

УДК 599.323.4 : 614.876–06–089.843 : 576.3

© Д. Ю. Кустов, І. В. Кокіна, М. І. Тарапата

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ЕМБРІОНАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН НА ПОВЕДІНКУ ЩУРІВ ПІСЛЯ ОПРОМІНЕННЯ

*Донецький національний медичний університет ім. М. Горького
83003, м. Донецьк, пр. Ілліча, 16; e-mail: physiolog@mail.ru*

Кустов Д. Ю., Кокіна І. В., Тарапата М. І. Дослідження впливу трансплантації ембріональних стовбурових клітин на поведінку щурів після опромінення. – Статтю присвячено дослідженню грумінга і загальної рухової активності у щурів після гострого або хронічного гамма-опромінення та подальшого введення ембріональних стовбурових клітин. Обидва способи опромінення призводили до істотного зниження грумінгової активності, але підвищували загальну рухову активність тварин. Трансплантаційна корекція стану нейроімуноендокринної системи відновлювала початковий рівень досліджуваних показників поведінки у більшості експериментальних особин.

Ключові слова: трансплантація, ембріональні стовбурові клітини, грумінг, опромінення.

Вступ

Проблема корекції радіаційних уражень організму є украй важливою для забрудненого регіону Донбасу і України в цілому. Кількість захворювань, спричинених як прямим опроміненням, так і віддаленими його наслідками в нашій країні складає дуже великий відсоток від викликаних іншими чинниками. Крім того, велику увагу лікарів привертає комплекс дій, спрямованих на реабілітацію після променевої терапії онкологічних хворих.

Променева хвороба являє собою самостійне захворювання, що розвивається в результаті загибелі переважно клітин організму, здатних до ділення під впливом іонізуючої радіації. Причиною променевої хвороби можуть бути як аварія, так і тотальне опромінення організму з лікувальною метою – при трансплантації кісткового мозку, при лікуванні множинних пухлин.

Одним із найбільш суперечливих питань дії малих доз опромінення є питання про вплив зовнішнього та внутрішнього опромінення на ЦНС, яка, за законами класичної радіобіології, була віднесена до резистентних малочутливих до дії опромінення біологічних тканин [1]. У той же час клінічні спостереження за розвитком нейропсихічної патології у ліквідаторів, а також експериментальні дослідження дали привід узяти під сумнів справедливості такого твердження [2-6]. Багаторічні спостереження за виникненням та розвитком патологічних станів у ліквідаторів дозволили виявити дуже важливі клінічні дані, що свідчать про чутливість ЦНС до дії малих доз опромінення. Так, якщо в 1988 р. дисциркуляторну енцефалопатію виявили в 1% ліквідаторів, то в 1992 р. – уже в 71%, а в 1994 р. – у 98% ліквідаторів, тоді як інші захворювання (патологія травного каналу, легень та ін.) виявили не більше ніж у 50% ліквідаторів [7].

Більше того, значна група дослідників, які раніше всі зміни в ЦНС у ліквідаторів визнавали як прояви вегетосудинної дистонії і як наслідок психоемоційного стресу [8-11], в останні роки також стали говорити про можливий розвиток енцефалопатії при дії опромінення [12]. Таким чином, сьогодні можна вважати, що ЦНС є чутливою до дії не тільки середніх та великих, але й малих доз опромінення.

Підсумовуючи численні дослідження про вплив надлетальних, великих (які призводять до променевої хвороби) та малих доз опромінення на ЦНС, потрібно не відмежовувати вплив великих доз від малих, а, навпаки, виявити зміни ЦНС, зіставляючи дію великих та малих доз опромінення, вплив опромінення загального та локального на головний мозок. Таке дослідження дозволить більш повно уявити патогенез радіаційного ураження нервової системи. Доцільно комплексно розглядати всі види радіаційних уражень ЦНС, враховуючи дію зовнішнього загального, локального та внутрішнього опромінення на структуру та функцію ЦНС у цілому або її певних структур, а також молекулярно-генетичних уражень, що в більш віддалений період можуть призвести до розвитку пухлин головного мозку та оболонки або до різних вад розвитку в дітей, котрі були опромінені в період ембріонального розвитку [1].

Сьогодні можна стверджувати, що можливі два види радіаційного впливу на нервову систему. Перший – це пряма дія опромінення, коли на функцію, структуру та метаболізм нервових клітин прямо впливають зовнішнє або внутрішнє опромінення, що доведено можливістю накопичення в мозковій тканині радіонуклідів [13]. Другим, більш вивченим механізмом дії малих доз опромінення на ЦНС є непрямий вплив, який реалізується через порушення функції мозкових судин, метаболічні та інтоксикаційні зміни в організмі, розвиток нейроаутоімунних процесів та інше.

Як засвідчили морфологічні та електронно-мікроскопічні дослідження, радіаційний вплив проявляється як в клітинах глії, так і в нейронах, зумовлює порушення структури гематоенцефалічного бар'єру та різних субклітинних структур, а також біохімічних процесів, що в свою чергу призводить до набухання та набряку нервових клітин, їх зморщення та загибелі [14-16].

Таким чином, загальні ланки патогенезу радіаційного ураження ЦНС в основному вже визначені завдяки клінічним спостереженням за хворими на пострадіаційну енцефалопатію, а також експериментальним дослідженням. Але значення прямої чи непрямой дії опромінення на ЦНС, їх «частка» в патогенезі залежать від конкретних умов розвитку радіаційного ураження ЦНС та вихідного стану здоров'я. Подальші дослідження дозволять конкретизувати значення різних чинників зовнішнього та внутрішнього опромінення (доза, тривалість опромінення, вид радіонукліда та ін.), а також визначити особливості радіаційної патології, перебіг якої може бути пов'язаний переважно з дисциркуляторними, чи інтоксикаційними, чи нейроімунними процесами.

