

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

Султонова Лола Джахонкуловна

**Сравнительная морфологическая характеристика внутренних
органов при воздействии радиации в эксперименте и обоснование нового
подхода к превентивной биокоррекции**

Бухара – 2025

УДК: 614.876-092: 616.1/.8 : 611- 084

Султонова Л.Ж. // «Сравнительная морфологическая характеристика внутренних органов при воздействии радиации в эксперименте и обоснование нового подхода к превентивной биокоррекции» Монография // _____ Редакционно-издательский отдел – _____ 2025 г. – 170 с.

Создатели:

Султонова Л.Ж. – доцент кафедры онкологии и медицинской радиологии Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сино, доктор медицинских наук.

Рецензенты:

В монографии рассмотрены сравнительная морфологическая характеристика внутренних органов при воздействии радиации в эксперименте, обоснование нового подхода к превентивной биокоррекции, оценка ее эффективности и обоснование тактики лечения. Кроме того, проводились экспериментальные исследования с целью разработки новых подходов к сравнительной морфологической характеристике внутренних органов при воздействии радиации и превентивной биокоррекции, а также оценки экспериментально-морфологических показателей.

Разрешение на публикацию выдано решением Совета Бухарского государственного медицинского института (протокол № _____).

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| Введение | 5 |
| Глава I. Патоморфологические аспекты острого и хронического радиационного воздействия: анализ клинических и экспериментальных исследований | 13 |
| 1.1. Характеристика различных видов излучений и патогенетические аспекты их воздействия на организм человека | 13 |
| 1.2. Анализ современных патоморфологических данных, полученных в экспериментальных исследованиях | 24 |
| 1.3. Характеристика изменений в органах кишечника под влиянием различных видов излучений в экспериментах | 36 |
| Глава 2. Дизайн исследования, объем, материалы и методы | 46 |
| 2.1. Дизайн исследования..... | 46 |
| 2.2. Определение экспериментального материала | 48 |
| 2.3. Методы исследования..... | 50 |
| 2.3.1. Морфологические методы исследования..... | 50 |
| 2.3.2. Статистические методы исследования | 53 |
| Глава 3. Характеристика динамики морфологических изменений в печени и тонком кишечнике лабораторных животных при остром радиационном воздействии | 54 |
| Глава IV. Характеристика морфологических изменений в печени и тонком кишечнике лабораторных животных с биокоррекцией и без нее при хроническом радиационном воздействии | 73 |
| Глава V. Характеристика морфологических изменений в тимусе в динамике при воздействии острой радиации в экспериментальных исследованиях | 87 |
| 5.1. Изучение морфологических особенностей воздействия острого облучения на тимус экспериментальных животных в динамике | 88 |

| | |
|--|-----|
| 5.2. Результаты динамического изучения морфологических проявлений воздействия острой радиации на селезенку лабораторных животных | 97 |
| Глава VI. Характеристика морфологических изменений в тимусе и селезенке нелеченых крыс после хронического радиационного воздействия | 108 |
| 6.1. Морфологические изменения в тимусе и селезенке белых помесных крыс, подвергшихся хроническому облучению | 108 |
| 6.2. Характеристика морфологических изменений в тимусе и селезенке белых помесных крыс, получавших хроническое облучение и прошедших превентивную биокоррекцию | 115 |
| Глава VII. Экспериментальная оценка морфологических изменений поджелудочной железы при остром и хроническом радиационном воздействии | 122 |
| Заключение | 139 |
| Выводы..... | 150 |
| Практические рекомендации..... | 153 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЯ

| | |
|--------------------|---|
| ГКСФ | Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор |
| ГСК | Гемопозэтические стволовые клетки |
| ДНК | Дезоксирибонуклеиновая кислота |
| МРП | Местное радиационное поражение |
| МСК | Мезенхимальные стволовые клетки |
| ЭРЭ | Элиминация радиоактивных элементов |
| СМЖ | Спинномозговая жидкость |
| ПЦР | Полимеразная цепная реакция |
| ХЛБ | Хроническая лучевая болезнь |
| НК | Натуральные киллеры |
| ТПО | Тромбопоэтин |
| ОЛБ | Острая лучевая болезнь |
| MALT- структура | (MALT означает лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистыми оболочками) — лимфоидная ткань пищеварительной, дыхательной и мочеполовой систем, а также конъюнктивы. |
| SALT- структура | (SALT означает лимфоидную ткань, ассоциированную с кожей) — это небольшое скопление иммунокомпетентных клеток вокруг мелких кровеносных сосудов в ретикулярном и сальном слоях дермы. |

ВВЕДЕНИЕ

Любое внешнее физическое, химическое или биологическое воздействие на организм приводит к изменению структуры и функций его органов. В этом случае организм реагирует изменением клинико-лабораторных показателей, в том числе морфологии органов, в рамках компенсаторно-приспособительных механизмов. Одним из таких внешних факторов являются острые и хронические источники радиации, которые в определенных дозах оказывают негативное воздействие на органы и системы организма. «Лучевая болезнь, возникающая вследствие острого и хронического воздействия радиации, — патологическое состояние организма, возникающее вследствие воздействия ионизирующего излучения в дозах, превышающих предельно допустимые уровни»¹. Разработка лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение радиационно-индуцированных изменений в организме, в том числе морфологических особенностей органов, а также последствий воздействия радиации, не утратила своей актуальности.

Исследователями и учеными ведущих научных центров мира проведены и опубликованы исследования по максимальным дозам радиационного воздействия на организм, длительности протекания в организме обратимых и необратимых патологических процессов, степени воздействия острого и хронического облучения на системы и органы организма, созданию и применению радиозащитных средств. Также было установлено, что восприимчивость кроветворной системы и клеток костного мозга к радиации является одним из основных ее эффектов на иммунную систему. Установлено, что под влиянием радиации наблюдается аплазия костного мозга, угнетение митотических процессов и гибель малодифференцированных клеток. Изучены также морфологические изменения, возникающие в результате воздействия хронического облучения на внутренние органы организма, опубликованы

¹ Singh V.K., Seed T.M. Pharmacological management of Ionizing radiation injuries: current and prospective agents and targeted organ systems // Expert Opin Pharmacother. - 2020. - N21(3). - P.317-337

результаты экспериментальных исследований по изучению действия биологических препаратов.

Однако морфологические изменения, возникающие во внутренних органах организма под воздействием острой и хронической радиации, уровень влияния на них превентивной биокоррекции не изучены, а уровень влияния биологических препаратов на уровень морфологических изменений не доказан.

В нашей стране проводится большая работа по оказанию специализированной медицинской помощи населению, определению уровня острого и хронического облучения, обеспечению медицинской безопасности путем предупреждения развития патологических состояний в результате воздействия радиации. В этой связи в 56-й цели четвертого раздела 7 приоритетных направлений, обозначенных в Стратегии развития нашей страны на 2022-2026 годы, поставлены задачи по «...реализации комплексного комплекса мер, направленных на охрану здоровья населения, повышение потенциала медицинских работников, реализацию Программы развития системы здравоохранения на 2022-2023 годы...»². Поэтому актуальным является проведение сравнительного изучения степени морфологических изменений, возникающих в результате воздействия острой и хронической радиации на органы пищеварения на основе экспериментальных исследований, а также разработка новых подходов к снижению лучевой нагрузки путем превентивной биокоррекции.

Указы Президента Республики Узбекистан от 12 ноября 2020 года № ПФ-6110 «О мерах по внедрению качественно новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности реформ в системе здравоохранения» и от 28 января 2022 года № ПФ-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана в 2022-2026 годах», постановления от 10 ноября 2020 года

² Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № ПФ-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана в 2022-2026 годах»

№ ПП-4887 «О дополнительных мерах по обеспечению здорового питания населения» и от 12 ноября 2020 года № ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению здоровья населения путем дальнейшего повышения эффективности лечебно-профилактической работы» и другие нормативно-правовые акты, касающиеся этой деятельности, в определенной степени послужили реализации поставленных в них задач.

Научные исследования, направленные на изучение последствий острого и хронического облучения организма с использованием клинических и экспериментальных методов, определение иммунологических, цитогенетических, гематологических и других клиничко-лабораторных показателей, возникающих в организме под воздействием радиации, комплексную диагностику и лечение лучевой болезни, а также создание различных радиопротекторов, проводятся в ведущих научных центрах и высших учебных заведениях мира, в том числе в Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна-Кеттеринга в Нью-Йорке (США), The Radiation Injury Treatment Network (США); Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний (США); НАС. Научно-исследовательский институт радиобиологии вооруженных сил Министерства обороны (США), Европейская платформа обмена радиологическими данными (Люксембург); Агентство перспективных исследовательских проектов Министерства обороны США; Центр атомных исследований имени Бхабхи (Индия), Федеральное ведомство по радиационной защите Германии (Германия); Третья больница Пекинского университета (Китай), Всемирная организация здравоохранения/Сеть медицинской готовности и помощи при радиационных чрезвычайных ситуациях (ВОЗ, Женева); Международное агентство по атомной энергии (Австрия), ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (Беларусь), Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева (Российская Федерация), Медицинский радиологический научный центр (Российская Федерация), Республиканский

специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии (Узбекистан), Бухарский государственный медицинский институт (Узбекистан).

Проведены научные исследования клинико-лабораторных аспектов лучевой болезни, вызванной острым и хроническим радиационным воздействием, получены научные результаты, в том числе по влиянию различных видов радиации на организм и разработке нового подхода к ее лечению (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York, USA; The Radiation Injury Treatment Network, USA; Сеть по лечению лучевых поражений, США; Медицинский радиологический научный центр, Россия); Показана патогенетическая роль кроветворных органов и иммунной системы организма в формировании данной патологии (Bhabha Atomic Research Centre, India; The International Atomic Energy Agency, Austria; Department of Defense's Armed Forces Radiobiology Research Institute, USA); Оценены диагностические показатели заболевания, их роль в формировании, развитии и исходе заболевания (European Radiological Data Exchange Platform, Luxembourg; Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Беларусь); Экспериментальные исследования показали, что острое и хроническое радиационное воздействие связано с возникновением, развитием и осложнениями патологических состояний (The Federal Office for Radiation Protection, Germany; The Radiation Injury Treatment Network, USA; Бухарский государственный медицинский институт, Узбекистан); Созданы экспериментальные модели для изучения эффектов острого и хронического облучения, на которых изучена эффективность различных методов лечения (Peking University Third Hospital, China; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Узбекистан).

К видам ионизирующего излучения относятся: электромагнитные колебания с короткими длинами волн, рентгеновское излучение, γ -излучение, α - и β -частицы (электроны), протоны, позитроны, нейтроны и другие

облучаемые частицы (Золотарева С.Н. и др., 2015; Михеев А.Н., 2016; Shimizu Y. и др., 2010; Darby S.C. и др., 2013). Было показано, что рентгеновские лучи и α -излучение обладают наибольшей и глубокой проникающей способностью в организм, тогда как β -излучение имеет наименьшую проникающую способность.

Внешнее ионизирующее излучение воздействует на организм только во время его воздействия, и под его воздействием в организме образуются различные радиоактивные вещества. На определенный период времени пораженный организм становится носителем этих радионуклидов, в результате чего развивается внутреннее облучение (Уланова А.М. и др., 2016; Узбеков Д.Е. и др., 2016; Singh V.K., Seed T.M., 2020). Радиоактивные вещества могут проникать в организм через кожу, желудочно-кишечный тракт и дыхательные пути. Затем они становятся источником внутреннего облучения и распространяются через кровоток и лимфоток в другие органы и ткани организма.

Наиболее опасны изотопы с длительным периодом полураспада, и, попав в организм, они становятся источником внутреннего облучения на всю оставшуюся жизнь человека. Выведение радиоактивных элементов происходит через желудочно-кишечный тракт, дыхательные пути и почки. Первичным этапом воздействия радиации является ионизация молекул и атомов клеточных компонентов (Самыловская М.Ю., Пожарищенская Д.А., 2018; Wang W. et al., 2020).

Патогенез лучевой болезни объясняется прямым и косвенным действием ионизирующего излучения на организм. Прямое воздействие радиации на белок связано с его денатурацией. Это происходит из-за нарушения физико-химических процессов, происходящих в поврежденных клетках, что приводит к деполимеризации нуклеиновых кислот. При этом проницаемость клеточной мембраны увеличивается, а ядерные хромосомы и цитоплазма становятся радиочувствительными компонентами клетки (Рождественский Л.М., 2019).

Косвенное действие радиации объясняется радиолизом воды, составляющей 70–80 % организма, в ходе которого вода ионизируется, образуются радикалы с окислительными и щелочными свойствами. Свободные окисляющие радикалы вступают в ферментативную реакцию, в результате которой активные сульфгидрильные группы превращаются в неактивные дисульфидные соединения. Эти биохимические процессы приводят к снижению каталитической активности ферментных систем, что в свою очередь приводит к уменьшению содержания ДНК и РНК в ядрах клеток, что нарушает процессы их обновления (Аклеев А.А., Долгушин И.И., 2018; Мурзина Е.В. и др., 2020).

Отсутствие научных исследований по изучению патоморфологических изменений в различных внутренних органах под воздействием острого и хронического облучения, а также влияния превентивной биокоррекции на экспериментально облученный организм определило актуальность и необходимость данного исследования.

Научное значение результатов исследования заключается в том, что в гепатоцитах белых беспородных крыс, получивших острое облучение, выявлены жировая и гидропическая дистрофия, моноклеточные очаги, крупные стеатогепатоциты, расширенные синусоидальные пространства вокруг центральной вены, повышенная миграция и фагоцитоз клеток Купфера, воспалительный процесс в печени; Доказано, что морфологические изменения в печени лабораторных животных, получивших хроническое облучение, свидетельствуют о развитии предопухолевого процесса, установлено, что они характеризуются очаговыми и некротически-эрозивными некрозами мукоцитов на поверхности ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки, фибриноидным утолщением, анемией, дистрофическими и некротическими очагами, гиперпластическими изменениями в герминативной зоне структуры MALT; Объясняется это тем, что указанные патологические морфологические изменения в тонком кишечнике животных при хроническом облучении были выявлены, хотя и в меньшем процентном соотношении, чем при остром

облучении, высокая интенсивность морфологических изменений в тимусе лабораторных животных, получивших острое облучение, доказывает отрицательное влияние острого и хронического облучения на тимус, показано, что появление патологических изменений морфологии клеток в их селезенке имеет неблагоприятный исход в дальнейшем, тем, что подобные изменения были выявлены в поджелудочной железе, и впервые доказано, что уровень и интенсивность патологических морфологических признаков в печени, тонком кишечнике и тимусе белых помесных крыс, получавших перед острым облучением с целью профилактической биокоррекции биологически активную добавку «Лактопрополис-АВЛ», были ниже, чем у белых помесных крыс, не получавших данный биопрепарат.

Практическая значимость результатов исследований заключается в том, что доказано, что наблюдение различных патоморфологических изменений в клетках печени экспериментальных животных в результате острого радиационного воздействия свидетельствует о развитии воспалительных и предопухолевых процессов, и что это имеет важное значение в практическом здравоохранении для диагностики и лечения лучевой болезни, что дистрофические и некротические процессы в ворсинках слизистой оболочки тонкого кишечника, секреторных клетках развиваются с различной интенсивностью, что следует учитывать при диагностике и лечении возникшего патологического состояния, что наблюдаемые в тимусе и селезенке патоморфологические изменения рекомендуются в качестве морфологических прогностических критериев для определения прогноза исхода заболевания, что степень и интенсивность патоморфологических признаков в печени, тонком кишечнике и тимусе белых помесных крыс, получавших биологически активную добавку «Лактопрополис-АВЛ», свидетельствуют о ее эффективности, что данный биологический препарат рекомендуется применять с целью профилактической биокоррекции.

ГЛАВА I. ПАТОМОРФОЛОГИЯ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ: АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Физические, химические, биологические воздействия на организм со стороны внешней среды приводят к изменению структуры или функции органов и систем этого организма. Одним из внешних физических факторов является воздействие на организм различных источников ионизирующего излучения. Доказано, что ионизирующее излучение в определенных дозах оказывает отрицательное влияние на органы и системы организма.

В данной главе представлен анализ литературы последних лет отечественных и зарубежных авторов по воздействию различных видов излучений на организм человека и экспериментальных животных.

§1.1 Характеристика различных видов излучений и патогенетические аспекты их воздействия на организм человека

Известно, что к ионизирующим видам излучений относятся коротковолновые электромагнитные колебания, рентгеновское и γ -излучение, потоки α - и β -частиц (электронов), потоки протонов, позитронов, нейтронов и других заряженных частиц. По способности этих частиц проникать в различные слои тканей при внешнем облучении не исключено, что проникая в различные слои тканей, α -излучение и рентгеновские лучи обладают высокими поглощательными свойствами, тогда как β -излучение имеет меньшую поглощательную способность [8; с. 334-338]. Установлено, что отрицательное действие внешнего ионизирующего излучения на организм наблюдается только при его наличии в организме в период облучения. Под воздействием ионизирующего излучения в организме образуются различные радиоактивные вещества (радионуклиды натрия, фосфора и др.). С течением времени организм пострадавшего становится носителем этих радионуклидов, в результате чего развивается внутреннее облучение. Вследствие нестабильности радиоактивных изотопов энергия в виде γ -излучения

распадается с выделением корпускулярных частиц в виде α - и β -излучения [8; с. 334-338, 12; С. 67-71, 17; С. 882-890].

Радиоактивные вещества могут проникать в организм через неповрежденную кожу, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и органы дыхания. После попадания в организм радиоактивные вещества распределяются по органам и тканям через кровь и лимфоток. Наиболее опасны изотопы, которые имеют длительный период распада и после попадания в организм могут быть внутренним источником облучения в течение всей жизни пострадавшего [4; С. 5-6, 14; С. 80-81].

Различные виды излучений характеризуются различной биологической активностью и степенью опасности. Начальным этапом воздействия радиации является ионизация атомов и молекул клеточных структур, что сопровождается функциональными и органическими нарушениями органов и систем. Патогенез лучевой болезни связан со сложным сочетанным воздействием прямого и опосредованного действия ионизирующего излучения на организм. Прямое воздействие радиации в дозах, превышающих нормативные значения, на белковые структуры сопровождается их денатурацией и последующей фрагментацией. При этом при нарушении физико-химических процессов в поврежденной клетке развивается деполимеризация нуклеиновых кислот, что приводит к повышению проницаемости клеточной мембраны. Наиболее чувствительными к радиации клеточными структурами являются ядерные хромосомы и цитоплазма клетки [8; с. 334-338].

Косвенное действие радиации связано с радиолизом воды, охватывающим 75-80% массы всех органов и тканей организма. Доказано, что при ионизации воды происходят радикалы с окислительными и щелочными явлениями [6; с. 71-75]. Наибольшее значение придается образованию атомарного водорода, гидропероксильных радикалов и перекиси водорода при облучении. Свободные окислительные радикалы вступают в ферментативные реакции, в которых активные сульфгидрильные группы превращаются в

неактивные дисульфидные соединения. Возникающие в результате биохимические процессы приводят к снижению каталитической активности тиоловых ферментных систем, что приводит к значительному уменьшению количества ДНК и РНК в ядрах клеток и нарушению процесса их обновления [13; 228 с.]. В зависимости от дозы радиации и ее распределения по организму человека или животного различаются продолжительность и причины их гибели. Наиболее распространена костномозговая форма острой лучевой болезни (ОЛБ), при которой смерть наступает в течение 7-30 дней с момента облучения в зависимости от вида млекопитающих, а причинами их гибели часто являются геморрагический синдром или инфекционные осложнения [16; 63-64 с.].

Изменения биохимических процессов в ядрах клеток морфологически выражаются в различных хромосомных заболеваниях и нарушениях всей генетической системы организма. Радиотоксины накапливаются в ядрах клеток, поврежденных радиацией, в течение некоторого времени, развиваются нарушения гормональных и нейрогуморальных процессов, что, в свою очередь, отрицательно влияет на обменные процессы. В организме начинают вырабатываться токсичные аминокислоты, сходные с гистамином. Тканевая интоксикация проявляется клиническими признаками нарушения функции нервной системы и изменениями в работе внутренних органов [6; 71-75 с., 8; 334-338 с., 13; 228 с.].

Исследования показали, что важным патогенетическим звеном в развитии лучевой болезни является поражение кроветворной системы. Доказано, что кроветворная система организма наиболее чувствительна к воздействию радиации, особенно клетки костного мозга. Под влиянием радиации развивается аплазия костного мозга, замедляются митотические процессы в кроветворных органах, что приводит к тотальной гибели малодифференцированных клеток костного мозга. Значительное снижение кроветворения сопровождается возникновением геморрагического синдрома [3; 29-34 с, 6; 71-75 с, 7; 60-68 с, 10 18-24 с]. В развитии лучевой болезни

ведущее значение имеют специфическое повреждающее действие ионизирующей радиации на чувствительные ткани и органы (стволовые клетки кроветворных органов, эпителий яичек, тонкий кишечник и кожу) и неспецифическое влияние на нервную и эндокринную системы. Определенное внимание уделяется нарушению функции гипофиза, надпочечников и щитовидной железы. Выведение радиоактивных элементов происходит через желудочно-кишечный тракт, почки и органы дыхания [5; 22-25 с., 11; 738-740 с., 13; 228 с.].

ОЛБ — группа клинических синдромов, возникающих после кратковременного воздействия радиации от нескольких секунд до 3 суток в дозах, превышающих допустимую среднюю дозу 1 Гр (100 рад). В зависимости от суммарного уровня, интенсивности и распределения доз в организме может сопровождаться преимущественным поражением органов кроветворения (1-10 Гр), кишечника (10-20 Гр), общими гемодинамическими и токсическими симптомами (20-100 Гр) и мозговыми нарушениями (100 Гр) [2; 116 с., 11; 738-740 с.].

ОЛБ вызывается γ -нейтронным, рентгеновским и β -излучением, возникающим в результате ядерного взрыва, изменения режима или нарушения правил эксплуатации на установки атомной электростанции [8; 334-338 с.]. В результате воздействия ионизирующей радиации одновременно повреждаются все органы и системы — происходит острое повреждение клеточных структур, генетического аппарата, костного мозга, кроветворных структур, лимфатической системы, эпителия желудочно-кишечного тракта, кожи, легких и других органов [101; с. 103-117].

Большое значение имеет интенсивность радиоактивного воздействия, так как одно и то же количество энергии, поглощенное клеткой за меньшее время экспозиции, вызывает повреждение большего количества биологических структур. Значительная доза радиации, распределенная в течение более длительного периода времени, вызывает значительно меньшие повреждения, чем такая же доза, поглощенная за короткий промежуток

времени. Подтверждение ОЛБ основывается на показателях индивидуальных и групповых дозиметрических приборов контроля, анамнестических данных и характерных клинических признаках [96; с. 816-819, 124; с. 1326-1332].

Хроническая лучевая болезнь (ХЛБ) — сложный клинический синдром, развивающийся при длительном воздействии ионизирующего излучения в дозах, превышающих допустимые. Характерными чертами ХЛБ являются длительность и волнообразность течения, наличие в клинической симптоматике признаков поражения организма в результате лучевого воздействия, а также проявление восстановительных и адаптационных реакций. Периодами развития ХЛБ являются: период формирования; период восстановления; период последствий лучевой болезни [8; 334-338 с, 15; 149-152 с].

В современных условиях для населения многих стран существует риск облучения. Это обусловлено, прежде всего, наличием в более чем 40 странах развитой промышленной сети, осуществляющей производство электроэнергии и тепла путем переработки ядерной энергии, ядерных установок, предназначенных для производства энергии, а их случайное или преднамеренное разрушение приводит к образованию очагов массовых санитарных поражений. Значительное увеличение радиационной нагрузки на население связано также с широким использованием источников ионизирующего излучения и радионуклидов в различных областях производства и науки и техники, особенно в медицине. Доказано, что в развитых странах численность лиц, профессионально подвергающихся воздействию ионизирующего излучения, составляет 8-9% населения [46; с. 73-76].

Следует отметить, что в настоящее время ведутся работы по наращиванию военного ядерного потенциала и проведению масштабной модернизации. Девять ядерных государств имеют в своих арсеналах около 19 тыс. единиц ядерного оружия. Другие страны, имеющие потенциал для производства такого оружия, также имеют его или способны его создать.

Указанные обстоятельства не обеспечивают поддержание стратегической стабильности и неизбежно ведут к снижению «ядерной границы», возможности применения ядерного оружия на начальном этапе вооруженного конфликта или локальной войны. Учитывая риски и угрозы факторов радиационного характера для здоровья населения, национальной безопасности и социально-экономического развития стран, необходимо разрабатывать и совершенствовать меры по обеспечению радиационной безопасности военнослужащих, в том числе в области иммунопрофилактики [46; с. 73-76].

Результаты эпидемиологических исследований за последнее десятилетие свидетельствуют о возрастании риска заболеваний системы кровообращения, в основе развития которых лежит атеросклеротическое поражение сосудов в когортах лиц, подвергшихся воздействию профессиональных, техногенных и медицинских излучений. Авторами представлены результаты исследований механизма развития атеросклероза *in vitro* у экспериментальных животных и у лиц, подвергшихся воздействию радиации. Показано, что ионизирующее излучение является одним из факторов, способствующих развитию атеросклероза [68; с. 102-108].

Представлены клинические и гематологические материалы 114 больных с поздней стадией (от 1,5 до более 20 лет после радиационной аварии) немелкоклеточного рака легкого. При поздних последствиях НМРЛ средние показатели периферической крови находятся в пределах физиологических норм, а у части больных выявляются транзиторные, легкие цитопении (тромбоцитопения 22,7%, лейкопения 12,2%, нейтропения 13,1%, лимфоцитопения 10,5%). В динамике установлено, что на поздней стадии НМРЛ (через 1,5-20 лет после облучения) средние уровни эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в крови находятся в пределах нормы. Однако при индивидуальном анализе функционального состояния кроветворения у части больных наблюдались транзиторные и длительные цитопении [21; с. 43-47].

Установлено, что острое подострое течение лучевой болезни может наблюдаться при получении облучения в диапазоне 0,1-0,3 Гр в сутки. Начальных симптомов заболевания в виде признаков первичной реакции не наблюдалось вообще. Первые жалобы появляются не менее чем через месяц после начала работы в неблагоприятных условиях, в среднем через 6 месяцев. Характерна панцитопения в крови в период становления, а также определяется длительность этого периода. После прекращения лучевого воздействия восстановление кроветворения происходит медленно и может быть неполным, чаще развиваются гемобластозы [68; 102-108 с.].

Золотарева С.Н., Логачева В.В. [2018] изучали модифицирующее влияние гипоксической газовой смеси и электромагнитного излучения на эффект γ -облучения у 4-месячных белых крыс-самцов при отдельном и комплексном применении в отношении основных морфологических критериев слизистой оболочки подвздошной кишки. Авторы рассмотрели приоритетность использования модификаторов на основе морфофункциональных изменений слизистой оболочки подвздошной кишки, математического прогнозирования и корреляционной адаптометрии. По результатам исследования выявлены морфологические признаки развития компенсаторно-приспособительных реакций слизистой оболочки подвздошной кишки с участием тучных и митотических клеток в условиях действия гипоксической газовой смеси и электромагнитного излучения соответственно. Модифицирующий эффект суммировался в комплексном применении факторов, способствующих повышению радиорезистентности и развитию общего адаптационного синдрома.

Авторами установлено, что фракционированное облучение оказывает меньший биологический эффект, чем однократное облучение в сопоставимых дозах. Это явление объясняется развитием наиболее интенсивных восстановительных процессов в организме в перерывах между дозами облучения [19; с. 58-63]. Патологические процессы, возникающие в организме в ответ на воздействие радиации, вовлекают различные системы и органы

человека опосредованно через иммунную систему, обладающую высокой радиочувствительностью. Характерной особенностью ионизирующего излучения является длительное сохранение дефектов отдельных звеньев иммунной системы и развитие в результате этого осложнений. Известно, что систематическая зависимость эффекта от величины дозы облучения имеет место в диапазоне доз 1-7 Гр [3;29-34 с.].

К настоящему времени разработана математическая модель, позволяющая рассчитать распределение поглощенной энергии вокруг источников γ -излучения во внутренних органах как в эксперименте, так и у человека. В последние годы проведен ряд научных исследований, направленных на оценку риска радиационного воздействия при различных дозах [34; 15-22 с, 44; 38-42 с, 46; 73-76 с].

Изучение воздействия ионизирующего излучения на организм тесно связано с оценкой функционирования регуляторных сетей, координирующих системные ответы на радиационное воздействие, одним из основных из которых является апоптоз, преобладающий в популяции иммунокомпетентных клеток лимфоидных органов, что делает актуальным изучение нарушений иммунной системы на уровне функциональных свойств иммунокомпетентных клеток [2; 46-49 с.].

После облучения барьероукрепляющая функция эпителиальной выстилки снижается за счет повреждения всех ее антимикробных компонентов. Бактерицидная активность сыворотки начинает ослабевать при воздействии сублетальных доз радиации за счет снижения в ней количества лизоцима и пропердина. На уровне летальных доз радиации ослабление бактерицидной активности за счет разрушения антител, трансферринов, интерферонов, β -лизинов, фибронектина и комплемента [19; 58-63 с.] максимально выражено за счет дополнительного снижения его содержания. Кроме того, блокирование пролиферации клеток ионизирующим излучением приводит к снижению количества макрофагов и естественных клеток-киллеров (NK). Все это нарушает врожденные иммунные механизмы,

обеспечивающие облученному организму устойчивость к инфекции. Авторы пришли к выводу, что облучение млекопитающих приводит к нарушению врожденной иммунной системы и нарушению способности защищать от индигенных и транзиторных микроорганизмов. Это состояние характеризуется как тотальный вторичный (пострадиационный) иммунодефицит [29; с. 78-82].

Лебедев С.М., Федорова И.В. [2020] считают, что радиация, воздействуя на иммунную систему, приводит к изменению регуляции иммунного ответа и гибели иммунокомпетентных клеток. Реакция иммунной системы на радиацию зависит от ее дозы, экспозиции, силы и вида излучения. Авторы предполагают, что клетки иммунной системы различаются по радиочувствительности. Наиболее чувствительны Т-лимфоциты (Т-хелперы и Т-супрессоры), В-лимфоциты и тимоциты тимуса. Гибель этих клеток наступает после воздействия радиации, причем В-лимфоциты более радиочувствительны, чем Т-лимфоциты. Т-клетки памяти сохраняют свою функциональную активность после облучения в дозах 6-10 Гр.

Жетписбаева Х.С. [2014] доказали, что в начальный период общего адаптационного синдрома происходит уменьшение массы тимуса и увеличение количества лимфоидных клеток, а в более поздний период — увеличение массы тимуса и нормализация количества лимфоидных клеток. Доказано, что на всех стадиях адаптационного синдрома происходит увеличение лимфоидных клеток в костном мозге.

Соловьев В.Ю. [2011] проанализировал гематологические показатели пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС 1986 года. Оценивалась корреляция между относительно равномерными дозами внешнего облучения и определенными гематологическими критериями: «концентрацией лимфоцитов в крови на 2, 3 и 4-е сутки», а также их «средним значением за 3-7-е сутки» и «500 нейтрофилов в сутки». Для каждого рассматриваемого теста оценивалась его статистическая погрешность во всем диапазоне доз. В результате сделан вывод, что наибольшую информативность имеет тест

«среднее количество лимфоцитов на 3-7-е сутки», а в поздние сроки (8-21-е сутки) – тест «500 нейтрофилов в сутки». В результате работы оценена прогностическая ценность гематологических критериев оценки тяжести лучевого поражения и дозы β -однолучевого облучения человека.

Антонишкис Ю.А. [2013] изучал роль гематологических показателей в системе ранней диагностики острого лучевого синдрома, влияние малых доз ионизирующего излучения и ряда физических факторов нелучевой природы в эксперименте. Дана характеристика влияния различных вариантов радиационного воздействия на гематологические показатели. Показаны возможности использования телевизионной микроскопии и спектрофотометрических станций для регистрации информационно значимых изменений эритроцитов при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды. Описаны степень тяжести острой лучевой болезни, методы ранней гематологической диагностики донозологических состояний.

Как известно, хроническое воздействие малых доз ионизирующего излучения в первую очередь поражает Т-систему иммунитета, что приводит к развитию аутоиммунных процессов. Результаты анализа супрессивного действия радиации на иммунную систему показали, что иммунодепрессия характеризуется нарушением клеточных функций. Изучение характера иммунных нарушений при разных уровнях и видах радиационного воздействия позволяет использовать полученные результаты для прогнозирования последствий длительного радиационного воздействия [Узбеков Д.Э., 2016].

По данным Власенко А.Н. [2019], радиационные поражения от внутреннего облучения в профессиональных условиях возникают в различных ситуациях. Лучевая болезнь, вызванная внутренним облучением, является собирательным понятием и зависит от свойств инкорпорированных радионуклидов. В изолированной форме ОЛБ редко развивается от внутреннего облучения, чаще от ХЛБ. Главным условием успешного лечения лучевой болезни, вызванной внутренним облучением, является ограничение

работы пострадавшего с источником ионизирующего излучения. Последующее лечение проводится по тем же принципам, что и лечение лучевой болезни, вызванной внешним облучением, — оно должно быть комплексным, индивидуальным и соответствовать тяжести заболевания. Лекарственные средства, применяемые при попадании радиоактивных веществ в желудочно-кишечный тракт, применяются в сочетании с промыванием желудка, очистительными клизмами, слабительными и диуретиками, а при ингаляционном пути — муколитиками и отхаркивающими средствами. Представлены клинико-гематологические материалы 114 больных ОЛБ поздней стадии (от 1,5 до более 20 лет после радиационной аварии). При поздних последствиях ОЛБ средние показатели периферической крови находятся в пределах физиологических норм. Однако в ряде случаев выявляются транзиторные, легкие цитопенические состояния (тромбоцитопения 22,7%, лейкопения 12,2%, нейтропения 13,1%, лимфоцитопения 10,5%). В результате динамического исследования установлено, что в поздней стадии ОЛБ (через 1,5-20 лет после облучения) средний уровень эритроцитов разных групп в крови, лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов находился в пределах физиологических норм. Однако при индивидуальном анализе функционального состояния кроветворения у части больных наблюдались транзиторные и длительные (в течение многих лет) цитопении [Галстян И.А. и др., 2013].

Как известно, радиационное поражение желудочно-кишечного тракта является одной из серьезных проблем гастроэнтерологии. Наиболее распространенной формой ОЛБ является кишечная форма, нарушение функциональной активности желудка. Эти симптомы делятся на периоды, отражающие различную степень поражения органов пищеварения. Все начинается с повреждения ДНК-аппарата эпителиальных клеток, а затем нарушается функционирование клеток и органов. На сегодняшний день существует множество подходов к лечению ОЛБ ОРИТ. Авторы рекомендовали использовать специальную диету с повышенным содержанием

белка, жира, углеводов, витаминов, глюкокортикостероидов, 5-аминосалициловой кислоты и ферментных препаратов, а также использовать ферментные средства в качестве заместительной терапии. По их мнению, своевременное выявление и лечение радиационного поражения ОИТ позволяет облегчить состояние пациентов [Эрстенюк Ю.Н., Цветкова Д.А., 2018].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что проведена определенная работа по изучению воздействия радиации на организм человека. Однако возникла необходимость в изучении материалов по влиянию различных видов излучений на органы и ткани организма.

§1.2 Анализ современных патоморфологических данных, полученных в экспериментальных исследованиях

Как известно, факторы, определяющие радиочувствительность, сложны и зависят от вида лабораторных животных, их возраста, конституции, состояния обменных процессов, дозы и вида излучения. Для многих соматических эффектов общепринято, что существует пороговая доза, ниже которой заметных эффектов не наблюдается. С ростом дозы уровень реакции организма увеличивается. Большое значение имеет распределение радиационного воздействия во времени [Николаева А.А., 2011].

Исследования показали, что реакцию организма млекопитающих на радиацию можно рассматривать как сумму взаимосвязанных эффектов на все их органы и процессы. Разные типы кроветворных клеток проявляют разную чувствительность — эритробласты более радиочувствительны, чем миелоциты, миелоциты, мегакариоциты и т.д. Изучены радиационно-защитные свойства пчелиного яда при различных способах применения [Николаева А.А., 2011].

Реакция живого организма на радиационное воздействие проявляется не изолированными нарушениями функций и структур, а сложной реакцией различных функциональных систем. Среди целостных систем особое место

занимают центральные и периферические органы кроветворения, например, у экспериментальных животных, погибших от высокодозной радиации с нарушениями гомеостаза и несовместимыми с жизнеспособностью внутренними органами, некоторые авторы отмечают минимальные изменения в периферической крови. Некоторые авторы считают лимфоциты периферической крови весьма чувствительными к радиации, их содержание резко снижается сразу после поражения. По другим данным, лимфоциты не обладают высокой радиочувствительностью, их содержание значительно увеличивается после облучения [5; 22-25 с., 8; 334-338 с.].

Проведен анализ влияния на систему крови крыс до и после тотального γ -облучения. Показано, что внутрибрюшинное введение пчелиного яда в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг до облучения оказывает радиопротекторное действие, что выражается в улучшении ряда гематологических показателей. Пчелиный яд в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг, примененный после облучения, облегчает течение среднетяжелого ТНРМЖ, стимулирует восстановительные процессы в системе крови [Николаева А.А., 2011].

Рождественский Л.М. [2013] оценил противолучевое лечебное и лейкопоэзстимулирующее действие рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСО) — лейкостима и непомакса на крупных лабораторных животных. У собак суммарное воздействие γ -облучения в дозе 3 Гр в течение 7-24 суток приводило к развитию преимущественно тяжелой ОЛБ. Введение лейкостима животным в аналогичных условиях эксперимента с 1-го по 17-21-й день снизило тяжесть ОЛБ до легкой у трех и до средней у одной из пяти собак (1 собака погибла от геморрагического синдрома). Лейкостим оказывал восстанавливающее действие на лейкопоэз. В опытах на собаках, облученных в дозе 3,5 г, введение непомакса в течение 3 недель спасло от гибели 4 из 6 собак основной группы против 2 из 9 собак контрольной группы. Введение Нейпомакса снижало тяжесть лейкопении/нейтропении в острой фазе лучевой болезни и способствовало более быстрому восстановлению числа

лейкоцитов/нейтрофилов в периферической крови. Полученные результаты соответствовали данным других авторов, применявших ГКСО в аналогичных условиях эксперимента. Эксперименты *in vitro* по дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток человека (МСК) в прогениторные гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) и эндотелиальные клетки показали, что МСК обладают гемопоэтическим потенциалом за счет изменения их морфологии и профиля экспрессии генов. Целевой МСК вводили внутривенно летально облученным мышам. Долгосрочную выживаемость реципиентов определяли по восстановлению кроветворения после трансплантации только МСК, без участия ГСК. В результате анализа химеризма методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) меченые клетки были обнаружены в периферической крови сразу после введения и в легких через 24 часа. Однако на поздних стадиях ни в одной из исследованных тканей донорские клетки обнаружены не были. Несмотря на потерю донорских клеток, ПЦР-анализ выявил признаки регенераторного характера в костном мозге, что проявляется уменьшением воспаления, адгезии и матриксообразования, а также усилением противовоспалительного и антиоксидантного эффектов, сопоставимых с таковыми при трансплантации ГСК [Lange K., 2015].

В экспериментах, проведенных на мышах-гибридах F1(СВАхС57В1/6), совместное применение кверцетина (за 30–60 мин до облучения животных γ -квантом) и быстродействующего радиопротектора индралина (вводимого после облучения) оказало положительное влияние на развитие ОЛБ после облучения в нелетальной дозе 6,7 Гр, что проявилось в ускорении эндогенного колониобразования и восстановления массы селезенки, а также в снижении лейкопении на 12 и 16 сутки с момента острого лучевого поражения [Васин М.В., 2011].

Была предпринята попытка проследить изменения, происходящие в костном мозге и крови кур под влиянием одного из факторов – γ -лучей. Дозовые и временные параметры повреждения и восстановления клеток крови не могут быть одинаковыми для всех животных, включая птиц, поскольку

анализ дозовой зависимости гибели костного мозга выявил существенные различия между видами. Изучены особенности влияния γ -облучения на клеточный состав красного костного мозга и периферической крови цыплят разного возраста [Вишняков А.И., Уварова Е.А., 2011].

В экспериментальных исследованиях Иванова А.А. и соавт. [2013] изучалась микрофлора мочи мышей (СВАхС57В1) F1 после воздействия γ -излучения в дозах 5,0 (ЛД20/30), 6,5 Гр (ЛД80/30), 7,0 и 10,0 (ЛД100/30) Гр (новый метод: бумажные диски ($\varnothing = 5$ мм), которые смачивали каплей мочи и помещали на плотную питательную среду Эндо). Метод был апробирован на модели эндогенной инфекции у мышей с ОЛБ. Выявлено увеличение бактериурии в зависимости от дозы радиационного воздействия. Эффект начинает проявляться в латентном периоде ОЛБ, достигает максимальной выраженности в период его обострения и нормализуется в период восстановления. Из мочи облученных животных выделены *E. Coli*, *Proteus spp.* и *Enterococcus spp.*

Динамика заживления ран в зависимости от типа лучевой раны и использованного клеточного продукта изучалась на экспериментальной модели тяжелого локального лучевого поражения (ЛЛП) у крыс после воздействия мягкого рентгеновского излучения. Для этого использовались взрослые самцы крыс линии Wistar массой 180-200 г. В исследовании использовалась стандартная модель тяжелого кожного ЛЛП под воздействием мягкого рентгеновского излучения в модифицированном аппарате RAP100-10. Впервые апробировано применение аутологичных клеточных продуктов из жировой ткани на животной модели тяжелого ЛЛП. Установлено, что применение клеток из стромально-васкулярной фракции жировой ткани для лечения ранних лучевых поражений оказывает более выраженный терапевтический эффект не только в раннем периоде. Все клеточные продукты оказывают терапевтический эффект в модели долгосрочных последствий лучевого поражения [2014].

Автором [Сафонова В.Ю., 2013] представлены результаты исследований по изучению влияния низкоинтенсивной ионизирующей радиации на состав IgG, IgM, IgA в сыворотке крови животных. Изменения в их составе наблюдались после длительного и однократного облучения в сопоставимых дозах. По мнению автора, выявленные изменения могут служить прогностическим тестом, характеризующим негативное действие ионизирующей радиации. Облучение крыс мощностью дозы 0,39 мГр/ч в течение 30, 60 и 90 суток не приводит к существенным изменениям концентрации IgG, IgM, IgA. Однократное внешнее облучение в дозе 0,08 Гр/мин в дозах от 0,5 до 0,8 Гр вызывает у животных состояние иммунодефицита, которое проявляется снижением концентрации IgG, IgM, IgA на 10-е, 20-е и 30-е сутки после облучения. Изучено влияние ксеногенной спинномозговой жидкости (СМЖ) на показатели лейкоцитов у крыс, подвергшихся облучению. Подтверждено отрицательное влияние радиационного воздействия на кровь. Однократное введение СМЖ в дозе 10 мл/кг не оказывало гемопротекторного эффекта. Многократное введение СМЖ в дозе 2 мл/кг один раз в три дня способствовало нормализации количества лейкоцитов и восстановлению лейкоцитарной формулы, при этом восстанавливалась функциональная активность нейтрофилов. К 30-м суткам эксперимента количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула и показатели клеточного иммунитета приближались к показателям контрольных животных. Полученные нами данные обосновывают целесообразность использования СМЖ и препаратов на его основе при лучевых поражениях [Кривенцов М.А., Девятова Н.В., 2017].

Одним из направлений поиска противолучевых средств длительного действия являются препараты, полученные из животных и растений. По мнению авторов, доказана защитная роль СМЖ при негативном влиянии внешних факторов на дыхательную систему и иммунную систему. Среди существующих исследований также нет однозначного мнения о радиозащитном действии СМЖ на показатели периферической крови и

функциональную активность защитных клеток. Доказано, что введение животным СМЖ перед облучением усугубляет течение ОЛБ, поскольку усиленная пролиферация кроветворных клеток в результате применения СМЖ приводила к появлению большого количества молодых, более радиочувствительных клеток [Кривенцов М.А., Девятова Н.В., 2017].

В экспериментах на самцах белых мышей оценивали радиопротекторное действие растворимой формы β -D-глюкана, полученной из гриба *Pleurotus ostreatus*, путем сравнения выживаемости грызунов в течение 30 суток после тотального рентгеновского облучения в дозах 7,5 и 8 Гр в различных дозах, вводимых перорально в профилактическо-лечебной схеме. Постреабилитационное введение β -D-глюкана (500 мг/кг перорально, в дозе 7,5 Гр, через час после рентгеновского облучения) увеличило 30-дневную выживаемость мышей на 27% по сравнению с контрольной группой (47% и 20% соответственно). Лечебное введение препарата в этой дозе, вводимое профилактически за 0,5 часа до облучения или через 2 часа после облучения, обеспечило защиту от гибели 26% мышей, облученных в дозе 8 Гр. Полученные результаты свидетельствуют о том, что β -D-глюкан из *Pleurotus ostreatus* обладает противорадиационным потенциалом при введении мышам, оказывает положительное влияние на выживаемость летально облученных животных, проявляет радиомитигирующие и радиопротекторные свойства [Мурзина Е.В., 2020].

Радиопротекторное действие фукоидана, выделенного из бурой водоросли *Fucus evanescens*, при восстановлении подавленного кроветворения. Оценивали кроветворение. Установлено, что введение мышам фукоидана в сублетальной дозе через 1 час после облучения способствует более быстрому восстановлению кроветворения на уровне селезенки. На 9-е сутки после облучения отмечено статистически значимое увеличение количества эндогенных колоний в селезенке и ее массы [Шутикова А.Л., 2017].

Для снижения смертности от лучевого поражения лабораторных животных после облучения в переднюю камеру глаза через роговичный разрез

длиной $1,7 \pm 0,3$ мм трансплантировали измельченные кусочки аллогенного тимуса от препубертатных животных того же вида. Трансплантацию проводили непосредственно на радужной оболочке глаза как можно дальше от разреза. Трансплантацию проводили на 3-и сутки после воздействия радиации. Метод позволил снизить летальность от лучевого воздействия у экспериментальных животных за счет определения оптимального эффективного объема вводимого трансплантата и определения оптимального времени проведения манипуляций после облучения [Куликов А.В., 2019].

В экспериментах, проведенных на мышах, была разработана модель острого лучевого костномозгового синдрома. С целью определения течения последствий острого лучевого поражения была проведена медико-биологическая оценка эффекта однократного облучения мышей γ -квантом в диапазоне доз 3-9 Гр. В период с 3-х по 14-е сутки (после облучения в дозе 8 Гр – до 25,5%) во всех облученных группах выявлено дозозависимое увеличение выраженности кахектического эффекта относительно фоновых значений. Оптимальными дозами облучения для оценки гемостимулирующей активности радиозащитных фармакологических средств были определены 5 Гр, для анализа выживаемости и продолжительности жизни – 6,5 Гр, для изучения функционального состояния животных – 8 Гр. Полученные результаты позволили обосновать целесообразность использования стратифицированного подхода к выбору доз облучения и сроков регистрации радиобиологических, физиологических и гематологических показателей при скрининге фармакологической активности лекарственных препаратов для использования на этапах оказания медицинской помощи при лучевых поражениях [Никифоров А.С., 2017].

По данным Тарасовой Н.Б. и соавт. [2017], под влиянием однократного и трехкратного введения лечебно-профилактического иммуноглобулина у облученных животных увеличивалось содержание гемоглобина, эритроцитов, гематокрита и общего белка в сыворотке крови, увеличивалась ее бактерицидная (в 1,2-1,3 раза) и лизоцимная (на 15%) активность, ФРН,

поглощательная способность моноцитов. На фоне снижения Т-супрессоров выявлялось увеличение количества Т-хелперов и усиление пролиферации В-лимфоцитов. После применения препарата увеличивалось содержание основных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови.

Шашкаров В.П. и соавторы [2018] представили экспериментальные данные по патогенезу, течению и последствиям ОЛБ средней тяжести и комбинированного радиационно-термического поражения, полученные в экспериментах на белых крысах, подвергшихся внешнему γ -облучению в дозах 5,0 и 7,5 Гр и термическим ожогам III-Б степени. Экспериментальные исследования проводились на белых мышах, подвергнутых однократному общему облучению γ -квантами в дозах 5 и 6,5 Гр (мощность дозы 1,044 Гр/мин). Гемопоэтические факторы роста (Г-КСФ в дозе 0,2 мг/кг, эритропоэтин в дозе 0,03 мг/кг), соматотропин (в дозе 0,3 мг/кг) и его релизинг-факторы (гексарелин в дозе 0,6 мг/кг, ипаморелин в дозе 0,6 мг/кг, CJC 1295 DAC в дозе 0,25 мг/кг, GHRP 6 в дозе 1 мг/кг, GHRP2 в дозе 1 мг/кг), а также тканезащитные пептиды (ARA290 в дозе 0,5 мг/кг). Противолучевую эффективность трофических факторов при облучении в дозе 6,5 Гр оценивали путем анализа динамики 30-суточной выживаемости, продолжительности жизни и массы тела животных; анализировали динамику основных гематологических показателей при облучении в дозе 5 Гр. Установлено, что применение Г-КСФ после облучения в дозе 6,5 Гр способствовало повышению выживаемости облученных животных до $29,0 \pm 10,0\%$ по сравнению с контролем ($4,0 \pm 4,0\%$). Курсовое введение соматотропина CJC-1295 DAC и ARA290 замедляло темпы и глубину снижения количества тромбоцитов, способствовало восстановлению их уровня в ранние сроки постлучевого периода с 14-х суток [Свентицкая А.М., 2017].

В эксперименте на крысах изучалась эффективность курсовой терапии филграстимом на фоне лучевой терапии и применения ИЛ-1 β при костномозговом синдроме острого лучевого поражения. Установлено, что терапия Г-КСФ с профилактическим применением ИЛ-1 β более эффективна,

чем применение этих препаратов по отдельности, способствуя повышению выживаемости, ускорению восстановления миелоидного роста костного мозга и клеток периферической крови — лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов [Салухов В.В. и др., 2019].

Целью исследования было изучение эффективности рекомбинантного человеческого тромбopoэтина (риТПО) в качестве экстренного патогенетического средства лечения ОЛБ в эксперименте на собаках. Однократное подкожное или внутривенное введение риТПО в дозе 10 мкг/кг через 1,5-2 часа после облучения оказывало терапевтический эффект как по показателям выживаемости, так и по показателям показателей крови. Особенно выраженное влияние отмечено на тромбопоэз, но также, в меньшей степени, на грануло- и лимфопоэз. Полученные результаты позволяют рассматривать разработку этого цитокина как средства экстренной противолучевой терапии и перспективного инструмента для борьбы с постлучевой тромбоцитопенией [Рождественский Л.М., 2013].

Объектом исследования была кровь, взятая у больных с ОЛБ и местным лучевым поражением (МЛП) ОЛБ+ МЛП в сроки от 1 до 51 года после лучевого поражения. Зрелые mir34a, mir21, mir145, mir16, mir125b, let7a, присутствующие в суммарной фракции РНК, были подвергнуты обратной транскрипции с использованием специальных праймеров «стебель-петля». Выявлено достоверное снижение mir34a, mir21 в крови больных ОЛБ и увеличение mir145 у больных МЛП. Анализ индивидуальных значений микроРНК в крови больных опухолевыми заболеваниями, за исключением больных базальноклеточным раком, показал, что изменения соответствовали риску развития канцерогенеза. По мнению авторов, они изучали функциональную активность р53-зависимой системы поддержания стабильности генома по количеству микроРНК в крови больных, облученных в клинически значимых дозах после первого лучевого поражения. Выявлено снижение mir34a, mir21 у больных ОЛБ и увеличение mir145 у больных МЛП [Шуленина Л.В. и др., 2014].

Воздействие ионизирующего излучения в дозе 6 Гр приводит к резкому нарушению активности глутатионпероксидазы в различных отделах мозга экспериментальных животных, особенно в период обострения ОЛБ (7-е сутки после облучения). Наиболее важными изменениями под влиянием радиации являются конечный продукт реакции глутатионпероксидазы на перекись водорода, субстрат фермента супероксиддисмутазы, перекись водорода [Нагиев Э.Р., 2019].

