

10. Журба О. М., Бенеманский В. В., Хамуев Г. Д., Ильина В. В. Токсичность и гигиеническое нормирование в воздухе рабочей зоны трифторметансульфоната лантана // Токсикологический вестник. 2005. № 3. С. 20–24.
11. Черных Н. А., Баева Ю. И. Тяжелые металлы и здоровье человека // Вестн. Рос. Ун-та дружбы народов. Серия Экол. и безопас. жизнедеят. 2004. № 1. С. 125–134.
12. Коришун М. М., Колесова Н. А., Веремий М. И. и др. Экспериментальное изучение механизмов комбинированного действия малых доз пестицидов, нитратов, солей свинца и кадмия // Соврем. пробл. токсикол. 2001. № 3. С. 46–50.

*Золотарева С. Н., Воронцова З. А.*

## **СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЩЕЙ КИШКИ В УСЛОВИЯХ МОДИФИЦИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА ЭМИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ И СОЧЕТАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ФАКТОРОВ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ**

*Кафедра гистологии (заведующий — проф. З. А. Воронцова)  
Воронежской медицинской академии им. Н. Н. Бурденко*

---

Техногенные факторы радиационной природы могут действовать на организм как изолированно, так и в комбинации, вызывая различные и разнонаправленные структурно-метаболические изменения, реализуемые проявлениями антагонизма, аддитивизма и синергизма. При этом определить приоритетность действия какого-либо фактора в развитии патологии бывает довольно сложно. Это обуславливает необходимость изучения модифицирующего эффекта радиационных факторов при их комбинированном и сочетанном воздействии в условиях профессиональной деятельности экипажей космических кораблей, подводных лодок и самолетов в целях выявления радиочувствительности и повышения механизмов естественной радиорезистентности организма.

Актуальным является изучение состояния слизистой оболочки тонкого кишечника, клеточные элементы которой являются критическими и играют ведущую роль в патогенезе заболеваний и определении реактивности и резистентности организма при радиационном поражении.

По данным литературы, радиочувствительность ткани пропорциональна ее пролиферативной активности и обратно пропорциональна степени дифференцированности составляющих ее клеток. Предполагается, что характерные для острой лучевой болезни нарушения гистогематических барьеров являются следствием изменений, происходящих в соединительной ткани. Вместе с тем данные литературы о морфофункциональном состоянии ТБ, одного из важнейших составляющих соединительной ткани в динамике лучевого поражения, недостаточно изучены. ТБ являются самыми отзывчивыми на радиационное воздействие, и, видимо, им принадлежит существенная роль в патогенезе лучевого поражения, особенно компенсаторно-приспособительных реакциях, если учесть их важную физиологическую роль как регуляторов транскапиллярного гомеостаза. Кроме того, ТБ, видимо, принимают участие в регуляции митотической активности. Ввиду их исключительной реактивности и уязвимости проведение исследований, раскрывающих

механизмы вышеизложенной проблемы, имеет принципиальное значение, и тем более для экстраполяции экспериментальных данных с животных на человека.

**Цель исследования.** Выявить модифицирующий эффект электромагнитного излучения по реакции эпителия и тканевых базофилов стромы слизистой оболочки тощей кишки в условиях комбинированного и сочетанного воздействия факторов.

**Материалы и методы.** Работа выполнена на 246 белых беспородных половозрелых крысах-самцах массой 280–300 г. Животных распределили, согласно факторам воздействия, на 10 групп, а с учетом временной динамики — 37 групп.

№ группы п/п	Характер воздействия	Количество животных и время после воздействия фактора			
		1,7 ч	5 ч	24 ч	72 ч
1	Контроль	30			
2	$\gamma$ 10	6	6	6	6
3	ГГС-8	6	6	6	6
4	НК	6	6	6	6
5	ЭМИ	6	6	6	6
6	ГГС + $\gamma$ 10	6	6	6	6
7	НК + $\gamma$ 10	6	6	6	6
8	ЭМИ + $\gamma$ 10	6	6	6	6
9	ЭМИ+ГГС+ $\gamma$ 10	6	6	6	6
10	ЭМИ+НК+ $\gamma$ 10	6	6	6	6
	Всего	Количество животных 246			
		Количество групп 37			