Водночас у клінічній практиці зараз досить широко використовують термін *дисциркуляторна енцефалопатія*, замість терміну *пострадіаційна* чи *радіаційна енцефалопатія*, що не відповідає сучасному уявленню про патогенез радіаційного враження мозку, оскільки все зводиться в основному лише до порушення кровообігу в ЦНС, патології регуляції судин мозку, провідній ролі одного дисциркуляторного чинника без урахування наведених вище рушійних чинників та цілісності патогенезу. Не виключено, що в певній частині хворих дисциркуляторні явища на відповідних стадіях розвитку енцефалопатії можуть бути домінуючими, але в цілому, враховуючи багатогранний механізм дії, складність патогенезу, особливості клінічного перебігу та питання патогенетично зумовленого лікування, доцільно говорити про радіаційну або пострадіаційну енцефалопатію, на що досить обґрунтовано вказують деякі автори [17-19].

З іншого боку, в медичній практиці і в науковій літературі досить багато уваги приділяється питанню про значення психоемоційного стресу в патології ЦНС як основної, більш важливої, ніж вплив опромінення, причини [7, 9]. У клінічній практиці при спостереженні за хворими з радіаційними порушеннями ЦНС досить важко врахувати переважне значення радіаційного чинника чи психоемоційного стресу в генезі порушень, що виникають. Водночас експериментальні дослідження [4, 20] однозначно свідчать, що основним етіологічним чинником є все ж радіаційний вплив, а «радіофобія» є додатковим модифікуючим чинником. Не виключено, що в певній частині хворих, схильних до нервово-психічних порушень, психоемоційний стрес може спричинити теж складні функціонально-органічні порушення в ЦНС, які клінічно подібні до радіаційного ураження нервової системи.

Якщо у вивченні різних ланок патогенезу, визначенні ролі основних та додаткових чинників радіаційного враження ЦНС досягнуто певних успіхів, то у формуванні нових підходів до лікування і профілактики поки що принципово нових розробок немає.

Об'єктивне прогнозування подальшого впливу опромінення на ЦНС можливе лише на основі глибоких клінічних та фундаментальних досліджень, які мають проводити фахівці різних професій.

Останнім часом науковці приділяють проблемі стовбурових клітин значну увагу. У світовій науковій літературі можна зустріти багато протилежних думок щодо етики або

безпеки їх застосування [21-23]. І все ж таки прихильників stem cells-терапії стає дедалі більше.

Виявлення стовбурових клітин-попередників з вираженою здібністю до проліферації та диференціації відкриває можливості їх застосування для лікування дегенеративних, посттравматичних і наслідуваних захворювань [23, 24].

У даний час кріопрезервовані регіональні стовбурові клітини пупкової вени використовуються головним чином при лікуванні лейкемії, пухлин, спадкових метаболічних дефектів і імунodefіцитів, але у найближчий час сфера їх медичного використання значно розшириться [25, 26].

У зв'язку з вищенаведеним ми вважали доцільним дослідити можливість застосування стовбурових клітин кордової крові в корекції порушень ЦНС, викликаних гамма-опроміненням.

Матеріал і методи дослідження

Експерименти проводили в лабораторії клінічної і прикладної нейрофізіології Донецького національного медичного університету на статевозрілих самцях безпорідних білих щурів, масою від 180 до 300 грамів, розподілених на 5 рівновеликих груп по 10 особин у кожній:

1. Інтактні.
2. Гостре опромінення (контроль).
3. Хронічне опромінення (контроль).
4. Гостре опромінення з введенням ЕСК (дослідна).
5. Хронічне опромінення з введенням ЕСК (дослідна).

Опромінення проводилось на приладі Рокус М № 126 – гама-терапевтичний апарат в радіологічному відділенні Донецького онкологічного центру (м. Донецьк). Гостре опромінення проводилось одноразово. Доза гострого опромінення становила 6,5 Гр. Хронічне опромінення проводилось протягом місяця. Щурі піддослідної групи отримували через добу опромінення в дозі 0,5 Гр. Сумарна доза хронічного (продовженого) опромінення становила 6,5 Гр.

Трансплантацію ембріональних стовбурових клітин (ЕСК) здійснювали внутрішньовенним введенням суспензії, отриманих з кордової крові людини.

Спостереження за реакціями самоочищення проводили у різний час протягом всього світлового дня. Для реєстрації показників грумінгу тварин поміщали до біоритмокамери розробки лабораторії клінічної та прикладної нейрофізіології ДонНМУ сумісно з ТОВ «Медтехприбор». Перші 15 хв. відводились для адаптації до умов камери, після чого протягом подальших 15 хв. проводили візуальне спостереження й підрахунок 4-х різних видів спонтанних рухів очищення шкіри (умивання, лизання, чухання і обтрушування) [27]. Крім того, як додаткові показники ми фіксували загальну кількість рухів самоочищення і загальний час, що витрачає тварина на грумінг за період спостереження, інтенсивність грумінгу та відсоток часу грумінгу [28]. Один рух самоочищення приймався за один елементарний грумінговий акт (е.г.а.). Фіксувалась також загальна рухова активність тварини (тобто переміщення по клітці), яка була виражена у процентному відношенні до загального часу спостереження.

