

UDC 577.245+612.112

## Активність 2',5'-олігоаденілатсинтетази та рівень інтерферону у лімфоцитах щурів за умов радіаційного впливу

К. В. Лаврова, І. В. Компанець, Л. І. Остапченко

Навчально-науковий центр «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Вул. Володимирська, 64/13, Київ, Україна, 01601

lavev@ukr.net

***Мета.** Дослідити активність 2',5'-олігоаденілатсинтетази (2',5'-OAS) і рівень інтерферону (IFN) у лімфоцитах щурів, опромінених у дозах 0,25; 0,5; 0,75 і 1,0 Гр, а також вивчити вплив на дані показники індукторів інтерферону. **Методи.** Застосовано мікрометод визначення титру IFN за антивірусною активністю та спектрофотометричний метод визначення активності 2',5'-OAS. **Результати.** Показано зростання титру IFN у лімфоцитах щурів після опромінення у дозах 0,25 і 0,5 Гр. Підвищення дози радіації до 0,75 і 1,0 Гр призводить до зменшення даного показника. Активність 2',5'-OAS перевищує контроль за усіх застосованих доз; найвищий показник у спленоцитах відповідає дозі 0,25 Гр, тоді як у тимфоцитах більші значення виявлено за доз 0,5 і 1,0 Гр. Індуктори IFN стимулюють синтез цитокіну та активність ферменту у лімфоцитах опромінених щурів. **Висновки.** Зростання активності 2',5'-OAS і титру IFN у лімфоцитах опромінених тварин можна розцінювати як захисну післяпроменеву реакцію клітин. За опромінення у вищих дозах – 0,75 і 1,0 Гр – досліджувані показники зменшуються, що може бути пов'язано з виникненням у клітині більш серйозних порушень, на подолання яких не вистачає ресурсів її репараційних систем. Підвищення активності 2',5'-OAS і титру IFN у лімфоцитах на фоні їхньої преінкубації з індукторами IFN може бути свідченням інтенсифікації захисних післяпроменевих механізмів клітин.*

*Ключові слова:* інтерферон, 2',5'-олігоаденілатсинтетаза, лімфоцити, іонізуюча радіація.

**Вступ.** Залежний від інтерферону (IFN) каскад 2',5'-олігоаденілату залучений до антивірусного захисту, контролю метаболізму, росту і диференціації клітин, онкогенної стабільності, апоптозу тощо [1, 2]. Відомо, що IFN та його індуктори проявляють радіозахисну активність [3, 4]. Крім того, іонізуюче випромінювання у низьких дозах посилює здатність клітин до продукування IFN [5, 6]. Показано також збільшення вмісту 2',5'-олігоаденілатів у лімфоцитах щурів, опромінених сублетальними дозами [7]. Нашими попередніми дослідженнями виявлено зростання активності 2',5'-олігоаденілатсинтетази (2',5'-OAS), рівня 2',5'-олігоаденілатів і титру IFN в імунокомпетентних клітинах після опроміне-

ння тварин у дозі 0,5 Гр та падіння даних показників після опромінення дозою 1,0 Гр [7]. У зв'язку з цим вирішено було дослідити та порівняти зміни активності 2',5'-OAS і рівня IFN у лімфоїдних клітинах щурів, опромінених проміжними дозами – 0,25; 0,5; 0,75 і 1,0 Гр, а також вивчити вплив на дані показники індукторів інтерферону.