Зверева Э.Э. [2018] представила данные о морфологических изменениях в эпифизе экспериментальных животных, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения, что представляет интерес с точки зрения радиочувствительности этого органа и его участия в многоуровневых регуляторных процессах в условиях травмы. Костномозговая картина острой лучевой болезни была смоделирована в эксперименте, проведенном на половозрелых крысах-самцах линии Вистар, подвергшихся воздействию ионизирующего гамма-излучения. Строение органа изучалось поэтапно в течение одного месяца после воздействия. Гистологические методы использовали для общей окраски парафиновых срезов (гематоксилином и эозином по Ван-Гизону) и окраски полутонких срезов толуидиновым синим. На 3-и и 7-е сутки в паренхиме железы преобладали деструктивные явления и выраженный отек всех уровней, что отражалось в количественных показателях размеров клеток и их структуры. Повреждение было обратимым только у части клеток. Их гибель приводила к гистотопографической перестройке органа, которая на 14-е сутки выражалась в виде сглаживания границ между поверхностной и глубокой зонами, а также в виде неравномерного распределения клеток с участками стромального роста. Клеточный состав становится мономорфным — светлые и темные пинеалоциты и клетки с промежуточными ядрами средней оптической плотности, зернистым или пылевидным составом хроматина, исчезает частичная дифференцировка. К 30-м суткам эта тенденция завершалась частичной компенсацией полученных повреждений. Автор пришел к выводу,

что эпифиз является радиочувствительным органом, а его строма и паренхима активно реагируют на ионизирующее излучение, компенсируя повреждения. Динамика клеточного состава и внутриклеточной структуры пинеалоцитов свидетельствует о значительном повреждении, которое частично обратимо.

Дорожкина О.В. и соавторы [2015] изучали влияние группового и индивидуального содержания самцов аутбредных мышей ICR (CD-1) и инбредных мышей C57Bl6 на гематологические показатели и иммунитет до и после протонного облучения. Групповое содержание интактных животных приводило к снижению количества кариоцитов в костном мозге и массы тимуса. Облучение мышей протонами с энергией 171 МэВ в дозе 1 Гр приводило к достоверному снижению клеток костного мозга при групповом содержании по сравнению с индивидуальным. При индивидуальном содержании облученных животных наблюдалась тенденция к более высокому количеству лейкоцитов в периферической крови и более высокой пролиферативной активности клеток костного мозга, а также снижению уровня aberrantных митозов по сравнению с групповым содержанием. В период восстановления после лучевой болезни восстановительные процессы протекали более быстрыми темпами при групповом содержании мышей.

Автор [Саруханов В.Я., 2016] в своем исследовании рассматривал числовые показатели смертности собак массой 10-12 кг в зависимости от дозы и мощности дозы внешнего облучения. Сравнение значений ЛД50 для взрослых овец, свиней, собак, ослов и мышей при фиксированной дозе 4 Гр/ч показало, что наиболее чувствительными к внешнему облучению оказались жвачные животные - овцы, затем собаки, ослы и свиньи, а завершали этот ряд грызуны - мыши. У подопытных животных, длительно подвергавшихся воздействию пыле-радиационного фактора, наблюдались изменения, проявляющиеся снижением числа лейкоцитов, числа CD3+, CD4+, CD8+, уровня ЦИК и иммуноглобулинов различных групп, а также снижением НПФ. Дозозависимое формирование иммуносупрессии характеризуется преобладанием CD4+ - клеток и Т-лимфопенией с преобладанием

фагоцитарной активности, снижением функциональной активности естественных киллерных (NK) клеток, уменьшением их количества и повреждением основной функции иммунной системы, а именно контроля генетического постоянства клеточного состава, что является проявлением канцерогенных эффектов. Успех лечения ОЛБ зависит от немедленной поддерживающей терапии. У пациентов с ограниченным кроветворным потенциалом единственным вариантом остается трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Терапия мезенхимальными стволовыми клетками (МСК) может быть альтернативой для пациентов с радиационным поражением. Эксперименты *in vitro* по дифференцировке человеческих МСК (hMSC) в эндотелиальные и глиобластомные клетки показали, что они изменяют морфологию и профиль экспрессии генов МСК и, возможно, обладают гемопоэтическим потенциалом. Мышиные МСК (mMSC) были получены из костного мозга, помечены eGFP и клонированы. Помеченные МСК были введены внутривенно летально облученным мышам. В отсутствие МСК наблюдалось длительное выживание реципиентов с восстановлением кроветворения после трансплантации только МСК. Количественный ПЦР-анализ химеризма выявил целевые клетки в периферической крови сразу после введения и в легких через 24 часа. Однако ни в одной из исследованных тканей на более поздних стадиях не было обнаружено донорских клеток. Несмотря на быструю потерю донорских клеток, микрочиповый и ПЦР-анализы выявили признаки регенеративного характера в костном мозге, проявляющиеся в снижении воспаления, адгезии и образования матрикса, а также в увеличении противовоспалительного и антиоксидантного эффектов, сопоставимых с эффектами трансплантации стволовых клеток. Было показано, что введение секреторных микровезикул МНС оказывает такое же защитное действие, как и введение клеток. МНС защищают эндогенный гемопоэз, секретируя трофические факторы и модулируя активность вакуолей МНС, и могут быть быстрой и эффективной

первой помощью при радиационно-индуцированной гемопоэтической недостаточности [Lange K., 2015].

Таким образом, из-за отсутствия исследований морфологических изменений, вызванных радиацией, научная литература также недостаточна. Однако конкретных данных мало, поэтому целесообразно продолжить исследования по этой теме.

§1.3 Характеристика изменений внутренних органов под влиянием различных видов излучений в экспериментах

Известно, что в процессе онтогенетического развития у всех млекопитающих, за исключением впадающих в спячку, происходит необратимая возрастная атрофия тимуса. Существует мнение, что инволюция тимуса является важным фактором, контролирующим старение и влияющим на продолжительность жизни [Csaba, 2016a, b].

Замедление инволюции вилочковой железы способствует увеличению продолжительности жизни. Установлено, что снижение скорости необратимой возрастной атрофии тимуса влияет на продолжительность жизни животных. Отмечено, что продолжительность жизни крыс можно увеличить, пересаживая тимус от молодых животных в иммунодефицитные зоны стареющих крыс. Установлено, что сезон рождения влияет на продолжительность жизни животных: крысы, рожденные весной-летом, жили меньше, чем крысы, рожденные осенью-зимой [Куликов А.В. и др., 2019].

В экспериментах на мышах оценивали защитное действие β -эстрадиола, индометопена и ВР-С2 при остром суммарном воздействии различных доз поглощенного γ -излучения. Изучали 30-суточную выживаемость, динамику массы тела и состояние кроветворения облученных животных. Установлено, что исследуемые вещества защищают животных от лучевой гибели в диапазоне доз 4–7 Гр (мощность дозы 1,1 Гр/мин). Значения коэффициента пересчета дозы составили: для β -эстрадиола — 1,19, для индометопена — 1,22, для ВР-С2 — 1,22. Данный защитный эффект может быть связан с

восстановлением костномозгового и некостномозгового кроветворения, а для ВР-С2 — с антиоксидантной активностью [Быков В.Н., 2020]. ВорОЛБова З.А., Зюзина В.В. [2011] провели тотальное однократное и фракционированное (пятикратное) γ -облучение спектром 1,2 МэВ с помощью установки «Чизотрон» (^{60}Co) в экспериментальной модели на 4-месячных белых половозрелых крысах-самцах. Эффект динамики лимфоцитов через сутки после γ -облучения в диапазоне низких доз является лабильным процессом, который быстро реагирует и остается стабильным через год длительного наблюдения за счет увеличения численности популяций стромальных и интраэпителиальных клеток. Через год появление М-клеток в эпителии слизистой оболочки тощей кишки в ответ на однократное γ -облучение в минимальной исследованной дозе 10 сГр показало метапластический эффект.

В экспериментах, проведенных на мышах-самцах (С57В1/6), изучалось влияние непрерывного введения мелатонина, начиная с 3-х суток после тотального γ -облучения (9,5-10,0 Гр, 7,7-17,1 сГр/мин). Установлено, что введение животным раствора мелатонина (5 мг/л) вместо питьевой воды не приводило к снижению количества потребляемой жидкости в течение всего периода острого лучевого поражения. Суточная доза мелатонина составляла 0,9-1,2 мг/кг веса животного (снижалась в острую фазу заболевания, увеличивалась в фазу выздоровления). Установлено, что мелатонин повышает выживаемость мышей, облученных γ -излучением ЛД97/30, более чем на 20%, снижает уровень лейкопении в крови в период острого проявления заболевания и максимальную смертность животных, а также увеличивает количество лейкоцитов в крови животных на 40% на 12-е сутки после облучения [Васин М.В. и др., 2013].

Козяева В.А. и др. [2019] Идея исследования заключалась в оценке эффективности ранней некротизации ожоговой зоны после двухфакторного повреждения, которое, помимо термического повреждения, включало моделирование легкой острой лучевой болезни у крыс. После тотального γ -

облучения в дозе 3 Гр моделировали глубокие ожоги кожи горячей водой на площади 10% поверхности тела, затем через 3 часа проводили некротизацию ожогового рубца. Установлено, что выбранный способ хирургического лечения глубоких ожогов значительно утяжелял состояние облученных животных, приводя к гибели более 50% крыс в течение первых 4 суток после некротизации. Операционная рана становилась ведущим компонентом сформированного сочетанного повреждения и определяла тяжесть его течения. Некротизация ожогового рубца модифицирует легкое двухфакторное радиационно-термическое повреждение в классическое сочетанное лучевое повреждение. Несмотря на тяжелое послеоперационное течение, некротизация значительно ускоряла заживление ожоговых ран у облученных животных.

Проведены исследования по изучению активности селензависимой глутатионпероксидазы — важнейшего фермента глутатионовой антиоксидантной системы организма — в различных структурно-функциональных отделах головного мозга (кора, ствол мозга, мозжечок) облученных крыс. Воздействие радиации сопровождается нарушением активности глутатионпероксидазы, которое более выражено при обострении умеренной острой лучевой болезни. Обсуждаются возможные молекулярные механизмы наблюдаемых пострадиационных изменений метаболизма [Нагиев Э.Р. и др., 2019].

В эксперименте, проведенном на крысах, сравнивали морфологические изменения лимфоидных образований разных отделов тонкой кишки на фоне СНК, в норме и под влиянием тканевого препарата антисептика-стимулятора Дорогова фракция 2. Установлено, что воздействие хронического облучения приводит к снижению функциональной активности лимфоидных тканей кишечника, а при его коррекции ускоряется регенерация поврежденных тканей. При моделировании ХЛБ обнаружено достоверное уменьшение объема СЛУ у облученных крыс по сравнению с этими показателями у интактных животных, при этом количество узлов в них и объем СЛУ увеличиваются относительно от начального к конечному отделу тонкой

кишки. У крыс опытной группы форма СЛУ, в отличие от контрольной группы, изменяется с овальной на круглую и неправильную по форме при переходе от начального к конечному отделу тонкой кишки. При коррекции АСД-ф2 бляшки восстанавливаются с неровной формы на округлую или овальную, а также выявляется увеличение количества мелких узлов, чего не наблюдалось в облученных и здоровых группах животных. В среднем 2,25% площади тонкого кишечника облученных крыс было покрыто сгруппированными лимфатическими узлами, в отличие от 2,81% у здоровых, при коррекции АСД-ф2 исследуемая площадь составила 2,67%. Представленные данные косвенно указывают на снижение параметров лимфоидной ткани кишечника под влиянием хронического облучения и приближение их к нормальным значениям под влиянием АСД-ф2 [Тешаев Ш.Ж., Хасанова Д.А., 2019].

Динамика регенерации раневой поверхности в зависимости от типа лучевой раны изучалась на экспериментальной модели тяжелого локального лучевого поражения у крыс линии Вистар массой 180-200 г после облучения мягким рентгеновским излучением в модифицированном аппарате РАП100-10. Установлено, что использование клеток стромально-васкулярной фракции жировой ткани в лечении ранних лучевых поражений не только показывает более выраженный терапевтический эффект, но и сам эффект может наблюдаться на более ранних стадиях. Авторы пришли к выводу, что клеточные продукты на основе жировой ткани являются перспективным материалом для дальнейшего изучения и внедрения в клиническую практику при лечении МЛП [Еремин П.С. и др., 2014].

Морфологический анализ печени и желудка экспериментальных животных, получивших γ -облучение в дозе 6 Гр с использованием специализированного иммуномодулирующего продукта «Кеуса», показал, что применение препарата позволило последовательно и целенаправленно восстановить печень и желудок белых крыс в результате снижения вредного воздействия радиации, повышения их адаптационных возможностей. В

результате комплексного морфологического исследования печени и желудка облученных белых крыс без приема биологически активных добавок в микроструктуре исследуемых органов выявлены дистрофические изменения. Облучение крыс приводит к патоморфологическим изменениям в виде очагового отека эпителиальных клеток печени, дистрофии гепатоцитов, слабо выраженного отека в желудке, отсутствия четкой выраженности желудочных структур. Гистологическое исследование органов крыс, получивших γ -облучение и продукт «Кеуса», показало, что структура органов печени и желудка сохранена, существенных изменений не отмечено. В печени имелись участки гомогенных масс без ядер, в желудке слизистая оболочка была покрыта однослойным цилиндрическим эпителием, ядра располагались ближе к базальному полюсу, цитоплазма была розового цвета, общее состояние подопытных крыс не изменено [Есимсиитова З.Б. и др., 2010].

Стрюков Д.А., Виноградов А.А. [2014] представили результаты исследования влияния телегамматерапии на морфологию клеток печени крыс. Локальное облучение области печени выявило выраженные реактивные изменения, проявляющиеся перицеллюлярным отеком, полнокровием сосудов, выраженной вакуольной дистрофией гепатоцитов, мелкоочаговыми некрозами с образованием жирово-белкового детрита, декомплексацией печеночных триад, клеточной инфильтрацией стромы и перипортальных зон, неравномерным кровоснабжением. Изменения основных популяций гепатоцитов связаны с метаболическими нарушениями, инициированными тяжелым поражением печени. Появление дегенерирующих гепатоцитов, деструктивные изменения паренхимы приводят к нарушению функции печени и активации компенсаторно-восстановительных процессов в гепатоцитах. В паренхиме печени облученных животных отмечены различные морфологические нарушения гепатоцитов и других тканевых компонентов. У облученных животных патологические изменения, такие как микронекрозы, стазы эритроцитов в синусоидах, плазмочитарно-лимфоцитарная инфильтрация, патологические митозы, носят характер поражения органа

вследствие радиационного воздействия. Сделан вывод об отрицательном влиянии телегамматерапии на гистологическую структуру органа. Авторами изучены особенности морфофункциональных изменений в бронхах и легких крыс через 60 суток после воздействия ионизирующего излучения и применения пищевой добавки глутамата натрия. На ранних этапах реадaptации выявлялись очаговая десквамация эпителия бронхов, гиперплазия бокаловидных клеток, признаки усиления секреции слизи бронхиальными железами с гемодинамическими изменениями в паренхиме легких. К кОЛБу периода реадaptации выявлялось увеличение количества крупных лимфатических узлов, часто с герминативными центрами. Эксперимент проводился на 36 половозрелых крысах породы Вистар с исходной массой тела 180-225 г. В исследуемых органах дыхательной системы выявлены стойкие структурно-функциональные изменения в результате длительного сочетанного воздействия на организм ионизирующего излучения и потребления с пищей глутамата натрия. На ранних сроках периода реадaptации выявляются признаки очаговой десквамации эпителия бронхов, признаки усиления секреции слизи бронхиальными железами с гиперплазией бокаловидных клеток и гемодинамические изменения в паренхиме легких. К кОЛБу периода реадaptации выявляется увеличение количества крупных лимфатических узлов, часто с герминативными центрами [Яровая Е.А., 2013].

Проведена оценка морфофункционального состояния слизистой оболочки тощей кишки 4-месячных половозрелых самцов белых беспородных крыс в модифицированных условиях. Изучено модифицирующее действие гипоксической газовой смеси на γ -облучение в дозах 0,5 и 10 Гр. Однократное изолированное γ -облучение в дозе 0,5 Гр вызывает незначительные деструктивные изменения в системе «ворсинки-крипты» слизистой оболочки тощей кишки, которые сохраняются даже в условиях, модифицированных гипоксической газовой смесью. При дозе 10 Гр относительно необратимых деструктивных изменений слизистой оболочки тощей кишки под влиянием γ -облучения гипоксическая газовая смесь проявляет радиопротекторные

свойства, которые выражаются в восстановлении целостности эпителиальной выстилки слизистой оболочки тощей кишки и ее клеточного состава, а также приближении соотношения ворсинки/крипты к контрольным значениям, что обеспечивает положительную динамику метаболических процессов [Золотарева С.Н. и др., 2020].

В экспериментальных условиях изучено модифицирующее влияние гипоксической газовой смеси и электромагнитного излучения на эффекты γ -облучения у взрослых белых крыс-самцов с исходным возрастом четыре месяца по соотношению основных морфологических критериев слизистой оболочки тощей кишки при их отдельном и комплексном применении. Приоритетность применения модификаторов рассматривалась на основе морфофункциональных изменений слизистой оболочки тощей кишки, математического прогнозирования и корреляционной адаптометрии. По результатам исследования выявлены морфологические признаки развития компенсаторно-приспособительных реакций с участием тучных и митотических клеток слизистой оболочки тощей кишки в условиях применения гипоксической газовой смеси и электромагнитного излучения соответственно. Комплексное применение факторов оказывает кумулятивный модифицирующий эффект, способствуя повышению радиорезистентности и развитию общего адаптационного синдрома [Золотарева С.Н., Логачева В.В., 2018].

Гайнутдинов Т.Р. и соавторы [2018] провели исследования, направленные на разработку способа получения комплексного лечебного средства при комбинированном радиационно-термическом поражении организма. Поставленная цель достигалась путем введения разработанной авторами противолучевой сыворотки, представляющей собой смесь продуктов метаболизма бифидобактерий, подкожно пораженному органу в первые часы после радиационно-термического поражения, 3 раза через 24, 48 и 168 часов после радиационно-термического поражения, а также аппликации продуктов пчеловодства и мази таволги вязолистной на область радиационного

поражения через 24, 48 и 168 часов после радиационно-термического поражения. В результате проведенных исследований разработан комплексный препарат для лечения радиационно-термического поражения. Рекомендованный способ лечения позволил повысить выживаемость облученных животных в 1,74 раза по сравнению с известным прототипом, повысить естественную резистентность и иммунобиологическую реактивность организма, усилить обезболивающее, антибактериальное, противовирусное, антимикотическое действие, стимулировать физиологическую репаративную регенерацию поврежденных тканей. Авторами описана схема экспериментального исследования по изучению структурных изменений подчелюстной слюнной железы после воздействия ионизирующего излучения, а также после введения спинномозговой жидкости. Выделены и описаны основные этапы эксперимента, представлен методический подход к подбору экспериментальных животных, моделированию лучевого поражения, получению и введению ксеногенной спинномозговой жидкости, а также проведению комплекса морфологических исследований подчелюстной слюнной железы [Беляева Е.А., Кривенцов М.А., 2014].

В экспериментах, проведенных на самцах белых мышей, оценивали противолучевое действие растворимой формы бета-D-глюкана, полученного из гриба *Pleurotus ostreatus*, при пероральном введении в различных дозах в профилактически-лечебных режимах с целью сравнения выживаемости грызунов в течение 30 суток после тотального рентгеновского облучения в дозах 7,5 и 8 Гр. Введение бета-D-глюкана (500 мг/кг перорально) через час после рентгеновского облучения в дозе 7,5 Гр увеличивало 30-дневную выживаемость мыши на 27% по сравнению с контрольной группой. Введение препарата в этой дозе в профилактическом режиме за 0,5 до облучения или в лечебном режиме через 2 часа после облучения активной защиты от земли 26% мышей, облученных в дозе 8 Гр (ЛД80-100/30). Результаты исследования показали, что бета-D-глюкан, полученный из *Pleurotus ostreatus*, при введении

мышам обладает противолучевым потенциалом, оказывает положительное влияние на выживаемость катастрофически облученных животных, проявляя радиомитигирующие и радиозащитные свойства [Мурзина Е.В. и др., 2020].

Моделирование сочетанных лучей пораженного провода происходило на крысах при постоянном воздействии радиации. В конструкции произошло общее γ -облучение, затем проводилось локальное, локальное β -облучение путем воздействия на безволосую и экранированную часть кожи животного. Для воздействия ожогов IIIa степени использовался закрытый контактный источник ионизирующего воздействия в дозах 30 и 60 Гр на поверхность кожи с мощностью дозы 2,1 Гр/мин, при этом β -облучение ослаблялось в три раза по толщине кожи. Метод экспериментально исхода лучевой болезни и поверхностные лучевые ожоги одинаковой степени тяжести, а также влияние поверхностного поражения кожи на течение и последствия комбинированного лучевого поражения при подобранных дозах общего облучения [Легеза В.И. 2013].

Архипова Л.В. и соавторы [2019] получили патент на изобретение, позволяющее снизить летальность лучевого воздействия у экспериментальных животных. Описано, что для снижения летальности лучевого поражения после облучения лабораторному животу через разрезы роговицы размером $1,7 \pm 0,3$ мм в передней камере трансплантируют измельченные фрагменты аллогенного тимуса, полученные от препубертатных животных того же вида. Трансплантат размещают непосредственно на радужной оболочке глаза, как можно дальше от места разреза. Его общий объем равен объему жидкости, удаленной из передней камеры глаза. Трансплантацию проводят через 3-и сутки после облучения. Метод позволяет снизить летальность лучевого воздействия на экспериментальных животных за счет определения эффективности объема проводимой трансплантата и выбора времени проведения манипуляций после облучения. Таким образом, анализ опубликованных научных источников в отечественных и научных исследованиях по выбранной теме за последние 10-

15 лет показал, что в данной теме проведено достаточно работ, определены многие вопросы, выявлены многие проблемы, распространены патогенетические аспекты, лечение и меры предосторожности. В результате медицинских и экспериментальных исследований установлено влияние на внутренние органы организма. Тем не менее, патологические морфологические изменения под воздействием радиации, их изменения и другие морфологические явления остаются открытыми.

ГЛАВА II. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ, ОБЪЕМ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для получения достоверных результатов, обоснованных выводов и внедрения их в практическое здравоохранение объем и количество собранного материала должны быть достаточными, для их проведения должны использоваться современные методы, исследования должны быть рандомизированными, а сравниваемые группы должны быть репрезентативными друг для друга. В соответствии с этими условиями мы сочли необходимым подробно описать дизайн исследования, этапы его проведения, описание экспериментального материала, описание лабораторных животных и использованные методы.

§2.1 Дизайн исследования

Все экспериментальные исследования планировались исходя из поставленных целей и задач, и до КОЛБа исследования не наблюдалось обстоятельств, вынуждающих нас отклоняться от плана.

Все исследования проводились нами в 3 этапа:

На первом этапе для проведения эксперимента был выбран виварий, подготовлены пластиковые клетки, закуплены пищевые продукты для кормления животных. Для проведения экспериментальных исследований была подготовлена материально-техническая база, выбрана оптимальная методическая база и получено письменное разрешение Этического комитета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан на проведение экспериментов на лабораторных животных. Из числа белых беспородных крыс были отобраны самцы, выдержаны в карантине в течение 21 дня и, убедившись в отсутствии у них патологий, приступили к экспериментам. Самки крыс в экспериментах не участвовали, так как по достижении ими половой зрелости у них могут возникнуть изменения, связанные с репродуктивной активностью, что помешает достоверности результатов. После этого лабораторные животные были разделены на группы, группы были

репрезентативны друг для друга, а исследования были рандомизированы.

На втором этапе в эксперименты набирали лабораторных животных по группам. Хроническое облучение проводили 15 животным один раз в день с первого дня эксперимента в дозе 0,2 Гр, а остальным 15 из этой группы проводили хроническое облучение, биологически активную добавку «Лактопрополис-АВЛ» (биопрепарат) им вводили per os в соответствии с рекомендованной нами для этих экспериментов методикой, то есть этот препарат добавляли в пищу крыс и давали однократно каждое утро. Группа острого облучения также была разделена на две, 15 из которых получали биопрепарат, а остальным 15 этот биопрепарат не давали. Через 20 дней группу острого облучения (n=30) облучали однократно в суммарной дозе 5 Гр. Хроническое облучение продолжалось в течение 20 дней (суммарная доза 4,0 Гр).

Эксперименты были завершены на третьем этапе, для чего после хронического и острого облучения белые помесные крысы выдерживались еще 5 суток, а затем, с соблюдением этических принципов, были подвергнуты эвтаназии, а кусочки внутренних органов взяты для морфологического исследования. Исследования были продолжены на кафедре патологической анатомии Бухарского государственного медицинского института. После завершения экспериментов все эвтаназированные лабораторные животные были утилизированы. В ходе эксперимента строго соблюдались правила биологической безопасности и этические принципы работы с лабораторными животными. После этого полученные данные были систематизированы, статистически обработаны, интерпретированы и проанализированы. Результаты были оформлены и оформлены в виде соответствующих таблиц и диаграмм. Написание данной работы осуществлялось автором под непосредственным руководством научного руководителя.

§2.2 Определение экспериментального материала

Для экспериментальных исследований были отобраны самцы белых беспородных крыс весом 160-180 г. Все лабораторные животные были взяты из одного вивария и были одного возраста. Эти взрослые (3-месячные) белые беспородные крысы содержались в стандартных условиях вивария при относительной влажности (50-60%), температуре (19-220С) и световом режиме (12 часов темноты и 12 часов света). Для предотвращения заноса в виварий инфекционных заболеваний и для обеспечения их отсутствия инфекционных заболеваний лабораторные животные находились на карантине в течение 21 дня и в течение этих дней за ними велось наблюдение, у них измеряли температуру и несколько раз в течение этих дней контролировали вес, а в ходе обследования контролировали прибавку веса. За этот период они не проявляли никаких признаков заболевания, их температура была в пределах нормы (38,5-39,50С), потери аппетита и других внешних изменений не было обнаружено. Эти условия свидетельствовали о том, что они могли быть привлечены к экспериментам. Лабораторные животные содержались в пластиковых клетках, установленных на полках (по 5 особей в клетке). Их помещали в паспорта с указанием общего количества белых крыс, даты начала эксперимента и фамилии исследователя, ответственного за его проведение.

Уборка зданий вивария проводилась каждое утро, уборка клеток и помещений проводилась в специальной одежде. Трупы животных, погибших в ходе эксперимента, закапывали в землю, а перед захоронением, предварительно оформив соответствующие документы (акт уничтожения павших или убитых лабораторных животных), трупы белых крыс обрабатывали 20% раствором хлорной извести.

Стандартный рацион вивария для лабораторных животных был разработан на основе рекомендаций, приведенных в методическом руководстве Нуралиева Н.А. и соавторов [31; с. 171-176]. Все правила

биологической безопасности и этические принципы работы с лабораторными животными строго соблюдались при содержании, эвтаназии и анатомическом вскрытии лабораторных животных [8; с. 334-338, 32; с. 175-180]. Ежедневные данные заносились в протоколы.

Получено разрешение Этического комитета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан на проведение экспериментов с лабораторными животными (белые беспородные крысы) (письмо № 6/11-1454 от 30 октября 2020 г., протокол № 1 от 20 октября 2020 г.).

Все лабораторные животные были разделены на три группы в зависимости от поставленных экспериментальных задач:

контрольная группа - лабораторные животные (n=30), находившиеся на стандартном рационе вивария и питьевой воде - *ab libitum* (лат. «по желанию»), в их рацион не включали биологически активную добавку (биопрепарат) «Лактопрополис-АВЛ»;

1-я основная группа - лабораторные животные (n=30), находившиеся на стандартном рационе вивария и питьевой воде - *ab libitum* (лат. «по желанию»), их облучали однократно в суммарной дозе 5 Грэй (острое облучение);

2-я основная группа - лабораторные животные (n=30), находившиеся на стандартном рационе вивария и питьевой воде - *ab libitum* (лат. «по желанию»), их облучали однократно в течение 20 дней в дозе 0,2 Грэй (хроническое облучение).

Основные группы 1 и 2 в свою очередь были разделены на 2 подгруппы: Группа 1а - остро облученные лабораторные животные, получавшие биологический препарат (n=15); Группа 1б - остро облученные лабораторные животные, не получавшие биологический препарат (n=15);

Группа 2а - хронически облученные лабораторные животные, получавшие биологический препарат (n=15);

Группа 2б - хронически облученные лабораторные животные, не получавшие биологический препарат (n=15).

В эксперименте облучение лабораторных животных проводилось с помощью гамма-терапевтического аппарата АГАТ-Р1 (Эстония), в котором источником излучения служил ^{60}Co . Исследования, связанные с облучением животных, проводились в Бухарском филиале Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

В состав биологически активной добавки «Лактопрополис-AWL» входит экстракт пробиотических бактерий *Lactobacillus rhamnosus* 925, *Enterococcus durans* и биологически активные соединения прополиса, обладающие антимикробными, иммуностимулирующими и противовоспалительными свойствами (продукция Института микробиологии АН РУз и ООО «AllWellLab»).

§2.3 Методы исследования

2.3.1 Морфологические методы исследования

Для изучения морфологических показателей органов лабораторных животных использовались методы исследования, широко применяемые в экспериментальных исследованиях (анатомическое секционирование). Все биологические микрообъекты просматривались с помощью тринокулярного микроскопа модели HL-19 (Китай) с программным обеспечением. Основными объектами исследования являлись гистологические препараты, приготовленные из органов белых крыс. Приготовление гистологических препаратов состояло из 4 этапов и проводилось традиционными методами. Для приготовления препаратов использовался механический роторный микротом марки YD-315 (Китай), готовые срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Для этого срезы погружались в раствор гематоксилина на 3-5 минут, затем промывались водой. После окрашивания ядер в фиолетовый цвет (наблюдение под микроскопом) их окрашивали в растворе эозина в течение 0,5-1,5 минут, промывали в дистиллированной воде

и обезвоживали с помощью спиртов возрастающей крепости (от 70° до 100°). Для удаления спирта со среза и его фиксации его помещали в три части Оксиллола и помещали в канадский бальзам.

Мы посчитали целесообразным представить все 4 этапа приготовления гистологических препаратов, выполненных нами:

Первый этап – извлечение биологических объектов. Для умерщвления лабораторных животных применялся наркоз. Затем животное быстро вскрывали, извлекали необходимые органы и ткани, острым инструментом отрезали от него небольшие кусочки (5-10 мм³) и помещали в фиксатор. Объем фиксатора в 20-40 раз превышал объем идентифицируемого объекта. Фиксация предотвращает развитие посмертных изменений в тканях, останавливает биохимические процессы в них. Действие любого фиксатора основано на сложных физико-химических процессах, в первую очередь – коагуляции белков. Использовались сложные реагенты, содержащие один (формалин, спирт, ацетон) и два и более компонентов (жидкость Сарнуа – абсолютный спирт, хлороформ, ледяная уксусная кислота; жидкость Ценкера – сулема, дихромат калия, сульфат натрия, формалин, дистиллированная вода).

Второй этап – промывка, обезвоживание и заливка биологических объектов. Фиксированные биологические объекты соответствующим образом подготавливали для получения тонких срезов: для придания им достаточной плотности после фиксации срезы промывали под проточной водой в течение 12–24 часов, чтобы избавиться от излишков фиксатора. Для срезов, находящихся в жидкости Сарнуа, этот этап пропускали. После промывки их разрыхляли и концентрировали спиртами возрастающей крепости, для чего последовательно использовали спирты 50°, 60°, 70°, 90°, 96° и 100°. Затем срезы осветляли, для чего сначала смешивали абсолютный спирт (100°) и оксиллол в соотношении 1:1, а затем в эту смесь помещали 2/3 чистого оксиллола. После очистки их помещали в термостат (смесь равных частей оксиллола и парафина) при температуре 37°C, затем расплавляли 2/3 чистого

парафина при 56°C. Смоченные парафином срезы наклеивали на деревянные бруски. Подготовленные таким образом биологические объекты могут храниться на открытом воздухе длительное время.

Третий этап — приготовление гистологических блоков. Для приготовления блоков использовался микротом. Полученные парафиновые срезы монтировали на предметное стекло, покрытое смесью белка и глицерина (соотношение 1:1), и высушивали в термостате при температуре 37°C, подготавливая их к следующему этапу.

Четвертый этап — окраска и изготовление срезов. Окрашивание блоков и наглядное наблюдение структуры органов производилось под тринокулярным микроскопом HL-19 китайского производства с программным обеспечением, предназначенным для наблюдения за биологическими микрообъектами, основанным на неравномерном химическом составе тканевых структур. Для окраски использовались традиционные красители, используемые для приготовления большого количества гистологических препаратов. Все они различаются по происхождению: растительные (гематоксилин), животные (кармин), синтетические (эозин); по химическим свойствам: кислые, основные, нейтральные. Как известно, способность структур окрашиваться основными красителями называется базофилией. В клетке базофильная структура — это ядро, содержащее нуклеиновые кислоты. К базофильным красителям относятся гематоксилин, кармин, тионин. Оксифильными называют структуры, окрашиваемые кислыми красителями, например, цитоплазма клеток. Кислотные красители — производные кислот или их соли (эозин, кислый фуксин). Нейтральные красители (трипановый синий, нейтральный красный). Кроме того, существуют специальные красители. Например, эластические волокна окрашиваются орсеином в красно-коричневый цвет, резорцин-фуксином в темно-синий цвет, альдегид-фуксином в темно-фиолетовый цвет. Жиры и жирорастворимые вещества в клетках окрашиваются суданом III в темно-желтый цвет, а осмий окрашивает жиры в черный цвет. Из научных источников известно, что для выявления

элементов нервной системы под микроскопом используют метод пропитки азотнокислым серебром. Перед изготовлением блока со срезов удаляли парафин (депарафинизацию). Для этого срезы последовательно пропускали через три части О-ксилола, спирты уменьшающейся крепости (от 100° до 70°), а затем помещали в дистиллированную воду. Подготовленные таким образом срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Для этого срезы помещали на 3–5 мин в раствор гематоксилина, затем в водопроводную воду для промывки и дифференциации. После того как ядра приобретали фиолетовую окраску (контролировали под микроскопом), их окрашивали в растворе эозина в течение 0,5–1,5 мин, промывали в дистиллированной воде и высушивали в спиртах высокой крепости (от 70° до 100°). Кроме того, для прекращения действия спиртовых растворов и осветления блоков их последовательно помещали в 2/3 О-ксилола и заливали в канадский бальзам.

2.3.2 Статистические методы исследования

Статистическая обработка полученного материала проводилась с помощью программы Excel с использованием традиционных методов вариационной статистики. Статистическая обработка полученных данных проводилась путем расчета следующих показателей: среднее арифметическое (M), ошибка среднего арифметического (m), Значимость различий определялась по критерию Фишера-Стьюдента (P). При уровне вероятности $P < 0,05$ различия между показателями считались достоверными. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ для медико-биологических исследований на персональном компьютере на базе процессора Pentium IV. При организации и проведении исследований использовались принципы доказательной медицины.

ГЛАВА III. ХАРАКТЕРИСТИКА ДИНАМИКИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЕЧЕНИ И ТОНКОМ КИШКЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ОСТРОМ ОБЛУЧЕНИИ

Острая радиация - зависит от частоты и продолжительности воздействия ионизирующего излучения и развивается в разной степени в зависимости от чувствительности органов к излучению. Наиболее чувствительными к острому излучению являются органы иммунной системы (тимус, костный мозг, селезенка, лимфатические узлы), слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, экзокринные и эндокринные железы (гипофиз, щитовидная железа, надпочечники), половые железы (яичники, семенники, предстательная железа). К органам с низкой чувствительностью к излучению относятся сердце, почки, печень, головной и спинной мозг, костная ткань, суставы.

Для экспериментальных исследований было отобрано 60 белых беспородных крыс-самцов массой 160-180 г. Все лабораторные животные были взяты из одного вивария и были одного возраста.

Все лабораторные животные были разделены на следующие группы:

1 группа - небииокоррегированные белые помесные крысы (n=15) на стандартном рационе вивария, получавшие однократную острую дозу облучения 5 Грэй;

2 группа - небииокоррегированные белые помесные крысы (n=15) на стандартном рационе вивария, получившие однократную острую дозу облучения 5 Грэй, и в качестве биокоррекции включавшие в стандартный рацион вивария биологически активную добавку «Лактопрополис-АВЛ»;

3 группа - интактные белые помесные крысы (n=30) на стандартном рационе вивария, не получавшие острого облучения.

Установлено, что изменения функционального состояния печени, а также ее структуры происходят в результате различных внутренних и внешних воздействий. Поскольку изменения под воздействием радиации изучены сравнительно мало, были изучены и проанализированы морфологические характеристики печени под воздействием острого облучения.

Поскольку морфология печени интактных лабораторных животных описана во многих научных работах [9; 106-108 с.], мы не представили морфологическую структуру печени в пределах нормы. Полученные результаты показали, что у всех лабораторных животных 1-й группы (100,0%, n=15) сегментарное строение печеночной ткани не изменялось на общем фоне, а триада венозных кровеносных сосудов оказалась интактной (100,0%, n=15) (рис.3.1).

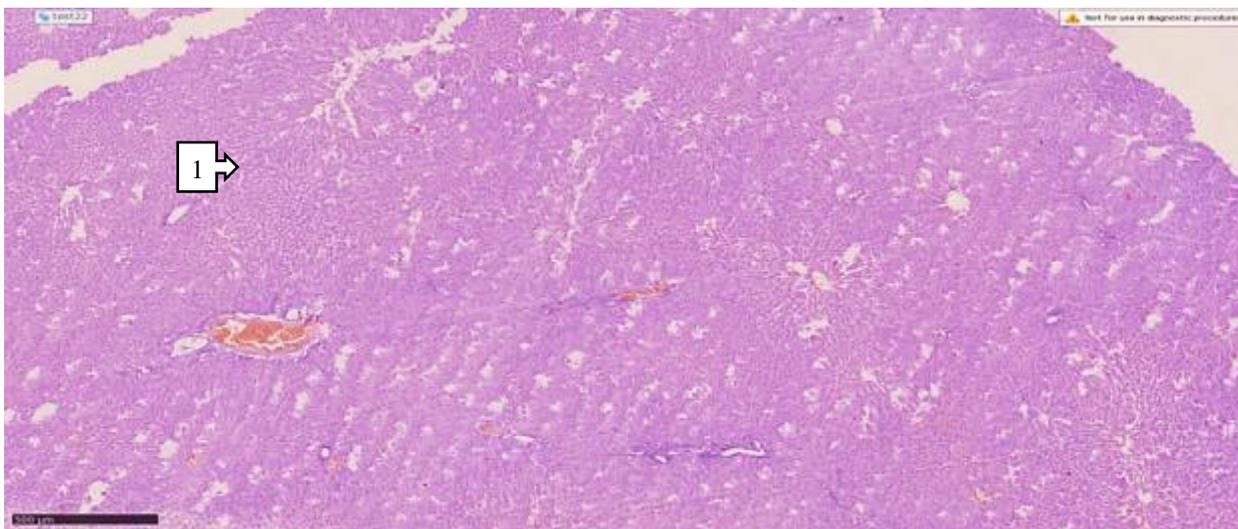


Рисунок 3.1. Гистологическая картина печени белой крысы, получившей острое облучение (ткань печени имеет неизменное сегментарное строение на общем фоне, триадная вена полностью васкуляризирована (1). Окраска гематоксилином-эозином, 4x10).

Микроскопическое исследование гистологического препарата, приготовленного из печени другой белой крысы этой группы, выявило очаги жировой дистрофии гепатоцитов вокруг триад в печени (86,7%, n=13), а также расширение синусоидальных пространств вокруг центральной вены (86,7%, n=13) (Рисунок 3.2).

В другом гистологическом препарате представлены результаты исследования клеток Купфера в печени лабораторных животных этой группы. Известно, что клетки Купфера образуются из циркулирующих моноцитов костного мозга, составляют 20% клеток печени, располагаются в синусоидах печени и прикреплены к синусоидальным эндотелиальным клеткам,

ширину (рис. 3.4), и в поле зрения они практически не определяются (93,3%, n=11).

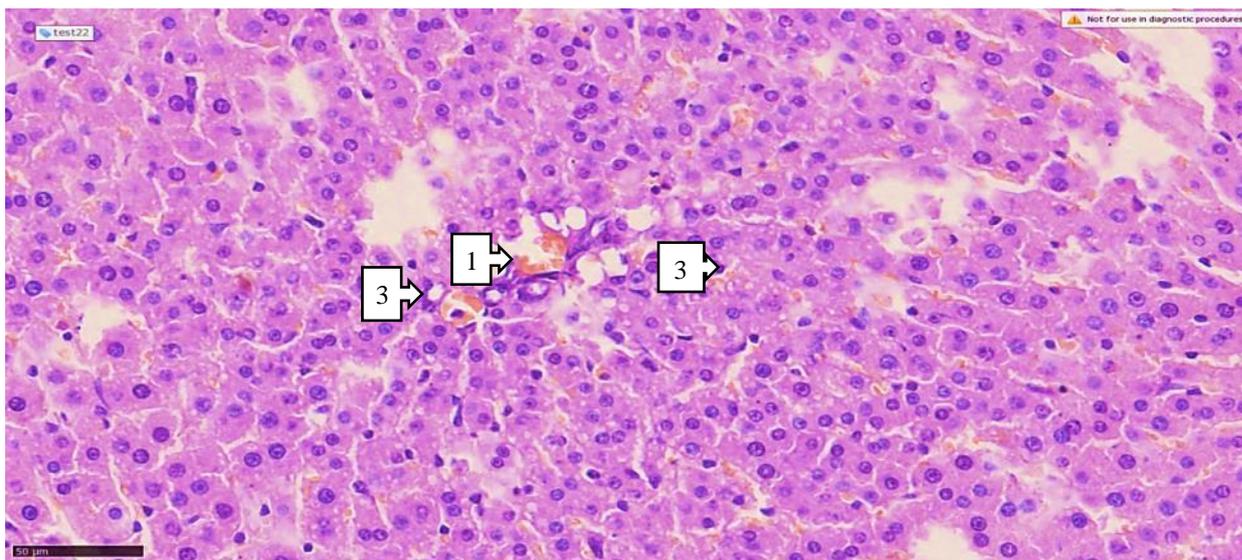


Рисунок 3.3. Гистологическая картина печени белой беспородной крысы, получившей острое облучение (клетки Купфера мигрировали вокруг триад (1), крупные стеатогепатоциты вокруг перипортальных вен (2) и многочисленные monocлеточные очаги некроза в гепатоцитах (3). Окраска гематоксилин-эозином. 40x10).

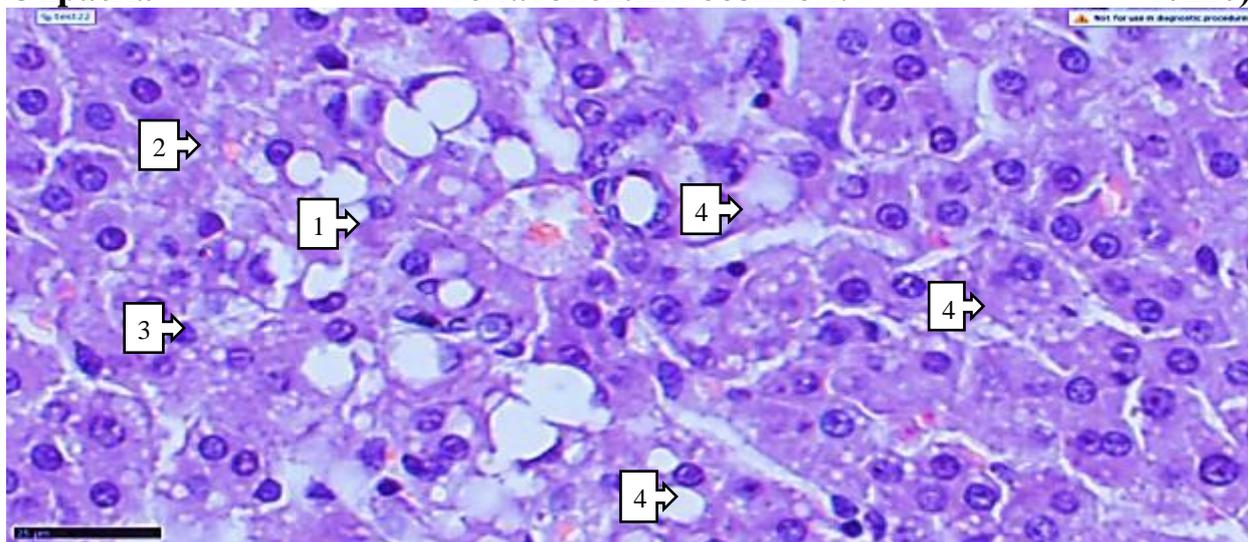


Рисунок 3.4. Гистологическая картина печени белой крысы, получившей острое облучение (гепатоциты с крупными каплями жира в фокусе, ядра смещены к периферии (1), очаговые очаги гепатоцитов с гидропической дистрофией (2), гепатоциты со средней и мелкой жировой дистрофией (3), синусоидальные пространства различной ширины (4), пространства Диссе практически отсутствуют. Окраска гематоксилин-эозином. 80x10).

Перисинусоидальные пространства (пространства Диссе) — узкие пространства между стенками гепатоцитов и синусоидными капиллярами в доле печени, шириной 0,2–1,0 мкм. В пространстве Диссе происходит обмен

веществ между гепатоцитами и плазмой крови, а также следует отметить, что в этом пространстве располагаются и клетки Ито, участвующие в фиброгенезе [7; 60–68 с.]. В представленном гистологическом препарате печени белой помесной крысы, подвергшейся острому облучению, наблюдалась миграция клеток Купфера вокруг перипортальной вены (80,0%, $n = 12$), а также фагоцитоз некротизированных гепатоцитов клетками Купфера (66,7%, $n = 10$) (рис. 3.5).

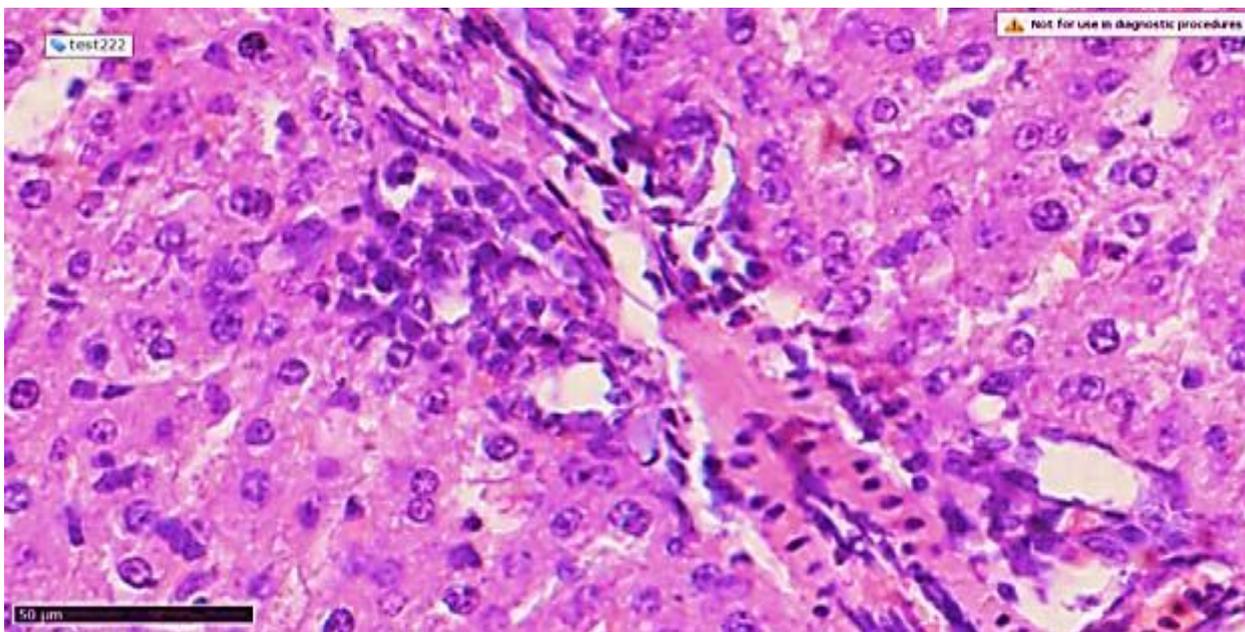


Рис. 3.5. Гистологическая картина печени беспородной крысы, получившей острое облучение (миграция клеток Купфера вокруг перипортального венозного кровеносного сосуда (1), фагоцитоз некротизированных гепатоцитов клетками Купфера (2). Окраска гематоксилин-эозином. 80x10).

При изучении гистологической картины печени беспородных крыс, получавших перед острым облучением биологически активную добавку «Лактопрополис-АВЛ», установлено, что у большинства из них ткань печени и капсула были равномерной толщины, репаративная регенерация была четко отображена в субкапсулярных гепатоцитах, сегментарное строение не изменялось (100,0%, $n=15$). Выявлены неравномерный кровоток в центральных венах и небольшое расширение синусоидального пространства вокруг них (26,7%, $n=4$) (рис. 3.6).

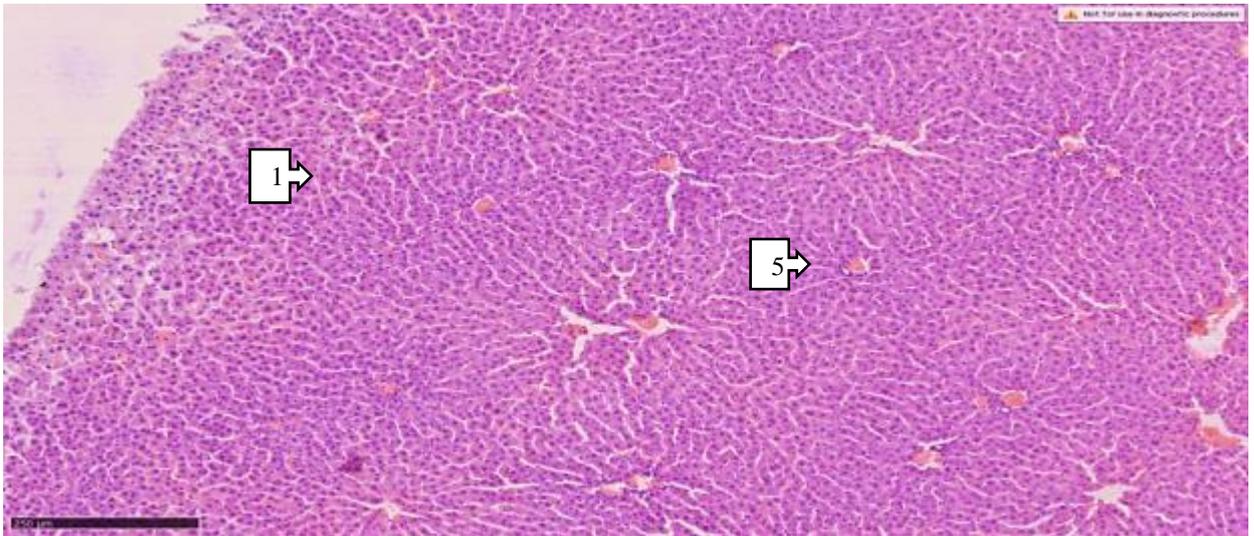


Рисунок 3.6. Гистологическая картина печени белой крысы, получавшей перед острым облучением биологический препарат (ткань печени, капсула однородной толщины (1), репаративная регенерация в субкапсулярных гепатоцитах (2), неизменная дольчатая структура (3), неравномерное кровенаполнение в центральных венах (4), расширенные синусоидальные пространства вокруг трабекул (5). Окраска гематоксилин-эозином, 4x10).

При изучении морфологической (гистологической) картины печени другой белой крысы, относящейся к этой группе, ткань печени, неравномерное кровенаполнение в центральной вене, моноклеточный некроз в центрилобулярных гепатоцитах (53,3%, n=8), слабо в верхней левой части рисунка 7 (рисунок 3.7) были выявлены оформленные очаги капельной жировой дистрофии в гепатоцитах (46,7%, n=7).