Аналіз результатів спостережень проводили у середовищі пакетів статистичного аналізу MedStat (Альфа, 2004 р.) і Statistica (Statsoft Inc., 1998 р.).

Для обробки даних, отриманих у процесі дослідження, застосовувались методи описової статистики, обчислювалось значення середнього арифметичного (x_{cp}) і довірчого інтервалу (ДІ) за $\alpha=0,05$.

Для порівняння показників різних вибірок застосовувались критерії перевірки статистичних гіпотез. При порівнянні двох вибірок, коли розподіл не відрізнявся від нормального, для порівняння середніх використовувався критерій Стьюдента, якщо ж розподіл ознак відрізнявся від нормального, – критерій Вілкоксона. У разі порівняння 3-х і

більше вибірок між собою аналіз проводився у два етапи. Для виявлення впливу факторної ознаки використовувався критерій Краскела-Уоліса, при проведенні множинних порівнянь – критерій Данна. Вірогідними в усіх випадках вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Нами було досліджено зміни грумінгової та рухової активності у білих щурів після гострого або хронічного опромінення та подальшого введення ембріональних стовбурових клітин кордової крові. У процесі статистичної обробки отриманих даних у кожній дослідній групі були сформовані дві підгрупи: перша – з тварин, які вижили в експерименті, а друга – із тварин, що загинули. Завдяки цьому нам вдалось чітко простежити закономірності в різниці імунного статусу та кінцевих результатів експерименту між двома підгрупами. Слід відмітити, що кількість тварин у других дослідних підгрупах (летальність серед яких дорівнювала 100%) складала приблизно 20-27% від загальної кількості тварин, яким здійснювали введення стовбурових клітин.

Як бачимо з табл. 1, опромінення призводило до зниження кількості елементарних грумінгових актів, тобто до пригнічення грумінгової активності, причому при гострому опроміненні це пригнічення було більш вираженим, ніж при хронічному.

Таблиця 1

Кількість елементарних грумінгових актів у щурів різних експериментальних груп

Групи тварин	Види елементарних актів грумінгу			
	умивання, е.г.а.	лизання, е.г.а.	чухання, е.г.а.	обтрушування, е.г.а.
інтактні	11,07±1,87	7,87±1,99	6,63±1,39	4,70±1,44
гостре опромінення (г.о.)	2,97±1,10*	2,55±1,00*	2,55±0,99*	1,24±0,69*
хронічне опромінення (х.о.)	5,59±1,54*	3,93±1,15*	3,86±1,50*	2,14±0,99*
г.о.+ЕСК(1)	9,35±2,41	6,80±1,55	6,80±1,74	5,35±1,68
г.о.+ЕСК(2)	2,65±1,53*	1,80±0,97*	1,70±0,89*	1,15±0,73*
х.о.+ЕСК(1)	10,16±3,07	6,79±1,65	7,16±2,12	4,26±1,71
х.о.+ЕСК(2)	3,44±2,02*	3,00±2,12*	3,78±1,87*	1,78±1,42*

Примітка. * – $p < 0,05$ при порівнянні з інтактними тваринами.

Після введення ЕСК у більшості тварин грумінгова активність поверталась до початкового рівня, але у випадку хронічного опромінення відновлення кількості елементарних актів грумінгу було повнішим.

Привертає до себе увагу той факт, що в невеликої кількості щурів після введення ЕСК грумінгова активність не тільки не відновлювалась, але й, навпаки, мала тенденцію до подальшого зниження. Візуально у цих тварин спостерігалось випадіння шерсті, а в деяких – й об'єктивне зниження ваги.

На рис. 1 наведено гістограму зміни загальної кількості актів грумінгу. Вона наочно демонструє вплив опромінення на грумінг, різницю цього впливу між гострим і хронічним опроміненням та вплив подальшого введення стовбурових клітин. Виявлено вірогідну різницю між значенням цього показника у тварин після гострого і хронічного опромінення. Також суттєво розрізняється загальна кількість актів грумінгу між підгрупами обох дослідних груп.