**Матеріали і методи.** Використано нелінійних щурів обох статей масою  $130 \pm 10$  г. Усі маніпуляції з тваринами проводили у відповідності до етичних норм та правил роботи з лабораторними тваринами [8]. Щурів опромінювали на установці РУМ-17 у дозах 0,25; 0,5; 0,75 та 1,0 Гр за умов, описаних у [9]. Тварин декапітували через 12 год після опромінення. Лімфоїдні клітини виділяли з тимусу і селезінки щурів у градієнті щільності фіколу-пак («Phar-

масія», Швеція, густина  $1,077 \text{ г/см}^3$ ) [10, 11]. Індукцію IFN здійснювали *in vitro* на моделі лімфоцитів селезінки і тимусу контрольних та опромінених щурів з використанням препаратів «Циклоферон» («Полісан», РФ), полі(І)полі(С) («Sigma», США), галогенопохідних сполук серії «Гилорони» (експериментальні розробки Фізико-хімічного інституту ім. О. В. Богатського) згідно з рекомендаціями [12–14]. Титр IFN визначали титруванням у перевивній культурі клітин ПТП (перевивних тестикул поросят) проти  $100 \text{ ТЦД}_{50}$  вірусу-індикатора (вірус везикулярного стоматиту – ВВС) [15]: після формування моношару клітин ПТП у 96-лунковому планшеті ростове середовище змінювали на зразки інкубаційного середовища, отриманого після обробки лімфоцитів щурів індукторами інтерферону, через 18 год вносили попередньо відтитрований вірус-індикатор у робочому розведенні та інкубували планшети протягом 24 год; за одиницю активності інтерферону приймали величину, обернено пропорційну розведенню проби, за якого спостерігався 50 %-й захист клітин від цитопатичної дії тест-вірусу. Титр інтерферону виражали у міжнародних одиницях (МО/мл):

$$T = \frac{2^x}{2^8} \cdot 1250,$$

де  $x$  – кількість двократних розведень;  $2^8$  – розведення стандарту IFN- $\alpha$ , яке забезпечує 50 %-й захист клітин у тестовій системі ПТП–ВВС; 1250 – активність стандарту IFN- $\alpha$  у МО.

Активність 2',5'-OAS визначали спектрофотометрично у клітинному екстракті за рівнем НАДФН, який відновлюється в результаті каскадних ферментативних реакцій, ініційованих пірофосфатом – одним із продуктів синтезу олігоаденілатів [16].

**Результати і обговорення.** Виявлено підвищення активності 2',5'-OAS у лімфоцитах щурів за умов рентгенівського опромінення (табл. 1). У клітинах селезінки максимальні зміни спостерігали за дози 0,25 Гр (активність ферменту в 7,6 разу перевищувала контроль), тоді як при збільшенні дози досліджуваний показник зменшувався, не досягаючи контрольних значень (за дози 0,5 Гр активність зростала у 5,2 разу, за доз 0,75 і 1,0 Гр – у 2 й 3,4 разу відповідно). У клітинах тимусу після опромінення дозою 0,25 Гр рівень активності 2',5'-OAS переви-

щував контроль у 2,4 разу, тоді як за доз 0,5–1,0 Гр він був приблизно в 5 разів вищим, ніж у клітинах неопромінених тварин.

Виявлене зростання активності 2',5'-OAS у лімфоцитах опромінених тварин можна розглядати як адаптаційну компенсаторну реакцію клітин на порушення, спричинені радіаційним впливом. Оскільки відомо, що в клітинах існує базальний рівень активності 2',5'-OAS, підвищення якого пов'язують з посиленням експресії генів [17], можна зробити припущення про індукцію даного ферменту за умов опромінення. Якщо раніше показано зростання активності 2',5'-OAS у лімфоцитах тимусу і селезінки опромінених щурів за дози 0,5 Гр та її падіння за дози 1,0 Гр [7], то дослідження нами проміжних доз гамма-випромінення виявило різноспрямовані дозозалежні зміни розглянутого показника у цих двох імунних органах. У лімфоцитах селезінки максимальну активність 2',5'-OAS зафіксовано за дози 0,25 Гр, тоді як у тимоцитах більші значення досліджуваного показника відповідали вищим дозам – 0,5–1,0 Гр. Спостережене у спленоцитах зменшення активності 2',5'-OAS за доз 0,75 і 1,0 Гр, напевне, пояснюється більшою радіочутливістю клітин селезінки порівняно з тимоцитами [18, 19].