Полученные результаты показывают, что интенсивность негативных морфологических изменений в печени белых крыс была меньше в группе 2, чем в группе 1.

Аналогичные результаты наблюдались в печени других белых крыс, относящихся к группе 2. Так, в рассматриваемом гистологическом препарате (рисунок 3.8) наблюдалась миграция клеток Купфера вокруг триад (60,0%, n=9), повышенный апоптоз и деформированные ядра в дистрофически измененных гепатоцитах (60,0%, n=9), сужение синусоидальных пространств (66,7%, n=10), застой крови в перипортальных венах.

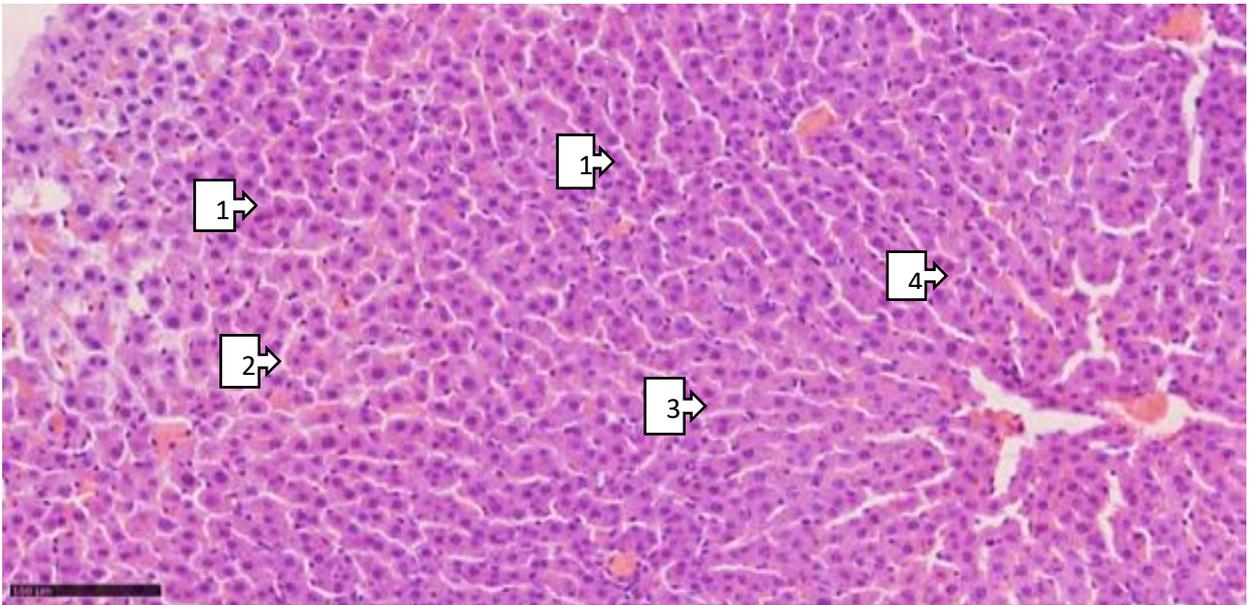


Рисунок 3.7. Гистологическая картина печени беспородной крысы, получавшей биопрепарат перед острым облучением (ткань печени, неравномерное полнокровие в центральной вене (1), моноклеточный некроз в центролобулярных гепатоцитах (2), очаги дистрофии с медленно образующимися гиалиновыми каплями в гепатоцитах слева сверху (3). Окраска Г-Э. 10x10.

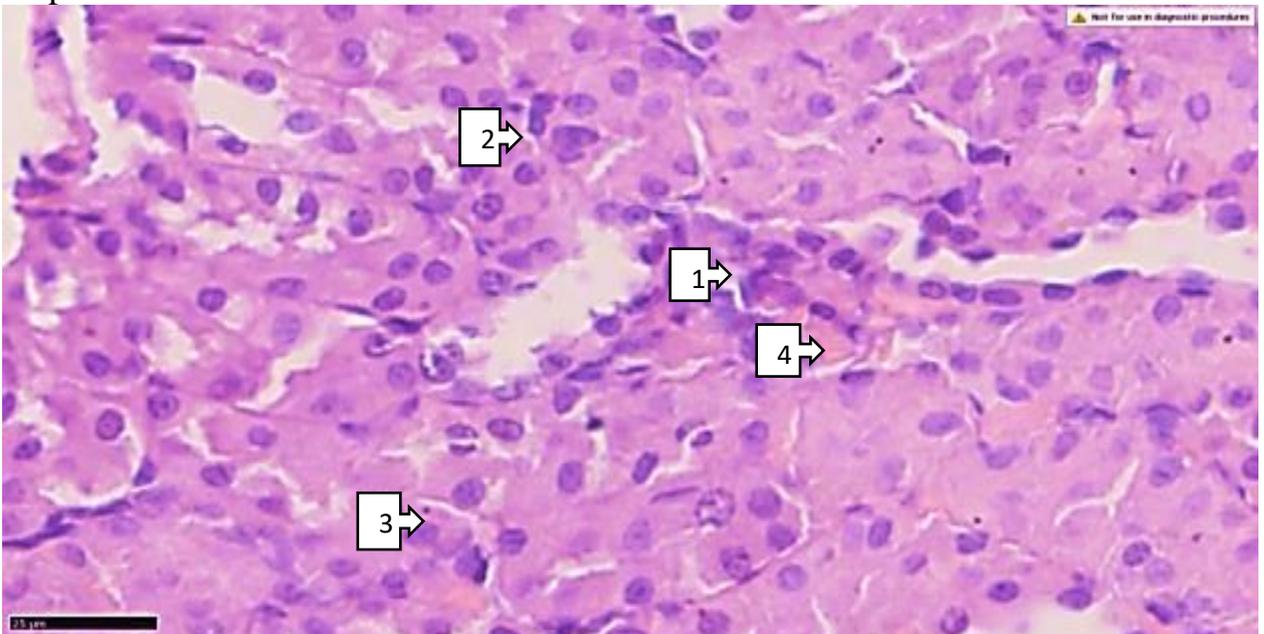


Рисунок 3.8. Гистологическая картина печени белой беспородной крысы, получившей биологический препарат перед острым облучением (миграция клеток Купфера вокруг триад (1), повышенный апоптоз в дистрофически измененных гепатоцитах и деформированных ядрах (2), сужение синусоидальных пространств (3) и полнокровие в перипортальной вене (4). Окраска гематоксилин-эозином, 40x10).

В сравнении с лабораторными животными, не получавшими перед острым облучением биологические препараты (группа 1), отмечаем, что у животных, относящихся ко 2-й группе, снизилась выраженность следующих изменений морфологических характеристик печени: «процесс капилляризации» или «феномен синусоидальной капилляризации» вокруг гепатоцитов (60,0%, n=9), ядра большинства гепатоцитов были гиперхромными (60,0%, n=9), усилился процесс репаративной регенерации (93,3%, n=14), синусоидальные пространства вокруг гепатоцитов были одинаковой ширины (66,7%, n=10), а в зоне некроза гепатоцитов наблюдалось расширение синусоидальных пространств (53,3%, n=10).n=8) (Fig. 3.9).

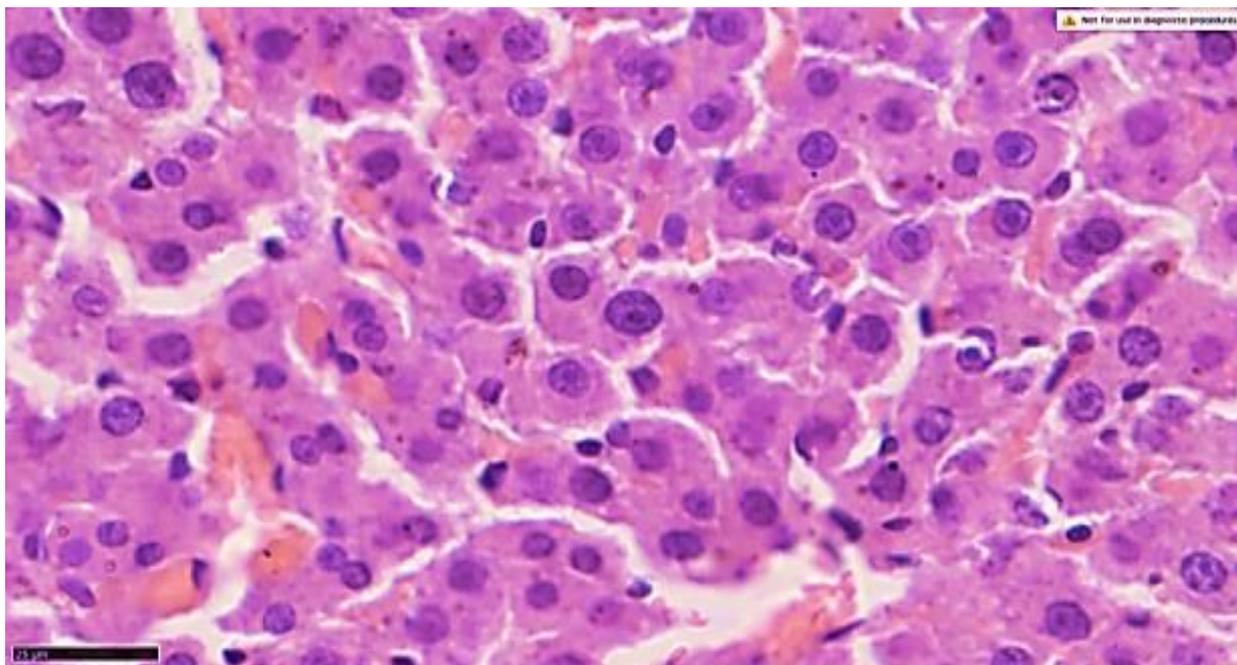


Рис. 3.9. Гистологическая картина печени белой крысы, получившей перед острым облучением биологический препарат («процесс капилляризации» вокруг гепатоцитов (1), ядра гепатоцитов гиперхромные (2), процесс репаративной регенерации усилен (3). Синусоидальные пространства вокруг гепатоцитов одинаковой ширины (4), а в зоне некроза гепатоцитов синусоидальные пространства расширены (5). Окраска гематоксилин-эозином, 80x10).

Известно, что закрытие функционального межклеточного пространства, где происходит обмен веществ между гепатоцитами и кровью, поступающей из системы воротной вены, называется «процессом капилляризации» или

«феноменом синусоидальной капилляризации», при котором развивается гипоксия и развивается процесс фиброгенеза.

Все полученные данные были обобщены и сопоставлены между группами (таблица 3.1).

Полученные результаты показывают, что в обеих группах в печени лабораторных животных после острого облучения наблюдались значимые морфологические изменения, причем в группе 2, которой проводилась предварительная биокоррекция, интенсивность морфологических изменений была ниже. Так, у белых крыс, получавших биологически активную добавку «Лактопрополис-АВЛ» под влиянием острого облучения, морфологические изменения в печени были отчетливо проявлены не у всех животных, что в свою очередь свидетельствует об эффективности данного биопрепарата и служит основанием для рекомендации его использования в целях превентивной биокоррекции.

Таблица 3.1

Сравнительные показатели морфологических изменений в печени остро облученных белых беспородных крыс

| Морфологические показатели | Не биокоррегированный (n=15) | Биокорректированный (n=15) |
|---|------------------------------|----------------------------|
| Ткань печени фрагментирована, структура ее не изменена | 15 / 100,0 | 15 / 100,0 |
| Синусоидальные пространства вокруг центральной вены расширены | 13 / 86,7 | 4 / 26,7 |
| Имеются очаги моноклеточного некроза | 11 / 73,3 | 8 / 53,3 |

| | | |
|---|-----------|-----------|
| Имеются очаги жировой дистрофии в гепатоцитах | 13 / 86,7 | 7 / 46,7 |
| Отмечается миграция клеток Купфера вокруг триад | 12 / 80,0 | 9 / 60,0 |
| Пространства Диссе разной ширины | 14 / 93,3 | 10 / 66,7 |

Примечание: на рисунке показаны абсолютные числа, а в знаменателе — относительные (%).

На следующем этапе нашей работы исследования, проведенные с печенью, были изучены и в тонком кишечнике белых крыс, не получавших биопрепарат (группа 1) и получавших биопрепарат (биологически активную добавку «Лактопрополис-АВЛ») (группа 2). Установлено, что у белых крыс первой группы гистологическая структура тонкого кишечника оставалась неизменной, а ворсинки слизистой оболочки были однородными (100,0%, n=15). (Fig. 3.10).



Рисунок 3.10. Гистологическая картина тонкого кишечника небелой крысы, подвергшейся острому облучению. (гистоструктура не изменена, ворсинки слизистой оболочки однородные. Окраска гематоксилин-эозином, 4x10).

При изучении другого гистологического препарата на поверхности ворсинок тонкого кишечника белых помесных крыс, получивших однократное острое облучение, были выявлены очаги некроза мукоцитов (66,7%, n=10), в структуре Malt наблюдалось слабо сформированное гиперпластическое изменение герминативной зоны (53,3%, n=8), серозная оболочка имела различную толщину (рис. 3.11).

Известно, что бокаловидные клетки (мукоциты), один из видов энтероцитов, составляют 9,5% эпителиальных клеток. Эти клетки накапливают муциногенные гранулы, которые, в свою очередь, впитывают воду, набухают и превращаются в муцин. Поэтому важно изучать и оценивать структуру и морфологическое состояние мукоцитов. В другом гистологическом препарате в поле зрения (рис. 3.12) обнаружено, что бокаловидные клетки различной величины располагались в ворсинках тонкой кишки (100,0%, n=15), мукоциты имели многочисленные очаговые очаги некроза (66,7%, n=10), а в строме мышечного слоя наблюдались очаги фибриноидного утолщения (46,7%, n=7).

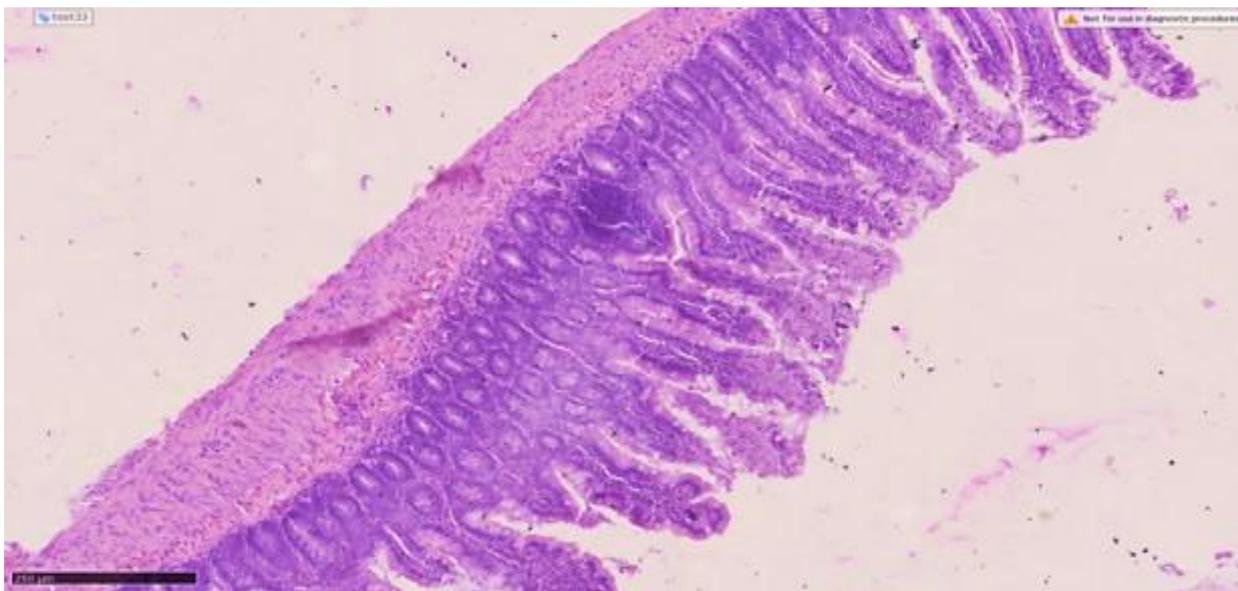


Рисунок 3.11. Гистологическая картина остро облученной тонкой кишки не белой крысы. (На поверхности ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки выявлены многочисленные очаги мукоцитарного некроза (1), гиперпластические изменения в герминативной зоне структуры Мальта слабо выражены (2), серозная оболочка различной толщины (3). Окраска гематоксилин-эозином, 10x10)

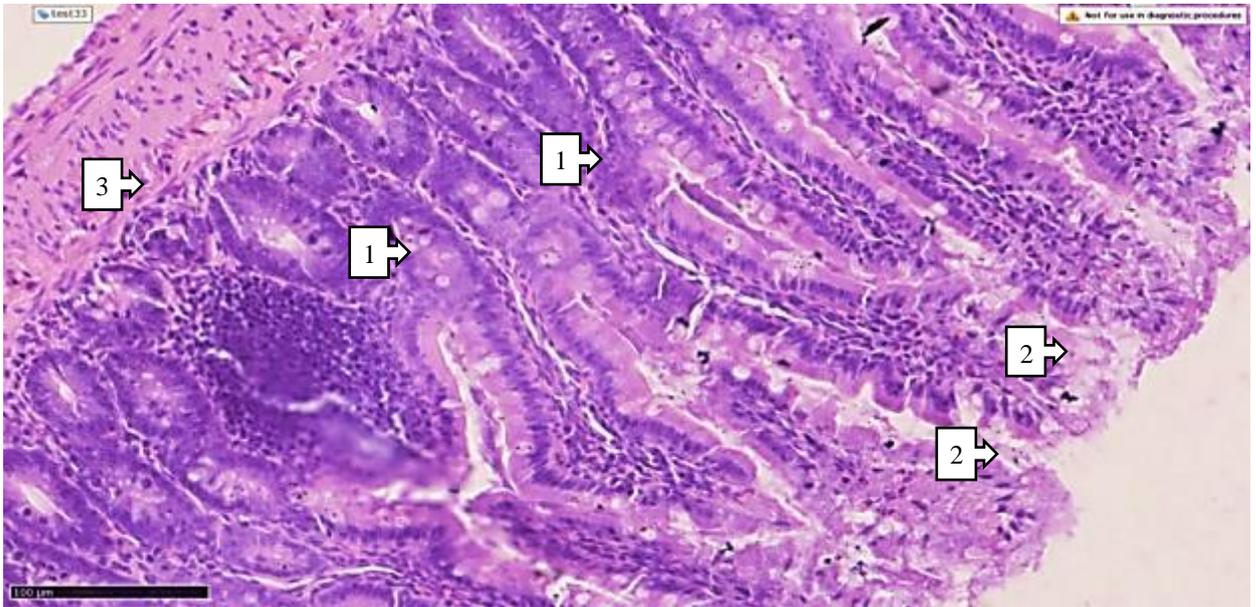


Рисунок 3.12. Гистологическая картина тонкого кишечника небелой крысы, подвергшейся острому облучению. (Обнаружены бокаловидные клетки разного размера, расположенные в ворсинках (1), многочисленные очаговые очаги некроза в мукоцитах (2), фибриноидное утолщение в строме мышечного слоя (3). Окраска гематоксилин-эозином. 40x10).

При этом в лимфоидном фолликуле тонкой кишки наблюдалась медленная пролиферация зрелых лимфоцитов (80,0%, n=12), в парафолликулярных капиллярах выявлялись очаги гипоплазии (86,7%, n=13), а в железистых клетках вокруг фолликула в слизистом слое — гиперсекреция и базофильная цитоплазма.

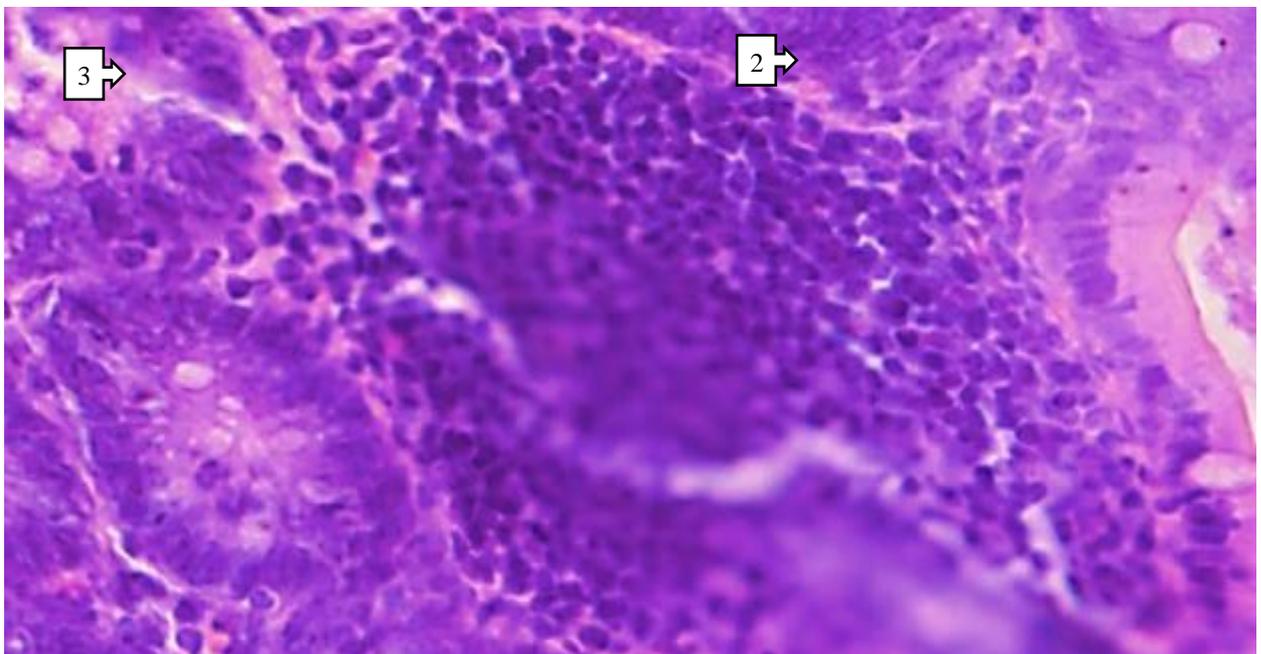


Рисунок 3.13. Гистологическая картина тонкого кишечника небелой крысы, подвергшейся острому облучению. (медленно развивающаяся пролиферация лимфоцитов в лимфоидном фолликуле тонкой кишки (1), гипопластические очаги в парафолликулярном капилляре (2), гиперсекреция и базофильная цитоплазма в железистых клетках вокруг фолликула (3). Окраска гематоксилином-эозином. 80x10).

Мукоциты оценивали в другом гистологическом препарате, окрашенном гематоксилином-эозином (рис. 3.14). Установлено, что в строме ворсинок развивалась пролиферация фибробластов (66,7%, n=10), в секреторных клетках выявлялись дистрофические и некротические очаги (53,3%, n=8), а в мукоцитах на поверхности ворсинок выявлялись некротические эрозивные изменения (53,3%, n=8).

Таким образом, в тонком кишечнике белых помесных крыс, получивших острое облучение, были выявлены существенные морфологические изменения. Указанные выше изменения в тонком кишечнике этих лабораторных животных, которым не давали биологические препараты, а только давали виварный рацион, считали следствием острого облучения. Также была изучена гистологическая картина тонкого кишечника белых помесных крыс, которым перед острым облучением давали биологически активную добавку «Лактопрополис-АВЛ» в соответствующей дозе один раз в сутки.

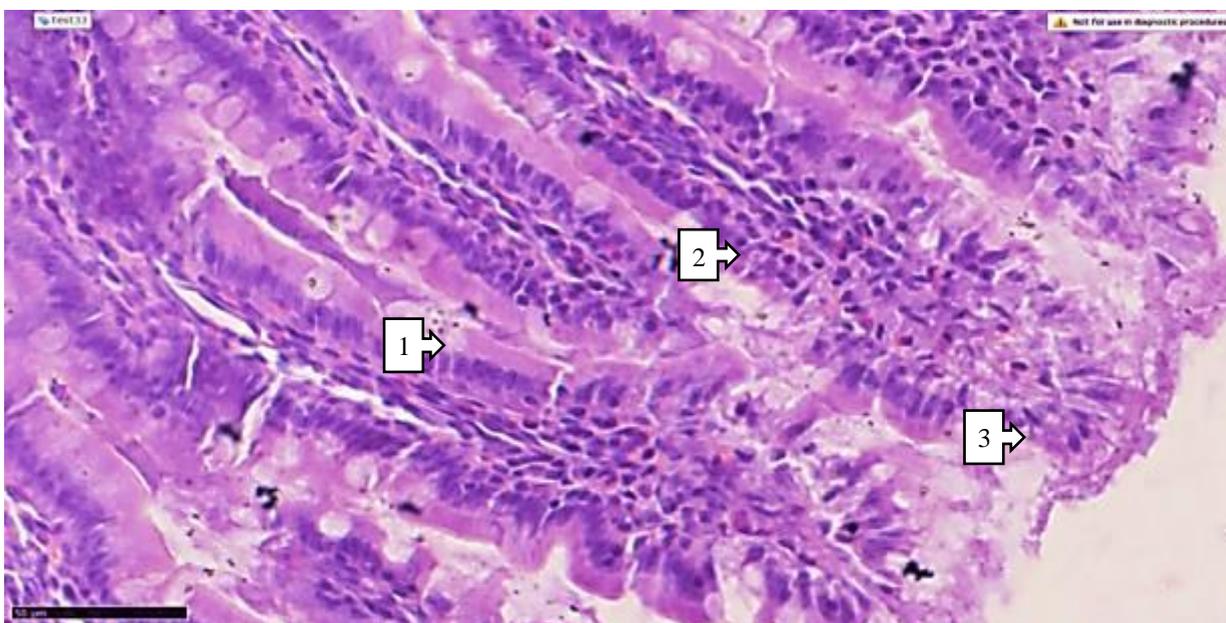


Рисунок 3.14. Гистологическая картина тонкого кишечника белой крысы, подвергшейся острому облучению. (в строме ворсинок развита пролиферация фибробластов (1), в секреторных клетках — дистрофические и некротические очаги (2), в мукоцитах на поверхности ворсинок выявлены некротические эрозивные изменения (3). Окраска гематоксилин-эозином. 40x10).

Эти крысы были подвергнуты эвтаназии, и при исследовании гистологических препаратов, приготовленных из их тонкого кишечника, было отмечено, что гистиоархитектоника тонкого кишечника не изменилась, а ворсинки были одинакового размера (рис. 3.15).

При этом в обеих группах практически не наблюдалось никаких изменений, и статистически значимых различий в морфологических характеристиках не выявлено.

У другого лабораторного животного, принадлежащего к этой подгруппе, были полностью развиты ворсинки тонкого кишечника (рис. 3.16) с видимым интерстициальным отеком в их строме (33,3%, n=5), кровеносные сосуды в собственной пластинке слизистой оболочки были полностью развиты (33,3%, n=5), а в серозной оболочке был обнаружен пятнистый интерстициальный отек (46,7%, n=7).

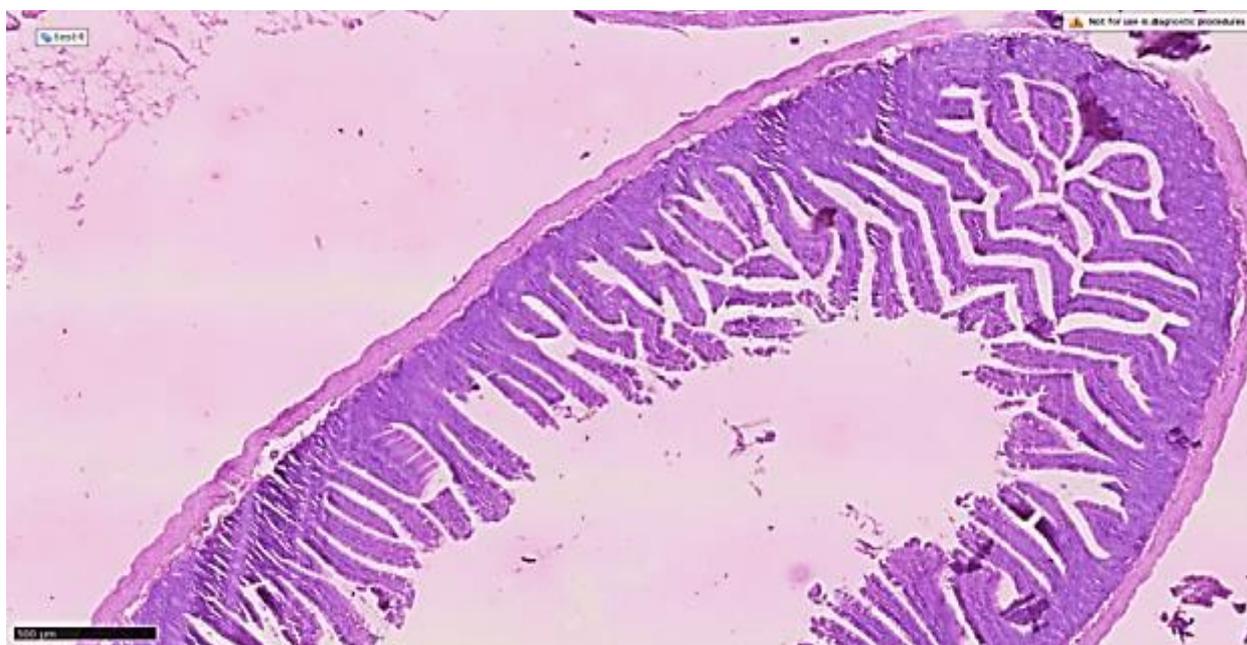


Рисунок 3.15. Гистологическая картина тонкого кишечника не белой крысы, обработанной биопрепаратом перед острым облучением.

(Гистоархитектоника тонкой кишки не изменена, ворсинки того же размера. Окраска гематоксилин-эозином. 4x10).

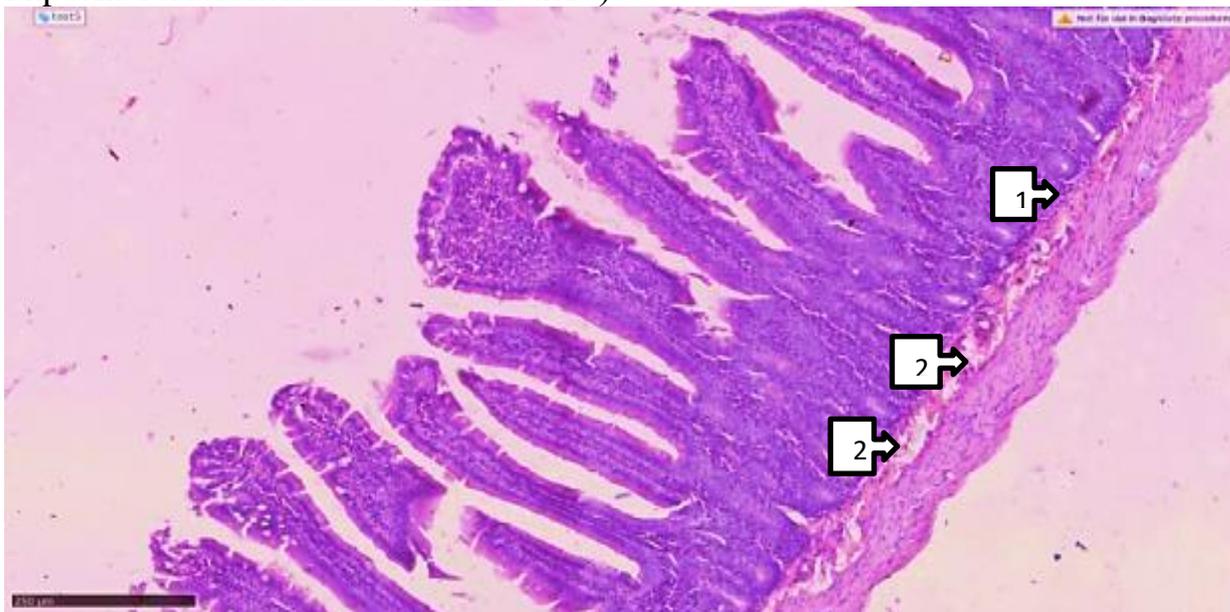


Рисунок 3.16. Гистологическая картина тонкого кишечника не белой крысы, обработанной биопрепаратом перед острым облучением. (тонкокишечные ворсинки полностью развиты, в строме отек интерстиция, кровеносные сосуды в собственной пластинке слизистой оболочки полностью развиты (1), в серозной оболочке выявляется неравномерный отек интерстиция. Окраска гематоксилин-эозином. 10x10).

Как известно, кишечные ворсинки (лат. villi intestinales) — выросты собственной пластинки слизистой оболочки кишечника, образованные пальцевидными или листовидными выпячиваниями слизистой оболочки, которые характеризуются свободным выпячиванием в просвет тонкой кишки. Основная функция кишечных ворсинок — обеспечение большой всасывающей поверхности слизистой оболочки. За счет этих ворсинок всасывающая поверхность тонкой кишки увеличивается в 8-10 раз.

В другом гистологическом препарате выявлены очаги гидропической дистрофии мукоцитов на поверхности ворсин (40,0%, n=6), а также повышенная пролиферация фибробластов в строме ворсин (40,0%, n=6) (рис. 3.17).

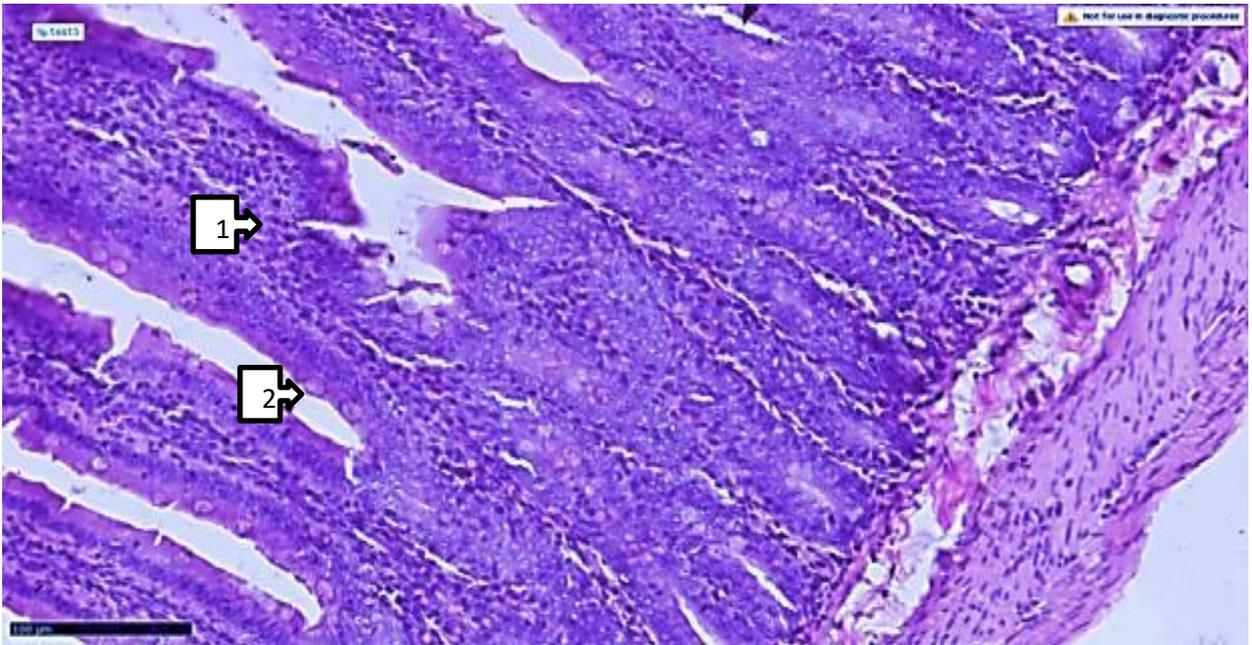


Рисунок 3.17. Гистологическая картина тонкого кишечника не белой крысы, обработанной биопрепаратом перед острым облучением. (На поверхности ворсинок (1) выявлены очаги гидропической дистрофии в мукоцитах, а в строме ворсинок (2) усилена пролиферация фибробластов. Окраска гематоксилин-эозином. 10x10).

Из научных источников известно, что гидропическая дистрофия (вакуольная дистрофия, водянистая дистрофия) — опухоль паренхиматозных клеток, характеризующаяся появлением внутри клетки вакуолей, заполненных цитоплазматической жидкостью.

При изучении гистологической картины тонкого кишечника белых крыс, получавших биологически активную добавку «Лактопрополис-АВЛ» в соответствующей дозе один раз в сутки до острого облучения, у большинства из них наблюдались изменения морфологических характеристик тонкого кишечника, однако интенсивность этих изменений была ниже, чем у белых крыс, не получавших биологически активную добавку «Лактопрополис-АВЛ». Данный вывод на основании рисунков и проведенного анализа представлен в таблице 3.2.

Таблица 3.2

Сравнительные показатели морфологических изменений в тонком кишечнике остро облученных белых беспородных крыс

| Морфологические параметры | Не биокоррегированный (n=15) | Биокоррекция (n=15) |
|--|------------------------------|---------------------|
| Гистологическая картина не изменена, ворсинки слизистой оболочки имеют прежний вид | 15 / 100,0 | 15 / 100,0 |
| В строме интерстициальный отек, в серозной оболочке неравномерные интерстициальные отеки | 10 / 66,7 | 7 / 46,7 |
| В строме ворсинок усилена (развита) пролиферация фибробластов. | 10 / 66,7 | 6 / 40,0 |
| Гидропическая дистрофия в мукоцитах | 8 / 53,3 | 6 / 40,0 |
| Слабо развита пролиферация в лимфоцитах | 12 / 80,0 | 6 / 40,0 |
| В мукоцитах выявлены очаговые некротические очаги | 10 / 66,7 | 0 / 0 |

Примечание: на рисунке показаны абсолютные числа, а в знаменателе — относительные (%).

В конце третьей главы сделаны следующие выводы:

В печени белых крыс группы 1 без биокоррекции, получивших острое облучение, выявлены очаги жировой дистрофии (86,7%) в гепатоцитах вокруг триад, расширенные синусоидальные пространства вокруг центральной вены (86,7%), миграция клеток Купфера вокруг триад (80,0%), крупные стеатогепатоциты вокруг перипортальных вен (86,7%). Их обнаружение свидетельствовало о том, что в печени на фоне жировой дистрофии протекает воспалительный процесс;

В гистологических препаратах печени животных этой группы также наблюдались многочисленные очаги моноклеточного некроза в гепатоцитах (73,3%), очаговые очаги гепатоцитов с гидропической дистрофией (66,7%), пространства Диссе в поле зрения практически не определялись (93,3%);

У представленных остро облученных белых крыс наблюдалась миграция клеток Купфера вокруг перипортальной вены (80,0%), а некротизированные гепатоциты фагоцитировались клетками Купфера (66,7%, n=10);

При изучении гистологической картины печени белых крыс, получавших перед острым облучением биологически активную добавку «Лактопрополис-АВЛ», установлено, что у большинства из них ткань печени и капсула были однородной толщины, в субкапсулярных гепатоцитах четко прослеживалась репаративная регенерация, сегментарное строение не изменялось. Расширение синусоидальных пространств вокруг центральных вен было выявлено в относительно небольшом количестве (26,7%, n=4);

По сравнению с лабораторными животными, не получавшими биопрепараты перед острым облучением (группа 1), у животных группы 2 снизилась выраженность следующих изменений морфологических характеристик печени: «процесс капилляризации» вокруг гепатоцитов (60,0%), ядра большинства гепатоцитов были гиперхромными (60,0%), процесс репаративной регенерации был усилен (93,3%), синусоидальные пространства были одинаковой ширины вокруг гепатоцитов (66,7%), а в зоне некроза гепатоцитов синусоидальные пространства были расширены (53,3%);

В печени лабораторных животных после острого облучения в обеих группах наблюдались значимые морфологические изменения, причем интенсивность морфологических изменений была ниже в группе 2, которая предварительно подвергалась биокоррекции.

Так, у белых беспородных крыс, получавших биологически активную добавку «Лактопрополис-АВЛ», острые радиационно-индуцированные морфологические изменения печени были отчетливо выражены не у всех животных, что в свою очередь свидетельствует об эффективности данного биопрепарата и служит основанием для рекомендации его использования в целях превентивной биокоррекции;

У белых беспородных крыс, получивших однократное острое облучение, на поверхности ворсинок слизистой оболочки тонкого кишечника

выявлены очаги мукоцитарного некроза (66,7%), в герминативной зоне структуры Мальта гиперпластические изменения сформированы слабо (53,3%), серозная оболочка разной толщины, бокаловидные клетки, расположенные в кишечных ворсинках, разного размера, в мукоцитах обнаружены многочисленные очаговые очаги некроза (66,7%), в строме мышечного слоя наблюдались очаги фибриноидного утолщения (46,7%).

В лимфоидных фолликулах этого органа выявлена медленная пролиферация лимфоцитов (80,0%), анемические очаги в парафолликулярных капиллярах (86,7%);

У лабораторных животных выявлена пролиферация фибробластов в строме ворсинок тонкой кишки (66,7%), дистрофические и некротические очаги в секреторных клетках (53,3%), некротически-эрозивные изменения мукоцитов на поверхности ворсинок (53,3%);

гистологические препараты, приготовленные из тонкого кишечника белых помесных крыс, получавших биологически активную добавку «Лактопрополис-АВЛ» в соответствующей дозе один раз в сутки до острого облучения, показали, что ворсинки полнокровны, в строме отек интерстиция (33,3%), в серозной оболочке неравномерный отек интерстиция (46,7%).

В мукоцитах на поверхности ворсинок обнаружены очаги гидропической дистрофии (40,0%), в строме ворсинок отмечена повышенная пролиферация фибробластов (40,0%); При изучении гистологической картины тонкого кишечника белых крыс, получавших биологически активную добавку «Лактопрополис-АВЛ» в соответствующей дозе один раз в сутки до острого облучения, у большинства из них наблюдались изменения морфологических характеристик тонкого кишечника, однако интенсивность этих изменений была ниже, чем у белых крыс, не получавших биологически активную добавку «Лактопрополис-АВЛ».

ГЛАВА IV. ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЕЧЕНИ И ТОНКОМ КИШКЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ БЕЗ И БЕЗ БИОКОРРЕКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОБЛУЧЕНИИ

В предыдущей главе были представлены интерпретация и анализ результатов морфологических изменений печени и тонкого кишечника белых беспородных крыс под влиянием острого облучения с использованием микроскопических изображений гистологических препаратов. Аналогичные экспериментальные исследования были продолжены при хроническом облучении. Была сделана попытка сравнить степень влияния обоих излучений на печень и тонкий кишечник лабораторных животных, а также показать наличие или отсутствие влияния биокоррекции на морфологическую структуру печени и тонкого кишечника и ее эффективность.

Лабораторные животные, участвовавшие в исследованиях, методика облучения, биологически активное вещество (биопрепарат), использованное в качестве биокоррекции, и морфологические методы были подробно представлены в главе II, поэтому мы не сочли нужным останавливаться на них.

Результаты исследований показали, что у всех лабораторных животных (100,0%, n=15), получивших хроническое облучение, структура печеночной ткани не изменилась на общем фоне, а в большинстве центральных вен наблюдалось полноценное кровоснабжение (80,0%, n=12) (рис. 4.1). Выявлены разреженные очаги волокнистой соединительной ткани, соединяющие сегменты печеночной ткани триадами (80,0%, n=12).

Хотя эти изменения после хронического облучения по своей тенденции были схожи с морфологическими изменениями после острого облучения, они отличались от них по интенсивности, то есть по глубине. Установлено, что изменения в печени после хронического облучения были более глубокими, чем после острого облучения.

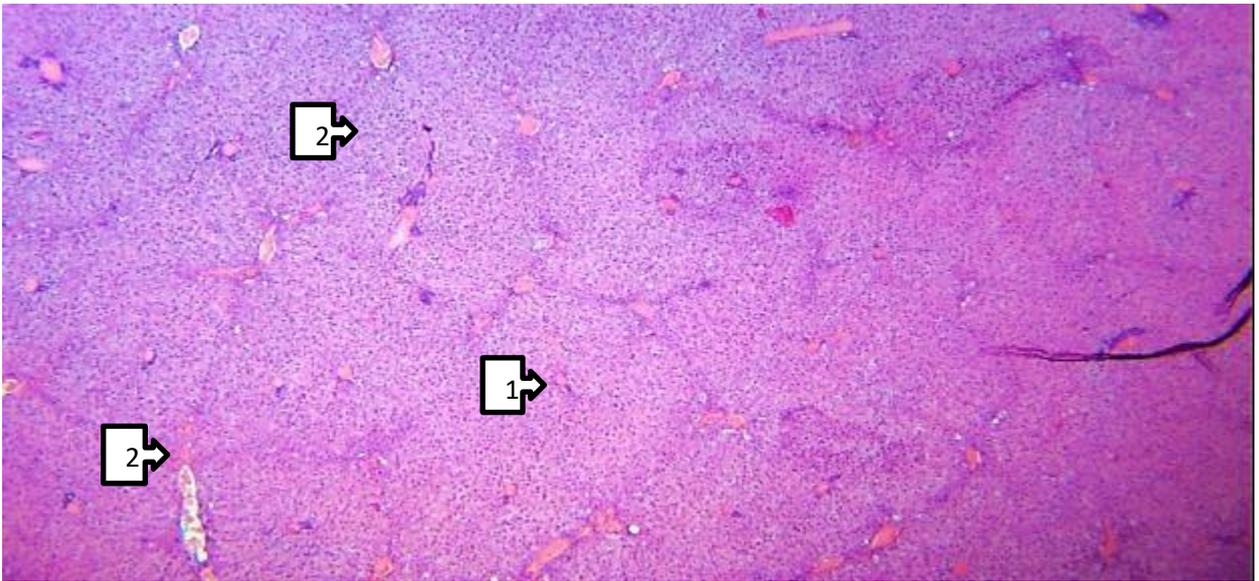


Рисунок 4.1. Гистологическая картина печени хронически облученной белой крысы. (обнаружены очаги соединительной ткани, соединяющие сегменты печеночной ткани в триады (1), и полноценное кровоснабжение большинства центральных вен (2). Окраска гематоксилином-эозином, 4x10).

Другой гистологический препарат (рис. 4.2) показал ранние признаки развивающегося цирроза печени (46,7%, n=7), тогда как остальные гистологические препараты не показали таких изменений. Гепатоциты показали различную степень мелкокапельной жировой дистрофии (100,0%, n=15) и очаговой гидропической дистрофии (86,7%, n=13), а ядра перипортальных гепатоцитов были гиперхромными (93,3%, n=14).

Примечательно, что изменения морфологических изменений в этом гистологическом препарате также были больше после хронического облучения по сравнению с морфологическими изменениями после острого облучения. Это было признано признаком того, что хроническое облучение было более стойким, чем острое облучение.

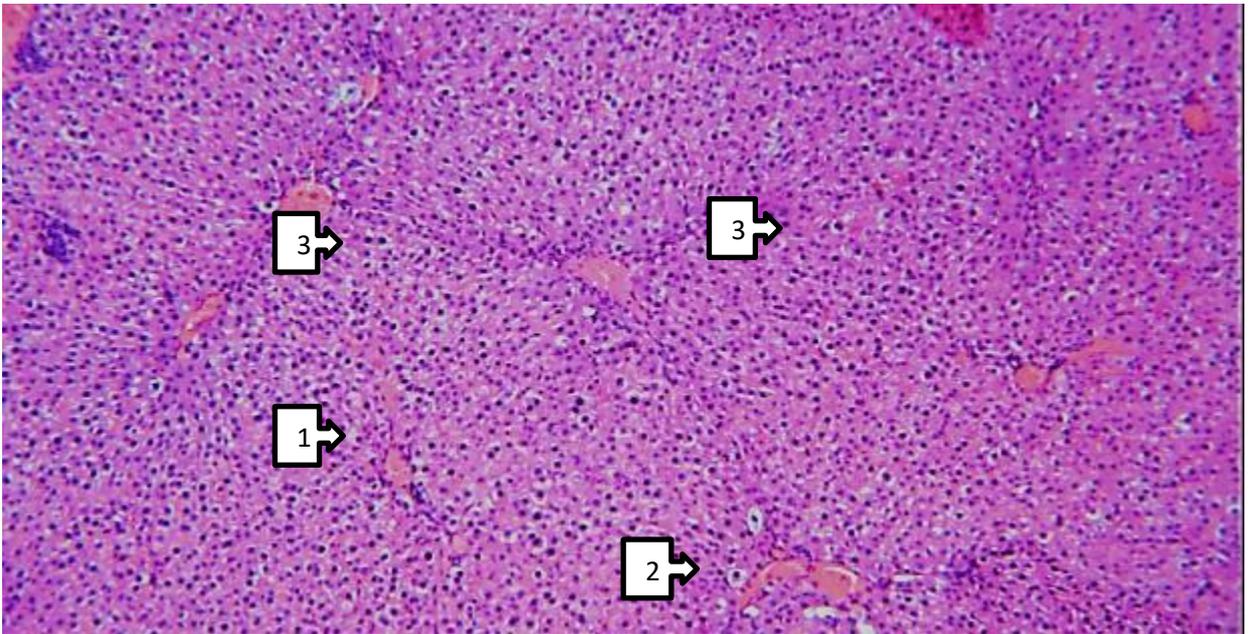


Рисунок 4.2. Гистологическая картина печени хронически облученной белой крысы. (картина развивающегося цирроза печени, выявлены гепатоциты с различной степенью мелкокапельной жировой дистрофии (1), гепатоциты с очаговой гидропической дистрофией (2), ядра перипортальных гепатоцитов гиперхромные (3). Окраска гематоксилин-эозином, 10x10).

В другом гистологическом препарате, приготовленном из рассматриваемой печени, выявлены увеличенные ядра гепатоцитов этого органа (73,3%, n=11), хромофобное окрашивание их цитоплазмы (53,3%, n=8) (рис. 4.3). Обращает на себя внимание наличие в препарате синусоидальных пространств (пространств Диссе) различной ширины (86,7%, n=13), обнаружение в цитоплазме некоторых гепатоцитов (33,3%, n=5) гиалиново-капельных и зернистых базофильно окрашенных телец. Было также установлено, что интенсивность этих патологических морфологических изменений в печени исследуемых лабораторных животных была выше в экспериментальных исследованиях, чем в печени лабораторных животных, подвергшихся хроническому облучению, по сравнению с подвергшимися

острому облучению белыми помесными крысами.

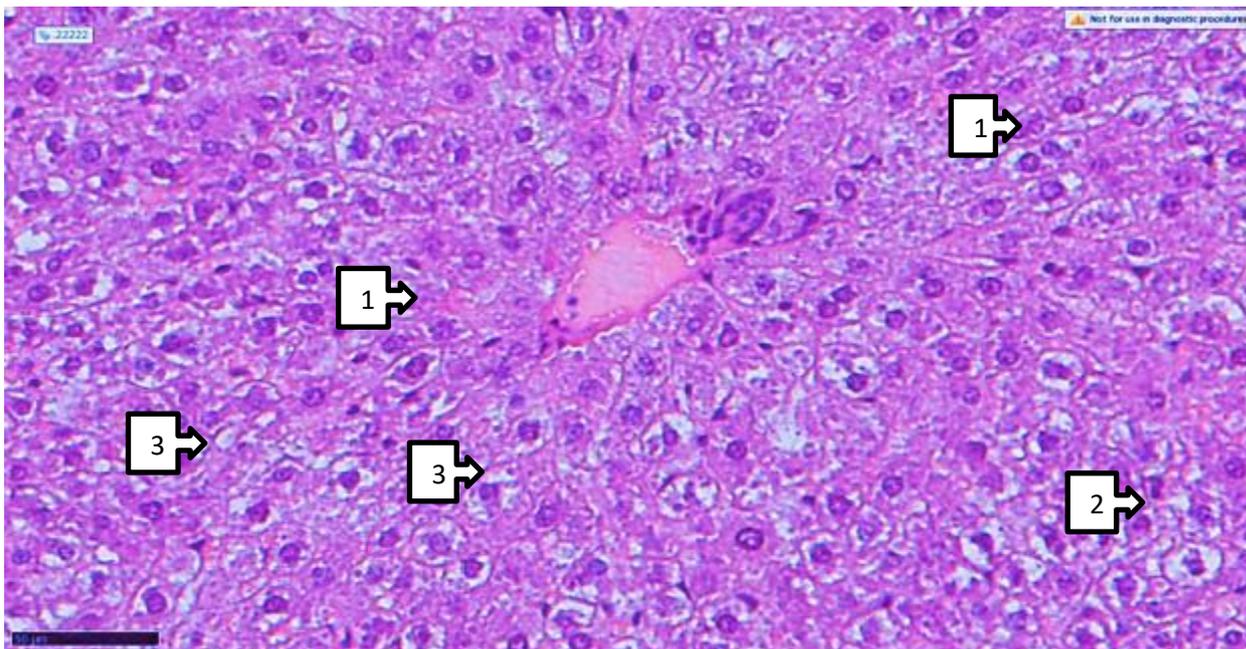


Рисунок 4.3. Гистологическая картина печени хронически облученных белых крыс (увеличение ядер гепатоцитов (1), хромофобное окрашивание цитоплазмы гепатоцитов (2), в цитоплазме некоторых гепатоцитов обнаружены синусоидальные пространства различной ширины, гиалиновые капли и зернистые базофильно окрашенные тельца (3). Окраска гематоксилин-эозином, 60x10).