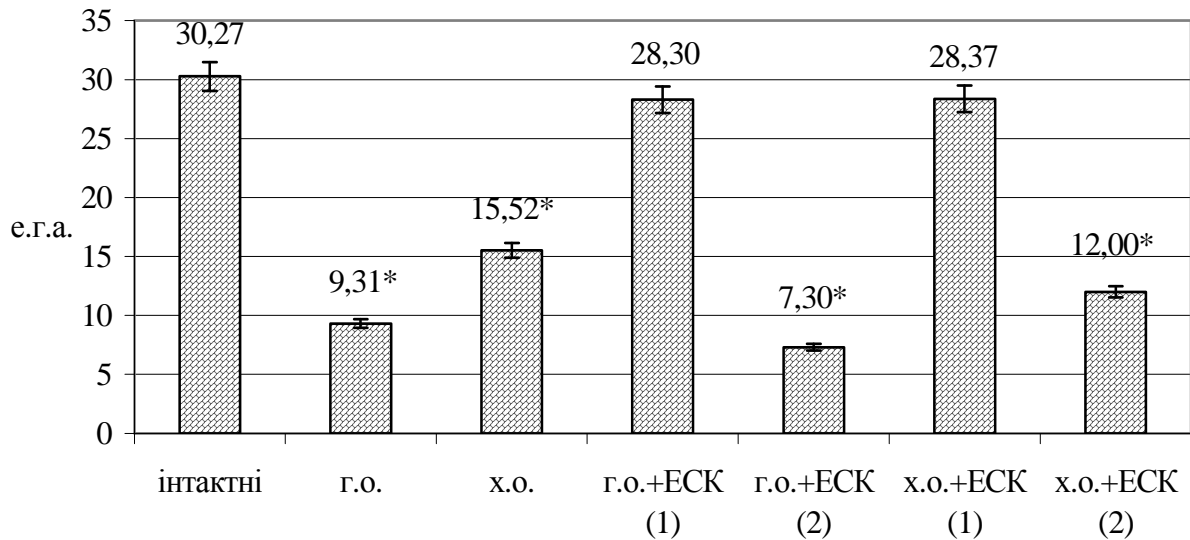


Рис. 1. Зміна загальної кількості грумінгових актів у щурів різних експериментальних груп.

Примітка. * – $p \leq 0,05$ при порівнянні з інтактними тваринами.

На рис. 2 наведено загальний час, який щури витрачали на грумінг. Як бачимо, опромінення суттєво знижує і час грумінгу. Як і у випадку з кількістю грумінгових актів, час грумінгу більш за все знижувався у щурів, які піддавалися гострому опроміненню. Введення ЕСК приводило до відновлення рівня цього показника в більшості опромінених тварин, але були й такі, у котрих він був ще більш зниженим, ніж у контрольних груп.

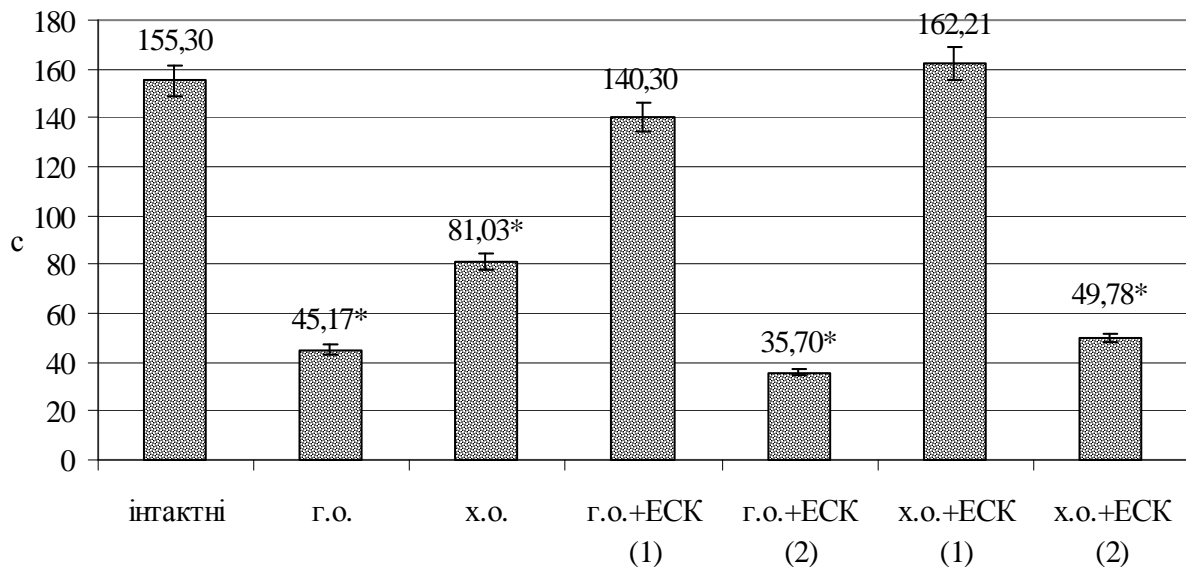


Рис. 2. Зміна часу грумінгу у щурів різних експериментальних груп.

Примітка. * – $p \leq 0,05$ при порівнянні з інтактними тваринами.

Якщо розглянути інтегральний показник інтенсивності грумінгу, ми не виявимо в ньому будь-яких вірогідних змін між інтактними та опроміненими щурами (рис. 3). Але це говорить лише про те, що співвідношення між загальною кількістю актів грумінгу і його часом було однаковим, що цілком зрозуміло в нашому випадку. Привертає до себе увагу той факт, що значення цього показника вірогідно зростають у щурів других дослідних підгруп, що можливо інтерпретувати як порушення стану комфортності, пов'язаного з погіршенням загального самопочуття.