Для з'ясування, чи корелює виявлена післярадіаційна стимуляція 2',5'-OAS з індукцією IFN, доцільно визначити титр цього цитокіну у клітинах опромінених тварин. У лімфоцитах тимусу і селезінки встановлено зростання рівня IFN після опромінення тварин у дозах 0,25 і 0,5 Гр (табл. 2). За доз 0,75 і 1,0 Гр даний показник знижувався порівняно з контролем.

Отримані результати узгоджуються з літературними даними про збільшення рівня IFN у клітинах за дії іонізуючої радіації у низьких дозах і його зменшення за використання вищих доз [20, 21]. Зарєєстроване збільшення титру IFN у лімфоцитах тварин, опромінених у дозах 0,25 і 0,5 Гр, можна розглядати як захисну післяпроменевою реакцію клітин. Проте опромінення у вищих дозах (0,75 і 1,0 Гр) може репресувати синтез даного цитокіну.

Нами знайдено подібності у змінах рівня IFN та активності 2',5'-OAS за умов опромінення тварин різними дозами: в обох органах максимальний вміст цитокіну спостерігали після дії радіації в дозі 0,5 Гр,

Таблиця 1

Активність 2',5'-OAS у лімфоцитах щурів за умов опромінення тварин та преінкубації клітин з індукторами інтерферону *in vitro* (нмоль РР/хв·мг білка),  $M \pm m$ ,  $n = 5$

Індуктор інтерферону	Доза опромінення тварин, Гр				
	0,0	0,25	0,5	0,75	1,0
<i>Лімфоїдні клітини тимусу</i>					
Без індуктора	5,37 ± 0,26	12,85 ± 0,64*	30,40 ± 1,51*	26,37 ± 1,31*	8,63 ± 1,43*
Тилоронтригідрохлорид 223	19,15 ± 0,95**	32,37 ± 1,61*, **	44,69 ± 2,23*, **	33,58 ± 1,67*, **	23,61 ± 1,28*
Тилорондигідрохлорид 334	10,65 ± 0,53**	33,63 ± 1,68*, **	25,11 ± 1,46*	74,19 ± 3,70*, **	53,59 ± 2,67*, **
Циклоферон	10,49 ± 0,52**	28,80 ± 1,44*, **	34,28 ± 1,71*, **	61,51 ± 3,07*, **	40,86 ± 2,04*, **
Полі(І)-полі(С)	17,42 ± 0,87**	24,40 ± 1,21*, **	61,52 ± 3,07*, **	69,10 ± 3,45*, **	28,26 ± 1,42*
<i>Лімфоїдні клітини селезінки</i>					
Без індуктора	5,90 ± 0,29	45,12 ± 2,25*	30,66 ± 1,53*	12,08 ± 0,61*	20,13 ± 1,00*
Тилоронтригідрохлорид 223	27,10 ± 1,35**	78,35 ± 3,92*, **	66,60 ± 3,32*, **	14,96 ± 0,85*	25,27 ± 1,26*, **
Тилорондигідрохлорид 334	15,07 ± 0,75**	54,81 ± 2,74*, **	46,03 ± 2,30*, **	38,99 ± 1,94*, **	26,12 ± 1,30*, **
Циклоферон	23,52 ± 1,17**	70,70 ± 3,53*, **	119,06 ± 5,95*, **	182,41 ± 19,2*, **	107,73 ± 5,37*, **
Полі(І)-полі(С)	30,95 ± 1,54**	114,73 ± 5,73*, **	51,96 ± 2,58*, **	33,74 ± 1,67*, **	34,07 ± 1,70*, **

\* $p < 0,05$  по відношенню до групи тварин без опромінення (0,0 Гр); \*\* $p < 0,05$  стосовно групи тварин, опромінених у відповідній дозі та без застосування індуктора.