При изучении гистологической картины печени белых помесных крыс, получавших одновременно с хроническим облучением биологически активную добавку «Лактопрополис-АВЛ», установлено, что ткань печени у них имела мелкоsegmentарное радиальное строение без изменений (100,0%, n=15), а также наблюдалось неравномерное кровенаполнение центральных вен вокруг триад (80,0%, n=12) (рис. 4.4).

В долях печени лабораторных животных, подвергшихся хроническому облучению, выявлены дистрофические изменения в центрилобулярных гепатоцитах (60,0%, n=9), вокруг триад наблюдались очаги миграции мелких базофильных клеток Купфера (26,7%, n=4), в поле зрения наблюдалась неравномерность кровенаполнения перилобулярных венозных сосудов (66,7%, n=10) (рис. 4.5). Процентное соотношение всех патоморфологических показателей в печени находилось в пределах показателей других лабораторных животных той же группы, не получавших

биокоррекцию.

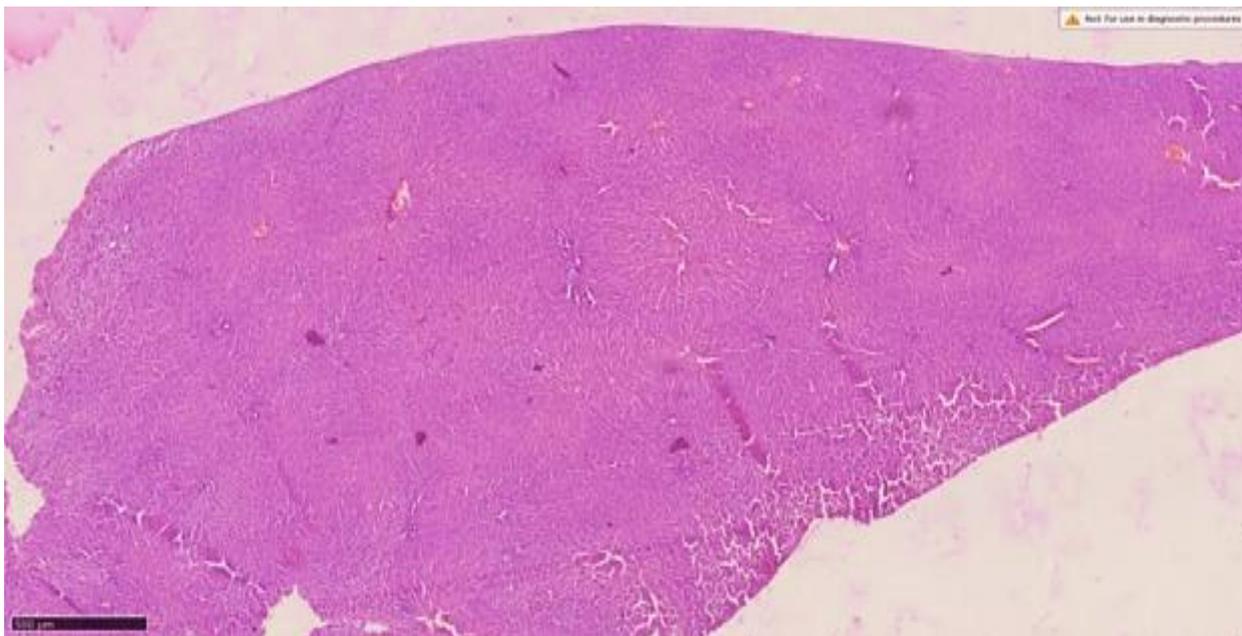


Рисунок 4.4. Гистологическая картина хронически облученной, биокоррегированной печени белой крысы. (ткань печени радиальная структура не изменена, кровенаполнение центральных вен неравномерное. Окраска гематоксилин-эозином, 4x10).

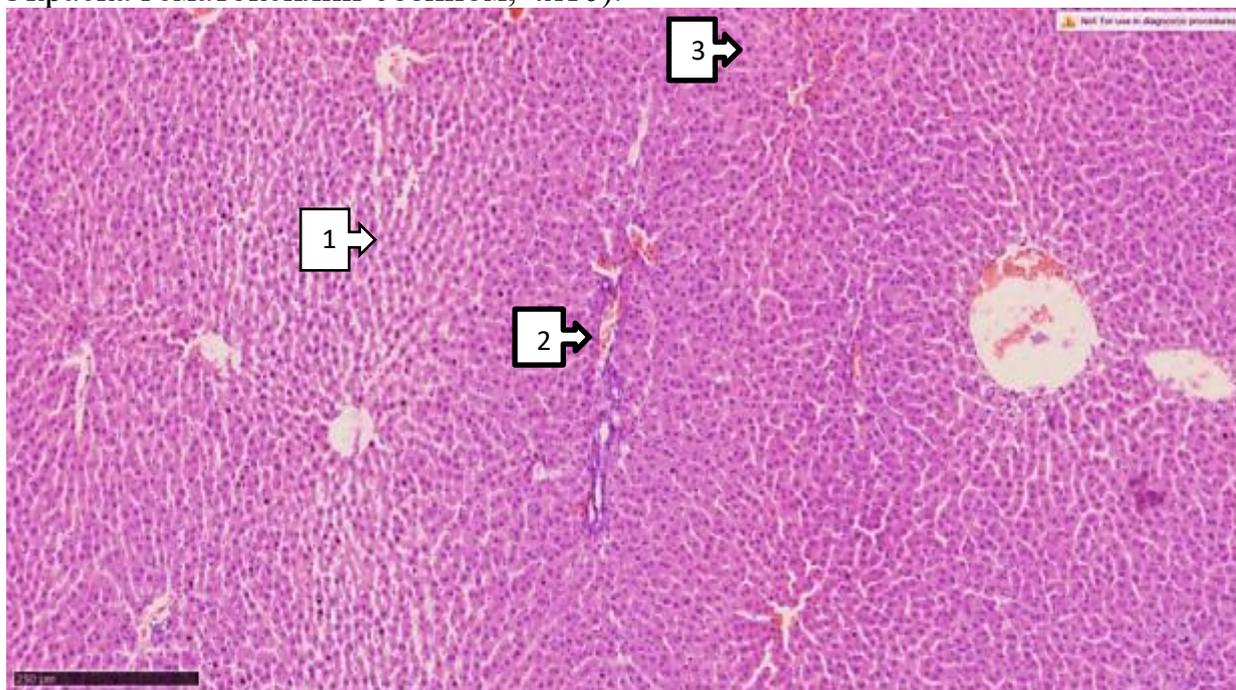


Рисунок 4.5. Гистологическая картина хронически облученной, биокоррегированной печени белой крысы. (дистрофические изменения гепатоцитов (1), мелкие очаги миграции базофильных клеток Купфера вокруг триад (2), неравномерное кровоснабжение перилобулярных венозных сосудов (3). Окраска гематоксилин-эозином, 10x10).

Микроскопическое исследование данного гистологического препарата показало, что у лабораторных животных, хронически облученных и биокоррегированных биопрепаратом, наблюдался фагоцитоз и миграция клеток Купфера вокруг очагов перилобулярного некроза гепатоцитов.

Примечательно, что ширина синусоидальных пространств оказалась такой же, как и в печени небелых крыс, не получавших биокоррекцию во время хронического облучения (рис. 4.6).

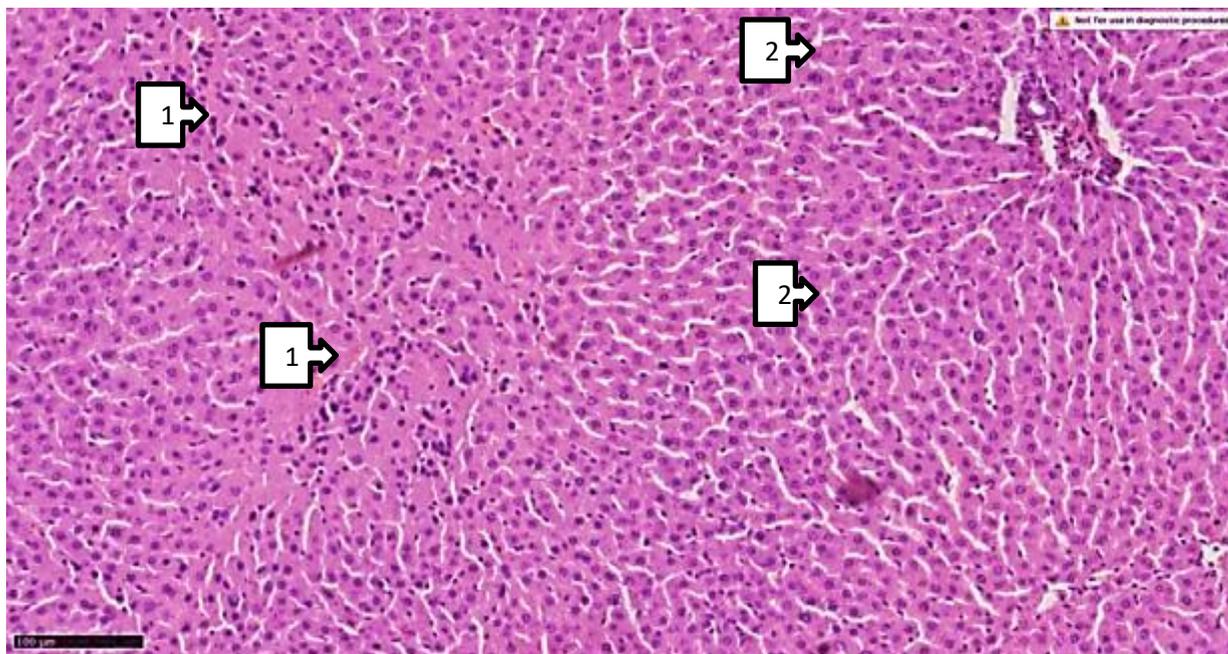


Рисунок 4.6. Гистологическая картина хронически облученной, биокоррегированной печени белой крысы. (Миграция клеток Купфера (1) и фагоцитоз вокруг очага некроза перилобулярных гепатоцитов. Синусоидальные пространства такой же ширины, как в печени крыс, не получавших биокоррекцию при хроническом облучении (2). Окраска гематоксилин-эозином, 20x10).

Последующее гистологическое препарирование было связано с положительным эффектом биокоррекции, и в ткани печени крыс, получавших биокоррегированное хроническое облучение, были выявлены гиперхромные ядра перилобулярных гепатоцитов (93,3%, n=14), что свидетельствует об усилении репаративной регенерации в этом органе (рис. 4.7).

Также было выявлено небольшое количество очагов перипеллюлярного фиброза (20,0%, n=3), а также наблюдался неравномерный кровоток в центральных венах вокруг триад в поле зрения.

Доказано, что приведенные выше морфологические данные достоверно отличаются от аналогичной группы лабораторных животных, не подвергавшихся биокоррекции, меньшей частотой негативных изменений в печени и усилением репаративной регенерации при хроническом радиационном воздействии.

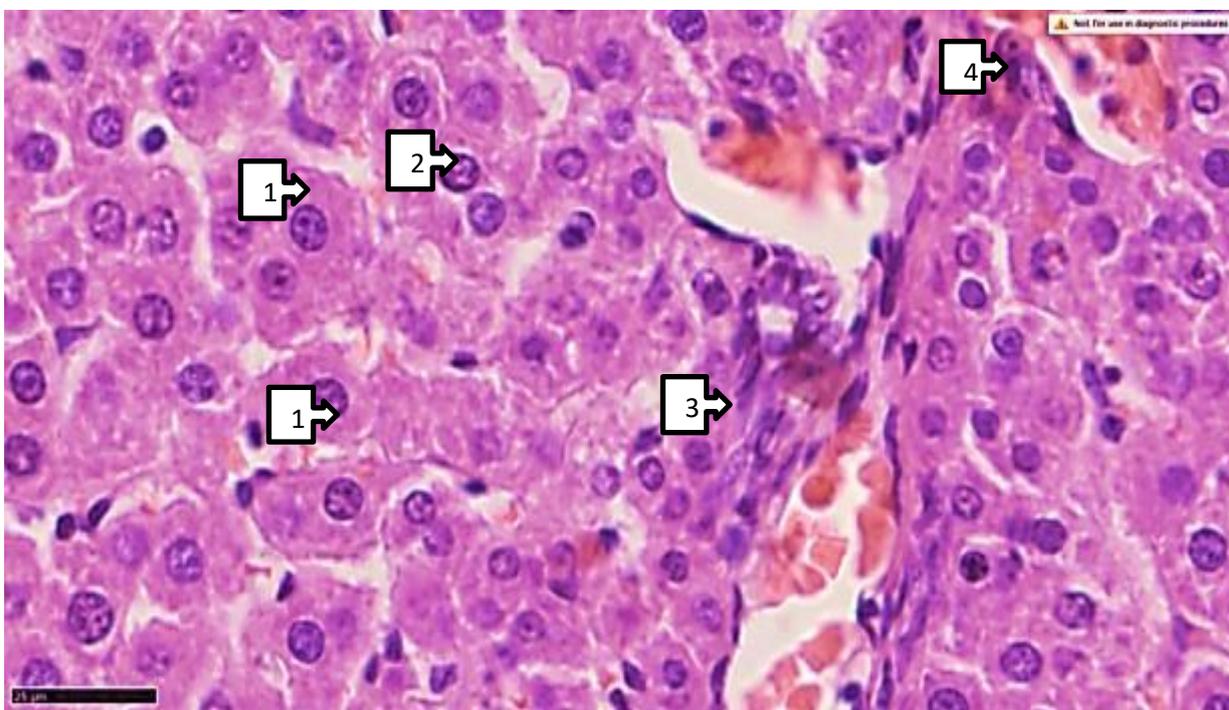


Рисунок 4.7. Гистологическая картина хронически облученной, биокоррегированной печени белой крысы. (гиперхромные ядра гепатоцитов (1) свидетельствовали об усилении репаративной регенерации (2), очаги перичеллюлярного фиброза (3). Выявлена неравномерная перфузия центральных вен (4). Окраска гематоксилин-эозином, 40x10).

Аналогичные морфологические исследования были проведены также на тонком кишечнике белых помесных крыс, которые подвергались хроническому облучению и не подвергались превентивной биокоррекции. Гистологические препараты, приготовленные по всем полученным результатам, были исследованы под микроскопом и сфотографированы, материалы представлены ниже.

Сначала были исследованы под микроскопом гистологические препараты, приготовленные из тонкого кишечника лабораторных животных,

которые подвергались хроническому облучению и не подвергались биокоррекции биологическим препаратом, и проанализированы результаты. В одном из таких гистологических препаратов (рис. 4.8) мы наблюдали следующую микроскопическую картину: ворсинки слизистой оболочки тонкой кишки были атрофичны на общем фоне (40,0%, n=6), их ворсинки были укорочены в длину (53,3%, n=8), а количество желез в них было уменьшено (26,7%, n=4). Примечательно, что эти состояния протекали с различной степенью выраженности.

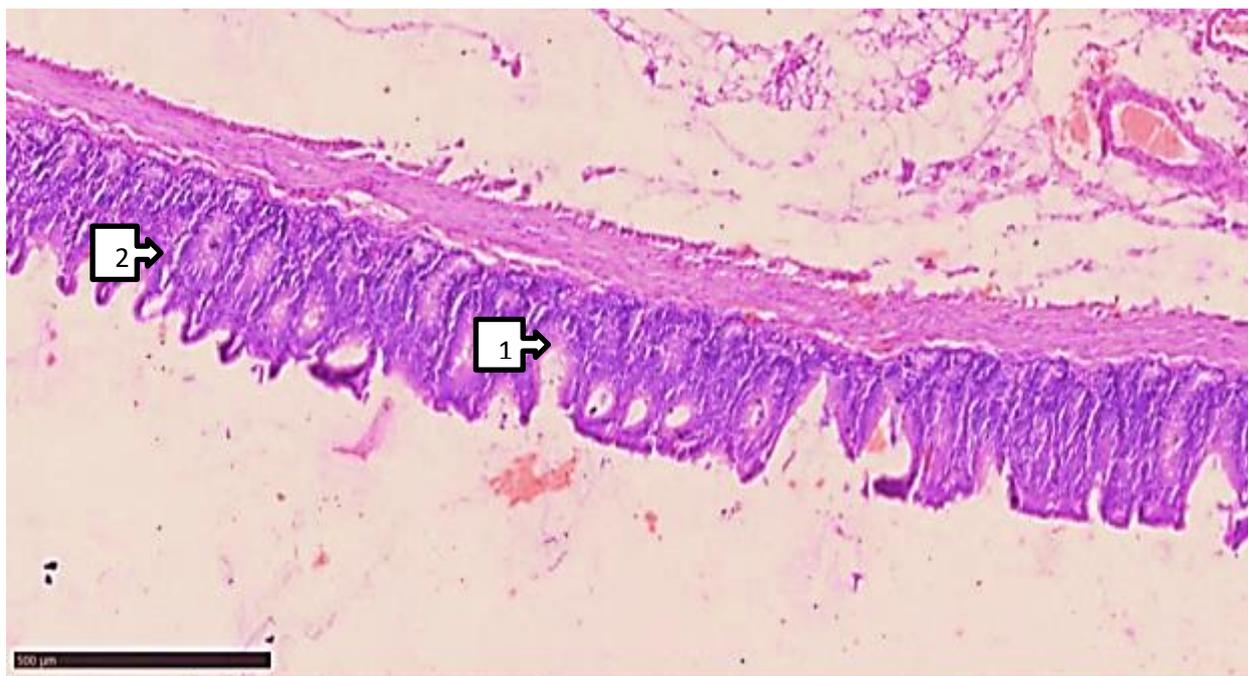


Рисунок 4.8. Гистологическая картина тонкого кишечника хронически облученной белой крысы. (Ворсинки слизистой оболочки тонкой кишки на общем фоне атрофичны (1), длина ворсинок уменьшена (2), количество желез уменьшено. Окраска гематоксилин-эозином, 4x10).

Учитывая, что при остром облучении данное состояние не выявляется, примечательно, что морфологические изменения в тонкой кишке наблюдались у определенного процента лабораторных животных, привлеченных к хроническим лучевым исследованиям, и примечательно, что эти изменения только формировались, и в то же время имели тенденцию к углублению.

В другом гистологическом препарате, связанном с хроническим облучением, в строме ворсинок тонкой кишки наблюдалось разреженное разрастание волокнистой соединительной ткани (40,0%, n=6), и в то же время

было выявлено уменьшение бокаловидных клеток в ворсинках (33,3%, n=5) (рис. 4.9).

Мы считаем целесообразным еще раз подчеркнуть, что острое радиационное воздействие не вызывало таких морфологических изменений в тонком кишечнике экспериментальных животных, как хроническое радиационное воздействие.

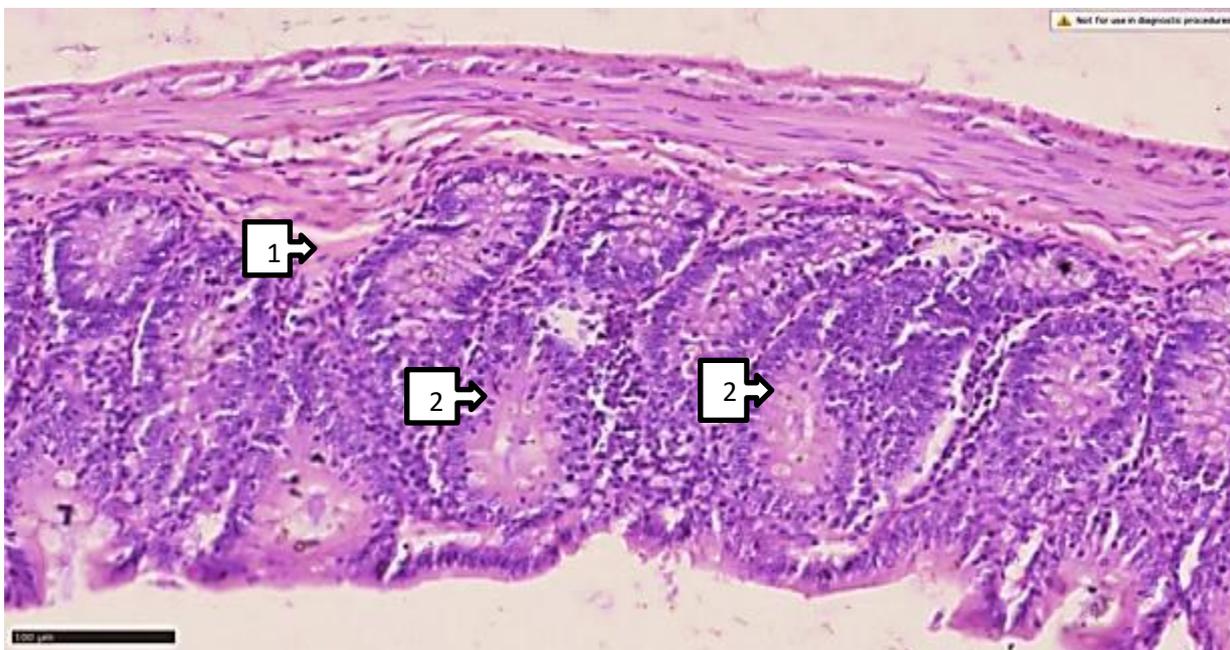


Рисунок 4.9. Гистологическая картина тонкого кишечника хронически облученной белой крысы. (Увеличение волокнистой соединительной ткани в строме ворсинок тонкого кишечника (1), уменьшение бокаловидных клеток в ворсинках (2). Окраска гематоксилин-эозином, 10x10).

В другом гистологическом препарате в лимфатических сосудах ворсинок тонкого кишечника в большинстве случаев (73,3%, n=11) был выявлен лимфостаз (рис. 4.10), кроме того, в пластинке слизистой оболочки этого органа наблюдалась атрофическая солодовая структура (66,7%, n=10), что обозначено овальным кругом на рис. 4.10. Хотя в мукоцистах, имеющих большое значение для функционирования тонкого кишечника (0%), очагов некроза не обнаружено, следует отметить, что в большинстве гистологических препаратов наблюдалось уменьшение их объема (73,3%, n=11).

При изучении и анализе морфологического облика органов, связанных с иммунной системой, всегда упоминаются структуры MALT и SALT. Следует

отметить, что в структурах MALT и факультативных лимфоидных образованиях созревают в основном В-лимфоциты, а в структурах SALT — в основном Т-лимфоциты.

MALT-структуры (от английского слова mucosa-associated lymphoid fabric) — лимфоидные ткани пищеварительной, дыхательной и мочеполовой систем, а также соединительная ткань.

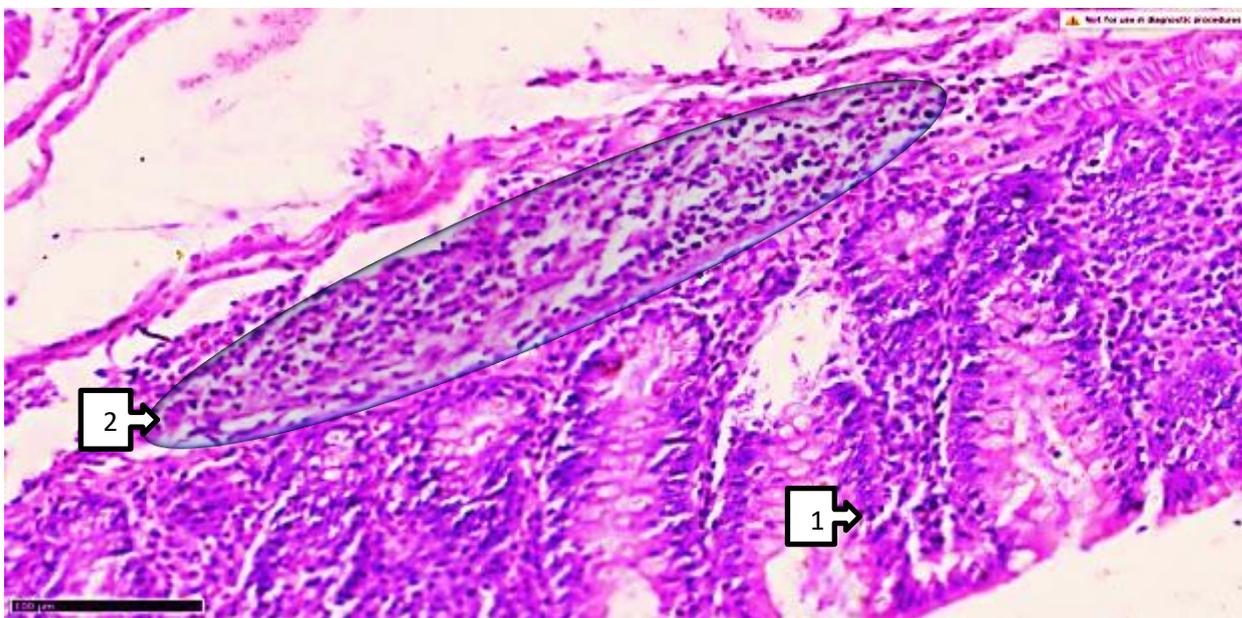


Рисунок 4.10. Гистологическая картина тонкого кишечника хронически облученной белой крысы. (лимфостаз в лимфатических сосудах кишечных ворсинок (1), атрофически измененная мальтозная структура в слизистой оболочке показана в овальном круге (2), отмечается уменьшение объема мукоцитов. Окраска гематоксилин-эозином, 40x10).

SALT-структуры (от английского слова SALT - skin-associated lymphoid fabric) представляют собой небольшие скопления иммунокомпетентных клеток вокруг мелких кровеносных сосудов в ретикулярном и сальном слоях дермы.

Поэтому при изучении морфологии тонкого кишечника важно ориентироваться на состояние мальтозной структуры.

При сравнении гистологической картины тонкого кишечника белых помесных крыс, получавших биологически активную добавку «Лактопрополис-АВЛ» одновременно с хроническим облучением (рис. 4.11), были выявлены атрофические изменения слизистой оболочки, выявлены

очаги гиперплазии в герминативной зоне солодовой структуры (66,7%, n=10), а также показано утолщение мышечного и серозного слоев этого органа (26,7%, n=4). В другом гистологическом препарате в герминативной зоне центра солодовой структуры тонкого кишечника выявлена повышенная пролиферация лимфоцитов (86,7%, n=13) (рис. 4.12), при этом при остром облучении в 80,0% случаев наблюдалась замедленная пролиферация лимфоцитов, тогда как у интактных лабораторных животных этого явления не наблюдалось вовсе.



Рисунок 4.11. Гистологическая картина хронически облученной, биокоррегированной тонкой кишки не белой крысы. (выявлены атрофические изменения слизистой оболочки, очаги гиперплазии в зародышевой зоне солодовой структуры (1), утолщение мышечного и серозного слоев (2). Окраска гематоксилин-эозином, 10x10).

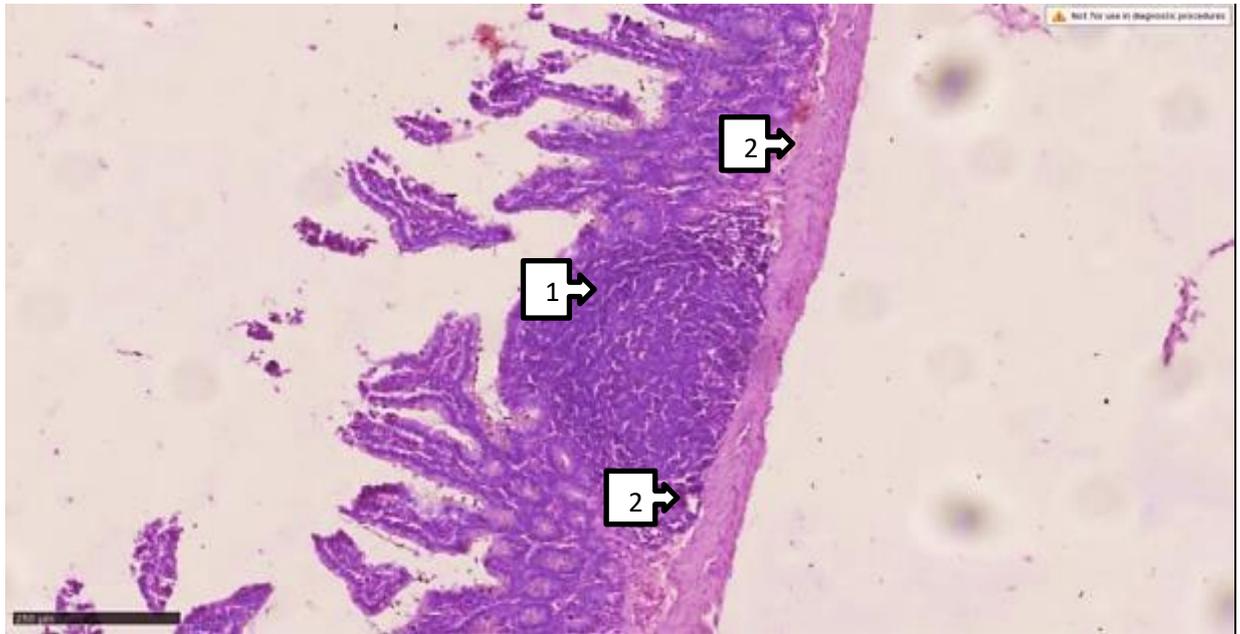


Рисунок 4.12. Гистологическая картина хронически облученной, биокоррегированной тонкой кишки не белой крысы. (В нерминативной зоне центра мальтозной структуры повышена пролиферация лимфоцитов (1), интерстициальный отек в слизистой и подслизистой оболочке, фиброэластоз в серозной оболочке (2). Окраска гематоксилин-эозином, 10x10).

У лабораторных животных, не получавших биокоррекцию, на фоне хронического облучения наблюдалась атрофия мальтозных структур тонкой кишки, тогда как у экспериментальных животных, получавших биокоррекцию, наблюдалась обратная картина. В этом случае определялся положительный эффект биокоррекции. Также в слизистой и подслизистой оболочке выявлен интерстициальный отек (13,3%, n=2), а в серозной оболочке — фиброэластоз (33,3%, n=5).

В другом гистологическом препарате, приготовленном из тонкого кишечника лабораторных животных, выявлены атрофические изменения собственной пластинки слизистой оболочки, на поверхности ворсинок в мукоцитах наблюдались очаги десквамации (40,0%, n=6), снижено количество бокаловидных клеток (рис. 4.13).

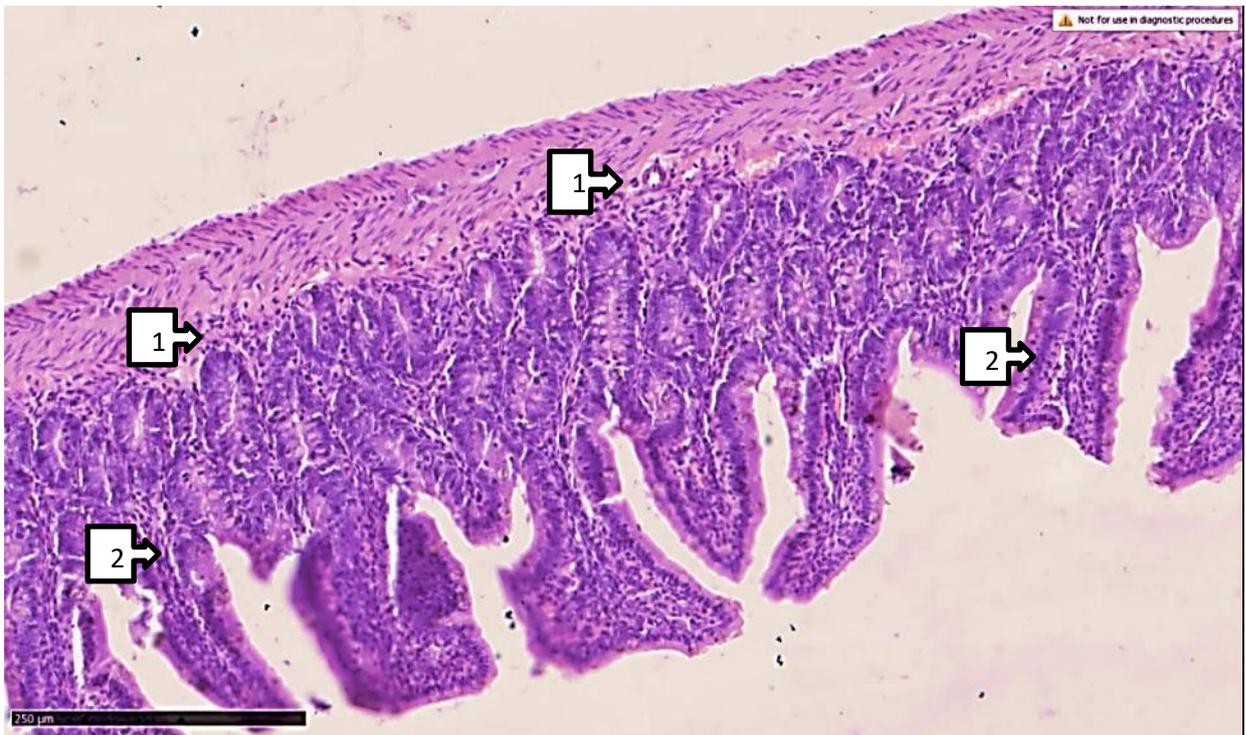


Рисунок 13. Гистологическая картина хронически облученного, биокоррегированного тонкого кишечника небелой крысы. (собственная пластинка слизистой оболочки атрофична (1), на поверхности ворсинок имеются очаги фокального десквамации в мукоцитах (2), количество бокаловидных клеток снижено. Окраска гематоксилином-эозином 40x10).

Установлено, что очаги фокального десквамации уменьшаются при хроническом облучении по сравнению с острым. По остальным морфологическим признакам существенных различий не выявлено.

По результатам четвертой главы сделаны следующие выводы:

Во всех органах белых помесных крыс, получивших хроническое облучение, выявлены хроническая венозная недостаточность, некроз лабильных клеточных компонентов, легкие и тяжелые дистрофические изменения стабильных клеточных компонентов, разрастание разреженной волокнистой соединительной ткани, что приводит к атрофическим изменениям органов;

При хроническом облучении выявлено уменьшение объема солодовых структур желудочно-кишечного тракта (тонкого кишечника) животных, атрофия слизистой паренхимы за счет резкого разрастания фибробластов в слизистой оболочке и подслизистой строме;

У лабораторных животных этой группы в клетках печени развивалась жировая и гидropическая дистрофия, а также развивался фиброз печени в результате соединения триад печеночных долей между собой разреженной волокнистой соединительной тканью;

Появление в гепатоцитах многочисленных крупных гиперхромных ядер, повышение гиперрегенераторной активности и изменение ядерно-цитоплазматического индекса свидетельствовали о развитии предопухолевого процесса;

При хроническом облучении органы крыс поражались, сходно с воздействием термического фактора. Установлено, что повышение проницаемости сосудов, клеточная гипоксия и нарушение метаболизма приводят к стимуляции синтеза тропоколлагена фибробластами и склеротическим изменениям в органах, атрофии паренхиматозных элементов;

У инбредных крыс, получавших в качестве биокоррекции биологически активную добавку «Лактопрополис-АВЛ», в ходе хронического облучения наблюдалось снижение хронической венозной перфузии, относительное уменьшение разрастания разреженной волокнистой соединительной ткани и усиление процессов репаративной регенерации во всех органах.

ГЛАВА V. ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ТИМУСА В ДИНАМИКЕ ПОД ВЛИЯНИЕМ ОСТРОГО ОБЛУЧЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Известно, что острое облучение оказывает воздействие на различные органы и ткани организма, приводя к различным негативным изменениям, примечательно, что эти изменения происходят в основном на клеточном уровне. Будут ли эти изменения обратимыми или необратимыми, приводящими к осложнениям или летальному исходу, зависит от дозы этого облучения, длительности воздействия, состояния облученного организма и своевременно принятых оптимальных лечебно-профилактических мер.

Поэтому важно определить состояние организма после острого облучения, в том числе морфологические изменения органов.

Целью данной главы было изучение морфологических изменений в тимусе лабораторных животных под воздействием острого облучения до и после биокоррекции.

Для экспериментальных исследований было отобрано 60 белых беспородных крыс-самцов массой 160-180 г. Все лабораторные животные были разделены на следующие группы:

Группа 1 - небюкорригированные белые беспородные крысы (n=15) на стандартном рационе вивария, получившие однократную острую дозу облучения 5 Грэй;

Группа 2 - небюкорригированные белые инбредные крысы (n=15) на стандартном рационе вивария, получившие однократную острую дозу облучения 5 Грэй, и с добавлением в качестве биокоррекции к стандартному рациону вивария (n=15) биологически активной добавки «Лактопрополис-АВЛ»;

Группа 3 - интактные белые инбредные крысы (n=30) на стандартном рационе вивария, не получавшие острой дозы облучения.

§5.1 Изучение морфологических особенностей воздействия острого облучения на тимус экспериментальных животных в динамике

Тимус (вилочковая железа) — лимфоэпителиальный орган лимфопоэза у человека и многих видов животных, в котором наблюдается пролиферация и дифференцировка Т-клеток иммунной системы. Помимо того, что тимус является важным органом иммунной системы, он играет важную роль не только в иммунной системе, но и в функционировании организма. Поэтому мы посчитали целесообразным изучить этот орган, принимая во внимание тот факт, что морфологические изменения в тимусе затрагивают другие органы и ткани организма. Поскольку морфология тимуса интактных лабораторных животных представлена во многих научных исследованиях [Хасанова Д.А., 2020], мы не представили морфологическую структуру тимуса в пределах нормы. Результаты исследований показали, что во всех гистологических препаратах структуры тимуса границы коркового и мозгового слоев четкие на общем фоне (100,0%, n=15), а в корковом слое выявляются очаги некроза (73,33%, n=11) - рисунок 5.1.

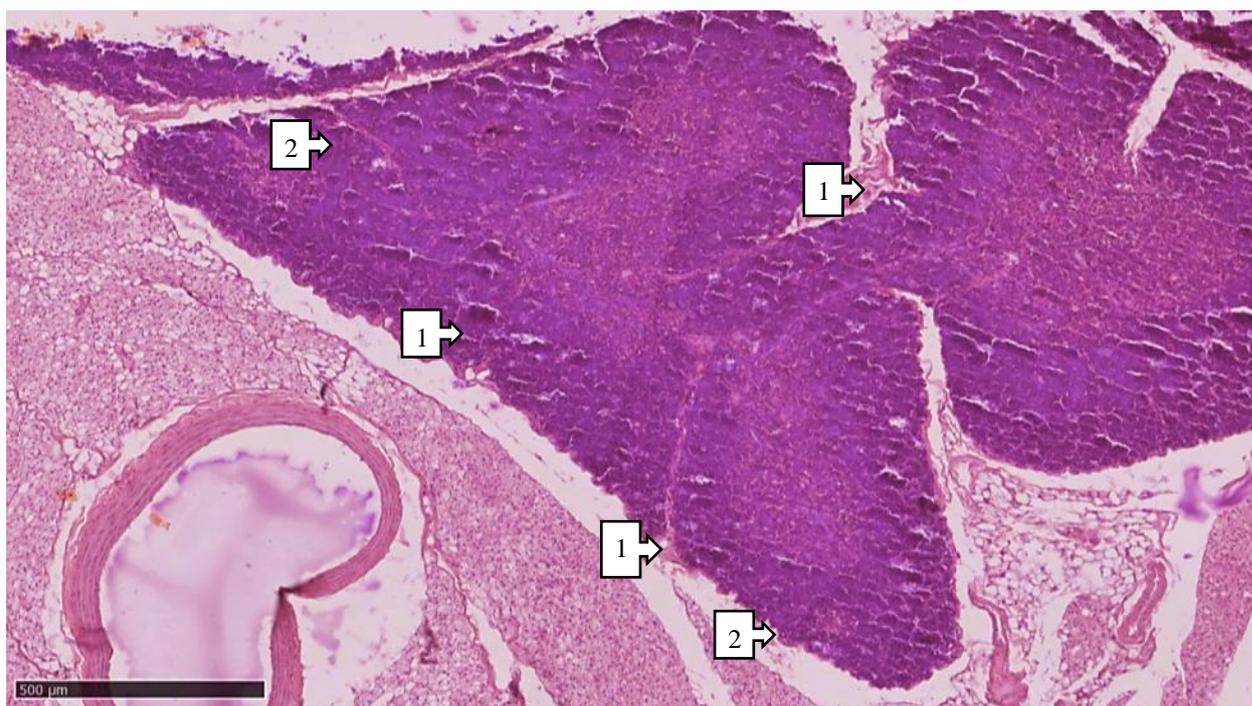


Рисунок 5.1. Морфологический вид остро облученного тимуса белой крысы (границы коркового и мозгового слоев четкие на общем фоне ткани

тимуса (1), в корковом слое (2) выявлены очаги некроза. Окраска гематоксилин-эозином, 2x10).

Как известно, тимус состоит из коркового и мозгового слоев, между этими компонентами имеются весьма тонкие морфологические различия, принципиального значения это различие не имеет (Куликов А.В. и др., 2019). Учитывая это, при описании результатов морфологических исследований мы сочли необходимым описать общее морфологическое состояние этого органа, а не отдельно представлять корковый и мозговой слои в сравнительном порядке, хотя эти изменения схожи и имеют одинаковую направленность. В гистологическом препарате, приготовленном из тимуса другого лабораторного животного, входящего в эту группу, при увеличении в 400 раз (4x10) (рис. 5.2) обнаружены промежуточный отек в корковом и мозговом веществе этого органа (66,67%, n=10), полнокровие сосудов в мозговом веществе (73,3%, n=11) и очаги бледно-розового коллапса в мозговом веществе (60,0%, n=9).

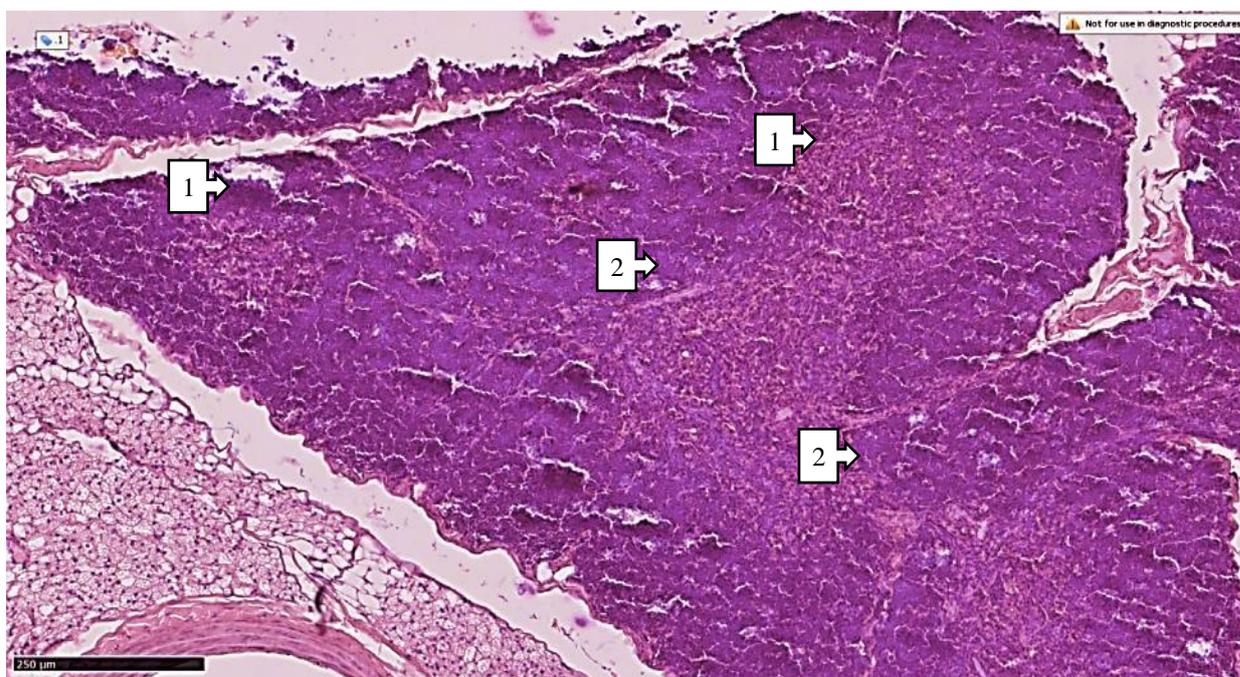


Рисунок 5.2. Морфологический вид остро облученного тимуса белой крысы (промежуточный отек в корковом и мозговом веществе тимуса, полнокровие в кровеносных сосудах мозгового вещества (1) и светло-розовые спавшиеся очаги в мозговом веществе (2). Окраска гематоксилин-эозином, 4x10).

Продолжая изучение и презентацию гистологических препаратов, приготовленных из тимуса, в одном из них в корковом веществе тимуса наблюдались очаги некроза (73,33%, n=11), а в мозговом веществе были обнаружены плохо сформированные тельца Гассалья разных размеров (80,0%, n=12). Отметим, что такая ситуация наблюдалась и в большинстве других гистологических препаратов.

Установлено, что тельца Гассалья располагаются в средней части мозгового вещества тимуса и состоят из послойно расположенных эпителиальных телец, диаметром 50 мкм, состоящих из концентрических послойно расположенных плотных плоских эпителиальных клеток. Показано, что тельца Гассалья оказывают различное действие на развивающиеся тимоциты, являются компонентом системы утилизации аутореактивных клеток, синтезируют хемокины, влияющие на миграцию тимоцитов, а также осуществляют прямую презентацию антигенов (Беловешкин А.Г., 2012).

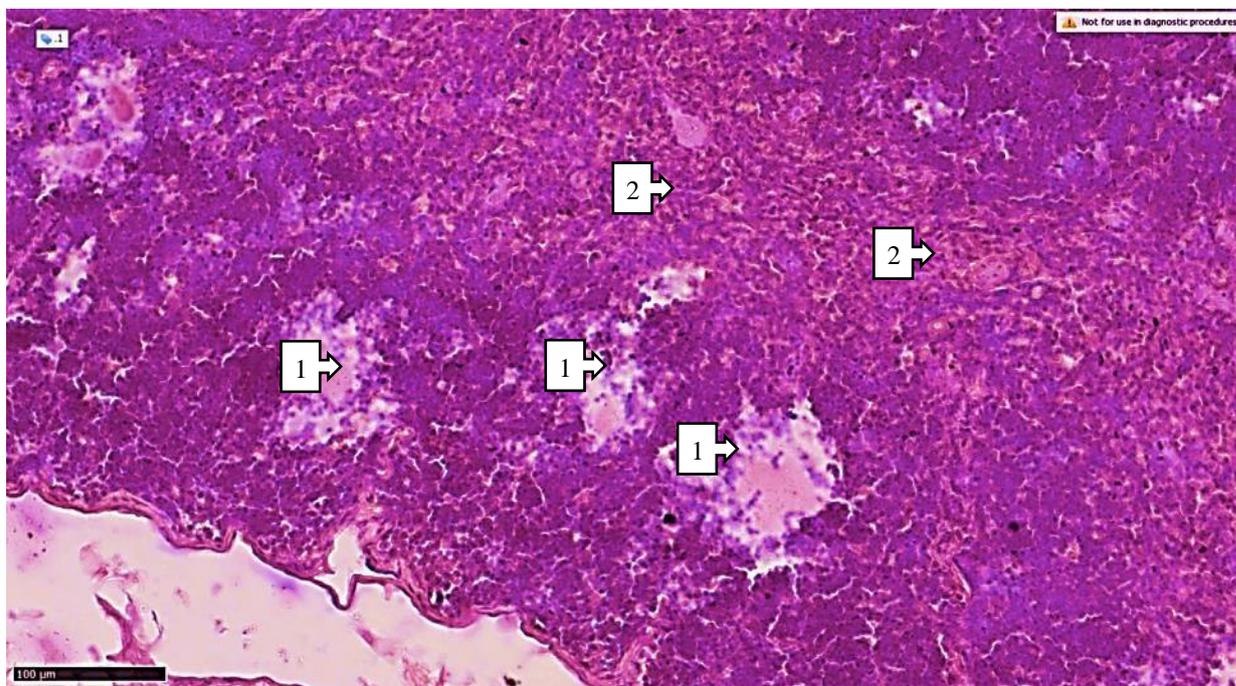


Рисунок 5.3. Гистологическая картина остро облученного тимуса белой крысы. (в корковом веществе тимуса выявлены очаги некроза (1), в мозговом веществе – слабо сформированные тельца Гассалья разной величины (2). Окраска гематоксилин-эозином, 10x10).

При микроскопическом исследовании другого гистологического препарата, приготовленного из тимуса, при 800-кратном увеличении (80x10) наблюдалось скопление эпителиальных клеток вокруг новообразованных

телец Гассалья (80,0%, n=12), пролиферация фибробластов вокруг очагов редких волокнистых структур (53,3%, n=8) и крупные лимфоциты (73,3%, n=11) (рис. 5.4).

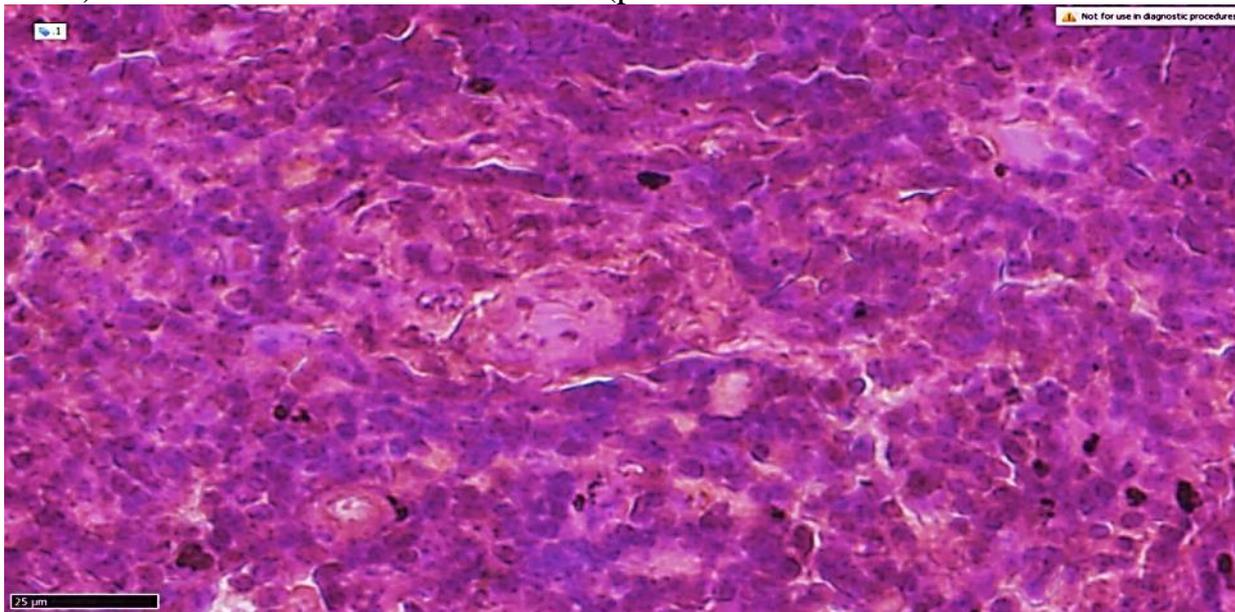


Рисунок 5.4. Гистологическая картина остро облученного тимуса белой крысы. (Скопление эпителиальных клеток вокруг формирующегося тельца Гассалья (1), пролиферация фибробластов вокруг очагов редких волокнистых структур (2), крупные лимфоциты (3). Окраска гематоксилин-эозином, 80x10).