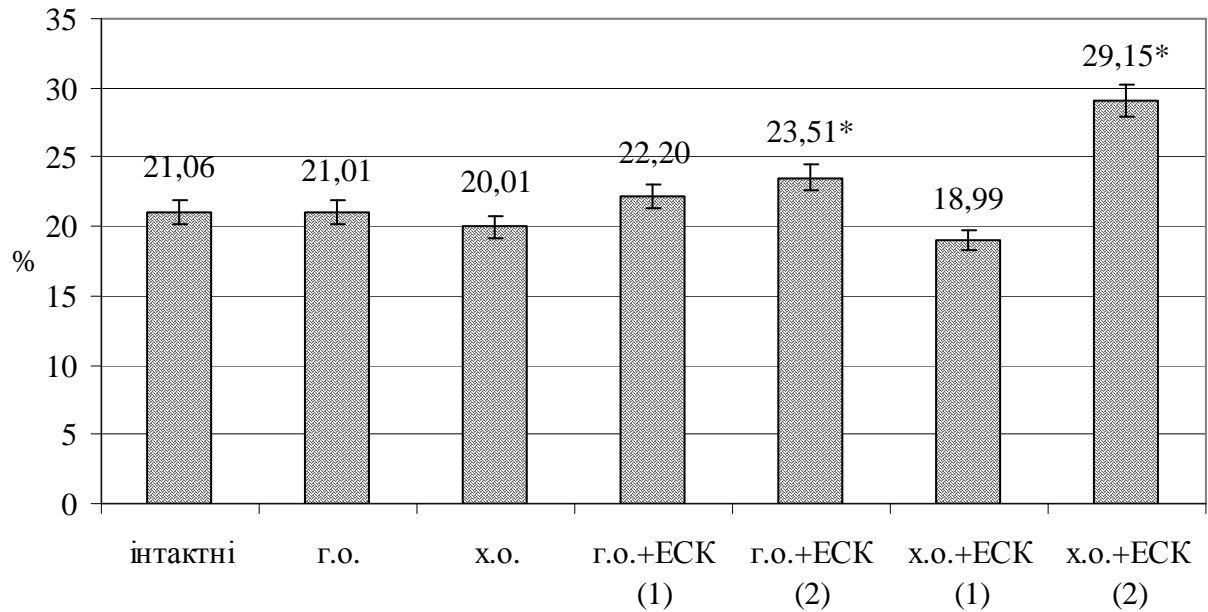


Рис. 3. Зміна інтенсивності грумінгу у щурів різних експериментальних груп.
Примітка. * – $p \leq 0,05$ при порівнянні з інтактними тваринами.

На відміну від попереднього показника, відсоток часу грумінгу повністю відображає виявлену нами тенденцію (рис. 4).

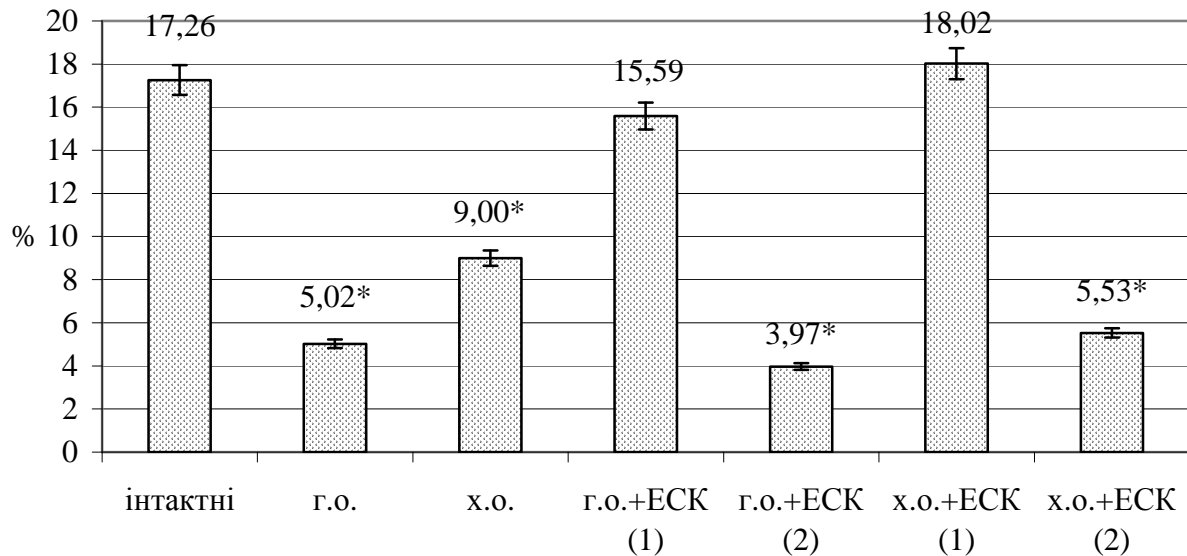


Рис. 4. Зміна відсотка часу грумінгу у щурів різних експериментальних груп.
Примітка. * – $p \leq 0,05$ при порівнянні з інтактними тваринами.

Кількість часу, який витрачали тварини на грумінг за період спостереження, знижувалась після опромінення й зростала до рівня інтактних тварин після введення ЕСК у перших підгрупах дослідних груп.

Особливу увагу привертає наступний показник. Загальна рухова активність щурів після гострого опромінення була більш ніж у три рази підвищеною у порівнянні з інтактними особинами. Хронічне опромінення також призводило до її зростання майже удвічі (рис. 5).