Таблиця 2

Тип IFN в лімфоцитах щурів за умов опромінення тварин та преінкубації клітин з індукторами інтерферону *in vitro* (МО/мл),  $M \pm m$ ,  $n = 5$

Індуктор інтерферону	Доза опромінення тварин, Гр				
	0,0	0,25	0,5	0,75	1,0
<i>Лімфоїдні клітини тимусу</i>					
Без індуктора	58,5 ± 2,5	78,0 ± 3,7*	117,0 ± 5,7*	9,7 ± 0,5*	–
Тилоронтригідрохлорид 223	117,0 ± 5,4**	78,0 ± 3,6*	78,0 ± 3,5*, **	117,0 ± 5,8*, **	156,0 ± 7,2*
Тилорондигідрохлорид 334	234,0 ± 9,8**	117,0 ± 5,9*, **	312,0 ± 14,8*, **	19,5 ± 1,1*, **	78,0 ± 3,4*
Циклоферон	19,5 ± 1,1**	78,0 ± 3,1*	156,0 ± 7,8*, **	–	–
Полі(І)-полі(С)	19,5 ± 1,2**	39,0 ± 2,1*, **	156,0 ± 7,6*, **	–	–
<i>Лімфоїдні клітини селезінки</i>					
Без індуктора	9,7 ± 0,5	39,0 ± 1,6*	78,0 ± 3,6*	9,7 ± 0,4	–
Тилоронтригідрохлорид 223	19,5 ± 0,8**	156,0 ± 7,5*, **	19,5 ± 1,0*, **	–	–
Тилорондигідрохлорид 334	156,0 ± 7,2**	117,0 ± 5,8*, **	312,0 ± 15,5*, **	39,0 ± 1,8*, **	312,0 ± 15,5*
Циклоферон	78,0 ± 3,5**	117,0 ± 5,6*, **	39,0 ± 2,0*, **	–	312,0 ± 15,4*
Полі(І)-полі(С)	156,0 ± 7,4**	78,0 ± 3,8*, **	39,0 ± 1,9*, **	–	624,0 ± 28,8*

\* $p < 0,05$  по відношенню до групи тварин без опромінення (0,0 Гр); \*\* $p < 0,05$  стосовно групи тварин, опромінених у відповідній дозі та без застосування індуктора.

тоді як найбільшу активність ферменту в спленоцитах зафіксовано за дози 0,25 Гр, а в тимоцитах – за доз 0,5–1,0 Гр. Встановлений факт можна пояснити тим, що даний фермент є не лише медіатором дії IFN, але й компонентом загальної регуляторної системи клітини і його стимуляція відбувається за іншими механізмами, не пов'язаними з індукцією IFN. Наприклад, відомо, що активність 2',5'-OAS може моделюватися cAMP або  $Ca^{2+}$  [22, 23].

Для пошуку можливих шляхів корекції післяпроменевих змін функціонування інтерферон-залежного каскаду 2',5'-олігоаденілату проаналізовано активність 2',5'-OAS і рівень IFN у лімфоцитах опромінених щурів на фоні застосування різних індукторів IFN (циклоферон, полі(I)полі(C), тилоронтригідрохлорид 223 та тилорондигідрохлорид 334) в моделі *in vitro*. Вибір даних препаратів обумовлений з тим, що всі вони характеризуються потужним інтерфероногенним ефектом, однак діють за різними механізмами.

Циклоферон (N-(1-дезоксид- $\alpha$ -глюцитол-1-4)-N-метиламоній-10-метилкарбоксилат акриданона) та тилорон (2,7-біс[2-(діетиламіно)токси]-флуоренон-9), що також має назву «аміксин», – індуктори IFN, яким притаманний широкий спектр біологічної активності (протівірусна, імуномодулююча, проти-запальна та радіопротекторна дія тощо) [12, 24, 25]. Вони підвищують експресію генів IFN на рівні транскрипції завдяки здатності до інтеркаляційної взаємодії з нуклеїновими кислотами [12, 25]. Однак якщо циклоферон є специфічним індуктором IFN, то біологічні ефекти тилорону не завжди пов'язані з його інтерфероногенною дією і можуть реалізуватися за іншими механізмами [25]. Серед аналогів аміксину найефективнішими є галогенозаміщені похідні, тому нами використано тилорондигідрохлорид 334 та тилоронтригідрохлорид 223, синтезовані на базі Фізико-хімічного інституту ім. О. В. Богатського НАН України. Найвагомішими параметрами при виборі даних препаратів були їхні радіопротекторні властивості.