Фибробласты, что означает «состоящие из волокон», — это клетки соединительной ткани организма. Они являются наиболее распространенной клеткой в соединительной ткани животных, в том числе лабораторных. Лимфоциты — это иммунокомпетентные клетки, относящиеся к агранулоцитарной группе лейкоцитов. Поскольку обе эти клетки важны для тимуса, мы сочли необходимым остановиться на них.

В другом препарате, приготовленном из тимуса, вокруг очага коркового некроза были обнаружены редко расположенные малые лимфоциты (66,67%, n=10), промежуточное развитие опухоли в строме (66,67%, n=10), фиброзная ткань, состоящая из редких волокон (46,67%, n=7), постепенно занимала строму, а в центре также наблюдался очаг некроза (рис. 5.5).

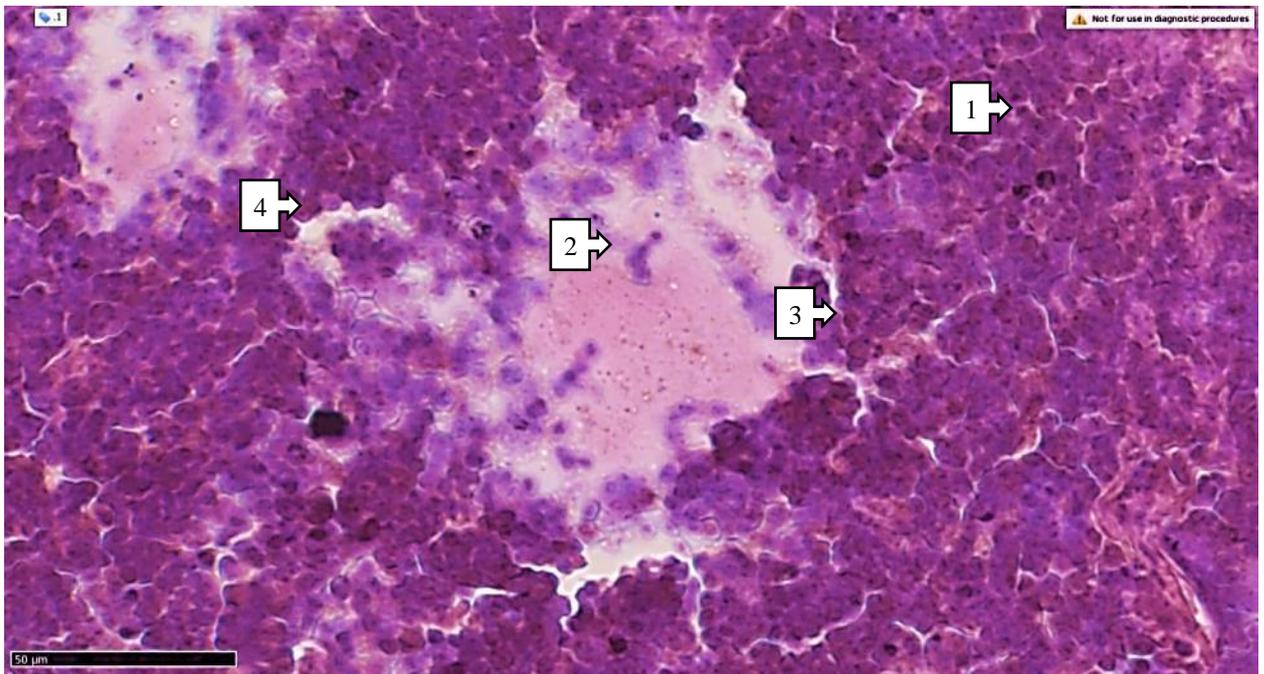


Рисунок 5.5. Гистологическая картина остро облученного тимуса белой крысы. (вокруг очага коркового некроза (1) разреженно расположены малые лимфоциты, в строме (2) выявлено развитие промежуточной опухоли, в строме — фиброзная ткань, состоящая из разреженных волокон (3), занимающая строму. Очаг некроза находится в центре (4). Окраска гематоксилин-эозином, 40x10).

Мы сочли необходимым обобщить морфологические изменения в тимусе лабораторных животных, получивших однократное острое облучение, по сравнению с аналогичными органами интактных лабораторных животных в таблице 5.1. Полученные результаты показывают, что по 8 из всех 9 изученных морфологических признаков выявлена значимая разница.

Влияние острого облучения на тимус определяется степенью выраженности морфологических признаков, примечательно, что в 3 случаях в основной группе наблюдались морфологические изменения, которые не наблюдались у интактных лабораторных животных. Анализ этих показателей экспериментально доказал, что острое облучение приводит к морфологическим изменениям в тимусе лабораторных животных.

Аналогичные исследования были проведены также на тимусе белых беспородных крыс, вошедших в группу 2 (получивших острое облучение и прошедших профилактическую биокоррекцию). Изучены и проанализированы морфологические особенности тимуса этой группы

лабораторных животных в сравнении с лабораторными животными основной группы.

Таблица 5.1

Сравнительные показатели уровней морфологических особенностей тимуса остро облученных лабораторных животных

| Морфологические признаки | Группа 3 (интактная), n=30 | Группа 1 (основная), n=15 |
|---|-------------------------------|------------------------------|
| Границы коркового и мозгового вещества были четко видны | 15 / 100,0 | 15 / 100,0 |
| В корковом слое были обнаружены очаги некроза | 0 / 0 | 11 / 73,3 |
| В корковом и сердцевинном слоях был обнаружен интерстициальный отек | 0 / 0 | 10 / 66,7 |
| Обнаружены рыхло сформированные тельца Гассалья разных размеров | 1 / 3,3 | 12 / 80,0 |
| Скопление эпителиальных клеток вокруг телец Гассалья | 29 / 96,7 | 12 / 80,0 |
| Наблюдалась пролиферация фибробластов | 28 / 93,3 | 8 / 53,3 |
| Обнаружены крупные лимфоциты | 30 / 100,0 | 11 / 73,3 |
| Обнаружены мелкие лимфоциты | 28 / 93,3 | 10 / 66,7 |
| Обнаружена фиброзная ткань | 0 / 0 | 7 / 46,7 |

Примечание: цифры абсолютные, знаменатель относительный (%).

Гистологический препарат, приготовленный из тимуса этих лабораторных животных (рис. 5.6), демонстрирует общий морфологический вид тимуса. На этом и всех других гистологических препаратах отчетливо визуализировалась

кора тимуса (100,0%, n=15), а ее строма имела полное кровоснабжение кровеносных сосудов (100,0%, n=15).

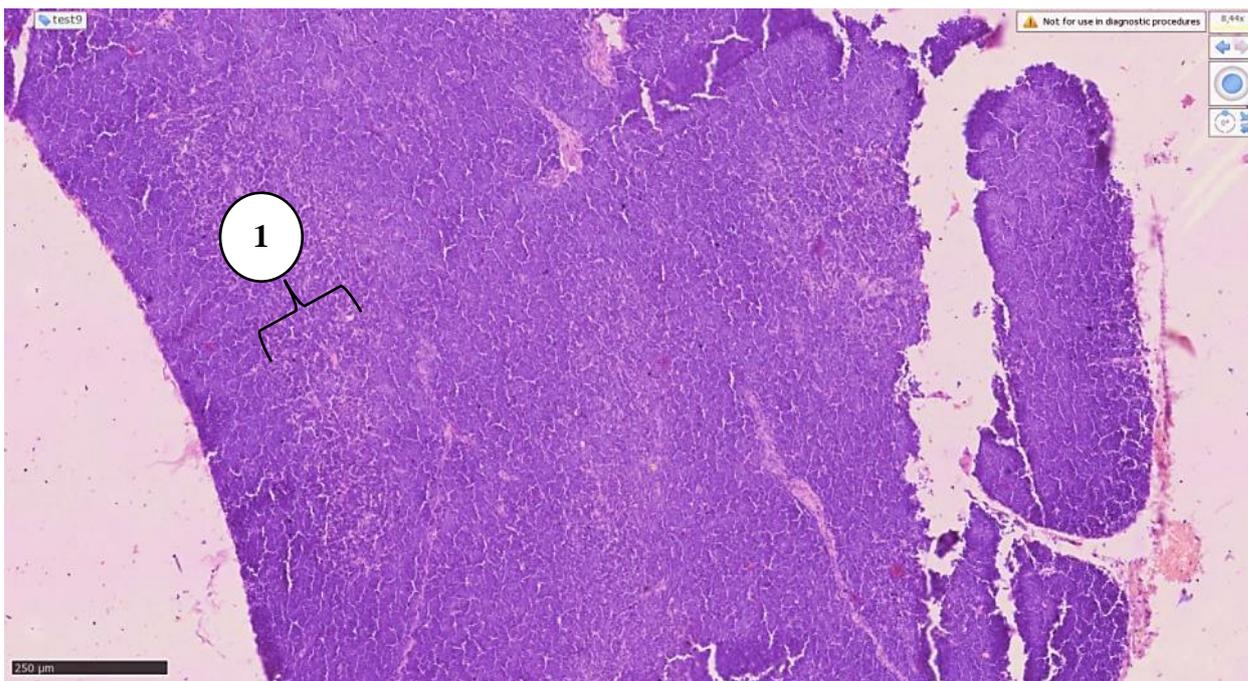


Рисунок 5.6 Гистологическая картина остро облученного и биокоррегированного тимуса белой крысы (кора тимуса хорошо видна (1), строма насыщена кровеносными сосудами (2). Окраска гематоксилином-эозином, 8x10).

В другом гистологическом препарате (рис. 5.7) в мозговом слое тимуса лабораторного животного, относящегося к группе 2 (93,3%, n=14) были обнаружены мелкие одиночные тельца Гассала).

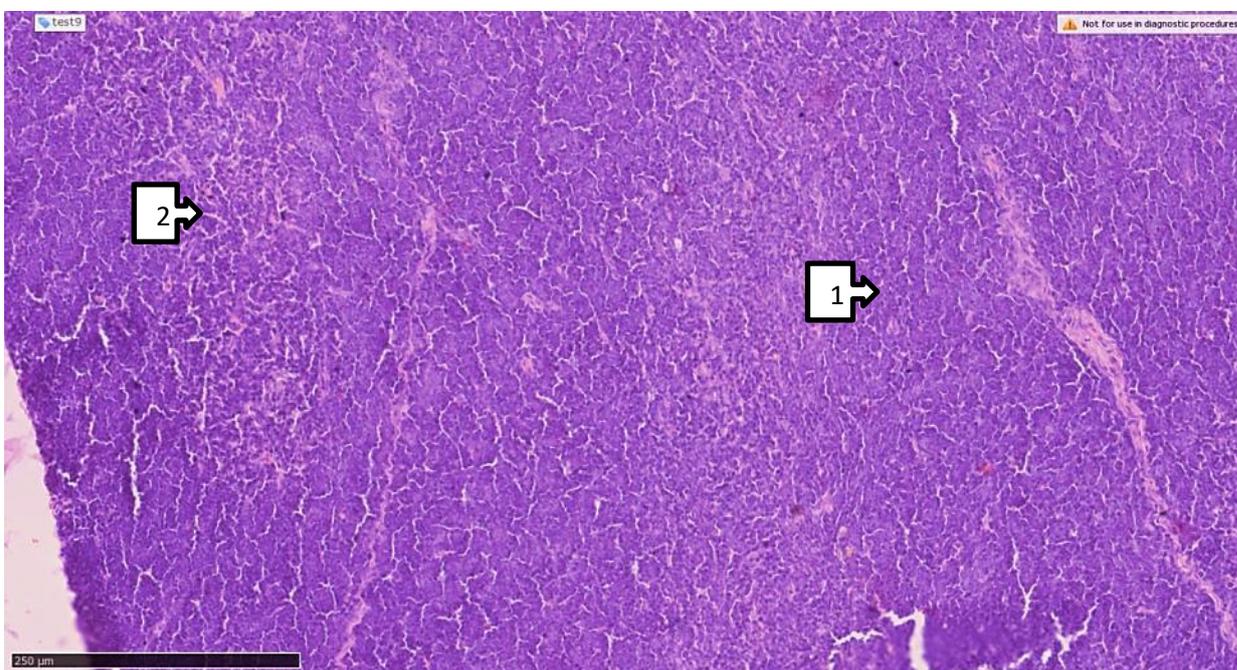


Рисунок 5.7. Гистологическая картина остро облученного и биокоррегированного тимуса белой крысы. (В мозговом слое тимуса выявлены единичные тельца Гассалья (1), интерстициальный отек различной степени (2). Окраска гематоксилин-эозином, 10x10).

Также наблюдался интерстициальный отек различной степени (40,0%, n=6). По этим показателям отчетливо видна разница с животными, которым не проводилась биокоррекция.

В гистологическом препарате, приготовленном из тимуса лабораторных животных, которым проводилась профилактическая биокоррекция, были обнаружены крупные Т-лимфоциты различных размеров (93,3%, n=14), шаровидные тельца Гассалья, состоящие из эпителиальных пластов (80,0%, n=12), а также малые лимфоциты, только формирующиеся в строме (73,3%, n=11) (рис. 5.8).

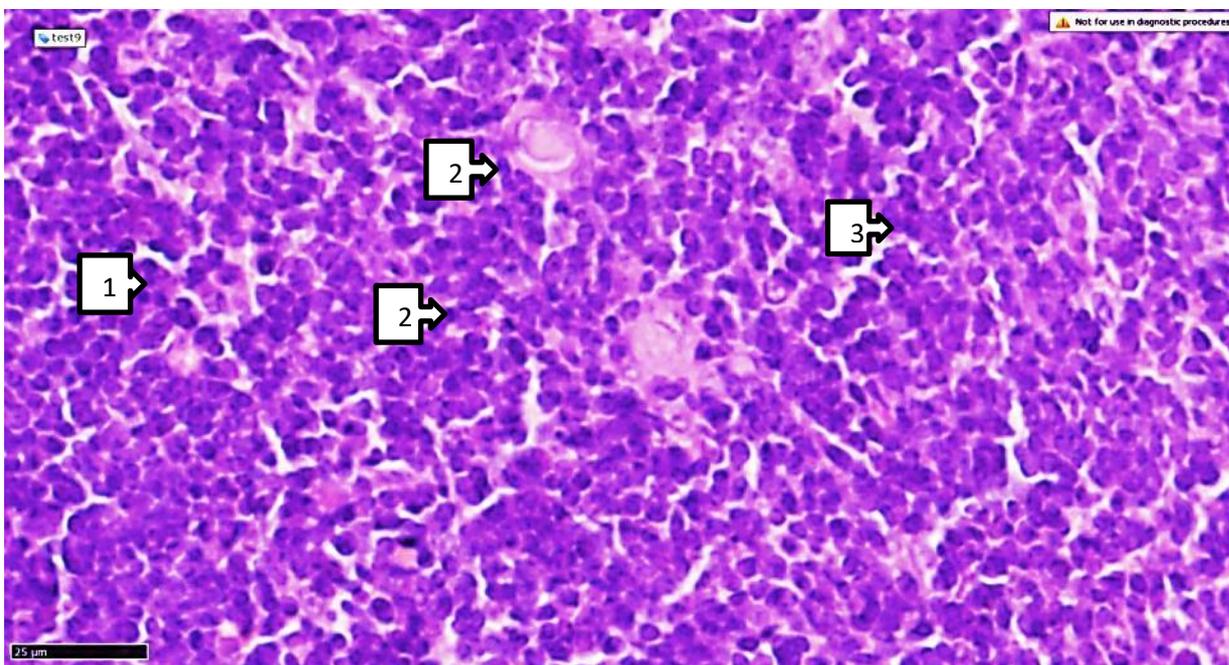


Рисунок 5.8 Морфологический вид остро облученного и биокоррегированного тимуса белой крысы (Выявлены формирующиеся Т-лимфоциты различных размеров (1), шаровидные тельца Гассалья, состоящие из эпителиальных пластов (2), и только формирующиеся в строме малые лимфоциты (3). Окраска гематоксилин-эозином, 60x10).

При сравнении результатов между группами установлено, что основная группа (группа 1) отличается от контрольной (группа 2), а интенсивность морфологических изменений в тимусе была достоверно ниже при проведении превентивной биокоррекции в течение 20 суток до острого облучения. Данный

результат свидетельствует о том, что используемый биопрепарат оказывает опосредованное положительное действие, снижая влияние острого облучения на тимус.

Сравнительные параметры морфологических признаков, выявленных при исследовании приготовленных гистологических препаратов, представлены в таблице 5.2.

таблица 5.2.

**Сравнительные показатели межгрупповой корреляции
морфологических особенностей тимуса остро облученных лабораторных
животных**

| Морфологические признаки | Группа 3 (интактная), n=30 | Группа 1 (основная), n=15 | Группа 2 (сравнительная), n=15 |
|---|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| Границы коркового и мозгового вещества были четко видны | 15 / 100,0 | 15 / 100,0 | 15 / 100,0 |
| В корковом слое были обнаружены очаги некроза | 0 / 0 | 11 / 73,3 | 0 / 0 |
| В корковом и сердцевинном слоях был обнаружен интерстициальный отек | 0 / 0 | 10 / 66,7 | 6 / 40,0 |
| Обнаружены рыхло сформированные тельца Гассалья разных размеров | 1 / 3,3 | 12 / 80,0 | 14 / 93,3 |
| Скопление эпителиальных клеток вокруг телец Гассалья | 29 / 96,7 | 12 / 80,0 | 12 / 80,0 |
| Наблюдалась пролиферация фибробластов | 28 / 93,3 | 8 / 53,3 | аникланмади |
| Обнаружены крупные лимфоциты | 30 / 100,0 | 11 / 73,3 | 14 / 93,3 |
| Обнаружены мелкие лимфоциты | 28 / 93,3 | 10 / 66,7 | 11 / 73,3 |

| | | | |
|-------------------------------|-------|----------|-------|
| Обнаружена фиброзная ткань | 0 / 0 | 7 / 46,7 | 0 / 0 |
|-------------------------------|-------|----------|-------|

Примечание: цифры абсолютные, знаменатель относительный (%).

Видно, что результаты групп 1 и 2 отличались от контроля, степень встречаемости морфологических признаков отличалась по интенсивности. Так, морфологические изменения в тимусе лабораторных животных, перенесших острое облучение в дозе 5 Грэй, при изучении их интенсивности выявили негативное влияние облучения, что доказано исследованием гистологических препаратов, в отличие от контрольной группы, изменения наблюдались по 8 из 9 показателей, а возникновение морфологических признаков доказывало негативное влияние облучения на тимус, но при назначении биологически активной добавки «Lactobacillus AWL» перед облучением в течение 20 суток степень встречаемости патологических морфологических признаков была низкой, а образование фиброзной ткани вообще не выявлялось. Косвенно доказана эффективность профилактической биокоррекции.

§5.2 Результаты динамического изучения морфологических проявлений воздействия острой радиации на селезенку лабораторных животных

Аналогичные эксперименты, показывающие морфологические изменения в тимусе лабораторных животных при воздействии острой радиации, были проведены на селезенке белых крыс. Морфологические изменения в этом органе наблюдались в группах животных, которым проводилась и не проводилась превентивная биокоррекция.

Как известно, селезенка — паренхиматозный орган брюшной полости, крупнейший лимфоидный орган позвоночных, а также периферический орган иммунной системы организма.

Поскольку морфологическое строение селезенки контрольной группы (интактных) лабораторных животных подробно изучено и описано в виде

научных источников [67; с. 346-349], мы не посчитали нужным на них останавливаться, а также использовали их для сравнения полученных результатов с результатами основной (группа 1) и группы сравнения (группа 2). Воспроизводить тезис путем представления фотографий гистологических препаратов мы посчитали нецелесообразным.

Анализ гистологических препаратов, приготовленных из селезенок лабораторных животных 1-й группы, получивших острое облучение и не подвергавшихся превентивной биокоррекции, показал, что границы красной и белой пульпы селезенки были четкими (100,0%, n=15), в красной пульпе выявлялись очаги гемолиза (66,7%, n=10), а количество паренхиматозных клеток в строме было резко снижено и имело розовый цвет (93,3%, n=14) (рис. 5.9).

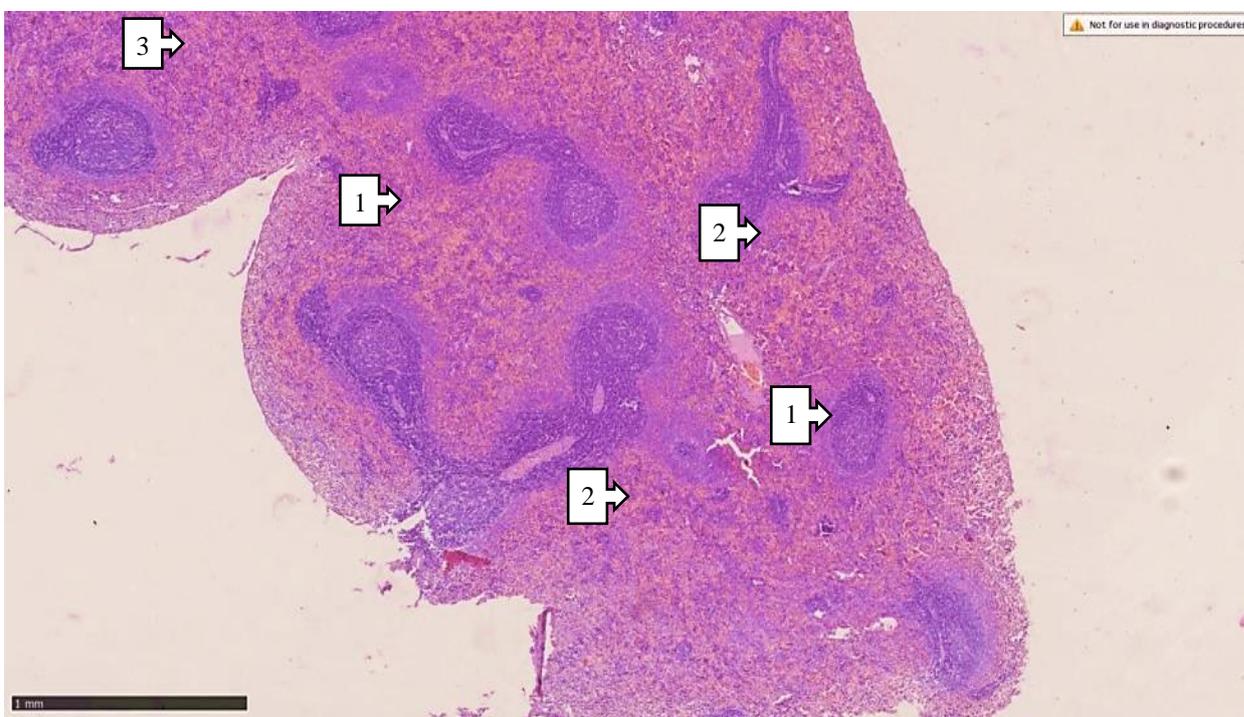


Рис-5.9. Морфологический вид селезенки белой крысы, подвергшейся острому облучению (границы красной и белой пульпы селезенки четкие (1), красная пульпа имеет множество гемолитических очагов (2), строма имеет выраженное уменьшение паренхиматозных клеток и выглядит розовой (3). Окраска гематоксилин-эозином, 4x10).

В другом гистологическом препарате также были выявлены атрофические изменения лимфоидных фолликулов селезенки лабораторных животных той же группы (66,7%, n=10). Примечательно, что кольцо

плазматических клеток вокруг лимфоидных фолликулов этого органа кишечника было расположено неравномерно, в стенке трабекулярных артерий наблюдалось скопление плазмы (66,7%, n=10), а кровеносные сосуды трабекулярных вен были полнокровными, а количество ретикулярных клеток в красной пульпе (60,0%, n=9) было отчетливо видно (рис. 5.10).

Аналогичное морфологическое изменение наблюдалось в другом гистологическом препарате, что свидетельствует о негативном воздействии острой радиации (рис. 5.11).

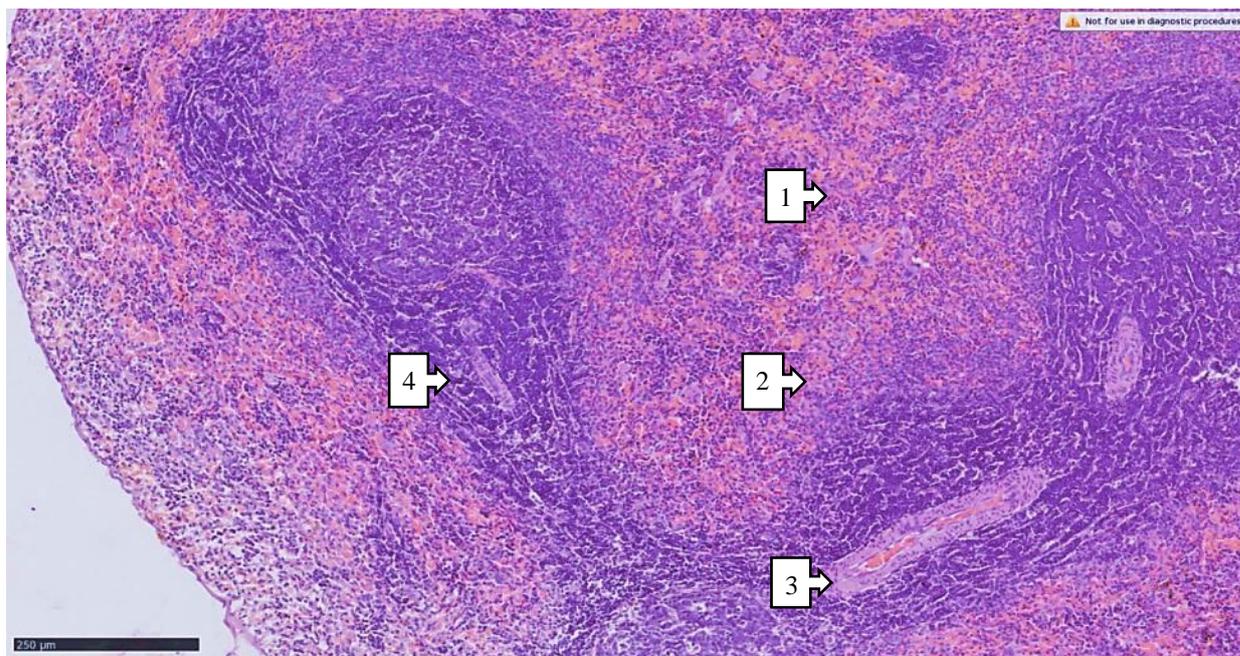


Рисунок 5.10. Морфологический вид селезенки белой крысы, подвергшейся острому облучению. (Атрофические изменения в лимфоидном фолликуле (1), неравномерно расположенное кольцо плазматических клеток вокруг лимфоидного фолликула (2), скопление плазмы в стенке трабекулярной артерии (3), полнокровие в кровеносных сосудах трабекулярной вены, увеличение ретикулярных клеток в красной пульпе (4). Окраска гематоксилин-эозином, 10x10).

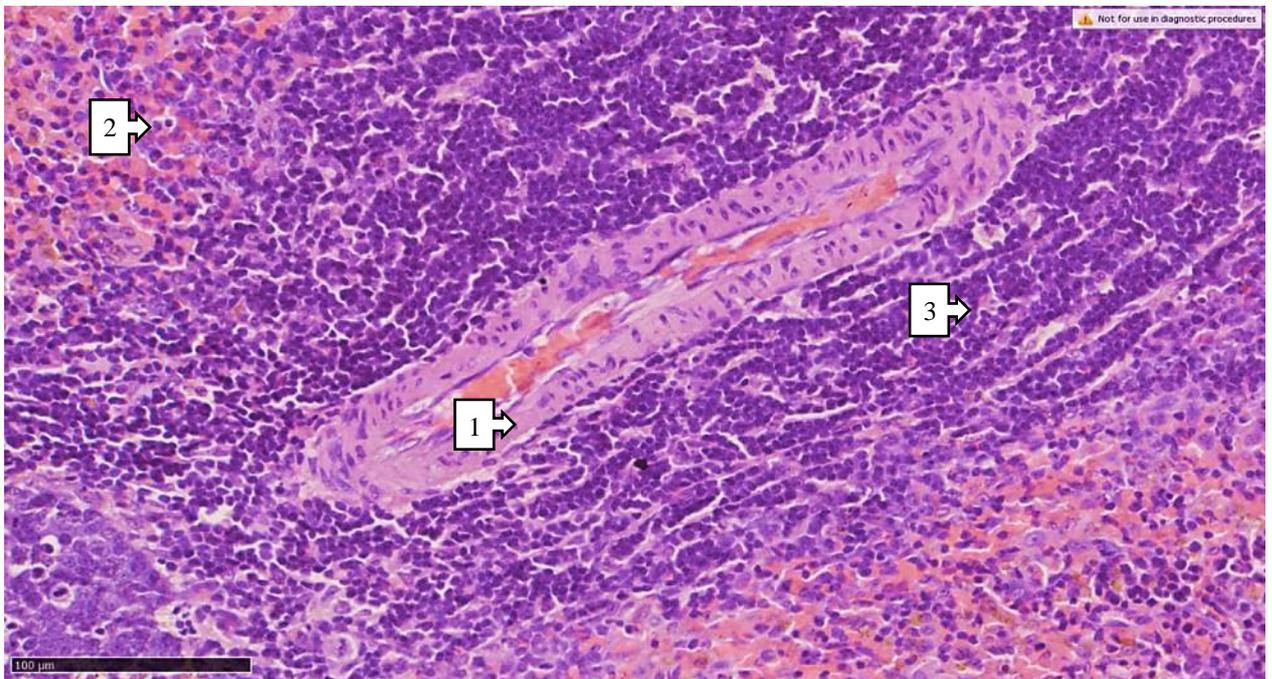


Рисунок 5.11. Морфологический вид селезенки белой крысы, подвергшейся острому облучению. (ретикулярные клетки были собраны вокруг стенки трабекулярной артерии (1), перфузия в пульпарных венах (2) и интерстициальный отек был обнаружен (3)). Окраска гематоксилином-эозином, 40x10). Микроскопия при общем увеличении в 400 раз (40x10) выявила ретикулярные клетки, собранные вокруг стенки трабекулярной артерии (60,0%, n=9), перфузию в пульпарных венах (53,3%, n=8) и интерстициальный отек (46,7%, n=7). Отсутствие очевидных морфологических изменений объясняется коротким периодом наблюдения, но их наблюдение указывает на то, что прогноз этого патологического процесса неблагоприятный.

В другом гистологическом препарате в центре лимфоидного фолликула селезенки формировались В-лимфоциты (93,3%, n=14), деструктивно трансформированные плазматические клетки (73,3%, n=11), а под микроскопом наблюдался фагоцитоз некротических компонентов клеток макрофагами в органе (80,0%, n=12) (рис. 5.12).

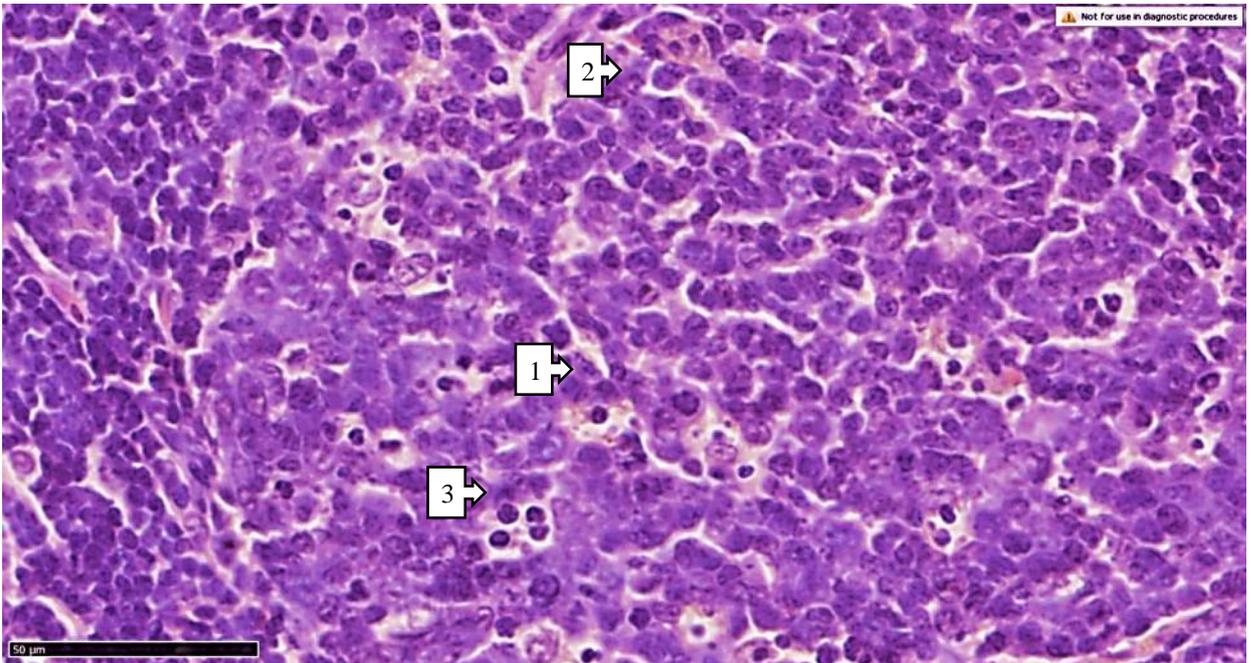


Рисунок 5.12. Морфологический вид селезенки белой крысы, подвергшейся острому облучению. (Обнаружены В-лимфоциты, формирующиеся в центре лимфоидного фолликула (1), деструктивно трансформированные плазматические клетки (2), фагоцитоз некротических компонентов клеток в макрофагах (3). Окраска гематоксилин-эозином, 80x10.

Анализ гистологических препаратов, приготовленных из селезенки, указанных морфологических изменений позволил определить степень воздействия острой радиации на этот орган лабораторных животных, наиболее поврежденные ткани и клетки. При сравнении степени встречаемости всех выявленных морфологических изменений с показателями интактных лабораторных животных стал ясен масштаб этих изменений (таблица 5.3), стали очевидны последствия острого радиационного воздействия.

таблица 5.3

Сравнительные показатели морфологических изменений в селезенке лабораторных животных, подвергшихся острому облучению

| Морфологические изменения | Контрольная группа, n=30 | Основная группа, n=15 |
|---------------------------------------|--------------------------|-----------------------|
| Границы красной и белой пульпы четкие | 30 / 100,0 | 15 / 100,0 |
| Очаги гемолиза в красной пульпе | 0 / 0 | 10 / 66,7 |
| Клетки паренхимы уменьшены в строме | 1 / 3,3 | 14 / 93,3 |

| | | |
|---|------------|-----------|
| Изменена окружность лимфоидных фолликулов | 2 / 6,7 | 10 / 66,7 |
| Плазматический отек в стенке трабекулярной артерии | 0 / 0 | 10 / 66,7 |
| В красной пульпе увеличены ретикулярные клетки | 0 / 0 | 9 / 60,0 |
| Наполненность в пульпарных венах | 3 / 10,0 | 8 / 53,3 |
| Интерстициальный отек в конечности | 0 / 0 | 7 / 46,7 |
| Формирование V-лимфоцитов | 30 / 100,0 | 14 / 93,3 |
| Деструктивно измененные плазматические клетки | 0 / 0 | 11 / 73,3 |
| Фагоцитоз некротических компонентов клеток в макрофагах | 0 / 0 | 12 / 80,0 |

Примечание: цифры абсолютные, знаменатель относительный (%).

Так, в основной группе 9 из 11 морфологических показателей достоверно отличались от контрольной группы, доказано появление патологических морфологических изменений, возникновение патофизиологических признаков, таких как анемия, отеки, очаги гемолиза, застой плазмы наряду с морфологическими признаками, обусловлено острым радиационным воздействием, и показано, что в дальнейшем будет неблагоприятный исход.

Аналогичные морфологические исследования были проведены и в группе белых помесных крыс (группа 2), которым проводилась превентивная биокоррекция. Фотографии приготовленных гистологических препаратов показали появление морфологических изменений. Ниже мы приводим некоторые из этих фотографий со сравнительным анализом.

В гистологическом препарате, приготовленном из селезенки лабораторных животных 2-й группы (n=15), взятой в качестве группы сравнения и подвергнутой профилактической биокоррекции биологически активной добавкой (биопрепаратом) «Лактопрополис-АВЛ», ее паренхима была редуцирована, в красной пульпе определялись очаги гемолиза (66,7%, n=10), в строме большинство спавшихся лимфоидных фолликулов были уменьшены в размерах, а в краевой зоне определялись деструктивно измененные плазматические компоненты клеток. (73.3%, n=11) (рис. 5.13).

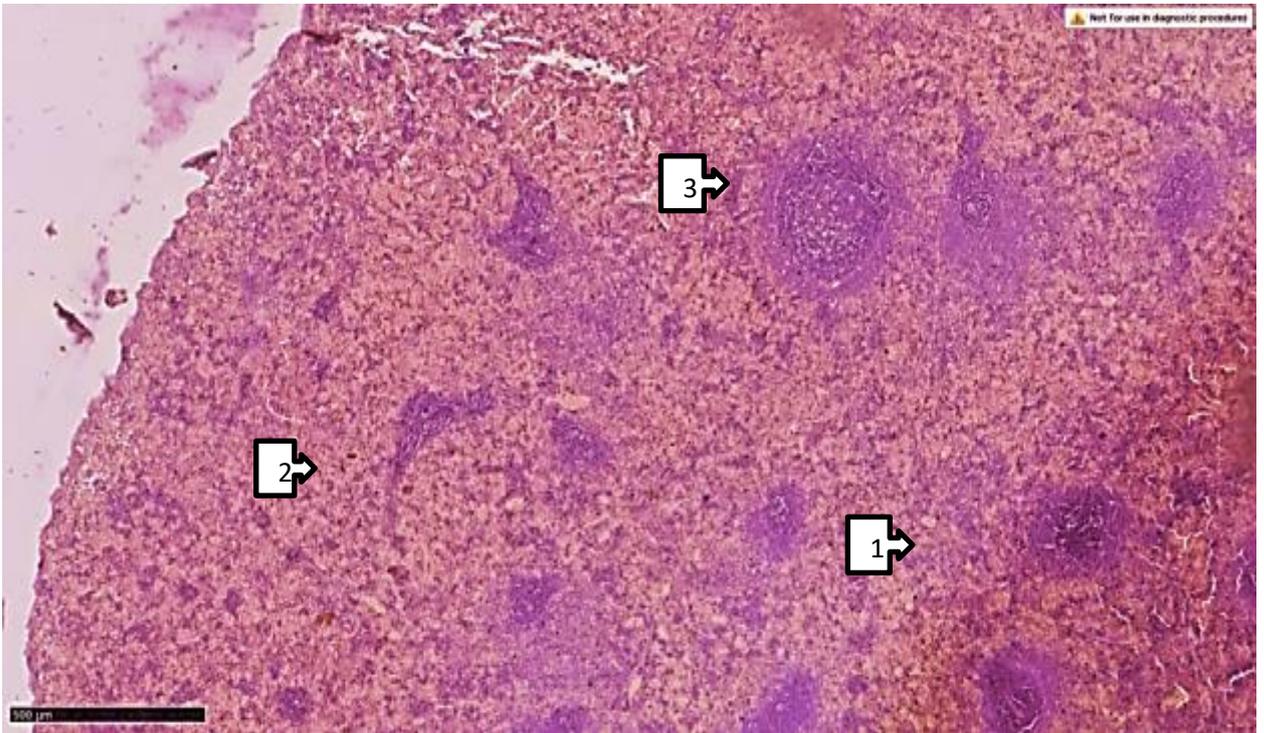


Рисунок 5.13. Морфологический вид остро облученной биокоррегированной селезенки белой крысы (паренхима селезеночной ткани была редуцирована, в красной пульпе были выявлены очаги гемолиза (1), большинство спавшихся лимфоидных фолликулов в строме были редуцированы (2), деструктивно измененные клеточные компоненты были выявлены в маргинальной зоне (3). Окраска гематоксилин-эозином, 4x10).

В другом гистологическом препарате было выявлено, что периартериальное кольцо Т-лимфоцитов в селезенке лабораторных животных, участвовавших в исследованиях, было редуцировано, пролиферация плазматических клеток вокруг лимфоидных фолликулов была резко усилена (93,3%, n=14), а также образование щелей вокруг фолликулов В-лимфоцитов и в области около центральной артерии (66,7%, n=10) - рис. 5.14.

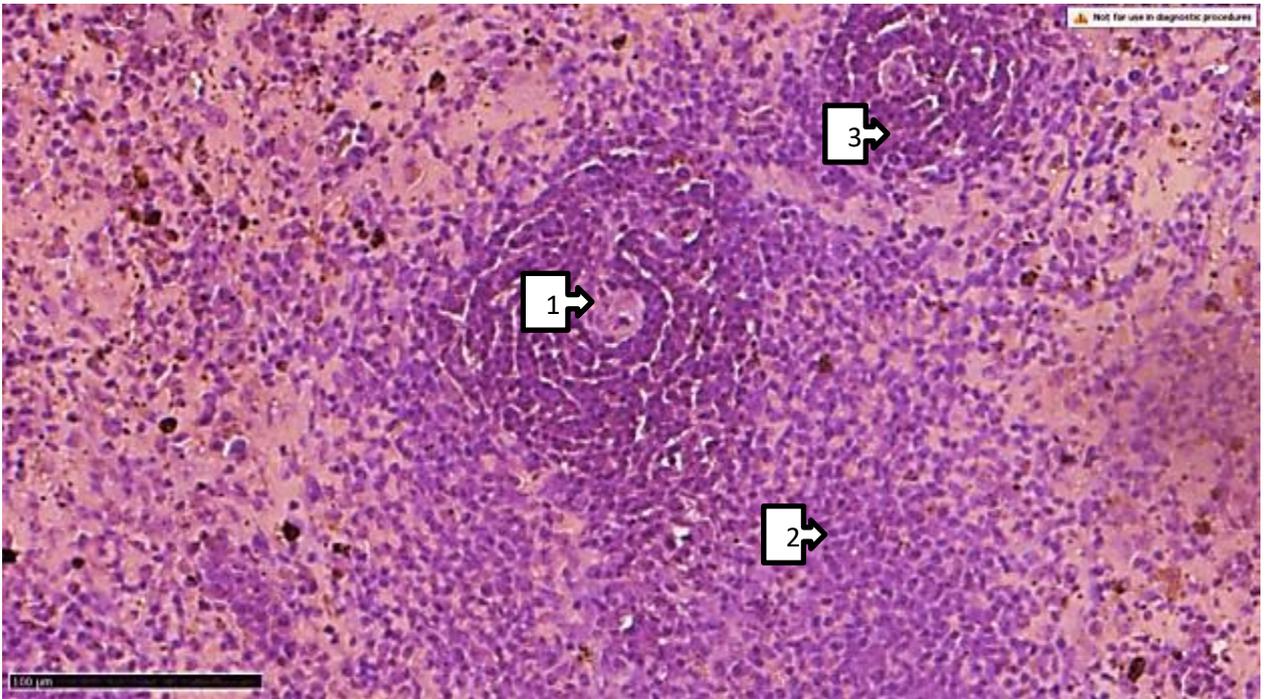


Рисунок 5.14. Морфологический вид остро облученной биокоррегированной селезенки белой крысы (Периартериальное кольцо Т-лимфоцитов было значительно уменьшено (1), пролиферация плазматических клеток вокруг лимфоидных фолликулов была значительно увеличена (2), В-лимфоциты образовывали щели вокруг фолликулов и около центральной артерии (3). Окраска гематоксилином-эозином, 20x10).

Кроме того, в селезенке лабораторных животных была обнаружена повышенная пролиферация В-лимфоцитов в зародышевых центрах лимфоидных фолликулов (93,3%, n=14), а также наблюдалась четкая пролиферация кластеров плазматических клеток вокруг лимфоидных фолликулов (93,3%, n=14) (рис. 5.15).

В другом гистологическом препарате, приготовленном от белой беспородной крысы, принадлежащей к этой группе, в строме селезенки были обнаружены многочисленные деструктивно измененные плазматические клетки (73,3%, n=11), также хотелось бы отметить обнаружение макрофагов или спленоцитов (93,3%, n=14), а под микроскопом был обнаружен отек (33,3%, n=5) за счет однородной плазматической жидкости стромы (рис. 5.16).

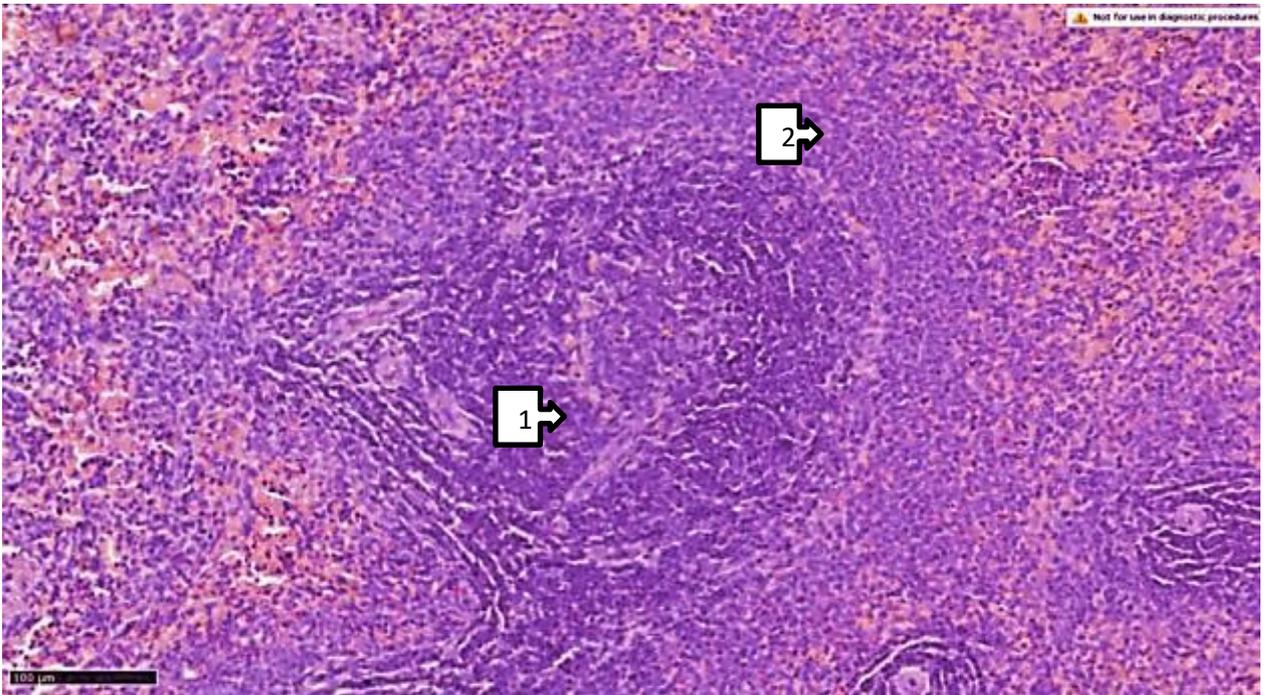


Рисунок 5.15. Морфологический вид остро облученной биокоррегированной селезенки белой крысы (Повышенная пролиферация В-лимфоцитов в зародышевом центре лимфоидного фолликула (1), скопление плазматических клеток, образованное вокруг лимфоидного фолликула, явно пролиферирует (2). Окраска гематоксилин-эозином, 40x10).

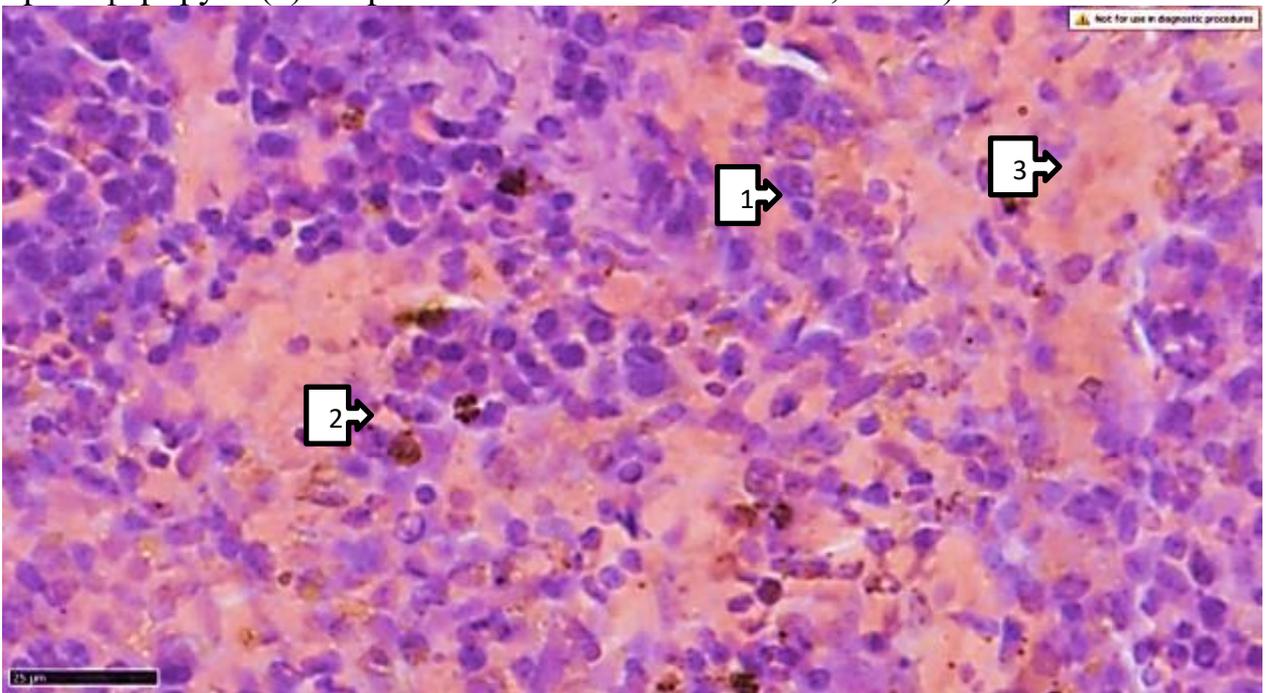


Рисунок 5.16. Морфологический вид остро облученной биокоррегированной селезенки белой крысы (в строме выявлено множество деструктивно измененных клеток (1), выявлено скопление спленоцитов (2). Опухоль выявлена под воздействием однородной плазменной жидкости стромы (3). Окраска гематоксилин-эозином, 80x10).

Таким образом, при сравнении интенсивности морфологических изменений в селезенке лабораторных животных, получивших острое облучение и прошедших профилактическую биокоррекцию, с группой, не прошедшей биокоррекцию, достоверных, значимых различий между изменениями не наблюдалось, все показатели были близки между собой. Полученные результаты показали, что используемый биопрепарат не оказывал положительного влияния на морфологические характеристики селезенки при остром облучении, однако следует отметить, что и отрицательного его влияния не наблюдалось.

