

РАДИОПРОТЕКТОРЫ КОМБИНИРОВАННЫХ И СОЧЕТАННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ ГЕТЕРОМОРФНЫХ ТКАНЕЙ

З. А. Воронцова, С. Н. Золотарева, В. В. Логачева, Ю. Б. Черкасова,
С. А. Кособуцкая, В. В. Шишкина, А. А. Жемчужникова, Э. Ф. Кудалева
ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко»
Минздрава России, г. Воронеж, Россия

Проблема модификации эффектов ионизирующего излучения в морфологических проявлениях органов с разной скоростью обновления является актуальным направлением последних лет. В качестве модификаторов нами были рассмотрены: гипоксическая газовая смесь, нормобарический кислород и электромагнитное излучение, которые в определенных условиях сопряжены с ионизирующим облучением, как при возникновении чрезвычайных ситуаций, так и в штатном режиме. Поскольку развитие патологического процесса после облучения и его исход зависят от общей резистентности организма и состояния систем адаптации, то выявление наиболее эффективных механизмов мобилизации защитных сил и восстановление функциональных резервов организма в целом является перспективной задачей современной радиобиологии. На основании изученных литературных данных и результатов собственных исследований можно констатировать, что степень модификации зависит от характера модификаторов и дозы ионизирующего излучения, а радиопротективный эффект находится в прямой зависимости от тканевой принадлежности органа.

Ключевые слова: тонкая кишка, щитовидная железа, ионизирующее облучение, электромагнитное облучение, гипоксическая газовая смесь, нормобарический кислород.

© The authors, 2014

Radioprotectors of the Combined Influences in the Different Structure of Tissue

The problem of radiational effects modification in different organs' morphological manifestations with different refresh rate is the actual direction in recent years. Hypoxic gas mixture, normobaric oxygen and electromagnetic radiation, that under certain conditions are associated with ionizing radiation, as in emergency situations, as well as in normal mode, have been considered by us as modifiers. Since the development of the pathological process after the exposure and the outcome depends on the total resistance of the organism and adaptation systems, identification of the most effective mechanisms to mobilize the body's defenses and restore the functional reserves of the organism as a whole is a promising task of modern radiobiology. On the basis of literature data and the results of own research we can say that the degree of modification depends on the nature of modifiers and dose of ionization radiation, radioprotective effect is in direct proportion to the body tissue accessories.

Keywords: small intestine, thyroid gland, ionizing radiation, electromagnetic radiation, hypoxic gas mixture, normobaric oxygen.

Введение

Применение ионизирующих излучений в самых различных областях: энергетике, промышленности, медицине, науке, сельском хозяйстве стало неотъемлемой составляющей научно-технического прогресса. Поэтому в деятельности человека создается риск дополнительного радиационного воздействия. Ионизирующее облучение является одним из самых успешных средств, применяемых в терапии опухолей. Появляются новые данные, которые позволяют надеяться на оптимизацию лучевой и комбинированной противоопухолевой терапии. После облучения и при воздействии других экстремальных факторов неизбежно происходят изменения морфофункционального состояния органов на уровне систем, пора-

жающие эффекты которых индуцируют процессы восстановления. В настоящее время интерес к восстановительным процессам возрастает, в связи с активным развитием клеточной терапии, позволяющей активировать эти возможности [1–3]. В условиях авиакосмических полетов, как правило, возникает воздействие комбинированных факторов: ионизирующего и электромагнитного облучения (ЭМО), а также измененной газовой среды. Проблема комбинированных воздействий различных факторов космического полета чрезвычайно сложна и пока далека от решения [9]. Наиболее информативным представляется рассмотрение реакционной способности морфологических компонентов различных по чувствительности в условиях эксперимента, эквивалентных реальным [3–9].

Модель эксперимента

№ группы п/п	Факторы воздействия	Количество крыс и время после воздействия факторов			
		1.7 ч	5 ч	24 ч	72 ч
1.	Интактные животные	30			
2.	γ-облучение в дозе 0.5 Гр	6	6	6	6
3.	γ-облучение в дозе 10 Гр	6	6	6	6
4.	Гипоксическая газовая смесь	6	6	6	6
5.	Нормобарический кислород	6	6	6	6
6.	Электромагнитное облучение в СВЧ-диапазоне	6	6	6	6
7.	ГГС + γ-облучение 0,5 Гр	6	6	6	6
8.	ГГС + γ-облучение 10 Гр	6	6	6	6
9.	НК + γ-облучение 0,5 Гр	6	6	6	6
10.	НК + γ-облучение 10 Гр	6	6	6	6
11.	ЭМО+ γ-облучение 0,5 Гр	6	6	6	6
12.	ЭМО+ γ-облучение 10 Гр	6	6	6	6
Всего		Количество крыс – 294 Количество групп – 45			

Материал и методы исследования

Работа выполнена на 294 белых беспородных половозрелых крысах-самцах массой 220–250 г в возрасте 4 месяца к началу эксперимента (табл.).