Іншою за механізмом дії є синтетична двоспіральна РНК полі(I)полі(C), здатна стимулювати синтез ендогенного IFN та низку інтерферон-індукованих ферментів і, зокрема, 2',5'-OAS [26]. У зв'язку з цим цікавим було розглянути вплив полі(I)полі

(C) на систему олігоаденілату за дії променевого фактора.

Преінкубація лімфоїдних клітин із вищезазначеними індукторами *in vitro* спричиняє підвищення активності 2',5'-OAS (табл. 1). Тилоронтригідрохлорид 223 викликає найбільше зростання досліджуваного показника в клітинах неопромінених тварин (у 3,5 разу в тимоцитах і в 4,5 разу в спленоцитах). За умов опромінення приріст активності ферменту під дією даного індуктора зменшується із збільшенням дози. За максимальної дози 1,0 Гр виявлено зниження показника в 1,2 разу в тимоцитах та підвищення його в 1,25 разу в спленоцитах.

Тилорондигідрохлорид 334 у клітинах тимусу і селезінки неопромінених тварин призводить до зростання активності 2',5'-OAS відповідно у 2 і 2,5 разу. За умов опромінення даний індуктор спричиняє найбільший приріст досліджуваного показника (майже втричі у клітинах обох типів) за дози 0,75 Гр. Після опромінення у максимальній дозі 1,0 Гр тилорондигідрохлорид 334 стимулює підвищення активності фермента на 30 % у спленоцитах та на 90 % у тимоцитах.

Полі(I)полі(C), подібно до тилоронтригідрохлориду 223, виявилася більш ефективною в клітинах неопромінених тварин, викликаючи зростання активності 2',5'-OAS у 3,2 разу в тимусі та в 5,2 разу в селезінці. За умов опромінення збільшення досліджуваного показника було менш виражене. Максимальний приріст активності ферменту на тлі преінкубації клітин з полі(I)полі(C) (більш ніж у 2,5 разу в обох типах клітин) відмічено за дози 0,75 Гр.

Циклоферон спричиняє підвищення активності 2',5'-OAS у 2 й 4 рази відповідно в тимоцитах і спленоцитах неопромінених тварин. За умов опромінення в дозі 0,25 Гр досліджуваній показник зростає у 2,2 та 1,5 разу в тимусі і селезінці відповідно. За дози 0,5 Гр у тимоцитах активність фермента майже не змінюється, тоді як у спленоцитах вона збільшується в 4 рази. Циклоферон викликає найвищий приріст активності 2',5'-OAS у клітинах селезінки за опромінення в дозі 0,75 Гр (у 15 разів) та 1,0 Гр (у 5,4 разу). В тимоцитах цей показник за доз 0,75 і 1,0 Гр зростає у 2,3 та 1,4 разу відповідно.

Таким чином, більшість застосованих індукторів призводить до найвираженіших змін активності

ферменту в клітинах обох імунних органів за дози 0,75 Гр: показник зростає у 2,5–3,5 разу, а під впливом циклоферону в спленоцитах за даної дози встановлено 15-разовий приріст відносно дії радіації без обробки клітин зазначеними препаратами. У той же час тилоронтригідрохлорид 223 виявився найменш ефективним по відношенню до 2',5'-OAS за умов опромінення.

Також показано, що всі вищезгадані препарати стимулюють збільшення титру IFN у клітинах неопромінених тварин (див. табл. 2). За умов опромінення у лімфоцитах тимусу дія тилоронтригідрохлориду 223 та тилорондигідрохлориду 334 призводить до зростання титру IFN, особливо вираженого за дози 1,0 Гр.