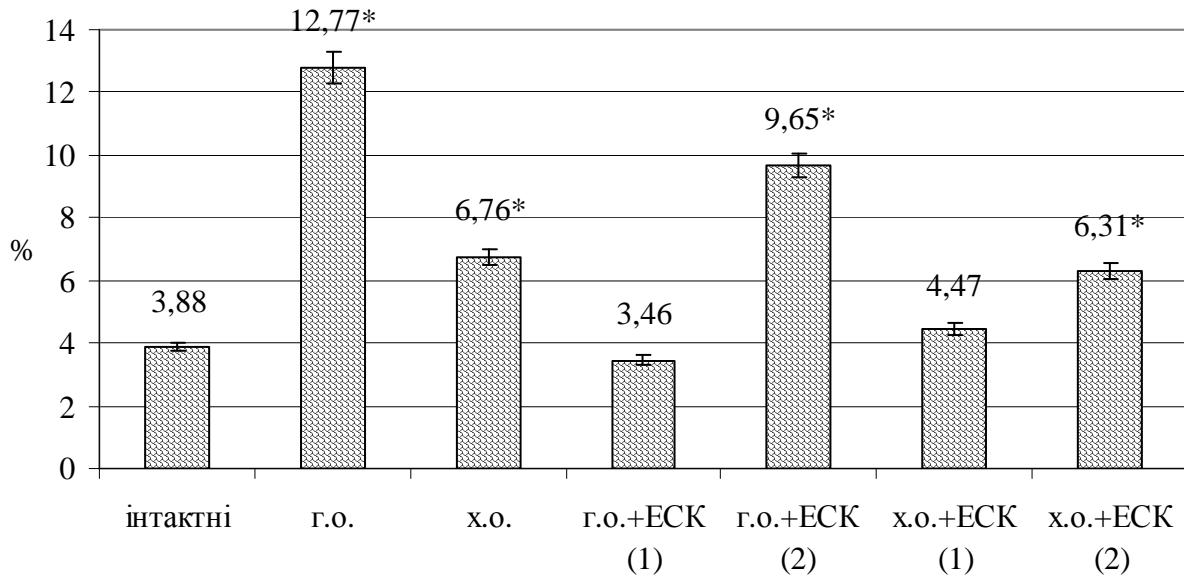


Рис. 5. Зміна загальної рухової активності у щурів різних експериментальних груп.
Примітка: * – $p \leq 0,05$ при порівнянні з інтактними тваринами.

Введення ЕСК у більшості тварин відновлювало початковий рівень рухової активності, але у других підгруп дослідних груп це зниження було менш вираженим і, можливо, викликалося іншими механізмами.

Таким чином, нами було доведено, що як гостре, так і хронічне тотальне опромінення призводять до підвищення загальної рухової активності, що може пояснюватись розвитком тривожності у поведінці щурів. Цілком зрозуміло, що в такому стані інші поведінкові реакції можуть бути пригніченими, насамперед ті, які належать до класу комфортних.

J. Kisková і V. Smajda [29] показали, що одноразове опромінення голови щурів гамма-променями у дозі 10 Гр призводило до значного і тривалого підвищення тривожності, втрати адаптаційних здібностей на тлі короткочасного пригнічення рухової та пошукової активності.

Японськими вченими в експериментах на самцях щурів було встановлено, що хронічне іонізуюче опромінення може викликати навіть стан, який розглядається як модель шизофренії з поведінковими відхиленнями (розлади слуху, соціальні дефіцити, порушення пам'яті) на тлі пригнічення спонтанної локомоторної активності при значному підвищенні гіперактивуючої дії агоніста дофаміну – метамфетаміну [30].

Грумінг як один з маркерів комфортності і зоосоціальної лабільності у гризунів перш за все повинен зізнавати чітких змін, що нам і вдалося встановити. Як відомо, за руховий компонент грумінгової активності відповідає насамперед гіпокамп. Американськими дослідниками було з'ясовано, що одноразове опромінення головного мозку призводить до зниження проліферації та життєздатності гранулярних клітин гіпокампу, яке, у свою чергу, порушує пов'язані з ними функції рухової пам'яті [31].

Так само останнім часом вже не викликає сумніву, що при традиційних методах радіотерапії (наприклад, з приводу злоякісних пухлин головного мозку) існує ризик серйозних морфологічних та функціональних уражень, і навіть при впливі низьких доз іонізуючого опромінення ймовірно когнітивні розлади, механізми яких ще достеменно не з'ясовано [32]. Нові дослідження німецьких вчених демонструють цікаву закономірність: гостре та хронічне низькодозове іонізуюче опромінення культури людських дендроцитів не впливає ані на цитокіновий профіль, ані на експресію поверхневих маркерів та дозрівання цих клітин, тоді як при сумісному вирощуванні дендроцитів та Т-лімфоцитів при зростанні дози опромінення спостерігається значне зниження проліферації Т-клітин [33]. Тобто, незважаючи на відсутність значних цитогенетичних та морфологічних змін, автори

зазначають, що функціональні наслідки опромінення є очевидними, але їх механізм потребує поглибленого вивчення.

Важливо відмітити, що при хронічному опроміненні стан досліджуваних показників був дещо ближчим до початкового, що, можливо, говорить на користь активації компенсаторних механізмів, націлених на ліквідацію шкоди, заподіяної організмові радіаційним ураженням. При гострому опроміненні на таку активацію може не вистачати часу.

Введення ембріональних стовбурових клітин опроміненим тваринам відновлювало фізіологічну норму грумінгової та рухової активності майже стовідсотково. Виключення складала ті особини, загальний стан яких погіршувався. Розмірковуючи щодо механізмів впливу ЕСК на досліджувані показники, ми можемо припустити існування двох шляхів їх дії. Перший – це прямий шлях, коли ЕСК завдяки хоумінгу потрапляють у мозок і проліферують у клітини тих видів, які були пошкоджені при опроміненні, компенсуючи, таким чином, втрачену функцію. Доведення цього припущення потребує глибоких нейрофізіологічних та морфологічних досліджень. Другий – це опосередкований шлях, коли стовбурові клітини, проліферуючи в різноманітні імунні, ендокринні або інші клітини, поліпшують загальний стан здоров'я організму і відновлюють гомеостаз. Нормальне функціонування організму як єдиної біологічної системи повертає відчуття комфорту, що й відбивається на грумінговій та руховій активності. Можливо припустити, що обидва розглянуті механізми діють одночасно, доповнюючи один одного. На загальновідновлювальну дію ЕСК вказує той факт, що в деяких тварин поведінка та інші показники змінювались у бік погіршення. Можливо, індивідуальні особливості цих щурів сприяли підвищеній чутливості до пошкоджуючого фактора, у нашому випадку – опромінення, що призводило до незворотних змін гомеостазу, які стовбурові клітини виправити були не в змозі. Це припущення підтримується результатами нещодавніх порівняльних досліджень формування нейрорадіаційного синдрому у щурів за умов загальної дії різних видів іонізуючого опромінення (електронів високої енергії та гамма-променів) у дозі 100 Гр, які доводять, що вирішальний вплив на характер поведінкових порушень чинять саме типологічні особливості ВНД та функціональний стан ЦНС, а не вид радіації [34].