В эксперименте использовали временной контроль, мнимый, а также виварийный. Крыс третьей и четвертой экспериментальных групп помещали в специальные камеры, представляющие собой полукрытые системы, в головной отсек которых подавали гипоксическую газовую смесь (8 %  $O_2$  и 92 %  $N_2$  — ГГС-8) или нормобарический кислород (99 %  $O_2$  — НК) соответственно. Время подачи газовой смеси 11 мин 38 с. Скорость продувки — 20 л/мин. Пятая группа животных подвергалась воздействию электромагнитного излучения СВЧ-диапазона на установке «Хазар 2,5 Р», работавшей с частотой 2,4 ГГц и плотностью потока мощности 10 мкВт/см<sup>2</sup>. Время облучения составляло 2,5 мин. Крыс остальных экспериментальных групп (6–10) подвергали комбинированному и сочетанному воздействию ЭМИ с НК и ГГС-8 предшествующие  $\gamma$ -облучению. Таким образом, интервал между воздействием ЭМИ и  $\gamma$ -облучения составил 12–15 мин.

Забой экспериментальных и контрольной групп животных производили в зимний период в одно и то же время суток через 1,7; 5; 24 и 72 ч после воздействия факторов с разрешения этической комиссии.

В качестве гистологического исследования использовалась окраска основным коричневым по М. Г. Шубичу (1961), которая позволяла идентифицировать морфофункциональные типы тканевых базофилов (ТБ). Их классифицировали по харак-

теру и способу выведения биологически активных веществ — это активные формы: дегранулированные (ДГ) — источник гепарина; лизированные (Л) — источник гистамина; недегранулированные (НД) — находящиеся в спокойном состоянии и безядерные (БЯ) — отработавшие. Митотическая активность оценивалась подсчетом митотически делящихся клеток в эпителии 20 крипт.

Для определения степени выраженности модифицирующего эффекта и выявления наиболее чувствительных критериев вычисляли степень модификации дозы ионизирующего излучения.

$$K_{в\ ИИ} = \frac{\bar{M}\ ИИ}{\bar{M}_{инт}}; \quad K_{м} = \frac{\bar{M}(F + ИИ)}{K_{в} \cdot \bar{M}_{инт}}; \quad C_{м} = \frac{\bar{M}\ ИИ}{\bar{M}_{инт}} - \frac{\bar{M}(F + ИИ)}{K_{в} \cdot \bar{M}_{инт}},$$

где  $K_{в}$  — коэффициент воздействия;  $K_{м}$  — коэффициент модификации;  $C_{м}$  — степень модификации дозы;  $\bar{M}$  — средние значения морфометрических показателей при соответствующей дозе (разные формы тканевых базофилов, МА);  $F$  — модифицирующие факторы (НК, ГГС-8, ЭМИ).

**Результаты собственных исследований и их обсуждение.** Результаты исследования всех контрольных групп не показали динамики и были объединены в одну группу.

*Воздействие  $\gamma$ -излучения.* Прослеживалось резкое снижение общего числа тканевых базофилов (ОЧТБ) спустя 72 ч. Число ДГ ТБ достоверно снижалось по отношению к контролю, начиная с 1,7 ч до суток, а через 72 ч — в 2 раза. Число Л ТБ было достоверно выше контроля на протяжении всего эксперимента. МА резко снижалась и достигала к концу третьих суток после воздействия значения  $0,38 \pm 0,03$ , что меньше контрольного значения в 6,3 раза. Это свидетельствует о высокой степени радиомодифицирующего действия ионизирующего излучения и развитии лучевого поражения слизистой оболочки тонкого кишечника.

*Воздействие ЭМИ.* Происходило снижение ОЧТБ за счет уменьшения числа ДГ и БЯ форм ТБ. Изменение числа Л форм носило волнообразный характер — снижение через 5 и 24 ч после воздействия и повышение их через 1,7 и 72 ч. НД формы достоверно возрастали и через 72 ч — почти в 4 раза. Изменение уровня МА носило волнообразный характер: снижение на 1,7 ч и 24 ч после воздействия, восстановление до уровня контроля к 5 ч, повышение в 1,5 раза в сравнении с контролем к концу третьих суток после воздействия. Электромагнитное излучение воздействует на слизистую оболочку тонкого кишечника как радиомодификатор, инициируя развитие лучевого поражения. При этом выраженным показателем радиационного поражения являются ТБ, повышение же уровня МА на фоне развития лучевого поражения также можно рассматривать как радиомодифицирующий эффект и предпосылку для развития злокачественных новообразований.