Пятая глава завершается следующими выводами:

При изучении морфологических изменений в тимусе лабораторных животных, прошедших острое облучение в дозе 5 Грэй, выявлено отрицательное влияние облучения, что доказано исследованием гистологических препаратов;

в отличие от контрольной группы, в основной группе наблюдались изменения 8 из 9 показателей в тимусе, а возникновение морфологических признаков доказывало, что радиация оказала негативное влияние на тимус, но при введении БПФ «Lactobacillus AWL» в течение 20 дней до острого облучения интенсивность патологических морфологических признаков была низкой, а образование фиброзной ткани у лабораторных животных вообще не было выявлено. Косвенно доказана эффективность профилактической биокоррекции;

доказано, что 9 из 11 морфологических показателей в селезенках основной группы лабораторных животных достоверно отличались от контрольной группы, появлялись патологические морфологические изменения, патофизиологические признаки, такие как анемия, отеки, очаги гемолиза, застой плазмы, сопровождалась морфологическими признаками под воздействием острого облучения, и в дальнейшем был показан неблагоприятный исход;

При сравнении интенсивности морфологических изменений в селезенках лабораторных животных, получивших острое облучение и прошедших профилактическую биокоррекцию БПА «Lactobacillus AWL» с группой, не прошедшей биокоррекцию, достоверных, значимых различий между изменениями не наблюдалось, все показатели были близки между собой;

Полученные морфологические результаты показали, что используемый биопрепарат (БПА Lactobacillus AWL) не оказывал положительного влияния на морфологические характеристики селезенки при остром облучении, однако и отрицательного его влияния не наблюдалось.

ГЛАВА VI. ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТИМУСЕ И СЕЛЕЗЕНКЕ НЕЛЕЧЕННЫХ КРЫС ПОСЛЕ ХРОНИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ

Хроническое облучение - в результате длительного воздействия низкочастотного ионизирующего излучения развивается в разной степени радиочувствительность органов. Наиболее чувствительными органами при хроническом облучении являются развитие атрофических и склеротических изменений в иммунных органах (селезенка, лимфатические узлы, слюнные и слезные железы, костный мозг и тимус). Органами с низкой радиочувствительностью являются почки, печень, легкие, ткани.

§6.1 Морфологические изменения в тимусе и селезенке белых помесных крыс, подвергшихся хроническому облучению

Микроскопия гистологических препаратов, полученных из тимуса хронически облученных лабораторных животных, показывает, что мозговое вещество тимуса увеличено, корковый слой редуцирован, описаны признаки вторичной инволюции (рис. 6.1). Интенсивность их изменений отличалась от острого облучения.

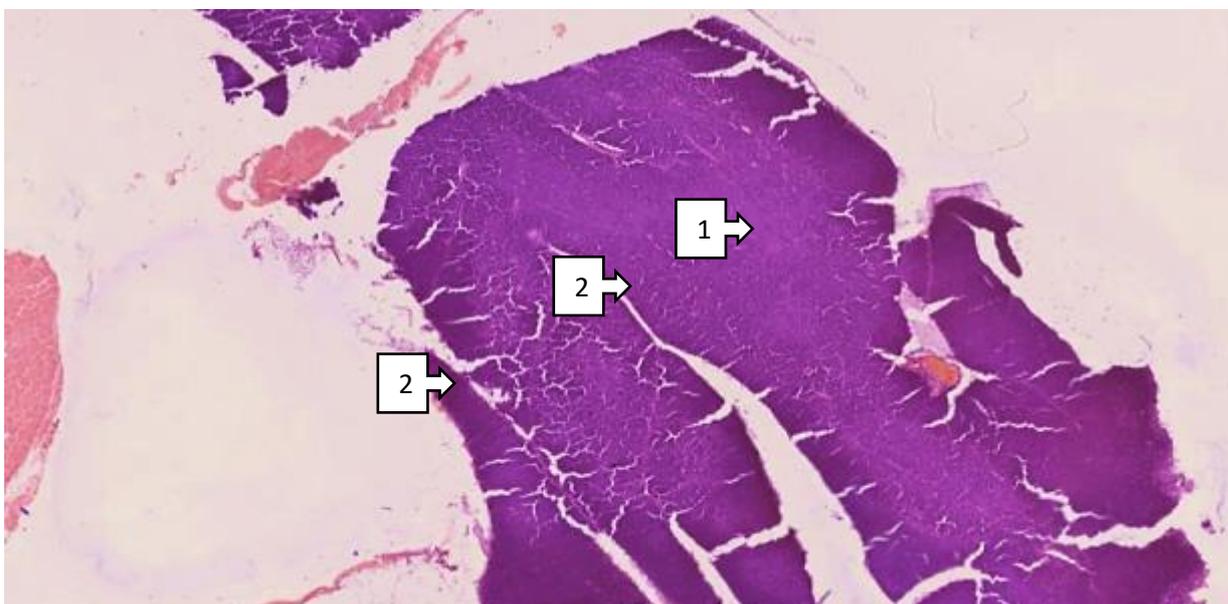


Рисунок 6.1. Морфологическая картина тимуса белых крыс, подвергшихся хроническому облучению. (Мозговое вещество тимуса

увеличено (1), корковое вещество уменьшено (2), выявляются признаки вторичной инволюции. Окраска гематоксилин-эозином, 4x10).

В другом гистологическом препарате в капсуле коркового вещества тимуса наблюдалась неравномерная складчатость, а в левом латеральном углу определялось небольшое расширение мозгового вещества в сторону коркового вещества, причем обращает на себя внимание выявление в корковом веществе очагов новообразованных адипоцитов (рис. 6.2).

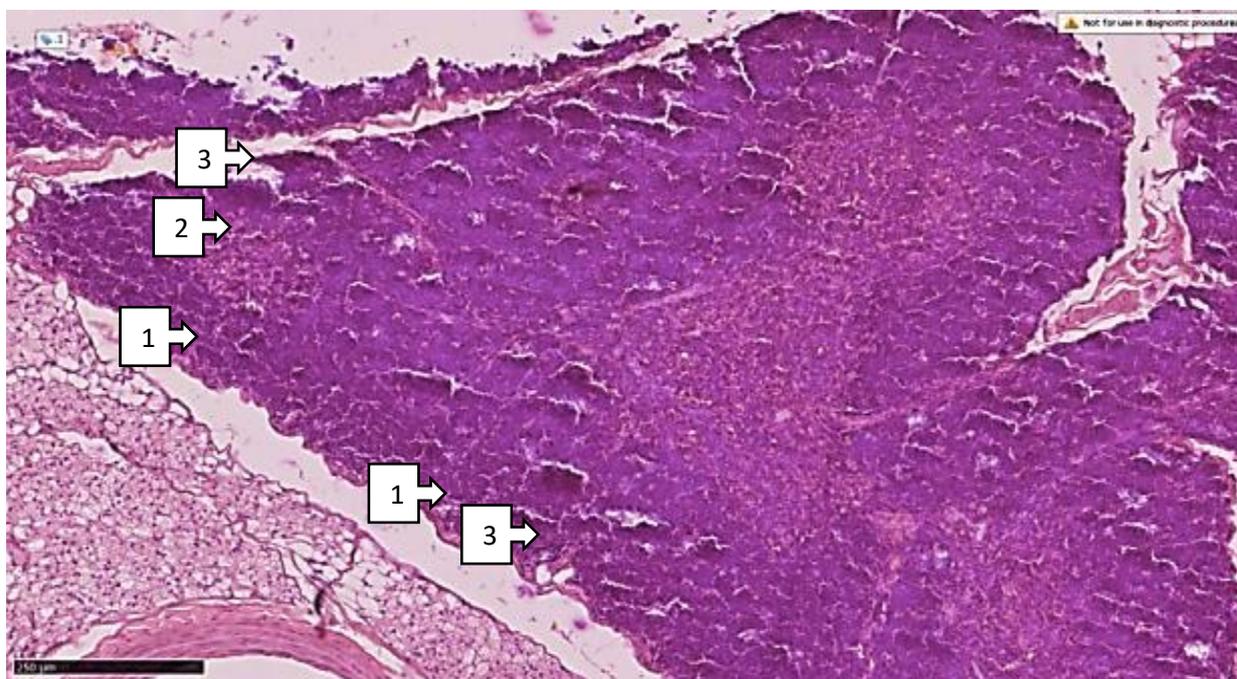


Рисунок 6.2. Морфологическая картина тимуса белых крыс, подвергнувшегося хроническому облучению. (неравномерная складчатость в капсуле коркового вещества тимуса (1), в левом латеральном углу мозговое вещество расширяется в сторону коркового вещества (2), а в корковом веществе (3) выявляются очаги новообразованных адипоцитов. Окраска гематоксилином-эозином, 10x10).

При рассмотрении под микроскопом гистологического препарата, приготовленного из тимуса другого лабораторного животного, относящегося к этой группе, было отмечено, что его мозговое вещество состоит из соединительнотканых структур, разросшихся по трабекулярному типу (50,0%, n=15), в взаимосвязанной строме наблюдалось формирование процесса склероза, если в мозговом веществе обнаруживалось уменьшение телец Гассала, то следует отметить, что в корковом веществе органа наблюдался интерстициальный отек (рис. 6.3). При сравнении этих

патологических морфологических изменений с изменениями при остром облучении становится очевидной разница между ними.

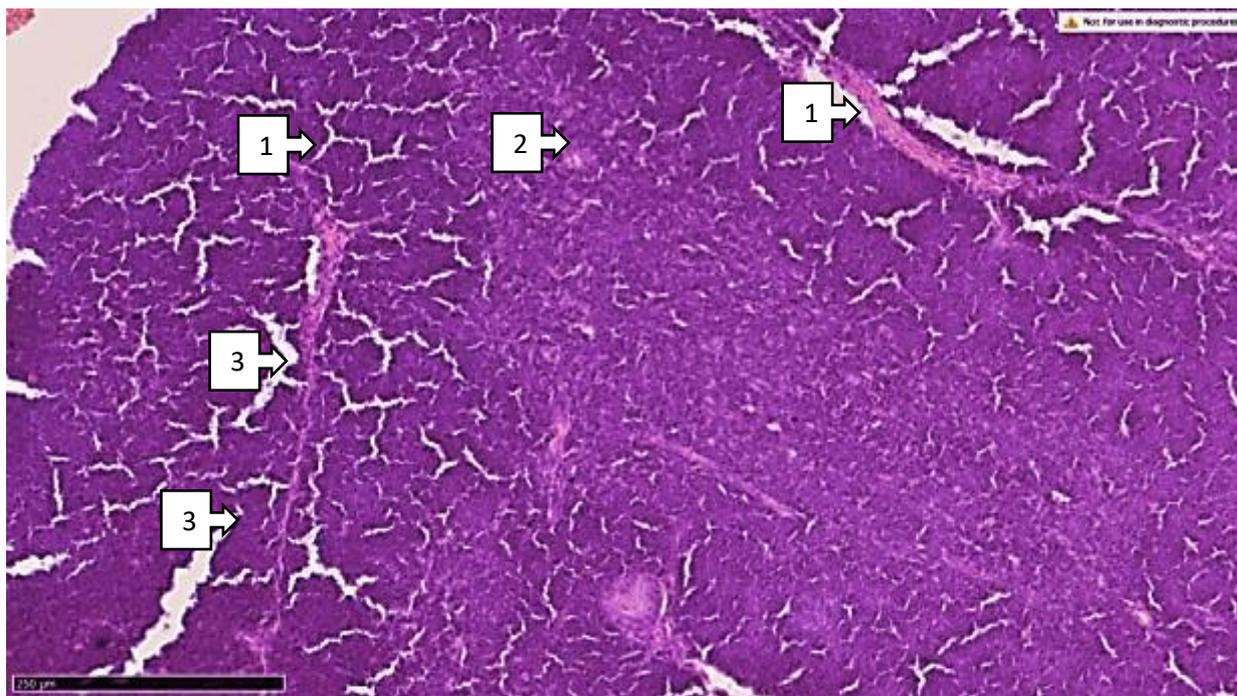


Рисунок 6.3 Морфологическая картина тимуса белых крыс, подвергшихся хроническому облучению ((состоящий из соединительнотканых структур, растущих трабекулярно в мозговом веществе тимуса (1), которые сливаются, образуя склеротический процесс в строме, уменьшенные тельца Гассалья в мозговом веществе (2), интерстициальный отек в корковом веществе (3). Окраска гематоксилин-эозином, 20x10).

Наряду с указанными выше патоморфологическими изменениями, при морфологических исследованиях были обнаружены и другие изменения. В то время как в мозговом веществе тимуса наблюдались разрушение и уменьшение телец Гассалья (53,3%, n=16), также было обнаружено увеличение плазматических клеток, и их увеличение считалось следствием хронического радиационного воздействия на этот орган.

Также под микроскопом в этом органе было отчетливо видно увеличение ретикулярных волокон (56,7%, n=17), а также уменьшение зрелых лимфоцитов и светло-розовая окраска стромы у многих облученных лабораторных животных. Полученные морфологические изменения представлены на рисунке 6.4. Эти изменения обеспечивают специфичность поражения.

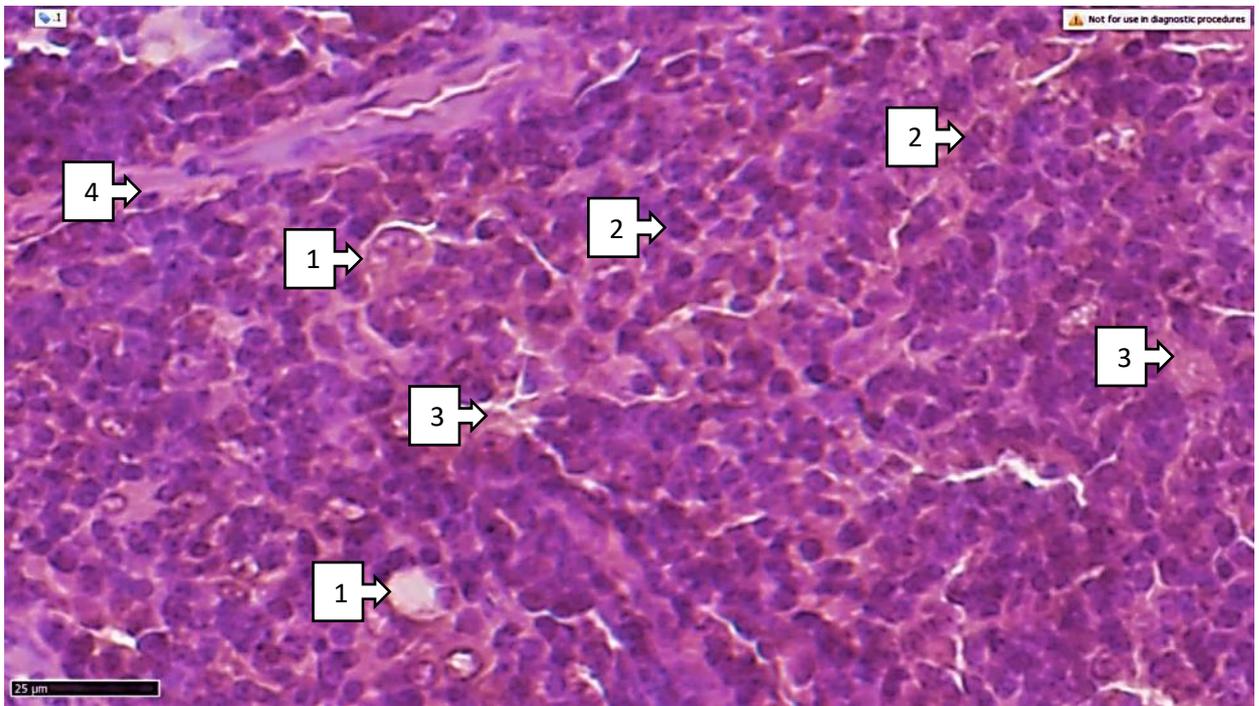


Рисунок 6.4. Морфологическая картина тимуса белых крыс, подвергшихся хроническому облучению. (В мозговом слое тимуса выявлены деструкция и редукция телец Гассалья (1), увеличение плазматических клеток (2), увеличение ретикулярных волокон (3), уменьшение зрелых лимфоцитов и светло-розовая окраска стромы (4). Окраска гематоксилин-эозином, 40x10).

При микроскопическом исследовании гистологического препарата, приготовленного из селезенки другого лабораторного животного той же группы, получившего хроническое облучение, мы наблюдали гистологическую картину атрофированной селезенки, все признаки которой видны на представленном рисунке 6.5. Среди других патоморфологических изменений следует отметить наличие очагов гемолиза и некроза в красной пульпе селезенки.

Следует также отметить, что в строме этого органа в большинстве случаев выявлялся интерстициальный отек (70,0%, n=21), исследованные лимфоидные фолликулы были различных размеров, наблюдался их атрофический и гиперпластический вид. Примечательно, что частота этих патологических морфологических изменений была не ниже, чем других признаков изменений.



Рисунок 6.5. Морфологическая картина селезенки небелых крыс, подвергшихся хроническому облучению. (атрофические изменения, гемолиз в красной пульпе, некроз и интерстициальный отек в строме (1), лимфоидные фолликулы разных размеров (2), атрофический и гиперпластический вид (3). Окраска гематоксилином-эозином, 4x10).

Невозможность увидеть все морфологические изменения в одном гистологическом препарате заставила нас внимательно изучить другие гистологические препараты, поэтому мы сочли необходимым представить изменения в других гистологических препаратах.

У хронически облученного лабораторного животного, представленного на рисунке 6.6, капсула селезенки была различной толщины, с неровной, не морщинистой поверхностью (66,7%, n=20). Как упоминалось выше, в этом препарате в селезеночной строме наблюдался интерстициальный отек различной степени, а также обращало на себя внимание наличие неравномерно сформированной муфты плазматических клеток вокруг лимфоидных фолликулов (46,7%, n=14). Хотя указанные патоморфологические изменения наблюдались не у всех лабораторных животных, они были расценены как признак развития явной патологии, которую считали следствием хронического облучения.

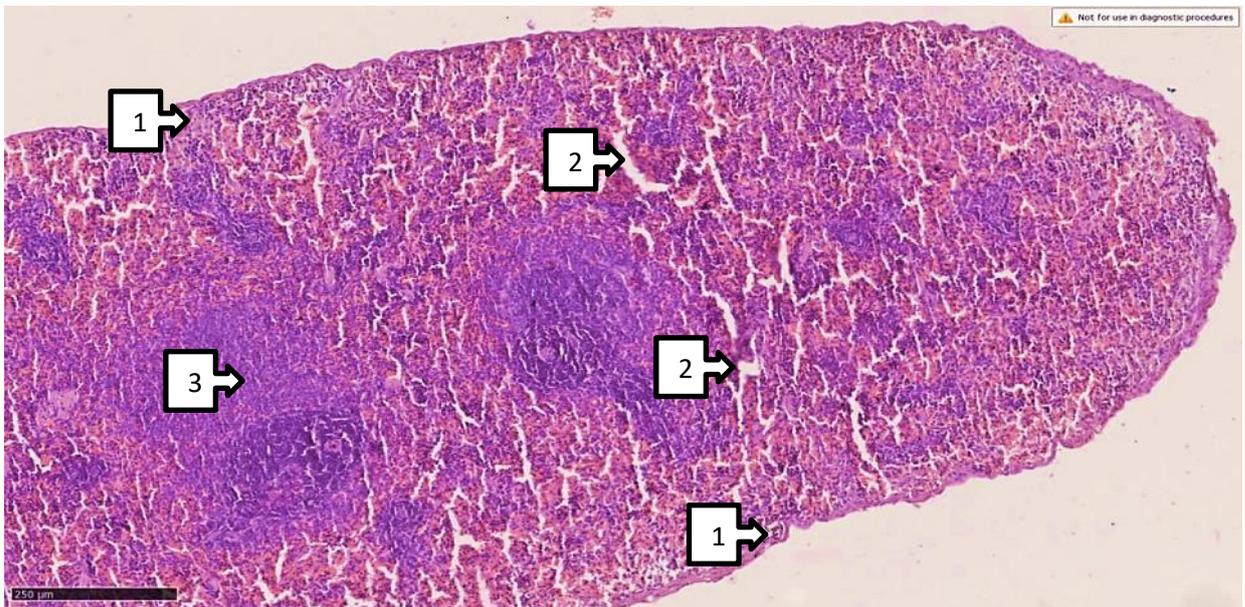


Рисунок 6.6 Морфологическая картина селезенки небелых крыс, подвергшихся хроническому облучению (капсула селезенки различной толщины, неровная, не складчатая поверхность (1), интерстициальный отек различной степени в строме (2), неправильной формы муфта плазматических клеток вокруг лимфоидных фолликулов (3). Окраска гематоксилин-эозином, 10x10).

Для того чтобы еще раз подтвердить полученные результаты и оценить степень влияния хронического облучения на селезенку лабораторных животных в эксперименте, мы сочли необходимым представить микроскопическое изображение еще одного гистологического препарата (рис. 6.7).

На представленном изображении видно, что в центре фолликула в селезенке наблюдается неравномерный, разной интенсивности отек, некоторое количество ретикулоцитоза вокруг трабекулярной структуры (46,7%, n = 14), в красной пульпе органа обнаружено повышенное количество макрофагов, иными словами спленоцитов.

Эти морфологические изменения свидетельствуют об ухудшении функции селезенки, наличии напряжения при выполнении ею своей функции. Таким образом, показано, что хроническое облучение может приводить к патологическим морфологическим изменениям селезенки, а также отрицательно влиять на ее функцию. В другом гистологическом препарате

наблюдалось формирование гиалиноза в капсуле селезенки, скопление ретикулоцитов вокруг трабекул и полнокровие в пульпарных венах (рис. 6.8).

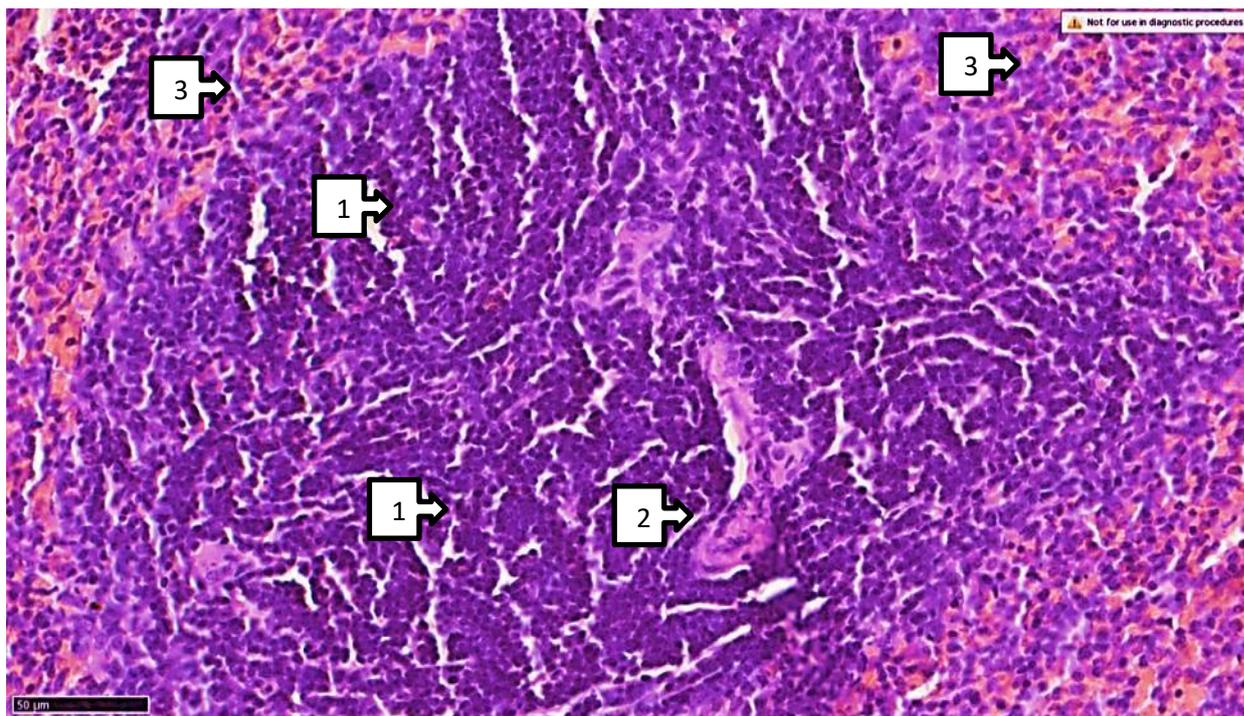


Рисунок 6.7. Морфологическая картина селезенки небелых крыс, подвергшихся хроническому облучению. (выявлены неравномерный отек в центре фолликула (1), ретикулоцитоз вокруг трабекулярной структуры (2) и большое количество спленоцитов в красной пульпе (3). Окраска гематоксилин-эозином, 40x10).

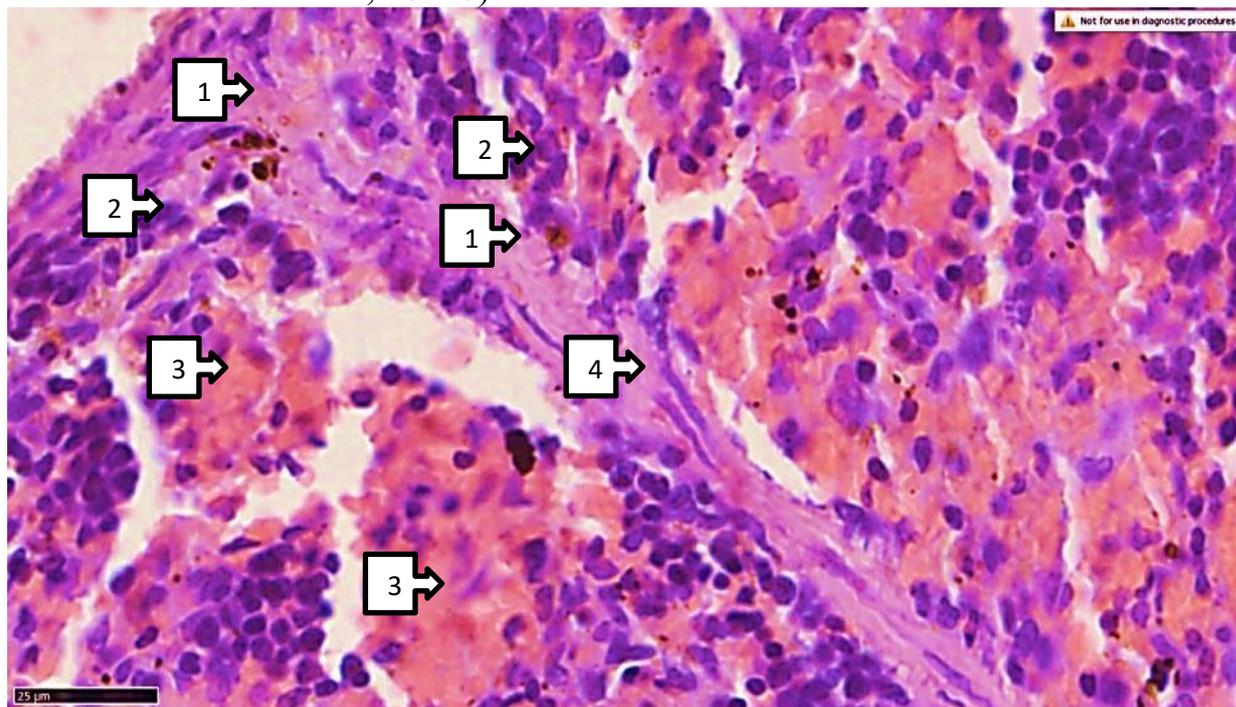


Рисунок 6.8. Морфологическая картина селезенки небелых крыс, подвергшихся хроническому облучению. (в капсуле селезенки (1) формируется гиалиноз, вокруг трабекул скапливаются ретикулоциты (2), вены

пульпы полнокровны (3). В строме трабекул (4) выявляется грубоволокнистая соединительная ткань и пролиферация фибробластов. Окраска гематоксилин-эозином, 80x10).

Примечательно также, что в этом гистологическом препарате в строме трабекул выявляется также грубоволокнистая соединительная ткань и пролиферация фибробластов.

Таким образом, было показано, что морфологические изменения в тимусе и селезенке лабораторных животных, получивших хроническое облучение, принципиально отличаются от нормальной картины, и что многие патологические морфологические изменения возникают под воздействием облучения. Хотя эти патоморфологические изменения различаются по интенсивности, доказано, что их возникновение является следствием хронического облучения.

§6.2 Характеристика морфологических изменений в тимусе и селезенке белых помесных крыс, получивших хроническое облучение и прошедших превентивную биокоррекцию

Аналогичные исследования были проведены на селезенках белых беспородных крыс, включенных в группу 2 (остро облученных и подвергнутых профилактической биокоррекции). Для профилактической биокоррекции использовался БФА «Лактопрополис-АВЛ» (биопрепарат). Изучены и проанализированы морфологические особенности тимуса и селезенки этой группы лабораторных животных в сравнении с лабораторными животными основной группы.

Полученные результаты показали, что тимус белых беспородных крыс, получивших хроническое облучение и прошедших профилактическую биокоррекцию, сохранил сегментарное строение по морфологическому облику, обращает на себя внимание то, что границы коркового и мозгового слоев были разными, мозговой слой был расширен, выявлены признаки вторичной инволюции (рис. 6.9).

Очевидна низкая интенсивность этих изменений по сравнению с ранее полученными результатами, что, по нашему мнению, является положительным эффектом 20-дневной профилактической биокоррекции на этот орган. В другом гистологическом препарате поверхность капсулы доли тимуса была неровной, различной толщины, в корковом слое определялись многочисленные очаговые склеротические изменения и очаги некроза (рис. 6.10).

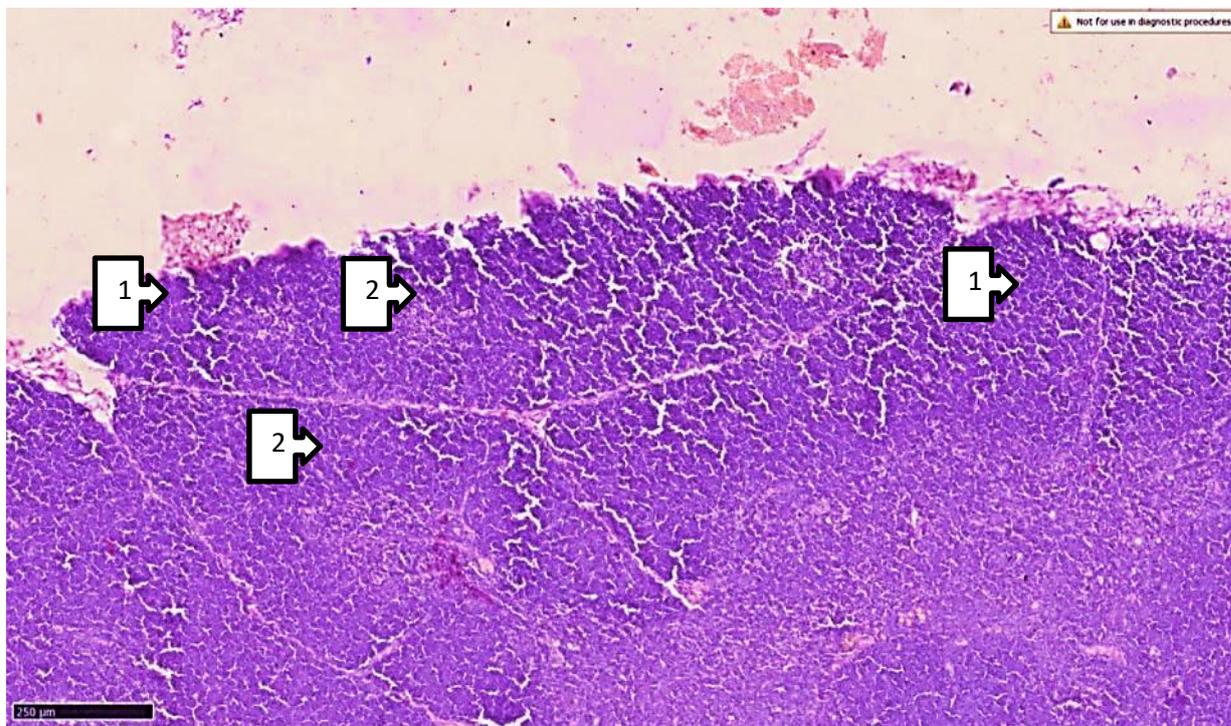


Рисунок 6.9. Морфологическая картина тимуса беспородных крыс, получавших хроническое облучение и прошедших профилактическую биокоррекцию (Сегментарное строение органа сохранено (1), границы коркового и мозгового вещества различны (2), выявлены признаки вторичной инволюции с расширенным мозговым веществом. Окраска гематоксилин-эозином, 10x10).

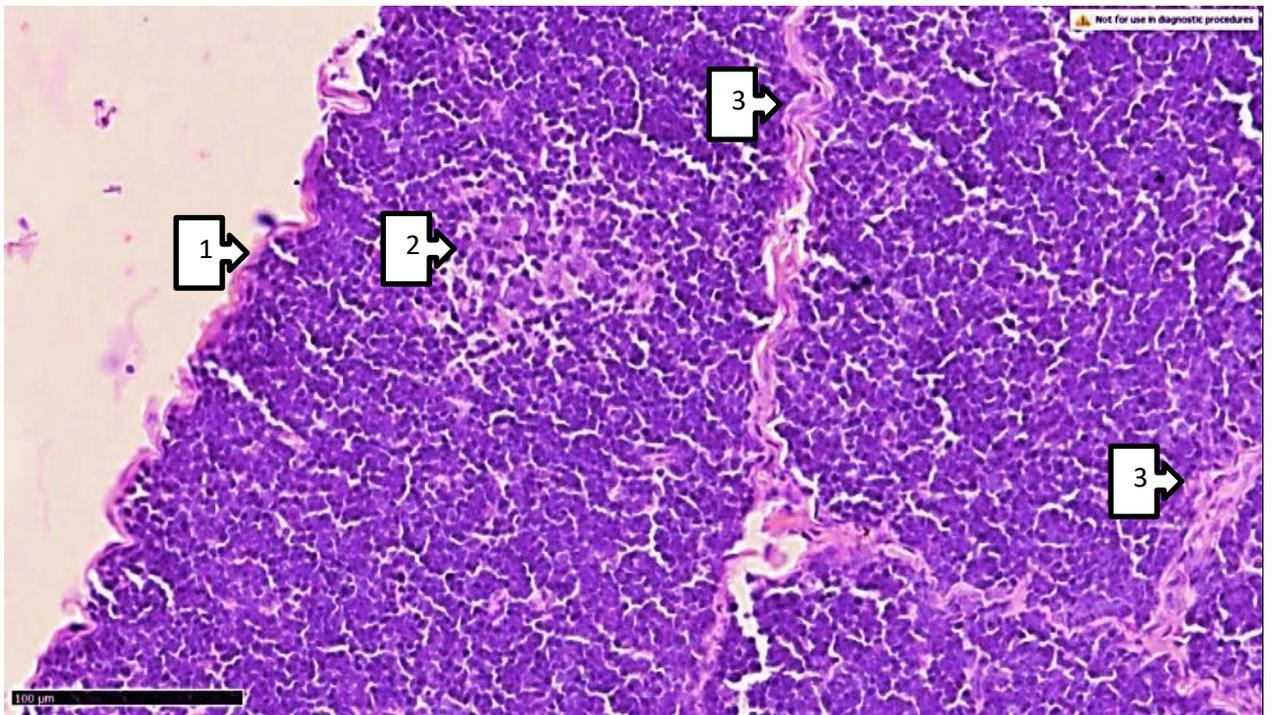


Рисунок 6.10 Морфологическая картина тимуса беспородных крыс, получавших хроническое облучение и прошедших профилактическую биокоррекцию (Поверхность капсулы доли неровная и разной толщины (1), в корковом слое (2) определяются многочисленные очаговые склеротические изменения и очаги некроза, в междольковой фиброзной капсуле (3) определяется увеличение грубоволокнистой соединительной ткани. Окраска гематоксилин-эозином, 40x10.

Также в междольковой фиброзной капсуле определяется увеличение грубоволокнистой соединительной ткани.

В другом препарате (рис. 6.11) капсула тимуса утолщена и гиалинизирована, в корковом слое наблюдается повышенная пролиферация бледноокрашенных тучных клеток между малыми лимфоцитами, присутствует интерстициальный отек

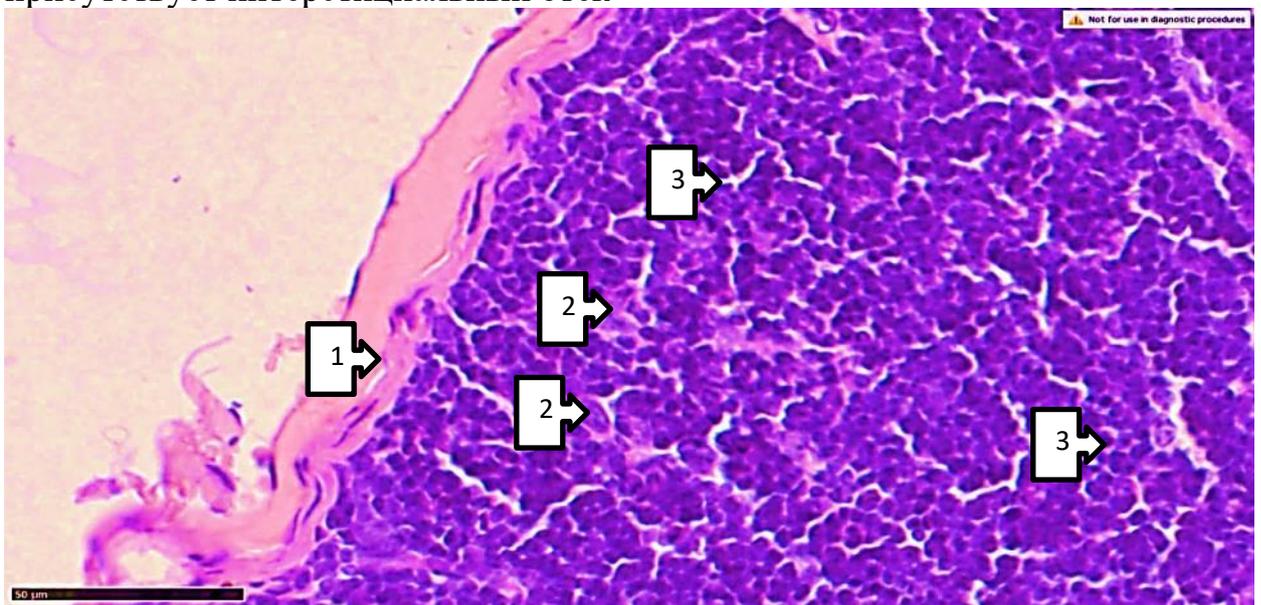


Рисунок 6.11. Морфологическая картина тимуса беспородных крыс, получавших хроническое облучение и прошедших профилактическую биокоррекцию (Капсула тимуса утолщена гиалинозом (1), в корковом слое повышено разрастание бледноокрашенных стволовых клеток между малыми лимфоцитами (2), выявлены интерстициальные опухоли (3). Окраска гематоксилин-эозином, 40x10).

У других лабораторных животных этой группы наблюдались деструктивные изменения в ткани тимуса, наличие регенерирующих телец Гассалья и неоформленных эпителиоидных клеток вокруг них (рис. 6.12). Кроме того, в этом органе выявлено резкое уменьшение звездчатых клеток и бледноокрашенных клеток с измененной формой, а в строме наблюдались разреженные очаги волокнистой соединительной ткани. В отличие от группы лабораторных животных, не получавших профилактическую биокоррекцию, разнообразие патоморфологических изменений не выявлено, интенсивность была невысокой, что косвенно свидетельствует о положительном эффекте профилактической биокоррекции.

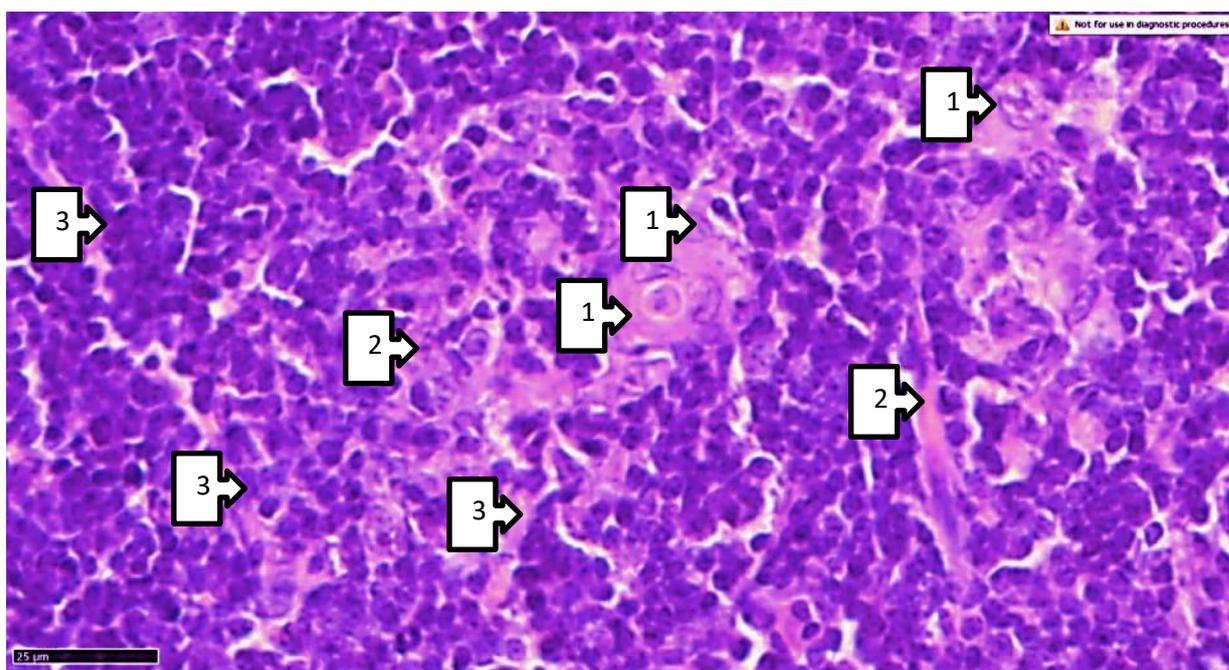


Рисунок 6.12 Морфологическая картина тимуса беспородных крыс, получавших хроническое облучение и прошедших профилактическую биокоррекцию (деструктивно измененные и переформированные тельца Гассалья и вокруг них неоформленные эпителиоидные клетки (1), звездчатые клетки уменьшились и изменили форму, бледно окрашены (2), в строме (3) выявлены разреженные очаги волокнистой соединительной ткани. Окраска гематоксилин-эозином, 40x10).

Аналогичные вышеизложенным исследования были проведены с тканью селезенки для изучения морфологии тимуса. Полученные результаты показали, что в строме селезенки лабораторных животных, относящихся к этой группе, обнаружено большое количество очагов некроза и гемолиза, лимфоидные фолликулы в этом органе были различных размеров, а также обнаружены атрофические и гиперпластические изменения (рис. 6.13). Интенсивность гистологических изменений в селезенке лабораторных животных, которым была проведена профилактическая биокоррекция, практически не отличалась от показателей животных, которым эта процедура не проводилась.

Аналогичный результат наблюдался и в другом гистологическом препарате. В ткани селезенки наблюдалась инфильтрация плазматических клеток вокруг лимфоидных фолликулов, лимфоидные фолликулы были разных размеров, имели атрофические и гиперпластические изменения (рис. 6.14)

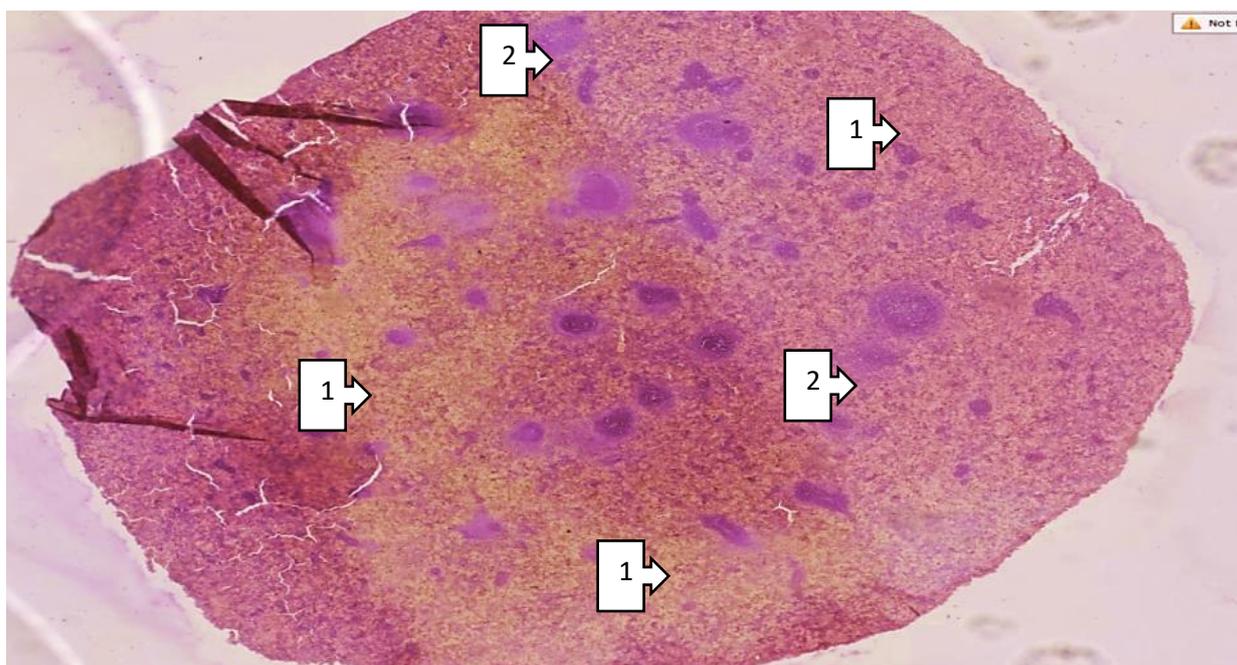


Рисунок 6.13. Морфологическая картина селезенки белых крыс, подвергнутых хроническому облучению и превентивной биокоррекции (увеличение очагов некроза и гемолиза в строме (1), лимфоидные фолликулы разной величины с атрофическими и гиперпластическими изменениями (2). Окраска гематоксилин-эозином, 4x10).

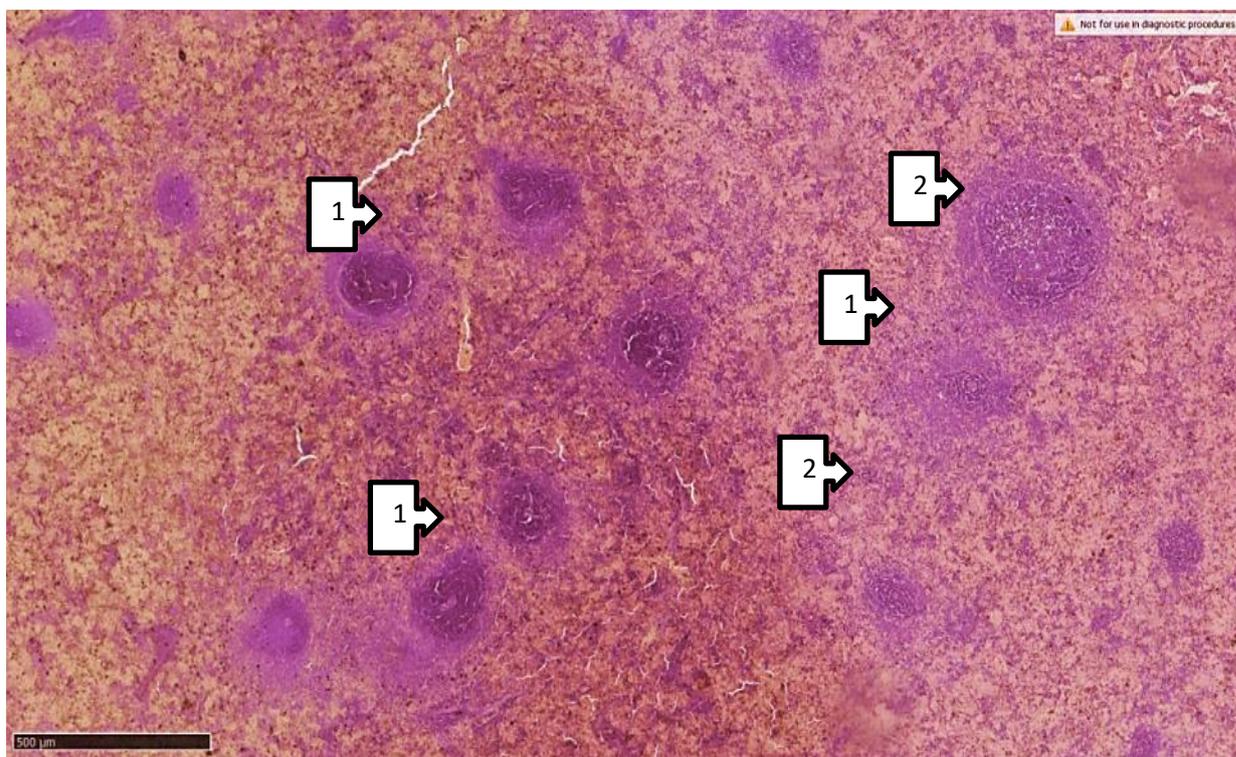


Рисунок 6.14. Морфологическая картина селезенки небелых крыс, подвергнутых хроническому облучению и превентивной биокоррекции (плазмоклеточная инфильтрация вокруг лимфоидных фолликулов (1), лимфоидные фолликулы разного размера с атрофическими и гиперпластическими изменениями (2). Окраска гематоксилином-эозином, 10x10).

Аналогичные изменения наблюдались при микроскопическом исследовании другого гистологического препарата. Результаты показали, что вокруг лимфоидных фолликулов ткани селезенки выявлялась неравномерная инфильтрация плазматическими клетками, а в центре лимфоидных фолликулов выявлялись вторичные очаги фолликулов. В строме органа выявлялось небольшое количество очаговой, медленно формирующейся инфильтрации тучных клеток (рис. 6.15). При этом также выявлялась фрагментация структурных единиц пучков Бильрота. Таким образом, морфологические изменения в тимусе и селезенке белых помесных крыс после хронического облучения были аналогичны таковым после острого облучения, отличаясь лишь степенью и интенсивностью патологических морфологических изменений.

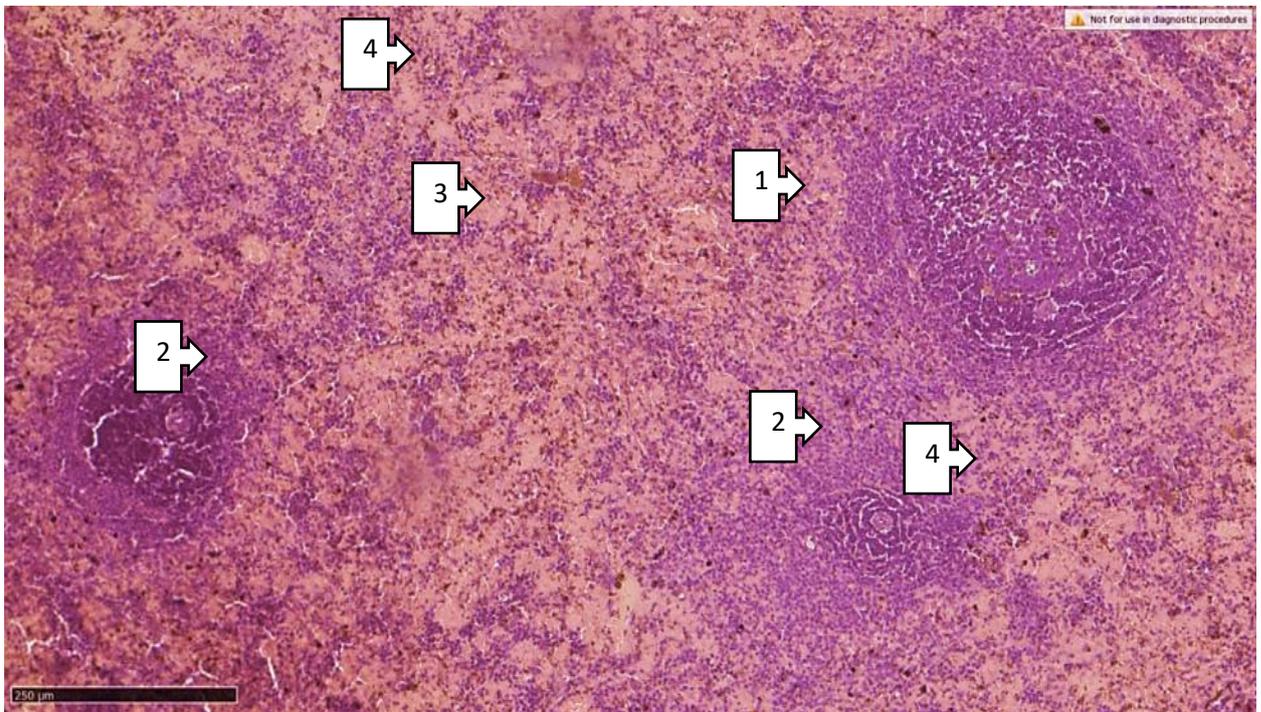


Рисунок 6.15. Морфологическая картина селезенки белых крыс, подвергнутых хроническому облучению и превентивной биокоррекции (неравномерная инфильтрация плазматическими клетками вокруг лимфоидных фолликулов (1), в центре лимфоидных фолликулов выявлены вторичные очаги фолликулов (2). В строме выявлена очаговая инфильтрация тучными клетками с медленным формированием (3). Структурные единицы пучков Бильбота фрагментированы (4). Окраска гематоксилин-эозином, 40x10).