Крысы экспериментальных групп 2–6 испытывали изолированное воздействие факторов, группы 7–12 испытывали сочетанное или комбинированное, при этом: γ-облучение проводили сразу после применения гипоксической газовой смеси (ГГС) или нормобарического кислорода (НК), а ЭМО – спустя 12–15 мин.

Протокол эксперимента в разделе выбора, содержания и выведения животных из эксперимента был составлен в соответствии с принципами биоэтики и правилами лабораторной практики, которые представлены в «Руководстве по содержанию и использованию лабораторных животных» (1996) и приказе МЗ РФ №266 от 19.06.2003 г. «Правила клинической практики в Российской Федерации», а также с соблюдением правил гуманного обращения с животными (Report of the AVMA Panel on Euthanasia JAVMA, 2001).

Крыс умерщвляли декапитацией в зимний период спустя 1,7; 5; 24; 72 часа после воздействия факторов. Извлекали щитовидную железу и фиксировали в жидкости Буэна, тощую кишку – в растворе Бэккера, затем органы стандартно обрабатывали и заливали в парафин. Парафиновые срединные продольные срезы окрашивали гематоксилином–эозином для обзорных целей и морфометрических

исследований соответствующих критериев щитовидной железы и тощей кишки. Гормонообразование щитовидной железы оценивали при окраске по методу A. DesMarais and Q.N. LaHam. Кроме того, в соединительнотканной строме щитовидной железы и слизистой оболочке тощей кишки подсчитывали общее число тучных клеток и соотношение их активных форм: дегранулированных и вакуолизованных [2].

Статистическую обработку результатов исследований проводили на ПК Pentium III-500, с помощью пакетов программ Excel 2007, SSPS Statgraphics for Windows XP Professional с использованием параметрических методов.

Результаты и их обсуждение

В результате воздействия однократного γ-облучения в дозе 0.5 Гр в начальные сроки было отмечено достоверное повышение функциональной активности щитовидной железы по исследуемым морфологическим критериям, что проявлялось возрастанием числа фолликулов, содержащих йодированные аминокислоты и гипертрофией тироцитов ($p < 0.05$) на фоне усиления дегрануляции тучных клеток стромы. Спустя трое суток все показатели приближались к контрольным значениям ($p < 0.05$). В слизистой оболочке тощей кишки после однократного γ-облучения критическим периодом были первые сутки, когда обнаруживалось резкое достоверное уменьшение значений

всех изучаемых показателей по отношению к контролю, а через трое суток наблюдалась тенденция к восстановлению по всем морфологическим критериям ($p < 0.05$).

С увеличением дозы γ -облучения до 10 Гр возникал противоположный эффект морфологической реакции щитовидной железы, проявляющийся достоверным снижением функциональной активности во все сроки наблюдения. Уменьшалась высота тироцитов, возрастал диаметр фолликулов, снижалось гормонообразование при резком увеличении числа фолликулов с нейодированным коллоидом ($p < 0.05$). Общее число тучных клеток соединительнотканной межфолликулярной стромы не изменялось во временном диапазоне, однако происходило достоверное перераспределение морфофункциональных типов тучных клеток с преобладанием дегранулированных, за исключением трехсуточного периода, когда отмечалось резкое возрастание вакуолизированных тучных клеток. В слизистой оболочке тощей кишки при дозе γ -облучения в 10 Гр были отмечены значительные изменения во все сроки наблюдения. Отмечалось выраженное истончение слизистой оболочки за счет достоверного уменьшения высоты ворсинок и глубины крипт, уплощенного эпителия. Нарушение барьера между комплексом «эпителий – соединительная ткань» определялось снижением светоптической плотности базальной мембраны, уменьшением числа митотических клеток ($p < 0.05$). Уплотненный эпителий к последующему сроку наблюдения истончался и почти полностью исчезал с поверхности ворсинок, а крипты представляли тонкие контуры трубок ($p < 0.05$).

В условиях изолированного воздействия ГГС, во все сроки наблюдения отмечалась десинхронизация функциональной активности щитовидной железы, выраженная в снижении степени йодирования аминокислот коллоида фолликулов на фоне возрастания их диаметра и высоты тироцитов ($p < 0.05$). Общее число тучных клеток во временной динамике эксперимента возрастало за счет достоверного увеличения дегранулированных форм, при этом количество вакуолизированных клеток незначительно уменьшалось. В слизистой оболочке тощей кишки наблюдалось снижение ее функциональной ак-

тивности по всем морфологическим критериям ($p < 0.05$). Изменение рельефа слизистой вероятнее всего носило приспособительный характер в ответ на истончение базальной мембраны, о чем свидетельствовало снижение ее светоптической плотности, что способствовало изменению проницаемости и состоятельности гистогематического барьера, вызванного десинхронизацией процессов высвобождения биологически активных веществ тучными клетками, на фоне преобладания их вакуолизированных форм.