Полі(І)-полі(С) та циклоферон виявилися більш ефективними за дози 0,5 Гр (показник підвищувався в 1,4 разу).

У клітинах селезінки тилоронтригідрохлорид 223 викликає найбільше зростання титру IFN за дози 0,25 Гр (в 4 рази); тилорондигідрохлорид 334, полі(І)-полі(С) та циклоферон спричиняють максимальний приріст показника за опромінення в дозі 1,0 Гр (див. табл. 2).

**Висновки.** Встановлено збільшення активності 2',5'-OAS та титру IFN у лімфоїдних клітинах опромінених тварин, яке посилюється при застосуванні індукторів інтерферону. Можна зробити припущення стосовно того, що захисні механізми, які ініціюються рентгенівським опроміненням у невисоких дозах, спрямовані на ліквідацію післяпроменевих пошкоджень клітини і протікають за участі системи інтерферону та інтенсифікуються за використання індукторів даного цитокіну. Після опромінення щурів у вищих дозах (0,75 і 1,0 Гр) активність 2',5'-OAS і рівень IFN у лімфоцитах зменшуються, що може бути пов'язано з виникненням у клітині більш серйозних порушень, на подолання яких не вистачає ресурсів її репараційних систем. Тому на особливу увагу заслуговують виявлені нами стимуляція 2',5'-OAS та збільшення титру IFN під дією індукторів цитокіну за найвищих із застосованих доз (0,75 та 1,0 Гр), що можна розглядати як результат інтенсифікації компенсаторної післярадіаційної відповіді клітини та вважати проявом протипроменевих властивостей даних препаратів.

*K. V. Lavrova, I. V. Kompanets, L. I. Ostapchenko*

Activity of 2',5'-oligoadenylate synthetase and interferon level in lymphocytes of rats exposed to radiation

Educational and Scientific Center «Institute of Biology», National Taras Shevchenko University of Kyiv 64/13, Volodymyrska Str., Kyiv, Ukraine, 01601

Summary

**Aim.** To determine 2',5'-oligoadenylate synthetase (2',5'-OAS) activity and interferon (IFN) level in lymphocytes of rats irradiated with 0.25, 0.5, 0.75 and 1.0 Gy doses, as well as to study the effect of interferon inducers on these parameters. **Methods.** Micro method of IFN titer determination by antiviral activity testing and spectrophotometric method of 2',5'-OAS activity determination were used. **Results.** An increase in IFN titer in lymphocytes of rats after irradiation with 0.25 and 0.5 Gy doses was shown. Higher radiation doses of 0.75 and 1.0 Gy caused a decrease of this parameter. The 2',5'-OAS activity exceeded a control at all applied doses, the maximum level in splenocytes corresponded to 0.25 Gy dose whereas the highest values in thymocytes were revealed at 0.5-1.0 Gy doses. The IFN inducers stimulated cytokine synthesis and increased the enzyme activity in lymphocytes of irradiated rats. **Conclusions.** The increase of 2',5'-OAS activity and IFN titer in lymphocytes of irradiated animals may be regarded as a protective post radiation reaction of cells. Under irradiation with higher doses – 0.75 and 1.0 Gy – the studied parameters decreased, that may be associated with more serious damage of cells, for correction of which the resources of repairing systems are not enough. The increased 2',5'-OAS activity and IFN titer in lymphocytes after their pre-incubation with IFN inducers can be considered as intensification of cellular protective postradiation mechanisms.