Под влиянием хронического облучения патологические морфологические изменения в этих исследованных органах сопровождались патофизиологическими признаками, а их степень и интенсивность были ниже. Профилактическая биокоррекция пробиотиком *Lactobacillus AWL* в течение 20 дней оказала положительное влияние на тимус, при этом патологические морфологические изменения встречались реже, чем у лабораторных животных, не получавших биокоррекцию. Однако профилактическая биокоррекция данным биопрепаратом не оказала положительного влияния на селезенку лабораторных животных, причем степень и выраженность патологических морфологических изменений в группе животных, не получавших и получавших профилактическую биокоррекцию, были практически одинаковыми.

ГЛАВА VII. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В СОСОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЕ ПОД ВЛИЯНИЕМ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ

Острая лучевая болезнь — группа клинических синдромов, возникающих вследствие кратковременного (от нескольких секунд до 3 суток) воздействия радиации, превышающей допустимую дозу 1 Гр (100 рад) в течение короткого промежутка времени (от нескольких секунд до 3 суток). Острая лучевая болезнь — группа клинических синдромов, возникающих после кратковременного (от нескольких секунд до 3 суток) воздействия радиации, превышающей допустимую дозу 1 Гр (100 рад). В зависимости от суммарного уровня, интенсивности и распределения доз в организме она может протекать с преобладанием поражения кроветворных органов (1-10 Гр), кишечника (10-20 Гр), общегемодинамических и токсемических (20-100 Гр) и мозговых нарушений (100 Гр). Причиной острой лучевой болезни является γ -нейтронное, рентгеновское и γ -, β -излучение, возникающее при ядерном взрыве, нарушении правил эксплуатации АЭС или изменении режима. В результате действия ионизирующего излучения происходит острое повреждение генетического аппарата клеточных структур, костного мозга, кроветворных структур, лимфатического тракта, эпителия желудочно-кишечного тракта, кожи, легких и других органов.

Роль поджелудочной железы (лат. - pancreas) в организме важна, так как она является железой смешанной секреции. Как эндокринная железа этот орган синтезирует гормоны и участвует в регуляции углеводного, жирового и белкового обмена, как экзокринная железа - вырабатывает панкреатический сок и участвует в переваривании пищи. В связи с этим она имеет две части: экзокринную и эндокринную.

В доклинических исследованиях использовались разнообразные лабораторные животные, строение и функции поджелудочной железы которых аналогичны таковым у человека. Однако имеются и различия, которые могут повлиять на исход эксперимента. По данным анализа

литературных данных были определены основные черты сходства строения поджелудочной железы человека и лабораторных животных. Источник развития железы имеет одинаковые законы органо- и гистогенеза. Анатомическое строение железы имеет четко выраженные различия: у человека она компактного типа, у лабораторных животных — брыжеечного. Несмотря на различную форму у каждого вида, она подразделяется на железы головку, тело и хвост. Количество путей у разных животных варьирует, и можно найти несколько вариантных описаний системы путей животных. Гистологическое строение железы также одинаково. Экзокринная часть не имеет заметных особенностей у разных видов, а в строении островкового аппарата можно выделить различия в качественном и количественном составе инсулиноцитов в островках Лангерганса по видам.

Целью данной главы было определение метода сравнительной оценки морфологических изменений поджелудочной железы под воздействием острого и хронического облучения в эксперименте.

Для удобства сравнительной оценки материалов, полученных при морфологическом исследовании белых крыс, получивших острое и хроническое облучение, мы сначала посчитали целесообразным описать гистологическую картину этого органа у интактных лабораторных животных.

Полученные результаты показали, что поджелудочная железа белых крыс, включенных в контрольную группу и не получавших облучение, макроскопически без видимых патологических изменений.

Данный орган имеет губчато-альвеолярное строение и располагается каудальнее желудка в С-образном изгибе двенадцатиперстной кишки животного. Снаружи железа покрыта тонкой оболочкой из рыхлой волокнистой соединительной ткани, которая делит орган на сегменты. Отчетливо видны головка, тело и хвост органа. В поле зрения под микроскопом видны междольковые токи, соединительнотканые перегородки, которые разделяют поджелудочную железу на доли, панкреатические ацинусы, островки Лангерганса (рис. 7.1).

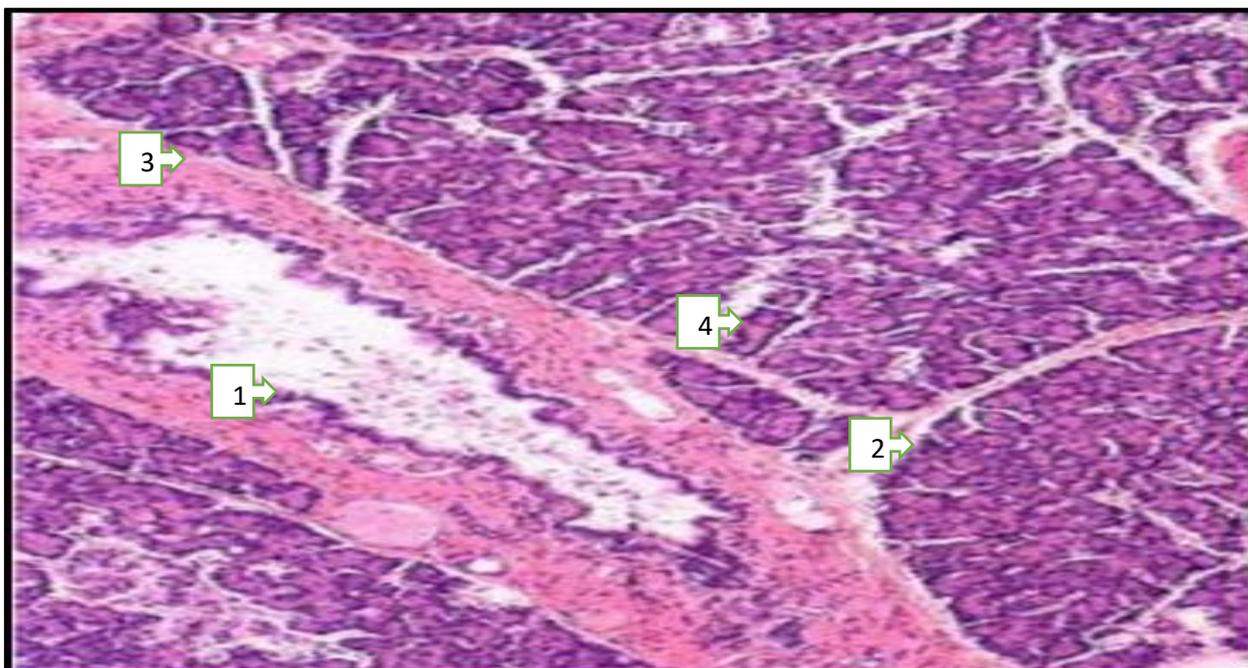


Рисунок 7.1. Гистологическая картина поджелудочной железы интактной чистопородной белой крысы. (без патологических изменений, видны междольковый выводной проток (1), соединительнотканые перегородки (2), панкреатические ацинусы (3), островки Лангерганса (4). Окраска гематоксилин-эозином).

Как известно, панкреатический ацинус является структурно-функциональной единицей экзокринной части поджелудочной железы. Он состоит из терминальной доли и добавочного протока, ацинусы отделены друг от друга рыхлыми соединительнотканными прослойками. Через прослойки проходят капилляры, нервные волокна, располагаются интрамуральные ганглии. В центре ацинусов располагаются клетки добавочного протока. Ациноциты имеют форму пирамид, широкими КОЛБаами лежат на базальной мембране, а узким апикальным КОЛБом обращены к поверхности ацинуса. Функция этих ациноцитов заключается в синтезе ферментов (трипсина, липазы, амилазы и др.), участвующих в процессе переваривания пищи. Продукты синтеза ациноцитов поступают в экзокринный проток, а из него в межацинарный проток. Описанный внешний вид белых беспородных крыс по строению почти не отличается от приведенного в литературе.

Островок Лангерганса поджелудочной железы — это эндокринная часть железы, расположенная между секреторными отделами внутри долек.

Островки поджелудочной железы образованы инсулиноцитами. Границы их четко не определены, образуя клубок многочисленных капиллярных сетей.

В поджелудочной железе взрослого человека можно увидеть около 1 млн островков общей массой от 1 до 1,5 г.

В другом гистологическом препарате, приготовленном из поджелудочной железы лабораторных животных, под микроскопом в поле зрения видны тельца Фатера-Пакини, кровеносные сосуды, панкреатические ацинусы, островки Лангерганса (рис. 7.2).

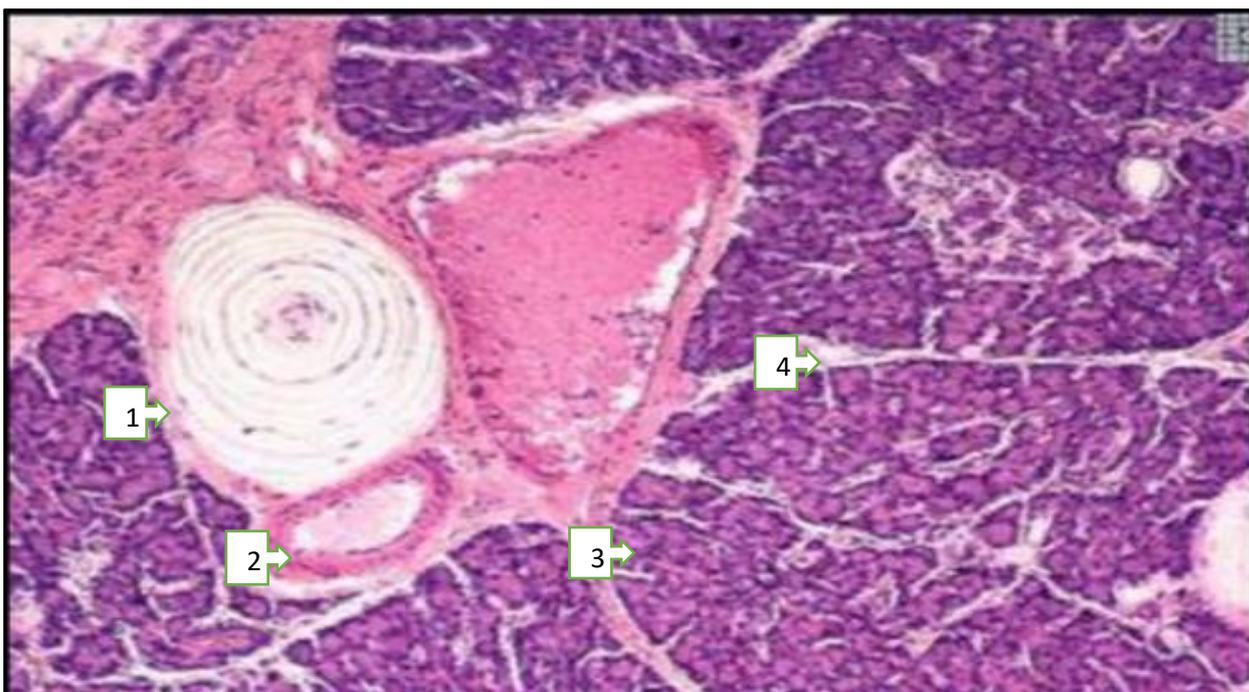


Рисунок 7.2. Гистологическая картина поджелудочной железы интактной чистопородной крысы. (без патологических изменений, тельца Фатера-Пачини, кровеносные сосуды, панкреатические ацинусы, островки Лангерганса. Окраска гематоксилином-эозином).

Тельца Фатера-Пачини (пластинчатые тельца) были показаны в многочисленных исследованиях как сложный инкапсулированный нервный рецептор, впервые описанный в 1835 году итальянским анатомом Филиппо Пачини (1812-1883) и названный в его честь. Пластинчатое тельце имеет вторичные сенсорные реснички, состоящие из модифицированных клеток мерцательного эпителия, и контактирует с цитолеммой на конце нервного

волокон. Тела клеток отделены от зоны контакта капсулой из нескольких продольно ориентированных глиальных клеток.

Реснички вторичных сенсорных клеток расположены между наружной и внутренней капсулами, контактируя с внутренней поверхностью наружной капсулы. Наружная капсула имеет структуру, похожую на внутреннюю капсулу. Размер капсулы составляет 0,5-3 мм.

В нашем исследовании характеристики телец Фатера-Пакини полностью соответствовали приведенным описаниям.

Следующим этапом исследования было изучение гистологической структуры поджелудочной железы крыс, получивших острое облучение (первая группа).

Результаты, полученные на гистологических препаратах поджелудочной железы белых крыс, получивших острое облучение, показали, в отличие от материала контрольной группы, интерстициальный отек и плазматическое заполнение стенки кровеносных сосудов (плазморрагия), расслоение стромы, атрофические изменения междольковых выводных путей, неравномерное заполнение кровеносных сосудов и дистрофические изменения эпителиоцитов этого органа. (рис. 7.3).

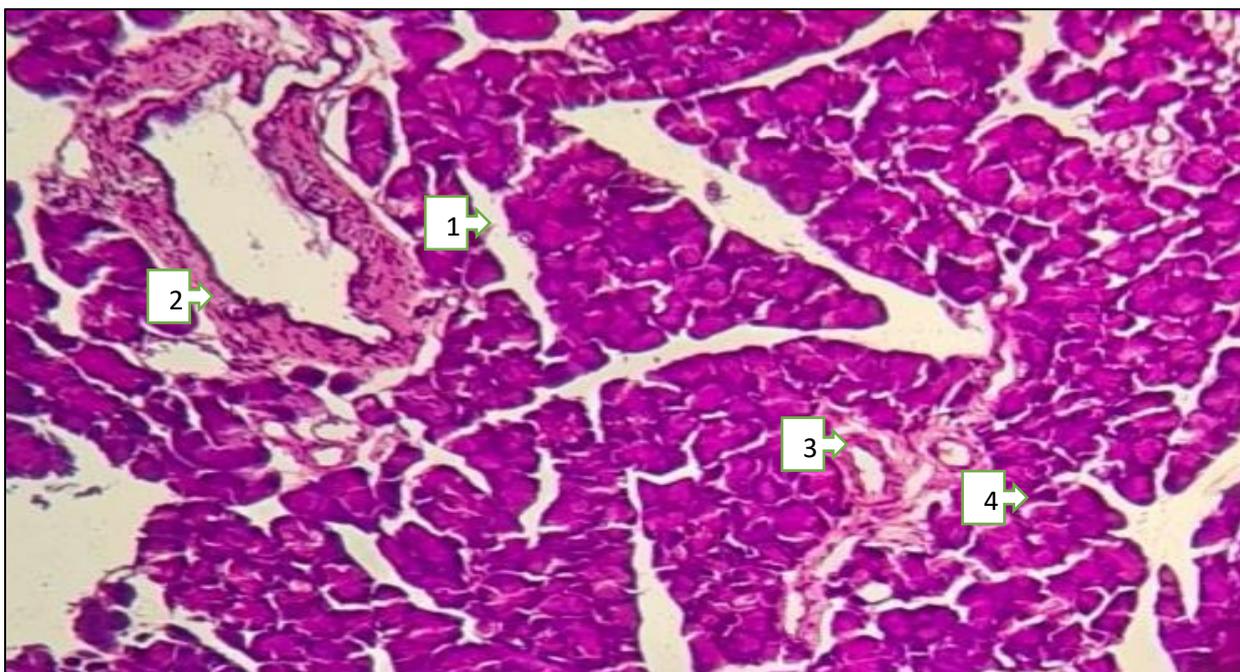


Рисунок 7.3. Гистологическая картина белой крысы, подвергшейся острому облучению. (интерстициальный отек и плазматическое заполнение

стенок сосудов, атрофические изменения междольковых выводных путей (3), неравномерная васкуляризация и дистрофические изменения эпителиальных клеток (4). Окраска гематоксилином-эозином).

В гистологическом препарате, приготовленном из поджелудочной железы облученных крыс, помимо интерстициального отека и плазматического заполнения стенок сосудов, расслоения стромы, атрофических изменений паренхимы, неравномерной васкуляризации и склеротических изменений сосудов этого органа в предыдущем гистологическом препарате наблюдалась лимфоцитарная инфильтрация стромы этого органа, а также атрофия островков Лангерганса (рис. 7.4). Эта атрофия выражается в атрофии массы поджелудочной железы и ацинарных клеток и сопровождается секреторной недостаточностью.

В другом гистологическом препарате поджелудочной железы исследуемых лабораторных животных отмечены интерстициальный отек и плазморрагии, расслоение стромы, венозный застой и склеротические изменения сосудов органа, дистрофические изменения эпителиальных клеток, атрофические изменения паренхимы, стромальная лимфоцитарная инфильтрация, атрофия островков Лангерганса, а также стромальная жировая дистрофия исследуемого органа - накопление липидов внутри органа (рис. 7.5).

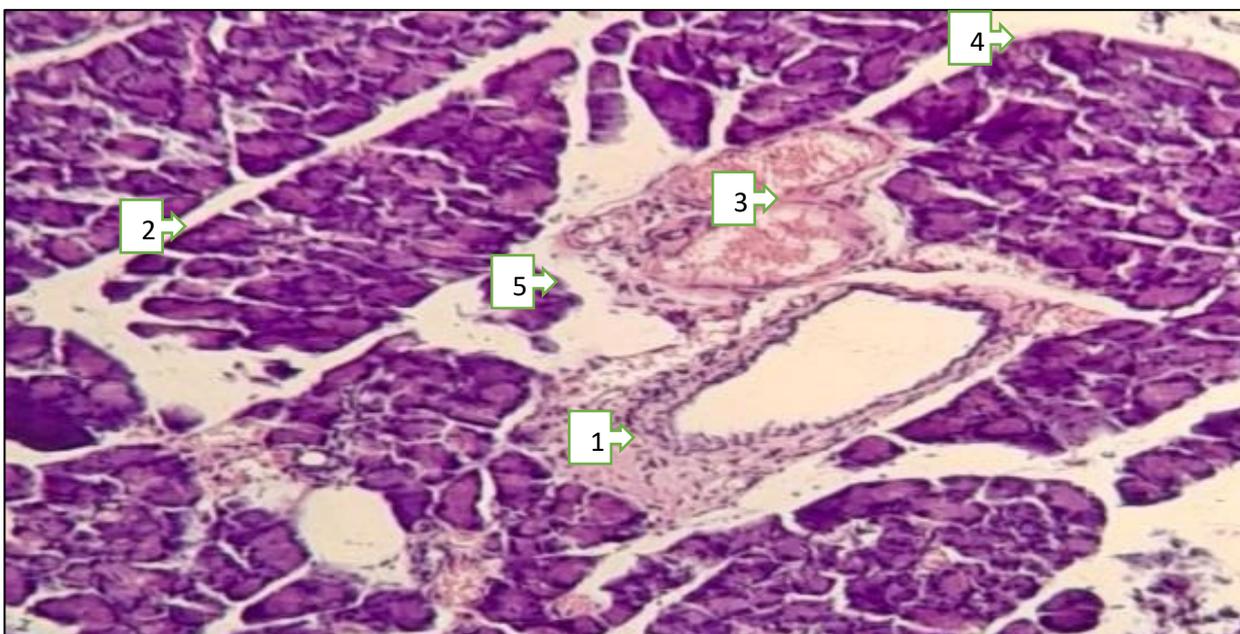


Рисунок 7.4. Гистологическая картина поджелудочной железы остро облученной чистопородной крысы. (интерстициальный отек и плазматическое заполнение сосудистой стенки (1), расслоение стромы, атрофические изменения паренхимы (2), неравномерное сосудистое насыщение (3) и склеротические изменения сосудов, лимфоцитарная инфильтрация стромы (4), атрофия островков Лангерганса (5. Окраска гематоксилин-эозином).

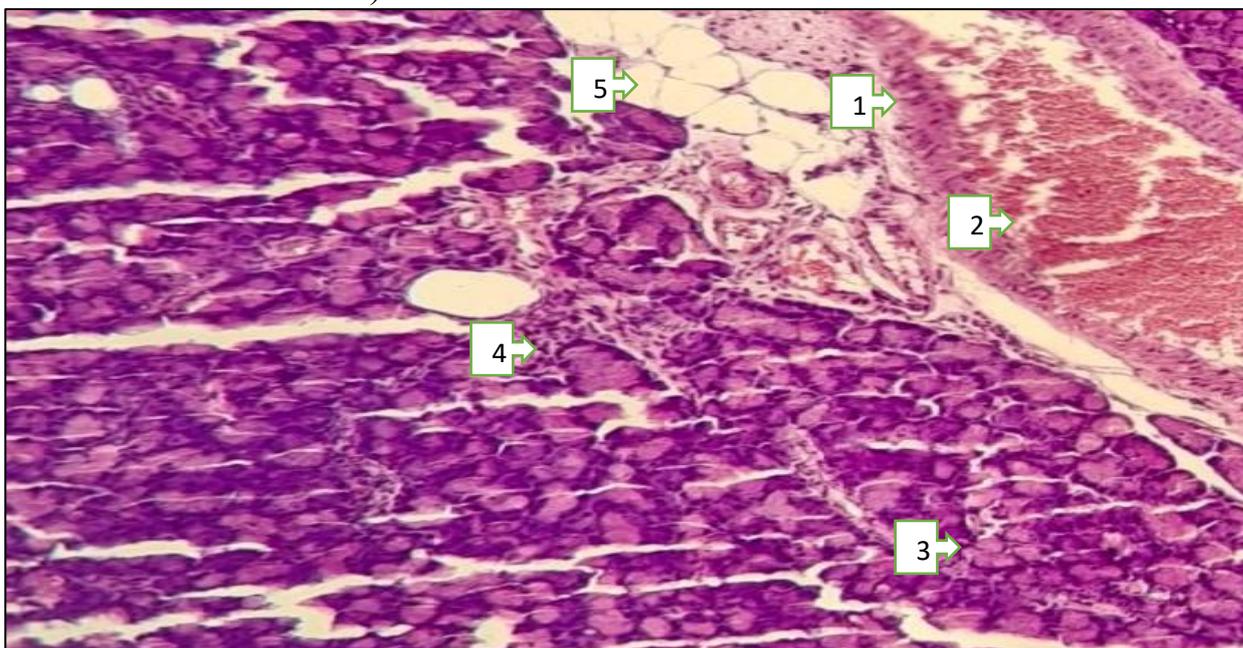


Рисунок 7.5. Гистологическая картина поджелудочной железы белой крысы, подвергшейся острому облучению. (интерстициальный отек и плазматическое заполнение сосудов (1), расслоение стромы, венозный застой (2) и склеротические изменения сосудов, дистрофические изменения эпителиоцитов (3), атрофические изменения паренхимы, стромальная лимфоцитарная инфильтрация (4), атрофия островков Лангерганса, стромальная жировая дистрофия (5). Окраска гематоксилин-эозином).

Вышеперечисленные состояния являются основными морфологическими признаками патологических изменений стромы поджелудочной железы лабораторных животных первой исследуемой группы (острое облучение).

Такое же явление наблюдалось и в гистологических препаратах поджелудочной железы других лабораторных животных, получивших острое облучение. Для примера мы посчитали целесообразным описать другой гистологический препарат этого органа, принадлежавший лабораторным животным первой группы.

Под микроскопом в поле зрения определяются интерстициальный отек и плазматическое заполнение стенки сосуда или плазмаррагия, расслоение

стромы, венозный застой и склеротические изменения сосудов, атрофические изменения паренхимы этого органа, дистрофия эпителиальных клеток, стромальная лимфоцитарная инфильтрация и атрофия островков Лангерганса (рис. 7.6).

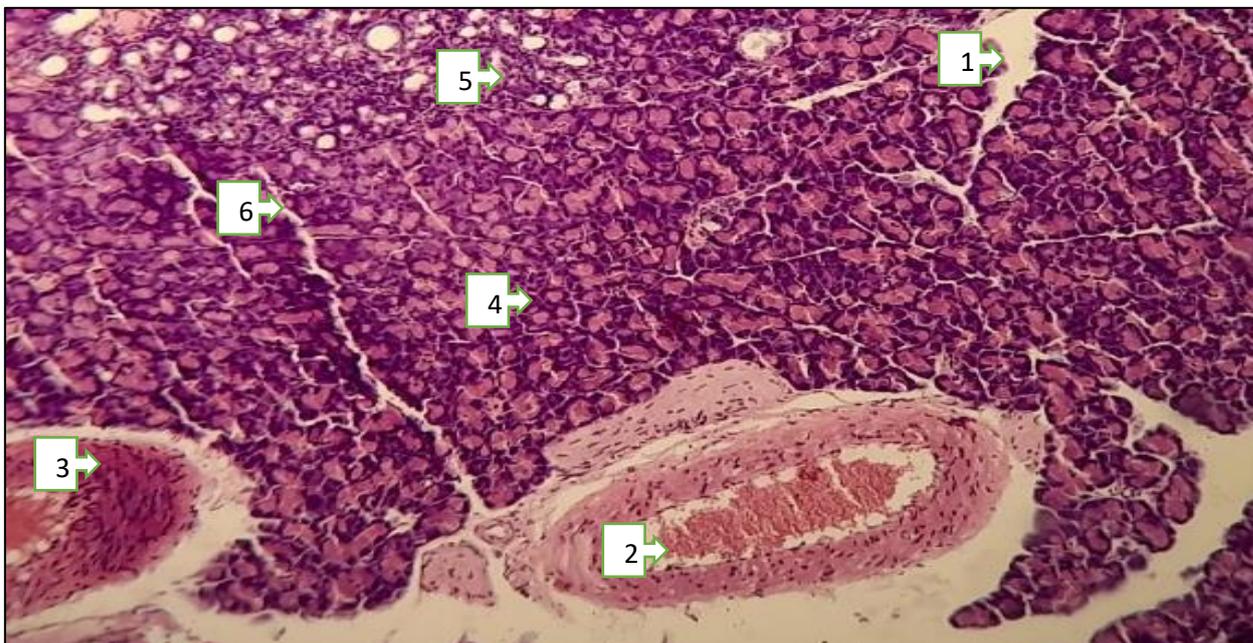


Рисунок 7.6. Гистологическая картина поджелудочной железы белой крысы, подвергшейся острому облучению. (интерстициальный отек (1) и плазморрагия, расслоение стромальной ткани, венозный застой (2) и склеротические изменения сосудов (3), атрофические изменения паренхимы (4), дистрофия эпителиальных клеток, стромальная лимфоцитарная инфильтрация (5), атрофия островков Лангерганса (6). Окраска гематоксилином-эозином).

Так, однократное облучение белых помесных крыс в дозе 5 Грей (острое облучение) приводило к различным морфологическим изменениям в поджелудочной железе. Эти изменения визуализировались: интерстициальным отеком; Плазматическое заполнение сосудистой стенки (плазморрагия), расслоение стромы, венозный застой, склеротические изменения сосудов, стромальная жировая дистрофия, дистрофические изменения эпителиальных клеток, атрофические изменения паренхимы, стромальная лимфоцитарная инфильтрация, атрофия островков Лангерганса. Сравнительная характеристика морфологических показателей с данными интактных животных показала, что наблюдаются патологические отклонения.

В связи с этим причиной данных изменений считали острое радиационное воздействие на лабораторных животных, вовлеченных в эксперимент.

Следующим этапом исследования было проведение морфологических исследований у крыс, получавших хроническое облучение в дозе 0,2 Грэй в течение 20 суток (суммарная доза облучения составила 4 Грэй).

Хроническая лучевая болезнь — сложный клинический синдром, развивающийся при длительном воздействии радиации в дозах, превышающих допустимые. Характерными признаками проявления являются длительность и волнообразность течения; в клинической симптоматике отмечаются признаки поражения организма радиационным воздействием, а также наличие признаков восстановления и приспособительных реакций. Периоды развития хронической лучевой болезни: период формирования (хроническая лучевая болезнь); период восстановления; период последствий. Полученные результаты представлены в виде рисунков (рис. 7.7 - рис. 7.10), на которых описан гистологический вид поджелудочной железы белых беспородных крыс. При микроскопическом исследовании гистологических препаратов выявлены следующие морфологические изменения в этом органе: интерстициальный отек, местами атрофические изменения паренхимы органа, очаговая лимфоцитарная инфильтрация (рис. 7.7).

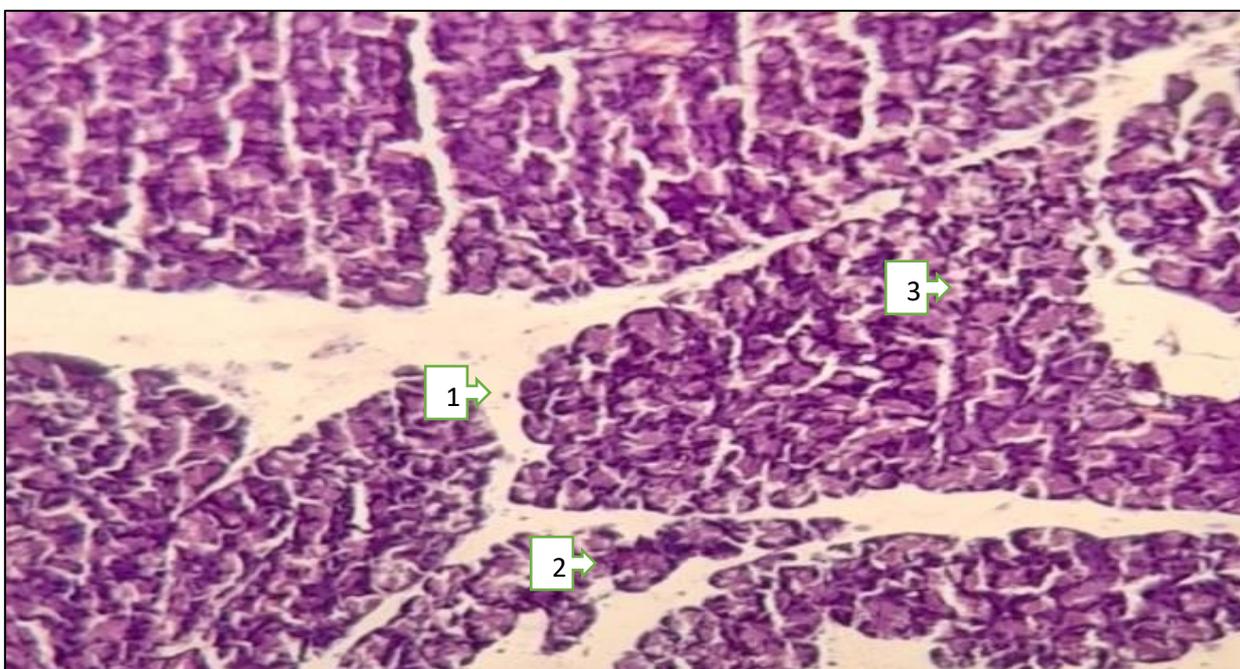


Рисунок 7.7 Гистологическая картина поджелудочной железы хронически облученной чистопородной крысы. (интерстициальный отек (1), местами атрофические изменения паренхимы (2), очаговая лимфоцитарная инфильтрация (3). Окраска гематоксилин-эозином).

В другом гистологическом препарате белых крыс, получивших хроническое облучение, помимо вышеперечисленных микроскопических изменений (интерстициальный отек, локальные атрофические изменения паренхимы, очаговая лимфоцитарная инфильтрация) видны также плазматическое заполнение стенок сосудов органа, расслоение стромы, дистрофические изменения эпителиальных клеток, полнокровие сосудов и склеротические изменения (рис. 7.8).

По сравнению с лабораторными животными контрольной группы, не получавшими облучение, эти изменения в паренхиме органа заметны, особенно видны плазморрагия (плазматическое заполнение стенки сосуда) и гемостаз (сосудистый застой).

В представленном материале из ткани поджелудочной железы видны интерстициальный отек, расслоение стромы органа, местами атрофические изменения паренхимы, видно сосудистое полнокровие, а также очаговая лимфоцитарная инфильтрация, атрофия островков Лангерганса в поле зрения (рис. 3.9)

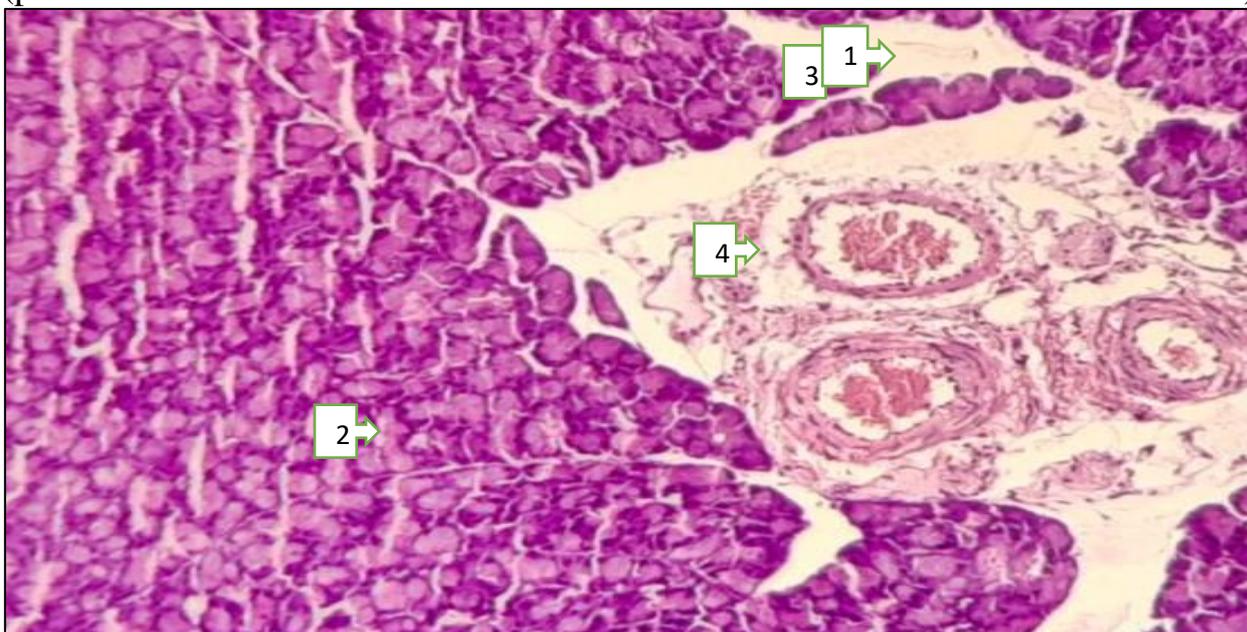


Рисунок 7.8 Гистологическая картина поджелудочной железы хронически облученной чистопородной крысы. (интерстициальный отек

(1) и плазматическое заполнение сосудистой стенки, расслоение стромы, дистрофические изменения эпителиальных клеток (2), полнокровие сосудов (3) и склеротические изменения (4). Окраска гематоксилин-эозином).

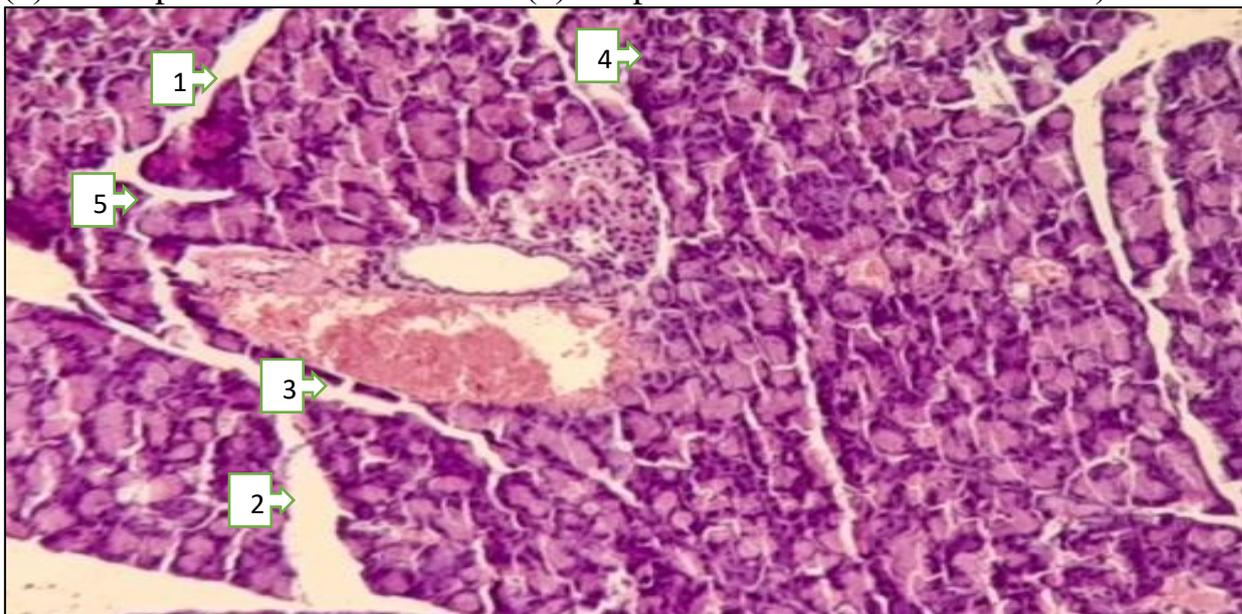


Рисунок 7.9 Гистологическая картина поджелудочной железы хронически облученной чистопородной крысы. (интерстициальный отек (1), расслоение стромы, атрофические изменения паренхимы (2), сосудистая гиперемия (3), очаговая лимфоцитарная инфильтрация (4), атрофия островков Лангерганса (5). Окраска гематоксилин-эозином).

Таким образом, хроническое облучение белых помесных крыс в дозе 0,2 Грей один раз в сутки в течение 20 суток привело к следующим морфологическим изменениям в поджелудочной железе: интерстициальный отек и плазматическое полнокровие сосудов, расслоение стромы, атрофические изменения паренхимы органа, сосудистая гиперемия и склеротические изменения, очаговая лимфоцитарная инфильтрация, а также атрофия островков Лангерганса.

В результате после определения морфологических изменений в поджелудочной железе под влиянием острого и хронического облучения интактных и лабораторных животных показан процент сравнительной детерминации этих показателей. Полученные результаты показали, что у всех лабораторных животных контрольной группы выявлены морфологические признаки без патологических отклонений (таблица 7.1).

таблица 7.1

**Показатели идентификации морфологических признаков
поджелудочной железы необлученных белых крыс (контрольная группа,
n=6)**

| Морфологические признаки поджелудочной железы | Без патологических изменений | С патологическими изменениями |
|--|---------------------------------|----------------------------------|
| Интергранулярный выводной путь | 6 / 100,0 | 0 |
| Барьеры с соединительной тканью | 6 / 100,0 | 0 |
| Ацинусы поджелудочной железы | 6 / 100,0 | 0 |
| Острова Лангерганса | 6 / 100,0 | 0 |
| Тельца Фатера-Пачини | 6 / 100,0 | 0 |
| Кровеносные сосуды | 6 / 100,0 | 0 |

Примечание: цифры абсолютные, знаменатель относительный (%).

При сравнительной характеристике данных первой (острое облучение) и второй (хроническое облучение) групп лабораторных животных было выявлено 11 морфологических признаков, свидетельствующих о патологических изменениях в паренхиме поджелудочной железы, интенсивность которых несколько различалась между группами (таблица 7.2).

таблица 7.2

**Сравнительная оценка морфологических изменений поджелудочной
железы белых крыс, подвергшихся острому и хроническому облучению**

| Морфологические изменения поджелудочной железы | Белые беспородные крысы | |
|---|---|---|
| | Получившие острое облучение, n=12 | Получившие хроническую лучевую терапию, n=12 |
| Интерстициальный отек | 12 / 100,0 | 12 / 100,0 |

| | | |
|---|------------|------------|
| Плазматическое заполнение сосудистой стенки | 12 / 100,0 | 11 / 91,67 |
| Расслоение стромы | 12 / 100,0 | 12 / 100,0 |
| Атрофические изменения интерстициального выводного тракта | 10 / 83,33 | 0 |
| Неравномерная венозная перфузия сосудов | 12 / 100,0 | 12 / 100,0 |
| Склеротические изменения сосудов | 12 / 100,0 | 12 / 100,0 |
| Дистрофические изменения эпителиальных клеток | 12 / 100,0 | 12 / 100,0 |
| Атрофические изменения паренхимы | 12 / 100,0 | 9 / 75,0 |
| Лимфоцитарная инфильтрация стромы | 12 / 100,0 | 12 / 100,0 |
| Атрофия островков Лангерганса | 12 / 100,0 | 10 / 83,33 |
| Жировая дистрофия стромы | 9 / 75,0 | 0 |

Примечание: цифры абсолютные, знаменатель относительный (%).

Различия в основном касались морфологических изменений, таких как атрофические изменения междолькового выводного тракта, стромальная жировая дистрофия, и визуализировались только у животных, получивших острое облучение. Кроме того, морфологические изменения, такие как плазматическое заполнение стенки сосудов, атрофические изменения паренхимы, атрофия островков Лангерганса, наблюдались не у всех животных второй группы, но визуализировались у всех животных первой группы крыс.

Таким образом, у всех лабораторных животных контрольной группы были выявлены морфологические признаки без патологических отклонений. При сравнительной характеристике данных первой и второй группы лабораторных животных было выявлено 11 морфологических признаков, указывающих на патологические изменения паренхимы поджелудочной

железы, интенсивность которых несколько различалась между группами. Различия в основном касались морфологических изменений, таких как атрофические изменения междолькового выводного тракта, стромальная жировая дистрофия, и визуализировались только у животных первой группы. Плазматическое заполнение сосудистой стенки, атрофические изменения паренхимы и атрофия островков Лангерганса были выявлены не у всех животных второй группы, но визуализировались у всех подопытных белых беспородных крыс первой группы.

Сравнительный анализ показал, что патологические изменения в паренхиме поджелудочной железы белых беспородных крыс, получивших острое облучение, были более интенсивными, а патологические признаки — более выраженными по сравнению с хроническим облучением. Это связано с тем, что данные лабораторные животные получили высокие дозы гамма-излучения и одновременно. Стоит отметить, что в обоих случаях (острое и хроническое облучение) морфологические изменения были значительными по сравнению с гистологическими препаратами, приготовленными из поджелудочной железы интактных белых беспородных крыс.

Метод сравнительной оценки морфологических изменений поджелудочной железы при остром и хроническом облучении лабораторных животных, получивших однократную острую дозу радиации 5 Грэй и хроническую дозу радиации 0,2 Грэй в течение 20 суток, приводит к оптимизации морфологических исследований поджелудочной железы и тем самым улучшает оценку влияния острого и хронического облучения на этот орган лабораторных животных в экспериментальных исследованиях. Кроме того, данный метод позволяет повысить эффективность морфологических исследований при изучении влияния данного вида излучения на организм животных в экспериментальных исследованиях. На основании проведенных исследований изучены и оценены морфологические изменения поджелудочной железы лабораторных животных, получивших острое и хроническое облучение. Полученные данные позволяют использовать

предлагаемые рекомендации в экспериментальных исследованиях для повышения эффективности метода оценки морфологических изменений поджелудочной железы в результате воздействия различных доз радиации на организм лабораторных животных при остром и хроническом облучении.

Экономическая эффективность предлагаемого метода, описанного в данной главе, была рассчитана на основе применения данной главы диссертации в экспериментальных исследованиях. Анализ эффективности затрат при использовании и практике методического исследования и непосредственных морфологических изменений признаков поджелудочной железы у лабораторных животных, получающих острое и хроническое воздействие, показал, что затраты при использовании желаемой работы составляют подготовку:

$$C / Э = (C2 - C1) : (Э2 - Э1) \times 100 = (850000 - 770000) : (85 - 75) \times 100 = 80000 : 10 \times 100 = 800\ 000 \text{ сум.}$$

В анализе эффективности затрат сравниваемые варианты характеризуются большей или меньшей, но не равнозначной эффективностью, в отличие от анализа минимизации затрат. В связи с этим важно оценить уровень осуществимости анализа в соответствии с уровнем достоверности предоставленных данных. В результате анализа эффективности затрат получено соотношение «стоимость/эффективность». Это соотношение было рассчитано по формуле, предложенной Филлипсом С., Томпсоном Г. в 1999 г. $X/C = (X2 - X1) : (C2 - C1) \times 100$, где

X/C - стоимость/эффективность,

$X1$ и $X2$ - общая стоимость первого и второго вмешательства соответственно,

$C1$ и $C2$ - эффективность первого и второго вмешательства соответственно.

100 - расчетный коэффициент.

При анализе практического использования метода для изучения и оценки морфологических изменений поджелудочной железы лабораторных

животных, подвергшихся острому и хроническому облучению, стоимость получения желаемого результата составила:

$$X / C = (X2 - X1) : (C2 - C1) \times 100 = (850000 - 770000) : (85 - 75) \times 100 = 80000 : 10 \times 100 = 800\ 000 \text{ с\у м.}$$

Таким образом, описанный в данном разделе способ позволяет повысить эффективность метода и тем самым сэкономить средства при экспериментальных исследованиях по оценке морфологических изменений в поджелудочной железе при остром и хроническом облучении лабораторных животных.

В конце седьмой главы сделаны следующие выводы:

При морфологическом исследовании поджелудочной железы гистологическая картина без патологических изменений, виден междольковый проток, видны соединительнотканые перегородки, панкреатические ацинусы, островки Лангерганса, тельца Фатера-Пачини, кровеносные сосуды;

Результаты исследования гистологических препаратов, приготовленных из поджелудочной железы белых беспородных крыс, получивших острое облучение, показывают, что в отличие от материалов, полученных от контрольной группы, в поле зрения видны различные патологические изменения морфологического характера. В связи с этим причиной данных изменений является острое облучение лабораторий, участвующих в экспериментах;

Облучение белых крыс в дозе 5 Грэй (острое облучение) привело к различным морфологическим изменениям в поджелудочной железе. Эти изменения выражались в следующем: интерстициальный отек; плазматическое заполнение сосудистой стенки (плазморрагия), расслоение стромы, венозный застой, склеротические изменения сосудов, жировая дистрофия стромы, дистрофические изменения эпителиальных клеток, атрофические изменения паренхимы, стромальная лимфоцитарная инфильтрация, атрофия островков Лангерганса; Облучение белых помесных крыс один раз в сутки в дозе 0,2 Грей (хроническое облучение) привело к

следующим морфологическим изменениям в поджелудочной железе: интерстициальный отек и плазматическое заполнение сосудистой стенки, расслоение стромы, атрофические изменения паренхимы органа, полнокровие и склеротические изменения сосудов, очаговая лимфоцитарная инфильтрация, а также атрофия островков Лангерганса;

При сравнительной характеристике данных первой (острое облучение) и второй (хроническое облучение) групп лабораторных животных было выявлено 11 морфологических признаков, указывающих на патологические изменения в паренхиме поджелудочной железы, интенсивность которых несколько различалась между группами. Различия в основном касались морфологических изменений, таких как атрофические изменения междольковых выводных путей, стромальная жировая дистрофия, и визуализировались только в первой группе животных. Плазматическое заполнение сосудистой стенки, атрофические изменения паренхимы, атрофия островков Лангерганса наблюдались не у всех животных второй группы, но визуализировались у всех подопытных белых беспородных крыс первой группы;

Сравнительный анализ показывает, что интенсивность патологических изменений в паренхиме поджелудочной железы белых беспородных крыс, получивших острое облучение, была выше, и наблюдалось больше патологических признаков по сравнению с хроническим облучением. Это связано с большей дозой облучения и одновременным гамма-облучением, полученным этими лабораторными животными. В обоих случаях (острое и хроническое облучение) морфологические изменения были заметны по сравнению с гистологическими препаратами, приготовленными из поджелудочной железы интактных белых беспородных крыс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Любое внешнее физическое, химическое, биологическое воздействие на организм приводит к изменению структуры и функции органов этого организма. В этом случае организм реагирует в рамках компенсаторно-приспособительных механизмов изменением клинико-лабораторных показателей, в том числе морфологии органов. Одним из таких внешних воздействующих факторов являются острые и хронические источники радиации, которые при определенных дозах доказанно оказывают негативное влияние на органы и системы организма.

Лучевая болезнь, возникающая под воздействием острого и хронического облучения, — патологическое состояние организма, возникающее под воздействием доз ионизирующего излучения, превышающих предельно допустимые нормы. Изменения в организме под воздействием радиации, в том числе морфологических характеристик органов, и разработка лечебно-профилактических мероприятий по снижению лучевой нагрузки не потеряли своей актуальности.

Наиболее опасными среди изотопов являются те, которые имеют длительный период распада, которые при попадании в организм человека становятся источником внутреннего облучения на протяжении всей жизни. Выведение радиоактивных элементов происходит через желудочно-кишечный тракт, дыхательные пути и почки. Первичным этапом воздействия радиации является ионизация молекул и атомов клеточных компонентов (Самыловская М.Ю., Пожарищенская Д.А., 2018; Wang W. et al., 2020).

Патогенез лучевой болезни объясняется прямым и опосредованным действием ионизирующего излучения на организм. Прямое действие радиации на белок связано с его денатурацией. Это происходит за счет нарушения физико-химических процессов в поврежденных клетках, которые сопровождаются деполимеризацией нуклеиновых кислот. При этом увеличивается проницаемость клеточной мембраны, а к чувствительным к

радиации компонентам клетки относятся ядро, хромосомы и цитоплазма (Рождественский Л.М., 2019).

Косвенное действие радиации объясняется протеканием радиолиза воды, составляющей 70-80% организма, при ионизации воды образуются радикалы с окислительными и щелочными свойствами. Кроме того, существенно образование атомарного водорода, гидропероксильных радикалов, перекиси водорода. Свободные окислительные радикалы вступают в ферментативную реакцию, в результате которой активные сульфгидрильные группы превращаются в неактивные дисульфидные соединения. Эти биохимические процессы приводят к снижению каталитической активности ферментных систем, что в свою очередь приводит к уменьшению ДНК и РНК в ядрах клеток, что нарушает процессы их обновления (Аклеев А.А., Долгушин И.И., 2018; Мурзина Е.В. и др., 2020).

Отсутствие научных исследований по изучению патоморфологических изменений различных внутренних органов при воздействии острой и хронической радиации, влияния превентивной биокоррекции на экспериментально облученный организм определило актуальность и необходимость проведения данного исследования.

Целью исследования являлась разработка новых подходов к сравнительной морфологической характеристике внутренних органов при воздействии радиации в экспериментальных исследованиях и превентивной биокоррекции.

Объектом исследования являлись 90 самцов белых беспородных крыс массой 160-180 граммов.

Объектом исследования являлись гистологические препараты, приготовленные из срезов печени, тонкого кишечника, тимуса, селезенки и поджелудочной железы белых беспородных крыс.

Методы исследования. Для достижения поставленных целей и задач использовались экспериментальные, морфологические и статистические методы.