Воздействие НК в ранние сроки усиливало функциональную активность щитовидной железы, что подтверждалось увеличением числа йодированных фолликулов с высокими тироцитами ($p < 0.05$). К концу суток и далее во временном диапазоне отмечалось возвращение показателей к контрольным значениям. Достоверное увеличение общего числа тучных клеток и стойкое перераспределение их в сторону преобладания дегранулированных форм отмечалось во все сроки наблюдения, что может указывать на участие тучных клеток в радиомодификации эффекта нормобарическим кислородом по отношению к функции щитовидной железы. Воздействие НК на слизистую оболочку тощей кишки не вызывало изменений морфологических эквивалентов её функционального состояния ($p < 0.05$).

Изолированное ЭМО активизировало функциональное состояние щитовидной железы в динамике экспериментального наблюдения по отношению к контролю. В слизистой оболочке тощей кишки обнаружены деструктивные изменения рельефа и увеличение количества активных тучных клеток.

Комбинированное воздействие ГГС и γ -облучения в дозе 0.5 Гр проявилось в первые часы эксперимента усилением дегрануляции тучных клеток, и лизисом вакуолизированных тучных клеток спустя трое суток, на фоне нормального функционального состояния морфологических показателей щитовидной железы. Толщина слизистой оболочки тощей кишки восстанавливалась на фоне увеличения численности митотических клеток эпителия крипт по сравнению с изолированным воздействием γ -облучения при дозе в 0.5 Гр ($p < 0.05$).

При комбинированном воздействии ГГС и γ -облучения в дозе 10 Гр, наблюда-

ется модифицирующий эффект по сравнению с изолированным облучением, который проявлялся в достоверном уменьшении выраженности деструктивных изменений в щитовидной железе по всем исследуемым критериям временного диапазона ($p < 0.05$). В тощей кишке предшествующее воздействие ГС проявлялось в достоверном утолщении ее слизистой оболочки, усилении митотической активности эпителия крипт по сравнению с изолированным γ -облучением, однако выраженного радиопротективного эффекта не наблюдалось.

Предшествующее применению НК с γ -облучением в дозе 0.5 Гр способствовало восстановлению функциональной активности щитовидной железы до уровня контрольных значений ($p < 0.05$). В слизистой оболочке тощей кишки изменения морфологических показателей носили восстановительный характер, аналогично таковым в щитовидной железе ($p < 0.05$), что свидетельствует о радиопротективном эффекте НК по отношению к дозе 0.5 Гр, независимо от тканевой принадлежности органов в эксперименте.

Комбинация НК с γ -облучением вызвала синергизм воздействия факторов, усиливая гипофункцию щитовидной железы по всем морфологическим критериям ($p < 0.05$). В слизистой оболочке тощей кишки наблюдались увеличение длины ворсинок и глубины крипт, пролиферативных процессов в эпителии крипт, повышение светооптической плотности базальной мембраны и перераспределение активных форм тучных клеток с возрастанием числа дегранулированных и общего числа тучных клеток по сравнению с γ -облучением в прямой зависимости от временной динамики ($p < 0.05$).

Сочетанное воздействие ЭМО и γ -облучения в дозе 0.5 Гр не вносило достоверных изменений в гормонообразование щитовидной железы, по сравнению с изолированным радиационным воздействием, подтверждаемое всеми морфологическими критериями в диапазоне наблюдаемых сроков. Спустя трое суток наблюдалось возрастание числа дегранулированных тучных клеток межфолликулярной соединительнотканной стромы, подчеркивающих модифицирующий характер изменений в паренхиме. Для слизистой оболочки тощей кишки модифицирующий эффект ЭМО реализовывался в

тенденции к восстановлению глубины крипт и усилению пролиферативной активности до уровня контроля. Перераспределение активных форм тучных клеток собственной пластинки слизистой оболочки тощей кишки в сторону вакуолизированных форм можно рассматривать как попытку восстановления гомеостаза на местном уровне в ответ на изменение светооптической плотности базальной мембраны эпителия.