**Keywords:** interferon, 2',5'-oligoadenylate synthetase, lymphocytes, ionizing radiation.

*E. B. Лаврова, И. В. Компанец, Л. И. Остапченко*

Активность 2',5'-олигоаденилатсинтетазы и уровень интерферона в лимфоцитах крыс в условиях влияния радиации

Резюме

**Цель.** Исследовать активность 2',5'-олигоаденилатсинтетазы (2',5'-OAS) и уровень интерферона (IFN) в лимфоцитах крыс, облученных в дозах 0,25, 0,5, 0,75 и 1,0 Гр, а также изучить влияние на данные показатели индукторов интерферона. **Методы.** Использованы микрометод определения титра IFN по антивирусной активности и спектрофотометрический метод определения активности 2',5'-OAS. **Результаты.** Показано увеличение титра IFN в лимфоцитах крыс после облучения в дозах 0,25 и 0,5 Гр. Повышение дозы радиации до 0,75 и 1,0 Гр приводит к уменьшению данного показателя. Активность 2',5'-OAS превышает контроль при всех использованных дозах; наибольший показатель в спленоцитах соответствует дозе 0,25 Гр, тогда как в тимоцитах выше значения выявлены при дозах 0,5-1,0 Гр. Индукторы IFN стимулируют синтез цитокина и активность фермента в лимфоцитах облученных крыс. **Выводы.** Возрастание активности 2',5'-OAS и титра IFN в лимфоцитах облученных животных можно расценивать как защитную последующую реакцию клеток. При облучении крыс в более высоких дозах – 0,75 и 1,0 Гр – исследуемые показатели уменьшаются, что может быть связано с возникновением в клетке более серьезных нарушений, на устранение которых не хватает ресурсов ее репарационных систем. Повы-

шение активности 2',5'-OAS и титра IFN в лимфоцитах на фоне их преинкубации с индукторами IFN может быть свидетельством интенсификации защитных послелучевых механизмов клеток.

Ключевые слова: интерферон, 2',5'-олигоаденилатсинтетаза, лимфоциты, ионизирующая радиация.

REFERENCES

1. Goodbourn S., Didcock L., Randall R. E. Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral responses virus countermeasures // *J. Gen. Virol.*—2000.—**81** (Pt. 10).—P. 2341–2364.
2. Samuel C. E. Antiviral actions of interferons // *Clin. Microbiol. Rev.*—2001.—**14**, N 4.—P. 778–809.
3. Makedonov G. P., Tskhovrebova L. V., Unzhakov S. V., Semiachkina A. N., Vasil'eva I. M., Zasukhina G. D. Radioadaptive response in lymphocytes of children living in territories polluted by radionuclides as a result of the Chernobyl power plant // *Radiats Biol. Radioecol.*—1997.—**37**, N 4.—P. 640–644.
4. Ueta E., Osaki T., Yamamoto T., Yoned K. Induction of differentiation in maxillary adenoid cystic carcinomas by adoptive immunotherapy in combination with chemoradiotherapy // *Oral. Oncol.*—1998.—**34**, N 2.—P. 105–111.
5. Babunina L. Y., Benza T. M., Pravdivaya V. F. Characteristics of rheumatic diseases clinical course in people who were under ionizing radiation influence after the Chernobyl NPP accident // *Likarska sprava.*—1998.—N 1.—P. 11–13.
6. Markevich V. E., Zagorodniy M. P. Immunological reactivity in children living under conditions of low doses of ionizing radiation and industrial waste // *Likarska sprava.*—1999.—N 3.—P. 49–53.
7. Mikhailik I. V., Prokopova K. V., Ostapchenko L. I. Determination of 2',5'-oligoadenylate level in lymphoid cells of rats spleen and thymus under X-irradiation at 0.5 and 1 g doses // *Visnyk of Kyiv University. Ser. Biology.*—2003.—N 41.—P. 104–105.
8. *Guide for the care and use of laboratory animals.*—Washington DC: Nat. Acad. press, 1996.—220 p.
9. Ostapchenko L. I., Nalyovina O. E., Kirpenko T. O. Autophosphorylation of cGMP-dependent protein kinases from rat spleen lymphocytes // *Visnyk of Kyiv University. Ser. Biology.*—1998.—N 27.—P. 23–25.
10. Boyum A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow. Introduction // *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.*—1968.—**97**.—P. 7.
11. Morozov V. G., Khavinson V. H. Immunological function of thymus // *Usp. Sovrem. Biol.*—1984.—**97**, N 1.—P. 36–39.
12. Kovalenko A. L., Kazakov V. I., Slita A. V., Zarubaev V. V., Sukhinin V. P. Intracellular localization of cycloferon, its binding with DNA and stimulation of cytokine expression after exposed of cycloferone // *Tsitologiya.*—2000.—**42**, N 7.—P. 659–664.
13. Chacko M. S., Adamo M. L. Double-stranded ribonucleic acid decreases C6 rat glioma cell number: effects on insulin-like growth