*Воздействие ГГС-8.* Наблюдалось повышение числа НД ТБ ( $p < 0,05$ ) в течение всего эксперимента в 3,5–4 раза в сравнении с контролем. Число БЯ форм оставалось неизменным. Активные формы ТБ оставались ниже контроля во временной динамике эксперимента. Наблюдалось снижение МА в 2 раза в сравнении с контролем в первые часы после воздействия. К концу первых суток значение МА выше контроля ( $p < 0,05$ ), а к 72 ч — восстановление показателей до нормы. Это говорит о слабых радиопротективных свойствах ГГС.

*Воздействие НК.* Строма тонкого кишечника отреагировала резким повышением числа НД ТБ в течение суток и их восстановлением до уровня контроля через 72 ч.

ОЧТБ, число БЯ и Л ТБ не изменялись. Наблюдалось незначительное снижение числа ДГ ТБ в течение суток с восстановлением их до уровня контроля через 72 ч. МА во временной динамике незначительно превышала контрольные значения ( $p < 0,05$ ), что позволяет говорить о слабых радиопротекторных свойствах НК за счет активации митозов, а следовательно, и пролиферативной активности слизистой тонкого кишечника, а также за счет усиления дегрануляции ТБ, характеризующейся высвобождением гепарина, поддерживающего местный гомеостаз, восстанавливая проницаемость гистогематических барьеров.

*ГГС +  $\gamma$ -облучение.* На протяжении всего времени после воздействия наблюдалось снижение ОЧТБ ( $p < 0,05$ ). Число НД ТБ достоверно повышалось начиная с первых суток эксперимента в 4,3 раза в сравнении с контролем. БЯ ТБ также повышались. Число Л форм было достоверно выше контроля вплоть до 5 ч, а затем снижалось в 3 раза к концу третьих суток. Значение ДГ ТБ было ниже контрольного на протяжении всего времени после воздействия. Уровень МА был достоверно ниже контроля на протяжении всего времени после воздействия с критическим значением на 72 ч. ГГС и  $\gamma$ -облучение по своему воздействию на тонкий кишечник являются антагонистами, а при их сочетанном применении ГГС, проявляющая радиопротекторные свойства, смягчает силу радиационного поражения от  $\gamma$ -облучения. Это проявляется в повышении уровня ДГ ТБ и незначительном восстановлении МА, в сравнении с однократным воздействием  $\gamma$ -облучения.

*НК +  $\gamma$ -облучение.* ОЧТБ достоверно снижалось во временной динамике. Число НД и Л ТБ незначительно отличалось от значений контроля. ДГ ТБ были на уровне контроля в течение первых суток после воздействия и достоверно снижались в 2 раза к концу третьих суток. Л ТБ зеркально отражали динамику. Наблюдалось снижение уровня МА во временной динамике эксперимента. Исходя из этого, можно предположить, что НК является слабым радиопротектором при комбинированном действии факторов.

*ЭМИ +  $\gamma$ -облучение.* В течение суток наблюдалось снижение числа ДГ и Л ТБ ( $p < 0,05$ ) за счет повышения содержания НД форм. На третьи сутки эксперимента резко повышался лизис гранул и наблюдалось снижение дегрануляции. Отмечалось снижение митотической активности на протяжении всего времени после воздействия в 3,7–4,3 раза в сравнении с контролем. Развитие лучевого поражения проявлялось в активизации лизиса гранул тканевых базофилов, сопровождающегося высвобождением гистамина, повышающего проницаемость капилляров и запускающего патологические процессы на тканевом уровне и организма в целом. Снижение уровня митотической активности клеток слизистой оболочки тонкого кишечника приводило к подавлению их пролиферативной активности и способности к обновлению. В условиях эксперимента сочетанное воздействие факторов проявляется в синергизме, проявляющемся в превышении эффекта действия каждого отдельно взятого фактора. Изменение же степени митотической активности можно охарактеризовать с точки зрения эффекта сенсibilизации, когда действие одного фактора инициирует эффект другого.