Висновки

1. Грумінгова активність щурів після гострого та хронічного опромінення значно знижувалась на тлі підвищення загальної рухової активності, що може бути пов'язане з послабленням імунітету і, як наслідок, погіршенням «комфортності» і зоосоціальної лабільності тварини.

2. Трансплантація ембріональних стовбурових клітин кордової крові приводила до відновлення фізіологічної норми досліджуваних показників грумінга і загальної рухової активності у щурів, що може бути зумовлено або прямою дією цих клітин на центральну нервову систему, або опосередкованою дією внаслідок впливу на імунну систему.

3. Таким чином, можна говорити про вплив, який чинять гостре та хронічне опромінення й подальше введення стовбурових клітин на єдину психонейроімуноендокринну систему тварин.

Список літератури

1. Гуськова А. К. Радиация и мозг человека / А. К. Гуськова // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2001. – Т. 46, № 5. – С. 47–55.
2. Крыжановская Л. А. Церебральный синдром, возникающий после аварии на Чернобыльской АЭС / Л. А. Крыжановская // Лікар. справа. – 1992. – № 1. – С. 45–46.
3. Особливості імунного стану / Лісяний М. І., Маркова О. В., Руденко В. А. та ін. // Післярадіаційна енцефалопатія: експериментальні дослідження та клінічні спостереження / За ред. А. П. Ромоданова. – К., 1993. – С. 189–202.
4. Післярадіаційна енцефалопатія. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження / За ред. А. П. Ромоданова. – К., 1993. – 223 с.

5. Ревенок А. А. Структурно-динамическая характеристика реактивных психозов у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в результате аварии на Чернобыльской АЭС / А. А. Ревенок // Врачеб. дело. – 1991. – № 8. – С. 83–86.
6. Ромоданов А. П. Уражения головного мозга при променевої хворобі легкого ступеня / А. П. Ромоданов, О. Р. Вінницький // Лікар. справа. – 1993. – № 1. – С. 10–16.
7. Амїразян С. А. Семіотика «чорнобильського синдрому» та роль соціально-психологічних чинників у його формуванні та розвитку / С. А. Амїразян, С. М. Филиппова, М. Ю. Тихомирова // Укр. радіол. журн. – 1997. – № 5. – С. 13–15.
8. Коваленко А. М. Влияние малых доз ионизирующего излучения на здоровье человека / А. М. Коваленко // Врачеб. дело. – 1990. – № 7. – С. 79–82.
9. Нягу А. И. Психоневрологические и психологические аспекты последствия аварии на Чернобыльской АЭС / А. И. Нягу // Вест. АМН СССР. – 1991. – №11. – С. 31 - 32.
10. Нягу А. И. Отдаленные последствия психогенного и радиационного факторов аварии на Чернобыльской АЭС на функциональное состояние головного мозга человека / А. И. Нягу, А. Г. Нощенко, К. Н. Логановский // Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1992. – № 4. – С. 72–77.
11. Нягу А. И. Вегетативная дистония / А. И. Нягу // Чернобыльская катастрофа / Под ред. В. Г. Бехтерева. – К.: Наук. думка, 1995. – С. 477–480.
12. Нягу А. И. Нейропсихические эффекты ионизирующих излучений / А. И. Нягу, К. Н. Логановский. – К.: Чернобильінтерінформ, 1998. – 375 с.
13. Зозуля Ю. П. Сучасне уявлення про хронічний вплив малих доз радіонуклідів на центральну нервову систему / Ю. П. Зозуля // Хронічний вплив малих доз опромінення на нервову систему: експериментальні дослідження та клінічні спостереження. – К., 1998. – С. 398–415.
14. Носов А. Т. Морфологічні зміни головного мозку / А. Т. Носов, М. І. Шамаєв, І. Г. Рашеєва // Післярадіаційна енцефалопатія: експериментальні дослідження та клінічні спостереження / За ред. А. П. Ромоданова. – К., 1993. – С. 22–46.
15. Носов А. Т. Ультраструктурні та морфофункціональні зміни головного мозку при хронічному впливі малих доз радіації / А. Т. Носов, М. І. Шамаєв, Д. А. Сутковой // Хронічний вплив малих доз опромінення на нервову систему: експериментальні дослідження та клінічні спостереження / За ред. Ю. П. Зозулі. – К., 1998. – С. 225–278.
16. Морфоструктурні та аутоімунні порушення мозку при хронічному ендегенному впливі іонізуючої радіації / Ю. П. Зозуля, М. І. Лісяний, Л. Д. Любич, М. І. Шамаєв // Журн. АМН України. – 1997. – Т. 3, № 3. – С. 437–447.
17. Степаненко І. В. Особливості перебігу хронічної радіаційної енцефалопатії у ліквідаторів через 9-10 років після аварії на ЧАЕС / І. В. Степаненко // Хронічний вплив малих доз опромінення на нервову систему: експериментальні дослідження та клінічні спостереження / За ред. Ю. П. Зозулі. – К., 1998. – С. 323–341.
18. Вінницький О.Р. Діагностика гострої і хронічної радіаційної енцефалопатії у ліквідаторів аварії на ЧАЕС / О. Р. Вінницький // Хронічний вплив малих доз опромінення на нервову систему: експериментальні дослідження та клінічні спостереження / За ред. Ю. П. Зозулі. – К., 1998. – С. 341–366.
19. Степаненко І. В. Клиническая оценка дисциркуляторных, метаболических и аутоиммунных нарушений у больных с пострadiационной энцефалопатией / И. В. Степаненко // Бюл. Укр. Асоціації нейрохірургів. – 1998. – № 6. – С. 123.
20. Структурні зміни головного мозку експериментальних тварин, що зазнали тривалого внутрішнього радіаційного впливу / Ю. П. Зозуля, М. І. Шамаєв, А. Т. Носов та ін. // Бюл. Укр. асоціації нейрохірургів. – 1998. – № 6. – С. 130.
21. Курило Л. Ф. Биомедицинская этика / Л. Ф. Курило. – М.: Медицина, 1997. – С. 151–171.
22. Baird D. T. Report – Council of Europe's Third Symposium on Bioethics / D. T Baird. – Strasbourg, 1996.