- factor I gene expression and action // *Endocrinology.*—2000.—**141**, N 10.—P. 3546–3555.
14. Karpov O. V., Antonenko S. V., Barbasheva O., Spivak M. J. Inhibition of human immunodeficiency virus reproduction in cell culture by molecular complex RNA-tilorone using // *Dopovidi NAN Ukr.*—1997.—N 2.—P. 168–170.
15. Ershov F. I., Tazulahova E. B. Interferon inducers – a new generation of immunomodulators // *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk.*—1999.—N 4.—P. 52–56.
16. Justensen J., Kjeldgaard N. O. Spectrophotometric pyrophosphate assay of 2',5'-oligoadenylate synthetase // *Anal. Biochem.*—1992.—**207**, N 1.—P. 90–93.
17. Itkes A. V., Tunitskaia V. L., Severin E. S. Mechanisms of the regulation of the biological activity of the cell by 2',5'-oligoadenylate // *Biokhimiia.*—1985.—**50**, N 4.—P. 531–542.
18. Ostapchenko L. I. The action of ionizing radiation on the functional activity of lymphoid cells // *Ukr. Biokhim. Zh.*—1996.—**68**, N 4.—P. 55–63.
19. Kirpenko T. O., Ostapchenko L. I., Kucherenko N. E. Influence of radiation on the activity of tyrosine protein kinases in lymphoid cells of spleen and thymus of rats // *Dopovidi NAN Ukr.*—1999.—N 6.—P. 173–176.
20. Neta R. Modulation of radiation damage by cytokines // *Stem Cells.*—1997.—**15**, Suppl. 2.—P. 87–94.
21. Clave E., Carosella E. D., Gluchman E., Socie G. Radiation-enhanced expression of interferon-inducible genes in the KG1a primitive hemapotoietic cell line // *Leukemia.*—1997.—**11**, N 1.—P. 114–119.
22. Player M. R., Torrence P. F. The 2-5A system: modulation of viral and cellular processes through acceleration of RNA degradation // *Pharmacol. Ther.*—1998.—**78**, N 2.—P. 55–113.
23. Itkes A. V. Oligoadenylate and cyclic AMP: interrelation and mutual regulation // *Prog. Mol. Subcell. Biol.*—1994.—**14**.—P. 209–221.
24. Tazulakhova E. B., Paeshina O. V., Guseva T. S., Ershov F. I. Russian experience in screening, analysis and clinical application of novel interferon inducers // *J. Interferon Cytokine Res.*—2001.—**21**, N 2.—P. 65–73.
25. Andronati S. A., Litvinov L. A., Golovenko N. Ya. Oral inducer of endogenous interferon amiksin and its analogs // *Zh. Akad. Med. Nauk. Ukr.*—1999.—**5**, N 4.—P. 72–80.
26. Offermann M. K., Zimring J., Mellits K. H., Hagan M. K., Shaw R., Medford R. M., Mathews M. B., Goodbourn S., Jagus R. Activation of the double-stranded-RNA-activated protein kinase and induction of vascular cell adhesion molecule-1 by poly(I)poly(C) in endothelial cells // *Eur. J. Biochem.*—1995.—**232**, N 1.—P. 28–36.

Received 20.03.11