В условиях сочетанного влияния ЭМО и γ -облучения в дозе 10 Гр относительно изолированного воздействия, возрастала степень йодирования аминокислот коллоида фолликулов во временной динамике, не достигая контрольных показателей, на фоне неизменной высоты тироцитов и диаметра фолликулов. Снижение общего числа тучных клеток сопровождалось перераспределением их морфофункциональных типов в первые часы с возрастанием вакуолизированных клеток, сменяющихся затем резким усилением дегрануляции спустя 24 и 72 часа, что может указывать на активизацию регуляторных механизмов, определяющих гомеостаз. В слизистой оболочке тощей кишки модифицирующий эффект ЭМО изменял состояние слизистой увеличением ее толщины и снижением числа вакуолизированных тучных клеток собственной пластинки в первые сутки после сочетанного воздействия ($p < 0.05$) по отношению к аналогичным показателям изолированного γ -облучения, однако во временной динамике определялось достоверное преобладание процессов лизиса вакуолизированными тучными клетками, снижение митотической активности и истончения базальной мембраны спустя трое суток ($p < 0.05$).

Заключение

Выявлены ранние морфологические признаки поражения структурных образований в эксперименте. Специфика нарушений, ее динамика и нормализация состояний зависят от воздействующих доз ионизирующей радиации и применяемых модифицирующих факторов, а также тканевой резистентности.

Констатирован радиопротективный эффект ЭМО СВЧ-диапазона в условиях сочетанного воздействия с γ -облучением в дозе 10 Гр в первые часы эксперимента

для щитовидной железы и при комбинации измененной газовой среды с γ -облучением в дозе 0,5 Гр – для слизистой оболочки тощей кишки в ответ на повреждение.

Список литературы

1. *Алексахин Р. М.* Актуальные проблемы современной радиоэкологии / Р. М. Алексахин, С. А. Гераськин, А. А. Удалова // VII съезд по радиационным исследованиям (радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность) : тез. докл. М.: РУДН, 2014. С. 5.
2. *Антипин Е. Б.* Научные основы обеспечения радиационно-гигиенической безопасности персонала предприятий атомной промышленности в современных условиях: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.02.01. / Е. Б. Антипин. ФМБА им. А. И. Бурназяна. Москва, 2011. 46 с.
3. *Воронцова З. А.* Модифицирующие эффекты комбинированных и сочетанных воздействий: монография / З. А. Воронцова, С. Н. Золотарева. LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co KG, 2011, 114 с.
4. *Гапеев А. Б.* Зависимость радиозащитных эффектов электромагнитного излучения крайне высоких частот от параметров воздействия / А. Б. Гапеев, Н. А. Лукьянова, С. В. Гудков // VII съезд по радиационным исследованиям (радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность) : тез. докл. М.: РУДН, 2014. С. 205.
5. Экспериментальное исследование механизмов феномена взаимного отягощения при сочетанных радиационных поражениях и эффективности средств его модификации / Н. И. Заргарова [и др.] // VII съезд по радиационным исследованиям (радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность) : тез. докл. М.: РУДН, 2014. С. 142.
6. *Золотарева С. Н.* Эффекты модификации при электромагнитном облучении / С. Н. Золотарева, С. А. Кособуцкая // VII съезд по радиационным исследованиям (радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность) : тез. докл. М.: РУДН, 2014. С. 211.
7. *Лабынцева О. М.* Комбинированное воздействие нормобарической гипоксии и импульсного магнитного поля на неспецифическую резистентность и устойчивость организма крыс к острой гипоксиче-

ской гипоксии: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13 / О. М. Лабынцева. ФГУП «РФЯЦ-ВНИИЭФ». Нижний Новгород, 2008. 26 с.

8. *Ушаков И. Б.* Проблемы моделирования комбинированного действия радиационного и нерадиационных факторов космического полета на функции центральной нервной системы в наземных экспериментах на животных / И. Б. Ушаков, А. С. Штемберг // VII съезд по радиационным исследованиям (радиобиология, радиоэкология, радиационная безопасность) : тез. докл. М.: РУДН, 2014. С. 197.

Информация об авторах

Воронцова Зоя Афанасьевна – докт. биол. наук, профессор, акад. МАНЭБ, акад. ЕАЕН, зав. кафедрой гистологии ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, председатель Воронежского отделения Российского научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

Золотарева Светлана Николаевна – канд. биол. наук, доцент кафедры гистологии ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

Логачева Вера Васильевна – канд. биол. наук, старший преподаватель кафедры гистологии ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

Черкасова Юлия Баходуровна – канд. мед. наук, ассистент кафедры гистологии ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

Кособуцкая Светлана Александровна – канд. мед. наук, ассистент кафедры гистологии ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

Шишкина Виктория Викторовна – канд. мед. наук, ассистент кафедры гистологии ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

Жемчужникова Алла Александровна – аспирант кафедры гистологии ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

Кудаева Эльвира Федоровна – ассистент кафедры гистологии ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

Поступила в редакцию 18.08.2014 г.