23. Савченкова И. П. Эмбриональные стволовые клетки в биологии: настоящее и будущее / И. П. Савченкова. – Дубровицы, 1999. – С. 97.
24. Morrison A.E. et al. Evaluation and eligibility of HLA-identical sibling donors for stem cell/bone marrow donation // *Transfus. Med.* – 1998; 8(3). – P. 215 - 220.
25. Andrews P. W. From teratocarcinomas to embryonic stem cells / P. W. Andrews // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* – 2002. – V. 357. – P. 405–417.
26. Reya T. Stem cells, cancer, and cancer stem cells / T. Reya, S. J. Morrison, M. F. Clarke, I. L. Weissman // *Nature.* – 2001. – V. 414. – P. 105–111.
27. Сви́дерская Г. Е. Развитие груминга в онтогенезе крыс и мышей / Г. Е. Сви́дерская, Л. Е. Дмитриева // *Журн. эвол. биохимии и физиологии.* – 1993. – Т. 29, № 4. – С. 36–39.
28. Патент №16150, UA. МКВ: А61В5/00. Спосіб оцінки стану організму тварини. Кустов Д. Ю., Ракша-Слюсарева О. А., Слюсарев О. А., Друпп Ю. Г. Заява №u200602422 від 06.03.2006. Друк. 17.07.2006. Бюл. № 7.
29. Kisková J. Open field behavior and habituation in rats irradiated on the head with gamma-rays / J. Kisková, B. Smajda // *Acta Physiol. Hung.* – 2008. – 95 (3). – P. 307–312.
30. Irradiation in adulthood as a new model of schizophrenia / [Y. Iwata, K. Suzuki, T. Wakuda et al.] // *PLoS One.* – 2008. – 3 (5). – P. 2283.
31. Achanta P. Ionizing radiation impairs the formation of trace fear memories and reduces hippocampal neurogenesis / P. Achanta, M. Fuss, J. L. Jr. Martinez // *Behav. Neurosci.* – 2009. – 123 (5). – P. 1036–1045.
32. Fike J. R. Physiopathology of radiation-induced neurotoxicity / J. R. Fike // *Rev. Neurol. (Paris).* – 2011. – 1. [Epub ahead of print].
33. Influence of low dose irradiation on differentiation, maturation and T-cell activation of human dendritic cells / [J. Jahns, U. Anderegg, A. Saalbach et al.] // *Mutat. Res.* – 2011. – 709-710. – P. 32–39.
34. Shtenberg A. S. Peculiarities of modifying influence of the factors forming the functional status of the central nervous system on dynamics of the rat higher nervous activity disturbances totally exposed to electron and gamma-radiation at a dose of 100 Gy. / A. S. Shtenberg // *Radiats. Biol. Radioecol.* – 2011. – 51 (2). – P. 233–242.

Кустов Д. Ю., Кокина И. В., Тарапата Н. И. Исследование влияния трансплантации эмбриональных стволовых клеток на поведение крыс после облучения. – Статья посвящена исследованию груминга и общей двигательной активности у крыс после острого или хронического гамма-облучения с последующим введением эмбриональных стволовых клеток. Оба способа облучения приводили к существенному снижению груминговой активности, однако при этом повышалась общая двигательная активность животных. Трансплантационная коррекция состояния нейроиммуноэндокринной системы восстанавливала исходный уровень исследуемых показателей поведения у большинства экспериментальных особей.

Ключевые слова: трансплантация, эмбриональные стволовые клетки, груминг, облучение.

Kustov D. Yu., Kokina I. V., Tarapata M. I. Study of embryonic stem cell transplantation influence on rat behaviour after irradiation exposure. – The article is dedicated to the study of grooming and general motor activity in rats at acute or chronic gamma-irradiation exposure followed by embryonic stem cell injection. Both modes of ionizing irradiation exposure lead to the significant grooming decrease while the general motor activity was increased. Transplantation correction of the neuro-immune-endocrine system status restored the baseline level of the studied behavioural parameters in the majority of experimental animals.

Key words: transplantation, embryonic stem cells, grooming, irradiation.