Полученные в ходе экспериментальных исследований научные результаты по сравнительной морфологической характеристике внутренних органов при воздействии радиации и разработке новых подходов к превентивной биокоррекции были внедрены в практику здравоохранения, в частности, в практику Бухарского и Хорезмского филиалов Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии (Заключение Министерства здравоохранения от 12 октября 2022 г. № 8н-з/547).

Для экспериментальных исследований были отобраны самцы белых беспородных крыс массой 160-180 г. Все лабораторные животные были взяты из одного вивария и были одного возраста. Этих взрослых (3-месячных) белых беспородных крыс содержали в стандартных условиях вивария при относительной влажности воздуха (50-60%), температуре (19-220С) и световом режиме (12 часов темноты и 12 часов света).

Стандартный рацион вивария лабораторных животных составлялся на основе рекомендаций, приведенных в методическом руководстве Нуралиева Н.А. и соавт. [2016]. При содержании, эвтаназии и анатомическом препарировании лабораторных животных строго соблюдались все правила биологической безопасности и этические принципы работы с лабораторными животными. Ежедневные данные фиксировались в протоколах. Получено разрешение Этического комитета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан на проведение экспериментов с лабораторными животными (белые крысы).

Все лабораторные животные были разделены на три группы в зависимости от экспериментальных задач:

контрольная группа - лабораторные животные (n=30), находившиеся на стандартном рационе вивария и питьевой воде - *ab libitum* (лат. «по желанию»), в их рацион не включалась биологически активная добавка (биопрепарат) «Лактопрополис-АВЛ»;

основная группа 1 - лабораторные животные (n=30), находившиеся на стандартном рационе вивария и питьевой воде - ab libitum (лат. «по желанию»), они были облучены однократно в суммарной дозе 5 Грэй (острое облучение);

Основная группа 2 - лабораторные животные (n=30), получавшие стандартный рацион вивария и питьевую воду - ab libitum (лат. «по желанию»), облучались один раз в день в дозе 0,2 Грэй в течение 20 дней (хроническое облучение).

Основные группы 1 и 2 были далее разделены на 2 подгруппы:

Группа 1а - лабораторные животные, которым вводили биологический препарат, подвергались острому облучению (n=15);

Группа 1б - лабораторные животные, которым не вводили биологический препарат, подвергались острому облучению (n=15);

Подгруппа 2а - хронически облученные лабораторные животные, которым вводили биологический препарат (n=15);

Подгруппа 2б - хронически облученные лабораторные животные, не получавшие биологический препарат (n=15).

В эксперименте облучение лабораторных животных проводилось с помощью гамма-терапевтического аппарата АГАТ-Р1 (Эстония), в котором источником излучения являлся ^{60}Co . Исследования, связанные с облучением животных, проводились в Бухарском филиале Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

В состав биологически активной добавки «Лактопрополис-АВЛ» входят экстракт пробиотических бактерий *Lactobacillus rhamnosus* 925, *Enterococcus durans* и биологически активные соединения прополиса, обладающие антимикробными, иммуностимулирующими, противовоспалительными свойствами (продукт Института микробиологии АН РУз и ООО «AllWellLab»).

Для изучения морфологических показателей органов лабораторных животных использовались методы исследования, широко применяемые в

экспериментальных исследованиях (анатомическое препарирование). Все биологические микрообъекты просматривались с помощью тринокулярного микроскопа модели HL-19 (Китай) с программным обеспечением. Основными объектами исследования являлись гистологические препараты, приготовленные из органов белых крыс.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с помощью программы Excel с использованием традиционных методов вариационной статистики. Статистическая обработка полученных данных проводилась путем расчета следующих показателей: среднее арифметическое (M), ошибка среднего арифметического (m), Значимость различий определялась по критерию Фишера-Стьюдента (P). При уровне вероятности $P < 0,05$ различия между показателями считались достоверными. Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере на базе процессора Pentium IV с использованием пакета программ для медико-биологических исследований. При организации и проведении исследований использовались принципы доказательной медицины.

Полученные результаты показали, что в печени белых крыс группы 1, получивших острое облучение и не подвергавшихся биокоррекции, гепатоциты вокруг триад имели очаги жировой дистрофии (86,7%), расширенные синусоидальные пространства вокруг центральной вены (86,7%), миграцию клеток Купфера вокруг триад (80,0%), крупные перипортальные вены. Выявлены стеатогепатоциты (86,7%). Их обнаружение свидетельствовало о том, что в печени на фоне жировой дистрофии протекает воспалительный процесс. В гистологических препаратах печени этой группы животных в гепатоцитах наблюдались многочисленные очаги моноклеточного некроза (73,3%), очаговые очаги гидropической дистрофии гепатоцитов (66,7%), пространства Диссе в поле зрения практически не определялись (93,3%). В печени представленных белых беспородных крыс, подвергшихся острому облучению, наблюдалась миграция клеток Купфера вокруг перипортальной вены (80,0%) и фагоцитоз некротизированных гепатоцитов

клетками Купфера (66,7%, n=10). При изучении гистологической картины печени белых беспородных крыс, получавших БФА «Лактопрополис-АВЛ» до острого облучения, было установлено, что у большинства из них печеночная ткань и капсула были однородной толщины, в субкапсулярных гепатоцитах четко описывалась репаративная регенерация, а дольчатая структура не изменялась. Примечательно, что расширение синусоидальных пространств вокруг центральных вен было выявлено у сравнительно небольшого числа (26,7%, n=4).

По сравнению с лабораторными животными, не получавшими биопрепараты до острого облучения (группа 1), у животных, относящихся к группе 2, снизилась выраженность следующих изменений морфологических характеристик печени: «процесс капилляризации» вокруг гепатоцитов (60,0%), ядра большинства гепатоцитов были гиперхромными (60,0%), процесс репаративной регенерации был усилен (93,3%), синусоидальные пространства были одинаковой ширины вокруг гепатоцитов (66,7%), синусоидальные пространства были расширены в зоне некроза гепатоцитов (53,3%). В обеих группах после острого облучения в печени лабораторных животных наблюдались значимые морфологические изменения, причем выраженность морфологических изменений была ниже в группе 2, которой предварительно проводилась биокоррекция. Таким образом, у белых помесных крыс, получавших биологически активную добавку «Лактопрополис-АВЛ», морфологические изменения в печени под влиянием острого облучения были отчетливо проявлены не у всех животных, что в свою очередь свидетельствует об эффективности данного биопрепарата и служит основанием для рекомендации его использования в целях профилактической биокоррекции.

На поверхности ворсинок слизистой оболочки тонкого кишечника белых крыс, получивших однократное острое облучение, выявлены очаги некроза мукоцитов (66,7%), в зародышевой ветви структуры Мальта медленно формировались гиперпластические изменения (53,3%), серозная оболочка

была разной толщины, бокаловидные клетки, расположенные в ворсинках кишечника, были разного размера, обнаружено множество очаговых некрозов в мукоцитах (66,7%), в строме мышечного слоя наблюдались очаги фибриноида (46,7%). В лимфоидных фолликулах этого органа выявлена медленно развитая пролиферация (80,0%), анемические очаги в парафолликулярных капиллярах (86,7%).

У лабораторных животных в строме ворсинок тонкой кишки выявлена пролиферация фибробластов (66,7%), дистрофические и некротические очаги в секреторных клетках (53,3%), некротически-эрозивные изменения мукоцитов на поверхности ворсинок (53,3%).

Гистологические исследования препаратов тонкой кишки белых помесных крыс, получавших соответствующую дозу «Лактопрополиса-АВЛ» один раз в сутки до острого облучения, выявили, что ворсинки полнокровны, в строме отек интерстиция (33,3%), в серозной оболочке неравномерный отек интерстиция (46,7%). Мукоциты на поверхности ворсин имели очаги гидропической дистрофии (40,0%), а в строме ворсин наблюдалась повышенная пролиферация фибробластов (40,0%).

При изучении гистологической картины тонкого кишечника белых помесных крыс, получавших биологически активную добавку «Лактопрополис-АВЛ» в соответствующей дозе один раз в сутки до острого облучения, у большинства из них наблюдались изменения морфологических характеристик тонкого кишечника, однако интенсивность этих изменений была ниже, чем у белых помесных крыс, не получавших биологически активную добавку «Лактопрополис-АВЛ».

У белых помесных крыс, получивших хроническое облучение, во всех органах обнаружены хроническая венозная недостаточность, некроз лабильных клеточных компонентов, легкие и выраженные дистрофические изменения стабильных клеточных компонентов, разрастание разреженной волокнистой соединительной ткани, приводящее к атрофическим изменениям органов.

При хроническом облучении животных выявлено уменьшение объема солодовых структур желудочно-кишечного тракта (тонкого кишечника), атрофия слизистой паренхимы за счет резкого разрастания фибробластов в слизистой оболочке и подслизистой строме. У лабораторных животных этой группы в клетках печени развивалась жировая и гидропическая дистрофия, фиброз печени развивался в результате соединения триад печеночных долей разреженной волокнистой соединительной тканью. Появление в гепатоцитах многочисленных крупных гиперхромных ядер, повышение гиперрегенераторной активности, изменение ядерно-цитоплазматического индекса свидетельствовали о развитии предопухолевого процесса. При хроническом облучении органы крыс повреждаются аналогично воздействию термического фактора. Установлено, что повышение проницаемости сосудов, клеточная гипоксия и нарушение метаболизма приводят к стимуляции синтеза тропоколлагена фибробластами и склеротическим изменениям органов, атрофии паренхиматозных элементов;

У инбредных белых крыс, получавших в качестве биокоррекции «Лактопрополис-АВЛ», в ходе хронического облучения наблюдалось снижение хронической венозной перфузии, относительное снижение разрастания разреженной волокнистой соединительной ткани и усиление процессов репаративной регенерации во всех органах.

Аналогичные исследования были проведены с тимусом лабораторных животных. Полученные результаты показали, что при изучении морфологических изменений в тимусе лабораторных животных, подвергшихся острому облучению в дозе 5 Грэй, выявлено негативное влияние радиации, что подтверждено исследованием гистологических препаратов.

В отличие от контрольной группы, в основной группе наблюдались изменения 8 из 9 показателей тимуса, а возникновение морфологических признаков доказывало негативное влияние радиации на тимус, но при введении БПФ «Lactobacillus AWL» в течение 20 дней до острого облучения

интенсивность патологических морфологических признаков была невысокой, а формирование фиброзной ткани у лабораторных животных вообще не определялось. Косвенно доказана эффективность профилактической биокоррекции.

Доказано, что 9 из 11 морфологических показателей в селезенке основной группы лабораторных животных достоверно отличались от контрольной группы, появлялись патологические морфологические изменения, при воздействии острой радиации на морфологические признаки накладывались такие патофизиологические признаки, как анемия, отеки, очаги гемолиза, застой плазмы, что в дальнейшем указывало на неблагоприятный исход.

При сравнении интенсивности морфологических изменений в селезенке лабораторных животных, получивших острое облучение и прошедших профилактическую биокоррекцию БПА «Lactobacillus AWL» с группой, не прошедшей биокоррекцию, достоверных, значимых различий между изменениями не наблюдалось, все показатели были близки между собой. Полученные морфологические результаты показали, что используемый биопрепарат («БПА «Lactobacillus AWL») не оказывал положительного влияния на морфологические характеристики селезенки при остром облучении, однако и отрицательного его влияния не наблюдалось.

Морфологические изменения в тимусе и селезенке белых крыс при хроническом облучении были аналогичны таковым после острого облучения, отличаясь только степенью и интенсивностью патологических морфологических изменений.

Под влиянием хронического облучения патологические морфологические изменения в этих исследуемых органах сопровождались патофизиологическими признаками, а их степень и интенсивность были ниже. Профилактическая биокоррекция БФА «Lactobacillus AWL» в течение 20 дней оказала положительное влияние на тимус, патологические морфологические изменения встречались реже, чем у лабораторных животных, не получавших

биокоррекцию. Однако профилактическая биокоррекция данным биопрепаратом не оказала положительного влияния на селезенку лабораторных животных, а степень и выраженность патологических морфологических изменений в группах животных, не получавших профилактическую биокоррекцию, были практически одинаковыми.

Морфологическое исследование поджелудочной железы, гистологически патологических изменений не выявлено, виден междольковый проток, видны соединительнотканые перегородки, панкреатические ацинусы, островки Лангерганса, тельца Фатера-Пачини, кровеносные сосуды.

Результаты исследования гистологических препаратов, приготовленных из поджелудочной железы белых крыс, получивших острое облучение, показывают, что в отличие от материалов, полученных от контрольной группы, в поле зрения наблюдаются различные патологические изменения морфологического характера. В связи с этим причиной этих изменений является острое облучение лабораторий, проводивших эксперименты.

Облучение белых крыс в дозе 5 Грей (острое облучение) приводило к различным морфологическим изменениям в поджелудочной железе. Эти изменения выражались в следующем: интерстициальный отек; плазматическое заполнение сосудистой стенки (плазморрагия), расслоение стромы, венозный застой, склеротические изменения сосудов, жировая дистрофия стромы, дистрофические изменения эпителиальных клеток, атрофические изменения паренхимы, стромальная лимфоцитарная инфильтрация, атрофия островков Лангерганса.

Облучение белых крыс один раз в сутки в дозе 0,2 Грей (хроническое облучение) приводило к следующим морфологическим изменениям в поджелудочной железе: интерстициальный отек и плазматическое заполнение сосудистой стенки, расслоение стромы, атрофические изменения паренхимы органа, полнокровие и склеротические изменения сосудов, очаговая лимфоцитарная инфильтрация, а также атрофия островков Лангерганса. При сравнительной характеристике данных первой (острое облучение) и второй

(хроническое облучение) групп лабораторных животных было выявлено 11 морфологических признаков, указывающих на патологические изменения паренхимы поджелудочной железы, интенсивность которых несколько различалась между группами. Различия в основном касались морфологических изменений, таких как атрофические изменения междольковых выводных путей, стромальная жировая дистрофия, и визуализировались только у животных первой группы. Плазматическое заполнение сосудистой стенки, атрофические изменения паренхимы, атрофия островков Лангерганса наблюдались не у всех животных второй группы, но визуализировались у всех подопытных белых беспородных крыс первой группы;

Сравнительный анализ показывает, что интенсивность патологических изменений в паренхиме поджелудочной железы белых беспородных крыс, получивших острое облучение, была выше, и наблюдалось больше патологических признаков по сравнению с хроническим облучением. Это связано с большей дозой облучения и одновременным получением этими лабораторными животными гамма-излучения. В обоих случаях (острое и хроническое облучение) морфологические изменения были заметны при сравнении с гистологическими препаратами, приготовленными из поджелудочной железы интактных белых беспородных крыс.

ВЫВОДЫ

1. Доказано, что в гепатоцитах белых беспородных крыс, получивших однократное острое облучение в дозе 5 Грей, выявляются жировая, гидропическая дистрофии и очаги моноклеточного некроза, расширение синусоидальных пространств вокруг центральной вены, миграция и фагоцитоз клеток Купфера вокруг триад, крупные стеатогепатоциты (66,7-86,7%) вокруг перипортальных вен, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса в печени; у животных, получивших хроническое облучение в дозе 0,2 Грей ежедневно в течение 20 дней, наблюдаются жировая и гидропическая дистрофии в клетках печени, развитие фиброза печени, появление крупных гиперхромных ядер, повышение гиперрегенераторной активности, изменение ядерно-цитоплазматического индекса, что свидетельствует о развитии предопухолевого процесса. 2. У экспериментальных животных, получивших острое облучение, выявлены очаговые некрозы в мукоцитах на поверхности ворсин слизистой оболочки тонкой кишки, фибриноидное окрашивание в строме мышечного слоя, анемия в парафолликулярных капиллярах, дистрофические и некротические очаги секреторно продуцирующих клеток, а также гиперпластические изменения в герминативной зоне MALT-структуры, замедленное развитие лимфоцитов, образующихся в лимфоидном фолликуле. На поверхности ворсин в мукоцитах выявлены пролиферация, повышенная пролиферация фибробластов, некротически-эрозивные изменения (46,7-86,7%); при хроническом облучении выявлены патоморфологические изменения, сходные с острым облучением, такие как уменьшение объема MALT-структур в тонкой кишке животных, атрофия паренхимы слизистой оболочки и подслизистого слоя. 3. Патоморфологические изменения в тимусе лабораторных животных, получивших острое облучение, показали, что интенсивность облучения оказала отрицательное влияние, морфологические признаки в тимусе доказали, что острое облучение оказало отрицательное влияние на тимус; под влиянием хронического облучения были обнаружены уменьшение площади коркового слоя тимуса, расширение мозгового слоя,

повторное формирование деструктивно-дегенеративно измененных телец, редукция телец Гассалья, развитие приобретенной вторичной инволюции, аналогичные вышеперечисленным признакам.

4. Было показано, что 9 из 11 морфологических показателей, выявленных в селезенках экспериментальных животных, получивших острое облучение, достоверно отличались от показателей интактных лабораторных животных, возникновение патологических изменений морфологии клеток, возникновение патофизиологических признаков, таких как плеоцитоз, отек, гемолиз, застой плазмы наряду с патоморфологическими признаками были обусловлены острым облучением, и в дальнейшем был показан неблагоприятный исход; показано, что при хроническом облучении в меньшей степени, чем при остром облучении, выявляются снижение лимфоцитов в строме селезенки, атрофия и гиперплазия лимфоидных фолликулов, ретикулоцитоз вокруг трабекул, резкое уменьшение Т-зоны вокруг центральной артерии, разреженное разрастание волокнистой соединительной ткани вокруг кровеносных сосудов пульпарной вены, склероз стромы.

5. Острое радиационное воздействие приводило к следующим морфологическим изменениям в поджелудочной железе лабораторных животных: интерстициальный отек, плазморрагия, стромальный фиброз, венозный застой, склеротические изменения сосудов, жировая дистрофия, дистрофические изменения эпителиоцитов и атрофические изменения паренхимы, стромальная лимфоцитарная инфильтрация, атрофия островков Лангерганса (66,7-86,7%). Аналогичные изменения наблюдались и в поджелудочной железе при хроническом облучении, однако интенсивность патологических морфологических изменений была выше при остром облучении, чем при хроническом.

6. Патолого-морфологические изменения, возникающие в результате негативного воздействия однократной острой дозы облучения 5 Гр на печень, тонкий кишечник, тимус, селезенку и поджелудочную железу белых помесных крыс, были аналогичны таковым у экспериментальных животных,

получавших хроническое облучение в дозе 0,2 Гр в течение 20 суток, однако впервые доказано, что степень и интенсивность этих патоморфологических изменений были выше при остром облучении, чем при хроническом; 7. Интенсивность патолого-морфологических изменений в печени, тонком кишечнике и тимусе белых помесных крыс, получавших в качестве превентивной биокоррекции перед острым облучением биологически активную добавку «Лактопрополис-АВЛ», была ниже, чем у животных, не получавших данный биопрепарат, а образование фиброзной ткани в печени не выявлено. Профилактическая биокоррекция не повлияла на степень и интенсивность морфологических изменений в селезенке и поджелудочной железе лабораторных животных и была практически такой же, как у животных, не получавших данный биопрепарат.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В результате острого облучения в 66,7-86,7% случаев регистрировались различные патоморфологические изменения в клетках печени экспериментальных животных, а тот факт, что подобные негативные изменения, даже при небольшой частоте и интенсивности, наблюдаются и при воздействии хронического облучения, доказывает, что в их печени развиваются воспалительные и предопухолевые процессы, и показано, что это имеет важное значение в диагностике и лечении лучевой болезни в практическом здравоохранении.
2. Экспертами показано, что в ворсинках слизистой оболочки тонкого кишечника и секреторных клетках белых крыс, получивших острое и хроническое облучение, развивались дистрофические и некротические процессы при диагностике и лечении патологического состояния.
3. Доказано, что патологические морфологические изменения различной интенсивности, наблюдаемые в тимусе и селезенке лабораторных животных, облученных в разных формах, сопровождающиеся такими патофизиологическими признаками, как анемия, отеки, гемолиз, застой плазмы, обусловлены радиацией, и показано, что данное патологическое состояние будет иметь неблагоприятный исход в будущем, и рекомендуется в качестве морфологических прогностических критериев при определении прогноза исхода заболевания при данном патологическом состоянии;
4. Доказано, что уровень и интенсивность патологических морфологических изменений, возникающих в результате негативного воздействия острого облучения на печень, тонкий кишечник, тимус, селезенку и поджелудочную железу в эксперименте, выше, чем при хроническом облучении, что имеет важное значение в дифференциальной диагностике данной патологии и рекомендуется для практики;
5. Степень и выраженность патоморфологических признаков в печени, тонком кишечнике и тимусе белых помесных крыс, получавших биологически активную добавку «Лактопрополис-АВЛ» до острого облучения и в период

хронического облучения, показали ее эффективность, и этот биологический препарат рекомендуется использовать в целях превентивной биокоррекции.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ЛИТЕРАТУР

1. Абсеттарова А.И. Количественные изменения клеток красного мозга крыс после облучения и коррекция ксеногенной цереброспинальной жидкостью // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - Киев. - 2014. - Том 13. - №3. - С.26-29.
2. Абрашова Т.В., Гущин Я.А., Ковалева М.А., Рыбакова А.В., Селезнева А.И., Соколова А.П., Ходько С.В. Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных. СПб.: Изд-во «Лема». - 2013.-С 46-49.
3. Авилов В.М., Равилов А.З., Киришин В.А., Низамов Р.Н., Конюхов Г.В., Тарасова Н.Б., Ветров В.П. Пат. №2169572 Российская Федерация, Способ лечения радиационных поражений организма. Опубликовано 27.06.2001.-С 29-43.
4. Акушевич И.В., Веремеева Г.А., Димов Г.П., Украинцева С.В., Арбеев К.Г., Аклеев А.В., Яшин А.И. Моделирование влияния хронического облучения на систему кроветворения хроническое радиационное воздействие: эффекты малых доз // Тезисы докладов IV международной конференции. - Челябинск, Россия, 2010. - С.5-6.
5. Арташян О.С., Юшков Б.Г., Храмцова Ю.С. Морфологические аспекты участия тучных клеток в формировании общего адаптационного синдрома // Таврический медико-биологический вестник. - 2012. - Т.15. - №3-1. - С.22-25.
6. Архипова Л.В., Глазкова П.А., Глазков А.А., Быченков О.А., Куликов Д.А. Способ снижения летальности от радиационного воздействия у экспериментальных животных Дата регистрации: 17.01.2019.-С 71-75.
7. Барсуков Н.П. Цитология, гистология, эмбриология: учебное Пособие. СПб.: «Лань», 2020.С 60-68.
8. Беловешкин А.Г. Роль телец Гассалья тимуса человека в позитивной и негативной селекции тимоцитов // Молодой учёный. – 2012. - № 7 (42). – С.334-338.

9. Беляева Е.А., Кривенцов М.А. Экспериментальное моделирование применения ксеногенной спинномозговой жидкости в качестве протекторного средства при лучевом поражении поднижнечелюстной слюнной железы // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12. - №2. – С.106-108.

10. Бурковская В.А. Радиационные (лучевые) поражения кишечника // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2013. – №3-4. – С.18-24.

11. Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю., Семенова Л.А., Королева Л.В., Галкин А.А., Афанасьев Р.В. Терапевтический эффект длительного применения мелатонина на течение и летальный исход экспериментальной острой лучевой болезни // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. - Том 156, № 12. – С.738-740.

12. Васильев Ю.Г. Трошин Е.И., Берестов Д.С. Цитология, гистология, эмбриология: учебник. СПб.: «Лань», 2020.- С 67-71.

13. Воронцова З.А., Дедов В.И., Есауленко И.Э., Ушаков И.Б., Хадарцев А.А. Системный анализ морфофункциональных изменений в щитовидной железе при воздействии электромагнитного излучения низкой интенсивности: Монография. Тула: «Тульский полиграфист», 2004. - 228 с.

14. Воронцова З.А., Зюзина В.В. Иммунные эффекты на воздействие малых доз γ -облучения в эксперименте // «Фундаментальные и прикладные исследования в медицине». - Париж, 2011. - Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2011. - №11. - С.80-81.

15. Воронцова З.А., Черкасова Ю.Б., Золотарева С.Н. Морфолого-статистическая характеристика взаимодействия периферических эндокринных желез в экспериментальной модели отдаленных последствий γ -облучения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-22. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4797.pdf> (дата обращения: 30.04.2014). DOI: 10.12737/3867.-С 149-152.

16. Владимиров С.Н., Скорик А.С. Современные проблемы радиобиологии // Международный журнал экспериментального образования. - 2014. - №8-3. - С.63-64.

17. Галстян И.А., Суворова Л.А., Надежина Н.М., Козлова М.Г., Нугис В.Ю. Состояние крови в отдаленном периоде острой лучевой болезни // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2013. - Т. 9, № 4. - С. 882-890.

18. Гайнутдинов Т.Р., Вагин К.Н., Низамов Р.Н. Способ получения препарата для лечения комбинированного радиационно-термического поражения организма // Ученые записки УО ВГАВМ. - 2018 г. - Т. 54. - Вып. 4. - С.32-36.

19. Гуштин Я.И., Шедько В.В., Мужикян А.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Сравнительная морфология поджелудочной железы экспериментальных животных и человека // Лабораторные животные для научных исследований. 2018; -С 58-63. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2018-03-04>.

20. Гурьев Д.В., Бажукова Н.В. Оценка поврежденности генома спленоцитов мышей после хронического низкоинтенсивного облучения в разных дозах хроническое радиационное воздействие: эффекты малых доз. Тезисы докладов IV международной конференции. - Челябинск, Россия, 2010. - С.12

21. Гудков И.Н., Кудяшева А.Г., Москалёв А.А. Радиобиология с основами радиоэкологии. Сыктывкар: Изд-во СЫКТГУ. - 2015. – С 43-47.

22. Гребенюк А.Н., Заргарова Н.И., Кондаков А.Ю., Легеза В.И. Моделирование сочетанного радиационного поражения, обусловленного общим гамма-облучением и рентгеновским ожогом кожи, в опытах на крысах // Медицинская радиология и радиационная безопасность. - 2016. - Т.61, № 2. - С.20-24.

23. Гребенюк А.Н., Стрелова О.Ю., Легеза В.И., Степанова Е.Н. Основы радиобиологии и радиационной медицины: Учебное пособие. – СПб: ООО «Издательство Фолиант». - 2012. - 232 с.

24. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. - СПб.: Rus-LASA «НП объединение специалистов по работе с лабораторными животными». - 2012. - 48 с.

25. Дорожкина О.В., Булынина Т.М., Иванов А.А. Влияние индивидуального и группового содержания мышей на уровень радиорезистентности // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2015. - №11(4). - С.653-656.

26. Еремин П.С., Пигалева Н.А., Мурзабеков М.Б., Лебедев В.Г., Лазарева Н.Л., Еремин И.И., Пулин А.А., Осипов А. Н., Бушманов А.Ю., Котенко К.В. Исследование эффективности применения аутологичных клеточных продуктов на основе жировой ткани для терапии тяжелых местных лучевых повреждений // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. - №10 (4). - С.838–844.

27. Ерстенюк Ю.Н., Цветкова Д.А. Влияние радиационного излучения на органы желудочно-кишечного тракта // Международный студенческий научный вестник. - 2018. - № 4. – С.321-323.

28. Есимсиитова З.Б., Манкибаева С.А., Есполаева А.Р. Морфологическое изучение печени и желудка крыс при действии ионизирующего облучения на фоне приема иммуномоделирующего продукта «Кэусар» // Вестник КазНУ, серия экологическая. - 2010. - № 3 (29). – С.65-71.

29. Жармухамедова Т.Ю., Семушина С.Г., Пахомова И.А., Пименов М.С., Мурашов А.Н. Международные правила работы с лабораторными животными при проведении доклинических испытаний // Токсикологический вестник. - Москва, 2011. - №4(109). – С 78-82.

30. Заргарова Н.И., Владимирова О.О., Легеза В.И., Гребенюк А.Н. Моделирование глубоких лучевых поражений кожи в эксперименте на крысах // Медицинская радиология и радиационная безопасность. - 2014. - Т. 59, № 3. - С. 5-11.

31. Золотарева С.Н., Логачева В.В. Оценка модификации эффектов γ -излучения в условиях эксперимента // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. - Т. 25. - № 3. - С.171-176.

32. Золотарева С.Н., Воронцова З.А., Жилиева О.Д. Оценка морфологических изменений слизистой оболочки тощей кишки в условиях модификации ионизирующего облучения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. - 2020. - №5. Публикация 3-8. - С.175-180.

33. Золотарева С.Н., Кособуцкая С.А., Шишкина В.В. Эффекты модификации γ - облучения измененной газовой средой в морфологических проявлениях // Журнал анатомии и гистопатологии. - 2015. - Т. 4, №3. - С.54-55.

34. Зверева Е.Е., Бессалова Е.Ю., Большакова О.В., Голубинская Е.П. Морфологический ответ шишковидной железы на однократное гамма-облучение в малой дозе // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. - 2018. - Т.8. - №3. - С.15-22.

35. Коноплянников А.Г. Клеточные основы радиационных эффектов человека // В кн.: «Радиационная медицина. Том 1. Теоретические основы радиационной медицины». Под общ. ред. Л.А. Ильина. – Москва: Изд. АТ, 2004. - С.189-277.

36. Котенко К.В., Бушманов А.Ю., Иванов А.А. Способ профилактики и лечения острой лучевой болезни в эксперименте. Патент РФ 2551619. Опубликовано в Бюллетене № 15. - 27.05.2015.

37. Ковешников В.Г., Берест А.Ю. Влияние хронического воздействия ионизирующего излучения и глутамата натрия на морфогенез тимуса в эксперименте // Український медичний альманах. – 2012. - №15(5). - С.91-93.

38. Козяев В.А., Чмырёв И.В., Селезнёв А.Б., Легеза В.И., Ивченко Е.В., Кондаков А.Ю., Зубов Н.Н., Носов А.М., Белдыменко Е.Л., Кузнецова А.А. Применение ранней некрэктомии глубокого ожога кожи у крыс с острым лучевым синдромом легкой степени // Вестник Российской военно - медицинской академии. – 2019. – № 2 (66). - С.148-154

39. Кожин А.А., Разномазов В.М., Новиковский Н.М., Каминская И.А., Струнец А.А., Пономаренко В.О., Величко Ю.И. Моделирование

полимикрэлементозов в организме крыс ионизирующим излучением // Экология промышленного производства. - 2013. - №5. - С.6-11.

40. Кожина О.Ю., Волина В.В., Гольцев А.Н. Морфологическое состояние легочной ткани мышей, инфицированных вирусом гриппа после введения криоконсервированной кордовой крови // Научные ведомости Белгородского государственного университета. - 2013. - №11 (154). - Вып. 22. - С.137-146.

41. Краснюк В.И., Устюгова А.А. Обоснование диапазона доз облучения, способного вызвать подострое течение лучевой болезни // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2013. - Т. 9, № 4. - С. 895-896.

42. Краснюк В.И., Кончаловский М.В., Устюгова А.А. Клинические особенности подострого течения лучевой болезни // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. - № 10 (4). – С. 858-862.

43. Куликов Д.А., Куликов А.В., Архипова Л.В., Смирнова Г.Н., Древаль А.В., Тихонова Л.П., Гайворонский И.В., Сухих Г.Т. Влияние пересадки аллогенной ткани фетальной поджелудочной железы на регенерацию островковых клеток крысы-реципиента с аллоксановым сахарным диабетом // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2014. - Т. 158. - С. 349–351.

44. Куликов А.В., Архипова Л.В., Куликова П.А., Глазков А.А., Мндлян Е.Ю., Гаврилюк В. Б., Куликов Д.А. Влияние сезона рождения и трансплантации тимуса на продолжительность жизни экспериментальных животных // Известия РАН. Серия биологическая. – 2019. - № 1. - С. 38-42.

45. Курченкова В.И., Капралов Н.В., Шоломицкая-Гулевич И.А. Болезни тонкой кишки. Основные сведения по анатомии и физиологии. Часть 1 // Военная медицина. – 2021. - №1. – С.105-114.

46. Кузнецова Т.А., Потехин П.П. Особенности гистоархитектоники и состояние эпителиального пласта лимфоидноассоциированных участков слизистой оболочки подвздошной кишки // Морфологические ведомости. – 2007. - №1-2. - С.73-76.

47. Ланге К. Мезенхимальные стромальные клетки защищают от острой лучевой болезни: понимание возможных механизмов // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. - 2015. - № 1. – С.58-70.

48. Либинзон Р.Е., Рогачёва С.А., Евсеева Н.К. Использование гетерологичной ДНК для лечения острой лучевой болезни у обезьян // В кн.: «Избранные материалы «Бюллетеня радиационной медицины». Т. 1». Под общей редакцией Л.А.Ильина и А.С. Самойлова. – Москва: ФМБА ФГБУ «ГНЦ РФ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна», 2016. - С.582-595.

49. Легеза В.И., Заргарова Н.И., Владимирова О.О., Гребенюк А.Н., Способ моделирования сочетанных радиационных поражений, включающих общее гамма-и местное бета-облучение. Патент на изобретение. Опубликовано: 10.12.2014 Бюл. № 34 (57)

50. Макаров В.Г., Макарова М.Н. Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных. СПб.: Изд-во «Лема». - 2013. - 116 с.

51. Михеев А.Н. Малые дозы радиобиологии. Моя маленькая радиологическая вера. - Киев, Фотосоциоцентр. - 2016. - 371 с.

52. Матюшонок Н.С., Князев В.С. Биологическое действие гамма-излучения // Успехи современного естествознания. - 2011. - № 8. – С.120.

53. Медведева Ю.С., Архипова Е.Н., Алчинова И.Б. Особенности организменного ответа мышей разных линий на острое гамма-облучение // Биомедицина. - 2013. - № 2. - С.61-73.

54. Мурзина Е.В., Софронов Г.А., Симбирцев А.С. Экспериментальная оценка влияния бета-D-глюкана на выживаемость мышей при радиационном воздействии // Медицинский академический журнал. - 2020. - Т. 20, № 2. - С. 59-68.

55. Нагиев Э.Р., Исмаилова Ф.Э., Нагиева С.Э. Новые данные об активности глутатионпероксидазы головного мозга при лучевой болезни //

Инновации в медицине // Материалы международной научно-практической конференции. – Махачкала, 2019. – Том 2. - С.205-210.

56. Наволокин Н.А., Матвеева О.В., Маслякова Г.Н., Бучарская А.Б., Сулейманова Л.В., Кун С.М., Медведев Б.А., Игнатъев А.А., Бочкарёва Т.В. Морфологические изменения во внутренних органах лабораторных животных при однократном введении наночастиц Fe // Известия Саратовского университета. – Саратов, 2011. – Том 11, Серия Физика, выпуск 2. – С.64-66.

57. Никитин А.И., Низамов Р.Н., Конюхов Г.В. Пат. №2627669 Российская Федерация, МПК 1861К,9/06. Способ получения продуктов метаболизма бифидобактерий для лечения комбинированного радиационно-термического поражения организма. Патент на изобретение. - №2016129773/16. Опубликовано 09.08.2017. Бюл. - № 22.

58. Нога В.И., Чопорова Н.В. Развитие и гистологическое строение поджелудочной железы // Инновационные научные исследования: сетевой журнал. - 2021. - №1-1(3). - С. 14-21.

59. Нуралиев Н.А., Бектимиров А.М-Т., Алимова М.Т., Сувонов К.Ж. Правила и методы работы с лабораторными животными при экспериментальных микробиологических и иммунологических исследованиях // Методическое пособие. – Ташкент. - 2016. - 34 с.

60. Нуралиев Н.А., Эргашев В.А., Исмоилов Э.А. Экспериментал тадқиқотларда лаборатория ҳайвонлари билан ишлашнинг этик тамойиллари: шарҳ // Nazariy va klinik tibbiyot jurnali. – Тошкент, 2017. - №4. - 21-23 б.

61. Огай Д.К., Миралимова Ш.М., Кутлиева Г.Д., Элова Н.А. Биологически активная добавка (БАД) для профилактики и терапии язвенных болезней желудочно-кишечного тракта. Патент на изобретение № IAP 05716. Дата регистрации в государственном реестре изобретений РУз 22.11.2018 г.

62. Паклина О.В., Сетдикова Г.Р., Ротин Д.Л. Ключевые моменты патологоанатомического исследования опухолей поджелудочной железы в рамках современной морфологической классификации // Анналы хирургической гепатологии. – 2019. - № 24(3). – С.12-21.

63. Паюшина О.В., Цомартова Д.А., Черешнева Е.В., Иванова М.Ю., Кузнецов С.Л. Регуляторное влияние мезенхимных стромальных клеток на развитие фиброза печени: клеточно-молекулярные механизмы и перспективы клинического применения // Журнал общей биологии. - 2020. -Т. 81. - № 2. - С.83-95.

64. Сафонова В.Ю., Сафонова В.А. Влияние ионизирующего излучения в низкой дозе на гистоморфологию печени крыс // Известия Оренбургского ГАУ. – Оренбург, 2008. - № 4(20). - С.122-124.

65. Салухов В.В., Легеза В.И., Першко В.А. Экспериментальное изучение противолучевых свойств гранулоцитарного колониестимулирующего фактора // Рентгенология и радиология. - 2013. - Т. 14. - С.1-15.

66. Саруханов В.Я., Колганов И.М., Епимахов В.Г. Сравнительная оценка радиочувствительности животных разных видов // Радиационная биология. Радиоэкология. - 2016. - Том 56. - № 5. - С.475-480.

67. Сравнительная морфология поджелудочной железы экспериментальных животных и человека. [Электронный ресурс]. – URL: <http://labanimalsjournal.ru/ru/2618723x-2018-03-04> (дата обращения: 19.12.2020).

68. Стадник Н.А., Боташова В.С. Морфология щитовидной железы при экспериментальном тиреотоксикозе // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. - №3 (145). – С.102-108.

69. Стрюков Д.А., Виноградов А.А. Влияние телегамматерапии на гистоструктуру печени при локальном ее облучении // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12. - №1. – С.92-94.

70. Тешаев Ш.Ж., Хасанова Д.А. Сравнительная характеристика морфологических параметров лимфоидных структур тонкой кишки крыс до и после воздействия антисептика-стимулятора Дорогова фракции 2 на фоне хронической лучевой болезни // Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал). – 2019. - №3(2). - С.19-24.

71. Турдиев М.Р., Тешаев Ш.Ж.. Сравнительная характеристика морфологических и морфометрических параметров селезенки белых крыс в норме, хронической лучевой болезни и при коррекции биостимулятором // Проблемы биологии и медицины. - Самарканд, 2020. - №4 (120). - С.160-165.

72. Ульяновская С.А. Пренатальный и ранний постнатальный морфогенез поджелудочной железы человека // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9-3. – С. 530-534.

73. Циркунов В.М., Прокопчик Н.И., Андреев В.П., Кравчук Р.И. Клиническая морфология печени: некрозы // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. - 2017. – Т 15 (5). - С.557-563.

74. Шамирзаев Н.Х., Тешаев Ш.Ж., Турдиев. М.Р., Сохибова З.Р. Постнатал онтогенезда оқ каламушлар талоғининг функционал иммуноморфологиясини морфометрик баҳолаш // Ўзбекистон тиббиёт журнали. - Тошкент, 2019. - №5. - 18-20 б.

75. Шашкаров В.П., Гайнутдинов Т.Р., Идрисов А.М. Экспериментальная оценка патогенеза, течения и исхода острого лучевого и комбинированного радиационно-термического поражений в опытах на лабораторных животных // Экология и безопасность в техносфере: Современные проблемы и пути решения Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов Томск. - 2018. - С.280-283.

76. Шуленина Л.В., Галстян И.А., Надежина Н.М., Михайлов В.Ф., Раева Н.Ф. Экспрессия зрелых микроРНК, участвующих в функционировании р53-зависимой системы сохранения стабильности генома, у лиц, облученных в клинически значимых дозах // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. - №10 (4). - С.749-753.

77. Яровая Э.А. Влияние ионизирующего излучения и глутамата натрия на морфологические особенности бронхов и легочной ткани в эксперименте // Научные ведомости Серия Медицина. Фармация. - 2013. - №25 (168). - Выпуск 24/1. – С.206-209.

78. Avozmetov J.E. Influence of a Genetically Modified Organism on the rat's hepatobiliary system // European journal of Molecular & Clinical Medicine. – 2020. - Volume 7, Issue 8. – P.1235-1237.

79. Azizova T.V., Muirhead C.R., Druzhinina M.B. Cardiovascular diseases in the cohort of workers first employed at Mayak PA in 1948–1958 // Radiat. Res.-2010. - V.174. - N2. - P.155-168.

80. Barabanova A., Baranov A., Bushmanov A., Guskova A. Radiation Effects in Man. Selected clinical lectures. Eds.: K. Kotenko, A. Bushmanov. – M.: ОАО «Издательство «Медицина». - 2008. - 158 с.

81. Bashir K.M., Choi J.S. Clinical and physiological perspectives of β -glucans: the past, present, and future. Int J. Mol Sci. - 2017. - N18(9). - P.1906.

82. Boyle S.M., Berns J.S. Erythropoietin and resistant hypertension in CKD // Semin. Nephrol. - 2014. - V.34. - N5. - P.540-549.

83. Cho K., Imaoka T., Klokov D. Funding for radiation research: past, present and future // Int J Radiat Biol. – 2019. – N 95(7). – P. 816-840.

84. Chung E., Corbett J.R., Moran J.M. Is there a dose response relationship for heart disease with low_dose radiation therapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 2013. - V.85. - N4. - P.959-966.

85. Csaba G. The immunoendocrine thymus as a pacemaker of lifespan // Acta Microbiol. Immunol. Hungarica. - 2016a. - Vol. 63. - N 2. - P. 139-158.

86. Csaba G. The role of the pineal-thymus system in the regulation of autoimmunity, aging and lifespan // Orvosi Hetilap. - 2016b. - Vol. 157. - N 27. - P.1065.

87. Da Silva Meirelles L, Fontes A.M., Covas D.T., Caplan A.I. Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells // Cytokine Growth Factor Rev. - 2009. - Vol. 20. - N 5/6. - P.419-427.

88. Dadachova E., Casadevall A., Einstein C. Oral administration of melanin for protection against radiation. Patent US 2014037674. 2014.

89. Darby S.C., Ewertz M., McGale P. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer // *N. Engl. J. Med.* - 2013. - V.368. - N 5. - P. 987-998.

90. Du B., Meenu M., Liu H., Xu B. A concise review on the molecular structure and function relationship of β -glucan. *Int J. Mol Sci.* - 2019. - N20(16). - P. E4032.

91. Du J., Zhang P., Zhao H. The mechanism for the radioprotective effects of zymosan-A in mice // *J Cell Mol Med.* - 2018. - N22(4). - P.2413-2421

92. Ferrando M.L., Schultsz C. A hypothetical model of host-pathogen interaction of *Streptococcus suis* in the gastro-intestinal tract // *Gut Microbes.* - 2016. - N 7(2). - P.154-162.

93. Gale R.P., Vorobiov A. First use of myeloid colony stimulating factors in humans // *Bone Marrow Transplant.* - 2013. - V.48. - P.1358.

94. Graf T., Enver T. Forcing cells to change lineages // *Nature.* - 2009. - Vol. 462. - N 7273. - P. 587-594.

95. Henson M.S., O'Brien T.D. Feline models of type 2 diabetes mellitus // *ILAR J.* – 2006. – N 47(3). – P. 234-242.

96. Hofer M., Hoferova Z., Falk M. Pharmacological modulation of radiation damage. does it exist a chance for other substances than hematopoietic growth factors and cytokines? *Int J Mol Sci.* - 2017. - N18(7). – P 816-819.

97. Hu B. The DNA-sensing AIM2 inflammasome controls radiation-induced cell death and tissue injury // *Science.* - 2016. - T.354. - N6313. - C.765-768.

98. Khasanova D.A., Teshayev Sh.J. Topographic-anatomical features of lymphoid structures of the small intestine of rats in norm and against the background of chronic radiation diseases // *European science review.* - 2018. – N9-10. - P. 197-198.

99. Khaled S., Gupta K.B., Kucik D.F. Ionizing radiation increases adhesiveness of human aortic endothelial cells via a chemokine_dependent mechanism // *Radiat. Res.* - 2012. - V. 177. - N5. - P.594-601.

100. Kim J.S., Ryoo S.B., Heo K. Attenuating effects of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) in radiation induced intestinal injury in mice // *Food Chem. Toxicol.* - 2012. - V.50. - P.3174-3180.

101. Kouya Honda. Human body influence of the residual radiation which ORNL-TM-4017 // *Journal of the Japan Statistical Society.* - 2012. - Vol. 42. - N1. - P.103-117.

102. Kreuzer M., Auvinen A., Cardis E. Low dose ionizing radiation and cardiovascular diseases – Strategies for molecular epidemiological studies in Europe // *Mutat. Res.* - 2015. - V. 764. - P. 90-100.

103. Kusunoki, Y., Hayashi T. Long-lasting alterations of the immune system by ionizing radiation exposure: Implications for disease development among atomic bomb survivors // *International Journal of Radiation Biology.* - 2008. - P.1-14.

104. Lange C., Brunswig-Spickenheier B., Cappallo-Obermann H. [et al.]. Radiation rescue: mesenchymal stromal cells protect from lethal irradiation // *PLoS One.* - 2011. - Vol. 6. - N 1. - e14486.

105. Lee R.H., Pulin A.A., Seo M.J. Intravenous hMSC improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6 // *Cell Stem Cell.* - 2009. - Vol. 5. - N1. - P.54-63.

106. Liu Y., Ma Sh., Fu Q. Effect of lentinan on membrane-bound protein expression in splenic lymphocytes under chronic low-dose radiation // *Int Immunopharmacol.* - 2014. - N22(2). - P.505-514.

107. Liu F., Wang Z., Liu J., Li W. Radioprotective effect of orally administered beta-D-glucan derived from *Saccharomyces cerevisiae*. *Int J Biol Macromol.* - 2018. - N115. - P.572-579.

108. Li X., Wang L., Wang Z. Radioprotective activity of neutral polysaccharides isolated from the fruiting bodies of *Hohenbuehelia Serotina* // *Phys Med.* - 2015. - N31(4). - P.352-359.

109. Little M.P., Azizova T.V., Bazyka D. Systematic review and meta_analysis of circulatory disease from exposure to low_level ionizing radiation

and estimates of potential population mortality risks // Environ. Health Perspect. - 2012. - V.120. - N11. - P.1503-1511.

110. Lowe D., Raj K. Premature aging induced by radiation exhibits proatherosclerotic effects mediated by epigenetic activation of CD44 expression // Aging Cell. - 2014. - V.13. - P.900-910.

111. Macfarlane Sandra, Furrie Elizabeth, Cummings John H., Macfarlane George T. Chemotaxonomic Analysis of Bacterial Populations Colonizing the Rectal Mucosa in Patients with Ulcerative Colitis // Clinical Infectious Diseases. - 2004. - T. 38. – Vol. 12. - P.1690-1699.

112. Mishra K.N., Moftan B.A., Alsbeih G.A. Appraisal of mechanisms of radioprotection and therapeutic approaches of radiation countermeasures. Biomed Pharmacother. - 2018. -N106. - P.610-617.

113. Morikawa S., Mabuchi Y., Kubota Y. Prospective identification, isolation, and systemic transplantation of multipotent mesenchymal stem cells in murine bone marrow // J. Exp. Med. – 2009. - Vol. 206. - N 11. - P. 2483-2496.

114. Orlov M., Stepanenko V., Belukha I., Ohtaki M., Hoshi M. Calculation of contact beta–particle exposure of biological tissue from the residual radionuclides in Hiroshima //Health Physics. - 2014. - Vol. 107. - N1. - 44 p.

115. Pan F., Mao H., Deng L. Prognostic and clinicopathological significance of microRNA-21 overexpression in breast cancer: a meta-analysis // Int J Clin Exp Pathol. – 2014. - N15; 7 (9). - P.5622–5633.

116. Reuben J.M., Gravit J. The effect of low dose gamma irradiation on the differentiation and maturation of monocyte derived dendritic cells // Physiol. - 2004. - P. 39-42.

117. Rios L., Ward C. Feline diabetes mellitus: diagnosis, treatment, and monitoring // Compend Contin Educ Vet. – 2008. – N 30(12). – P. 626-639.

118. Ron E., Jacob P. Late health effects of ionizing radiation: bridging the experimental and epidemiologic divide // Radiat. Res. - 2010. - V. 174. - N6. - P.789-792.

119. Sarraf C.E., Otto W.R., Eastwood M. In vitro mesenchymal stem cell differentiation after mechanical stimulation // Cell. Prolif. - 2011. - N44(1). - P.99-108.

120. Singha V.K., Romaine P.L.P., Newman V.L., Seed T.M. Medical countermeasures for unwanted CBRN exposures: part II radiological and nuclear threats with review of recent countermeasure patents // Expert. Opin. Therap. Patents. - 2016. - V.26. - N12. - P.1399-1408.

121. Singh V.K., Newman V.L., Romaine P.L. Use of biomarkers for assessing radiation injury and efficacy of countermeasures // Expert Rev. Mol. Diagn. - 2016. - Vol. 16. - N 1. - P. 65-81.

122. Singh V.K., Seed T.M. Pharmacological management of Ionizing radiation injuries: current and prospective agents and targeted organ systems // Expert Opin Pharmacother. - 2020. - N21(3). - P.317-337.

123. Shimizu Y., Kodama K., Nishi N. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003 // B.M.J. - 2010. - C.340-349.

124. Sieber-Ruckstuhl N.S., Kley S., Tschuor F. Remission of diabetes mellitus in cats with diabetic ketoacidosis // J Vet Intern Med. – 2008. – N 22(6). – P.1326-1332.

125. Sender Ron, Fuchs Shai, Milo Ron. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body // PLOS Biology. - 2016. - T. 14. - Vol. 8. - P.25-33.

126. Tang Q., Huang G., Zhao F. The antioxidant activities of six (1→3)- β -D-glucan derivatives prepared from yeast cell wall // Int J Biol Macromol. - 2017. - N98. - P.216-221.

127. Turdiyev M.R., Teshayev Sh.J. Morphometric assessment of functional immune-morphology of white rat spleen in the age aspect // American Journal of Medicine and Medical Sciences. - 2019. - N 9(12). - P. 523-526.

128. Vardar S.A, Gunduz O., Altun G.D. The alteration of asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in cardiac and gastrocnemius muscles following

radioactiveiodine application in guinea pigs and the effect of Lcarnitine on this alteration // *Int. J. Radiat. Biol.* - 2011. - V. 87, N1. - P.2-7.

129. Vijay K.S., Victoria L.N., Thomas M.S. Colonystimulating factors for the treatment of the hematopoietic component of the acute radiation syndrome (H-ARS): a review // *Cytokine.* - 2015. - V.71. - P.22-37.

130. Vetvicka V.C. [Beta]-glucans as natural biological response modifiers. New York, NY, USA: Nova Science Publishers, Inc. - 2013.

131. Vetvicka V., Vannucci L., Sima P., Richter J. Beta glucan: supplement or drug? From laboratory to clinical trials. *Molecules.* - 2019. - N24(7) - P.1251.

132. Wang L., Li X. Radioprotective effect of *Hohenbuehelia serotina* polysaccharides through mediation of ER apoptosis pathway in vivo // *Int J Biol Macromol.* - 2019. - N127. - P.18-26.

133. Wang W., Xue C., Mao X. Radioprotective effects and mechanisms of animal, plant and microbial polysaccharides // *Int J Biol Macromol.* - 2020. - N153. - P.373-384.

134. Xiaochun X., Baixia, Xiaogang Zh. Prognostic Role of microRNA-21 in Colorectal Cancer: a Meta-Analysis // *PLoS One.* – 2013. - N8 (11). - P.e80426.

135. Zhao H., G uo M., Sun X., Sun W., Hu H., Wei L., Ai H. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on central and peripheral T lymphocyte reconstitution after sublethal irradiation in mice // *Journal of Radiation Research.* - 2013. - N54. - P.83-91.

136. Zhenqiang W., Qiang C., Zhaoyan J. Prognostic Role of MicroRNA-21 in Gastric Cancer: a Meta-Analysis // *Med Sci Monit.* – 2014. - N18 (20). - P.1668–1674.