press, 2000. — 1003 p.
54. *Ozawa Kentaro.* The endoplasmic reticulum chaperone improves insulin resistance in type 2 diabetes // Diabetes. — 2005. — **54**. — P. 657–663.
55. *Semenza G. L.* Hypoxia-inducible factor 1 and the molecular physiology of oxygen homeostasis // J. Lab. Clin. Med. — 1998. — **131**. — P. 207–214.
56. *Takagi H., King G. L., Aiello L. P.* Hypoxia upregulates glucose transport activity through an adenosine-mediated increase of GLUT1 expression in retinal capillary endothelial cells // Diabetes. — 1998. — **47**, № 9. — P. 1480–1488.
57. *Taskinen M. R.* Diabetic dyslipidemia: from basic research to clinical practice // Diabetologia. — 2003. — **46**. — P. 733–749.

Поступила 20.04.2016

ВПЛИВ ГИПОКСІЇ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ОРГАНІЗМУ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ, ПІДДАНИХ R-ОПРОМІНЕННЮ

Є. М. Горбань

Державна установа "Інститут геронтології
ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України", 04114 Київ

Досліджено вплив двох моделей гіпоксичного впливу на функціональний стан організму дорослих (6–7 міс) і старих (24–25 міс) щурів, підданих одноразовому R-опромінюванню в сублетальній дозі (5 Гр). Перша — опромінювання в гіпоксичних умовах: дихання повітряною сумішшю з 10–12 об % O₂, 1 хв до опромінювання і протягом 10 хв в процесі опромінювання; друга — інтервальне гіпоксичне тренування (ІГТ), що передувало опромінюванню: дихання повітряною сумішшю з 10–12 об % O₂, по 2 год щодня, 5 днів

на тиждень, 2 або 4 тижні. Досліджено особливості регуляції рівня глюкози в крові, показники системи перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), системи оксиду азоту (NO), жировий обмін, реактивність сегментів аорти, деякі показники функцій ЦНС. Гіпоксія при опромінюванні запобігала: підвищенню через 2–5 діб після опромінювання рівнів інсуліну (Інс) і 11-ОКС в крові у дорослих щурів; зниженню толерантності до глюкози у тварин обох вікових груп; підвищенню інсулінорезистентності (ІР) у старих; активації системи ПОЛ в крові дорослих щурів і в крові і печінці у старих. Через 30 діб запобігала: підвищенню рівня глюкози та ІР у старих щурів; підвищенню холестерину (ХС) в крові у дорослих; зниженню NO_2^- в крові, тканинах серця і аорти у дорослих щурів і в тканині аорти старих. Гіпоксія чинила вік-залежний радіопротекторний вплив на ряд змін реактивності сегментів аорти (констрикторних, дилататорних реакцій), посилювала дилататорний вплив Інс на сегменти аорти старих щурів. Через 17 діб після опромінювання без ІГТ загинуло 55 % старих щурів, з ІГТ — 30 %. ІГТ запобігало у дорослих щурів підвищенню глюкози в крові і ІР, у старих — HbA1c ; чинило радіопротекторний вплив на показники системи ПОЛ у печінці дорослих тварин; запобігало підвищенню ХС у печінці тварин обох вікових груп. 4-тижневе ІГТ чинило радіопротекторний вплив на показники системи NO в серці дорослих щурів. В умовах нормоксії експресія субдиниць мРНК *HIF-1 α* і *HIF-3 α* в серці старих щурів підвищена (в 90 і 7 разів, відповідно) порівняно з дорослими. ІГТ приводило до протилежних реакцій системи *HIF* у опромінених щурів: у дорослих — істотно її активувало, у старих — значно пригнічувало. Зниження експресії мРНК *HIF-1 α* в серці старих опромінених щурів має позитивне значення, оскільки підвищення *HIF-1 α* з віком є однією з причин зниження енергогенерації клітин. У тесті "відкрите поле" встановлено протекторний вплив ІГТ на рухову і дослідницьку поведінку старих опромінених тварин. Представлені дані свідчать про можливість корекції за допомогою гіпоксичного впливу ряду негативних радіоіндукованих проявів показників функціонального стану організму дорослих і старих тварин.

EFFECT OF HYPOXIA ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE ORGANISM OF DIFFERENT AGE RATS EXPOSED TO ROENTGEN IRRADIATION

E. N. Gorban

State institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

Investigated was the effect of the two models of hypoxia on the functional state of the organism of adult (6–7 mo) and old (24–

25 mo) rats exposed to single X-ray irradiation in sublethal dose (5 Gy). The first — exposure to hypoxic conditions: breathing of air mixture comprising 10–12 vol % O₂ 1 min before irradiation and for 10 min under irradiation; second — intermittent hypoxic training (IHT): breathing of air mixture comprising 10–12 vol % O₂ for 2 hours daily, 5 days per week, for 2 or 4 weeks, prior to irradiation. The features of the regulation of blood glucose level, the system of lipid peroxidation (LPO), the system of nitric oxide (NO), lipid metabolism, reactivity of aortic segments, some indicators of CNS functions were investigated. Hypoxia during irradiation prevented: increase after 2–5 days after exposure levels of insulin (Ins) and 11-OCS in the blood in adult rats; reduced glucose tolerance in animals of both age groups; increase of insulinresistance (IR) in the old ones; LPO system activation in the blood of adult rats and in the blood and liver of the old ones. After 30 days prevented: raising of glucose level and IR in aged rats; increased cholesterol (CH) in the blood of adults; NO₂⁻ reduction in the blood, heart and aorta tissues of adult rats and aortic tissue of old ones. Hypoxia provided age-depended radioprotective effect on the some reactive changes of aortic segments (constriction, dilatation reactions), strengthened the dilatation effect of Ins on old rats aorta segments. 17 days after irradiation without IHT deceased 55 % of old rats, with IGT — 30 %. IHT in adult rats prevented the rise in blood glucose and IR, in the old ones — HbA_{1c}; provided radioprotective effect on LPO-system in the liver of adult animals; it prevents the increase of CH in the liver in both age groups. 4-week IHT provided radioprotective effect on the NO-system in the heart of adult rats. Under normoxia mRNA expression of HIF-1 α and HIF-3 α subunits in cardiac tissue of old rats was found to be increased significantly (by 90 and 7 times, respectively) as compared to adults. Pre-exposure to IHT leads to the opposite reaction of HIF transcription factor of irradiated animals depending on age: in adult rats — significantly activate it, in the old — significantly depressed. A significant reduction in the expression of HIF-1 α mRNA in the heart tissues of old irradiated rats pre-exposed to IHT effect might be of significant positive value, because increase of HIF-1 α concentration with age is one of the reasons for reducing the cell ability to generate energy. In the test of "open field" set a protective impact of IHT on motor and exploratory behavior of old irradiated animals. The data indicate the possibility of correction by hypoxia number of negative radioinduced manifestations of the functional state of the organism of adult and old animals.

Сведения об авторе

Е. Н. Горбань — зав. лабораторией радиобиологии, д.м.н. (engorban@meta.ua)