*ЭМИ + НК +  $\gamma$ -облучение.* Снижение ОЧТБ сопровождалось перераспределением активных форм ТБ-сменой дегрануляции на лизис с критическим значением через сутки. Остальные ТБ оставались неизменными. Регистрировалось снижение уровня митотической активности во временной динамике с критическим периодом на

5-е часы после воздействия. Комбинированное воздействие вышеперечисленных модифицирующих агентов проявлялось в достоверном развитии радиационного поражения, проявляющегося в смене морфофункциональных типов тканевых базофилов, с преобладанием лизиса, а как следствие нарушение местного гомеостаза на фоне гистамина. Исходя из полученных данных можно предположить, что ЭМИ и  $\gamma$ -облучение, имеющие несколько точек соприкосновения, проявляют свое действие через аддитивизм, сложение эффектов их воздействия на организм. В отношении МА факторы, действующие как антагонисты при отдельном воздействии, в сочетании дают усиление отрицательного эффекта каждого из них, проявляясь тем самым в сенсбилизации действия модифицирующих агентов.

*ЭМИ + ГГС-8 +  $\gamma$ -облучение.* Реакция ТБ проявлялась в основном за счет перераспределения активных форм, с преимуществом лизиса, ОЧТБ и неактивные ТБ не проявляли динамики. Уровень МА был ниже контрольного на протяжении всего времени после воздействия факторов ( $p < 0,05$ ), с незначительным возрастанием показателей на 5 ч. Радиомодифицирующий эффект проявлялся в активизации лизиса ТБ и снижении МА слизистой оболочки тонкого кишечника. При этом лизис сопровождался высвобождением гистамина, нарушающего целостность гистогематических барьеров, с последующим нарушением местного гомеостаза. Снижение уровня митотической активности приводит к замедлению пролиферативных процессов. Комбинированное воздействие факторов проявлялось через аддитивизм и сенсбилизацию эффектов от их воздействия.

Поскольку в условиях сочетанного или комбинированного действия факторов наибольшей радиочувствительностью обладали активные формы, для определения степени модификации ЭМИ учитывались только ДГ и Л ТБ. Таким образом, степень модификации (рис. 1) электромагнитным излучением в условиях сочетанного и комбинированного воздействия факторов определялась динамикой активных форм ТБ, при этом большей радиочувствительностью обладали Л ТБ, независимо от условий эксперимента, и это определяет высокую радиочувствительность слизистой оболочки тощей кишки.

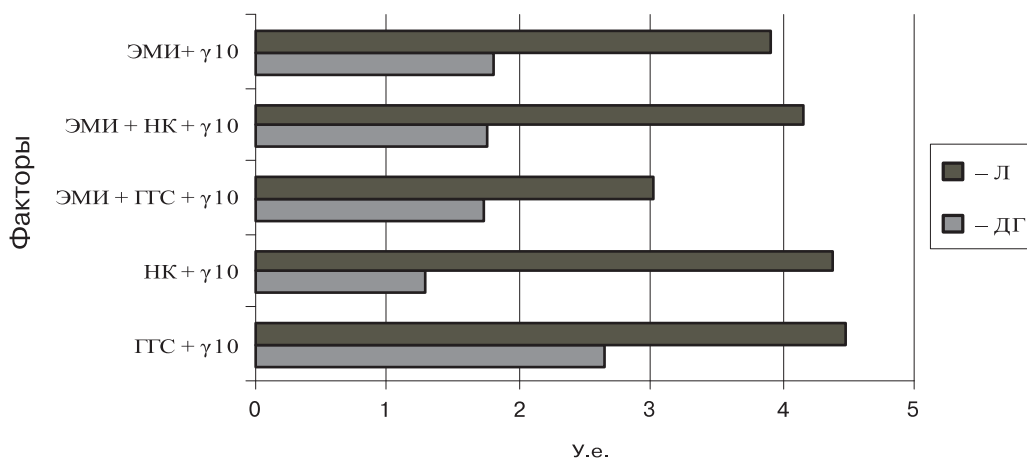


Рис. 1. Степень выраженности модификации ТБ

Степень модификации митотической активности дает возможность проследить эффект радиомодификации факторов при их сочетанном и комбинированном воздействии.

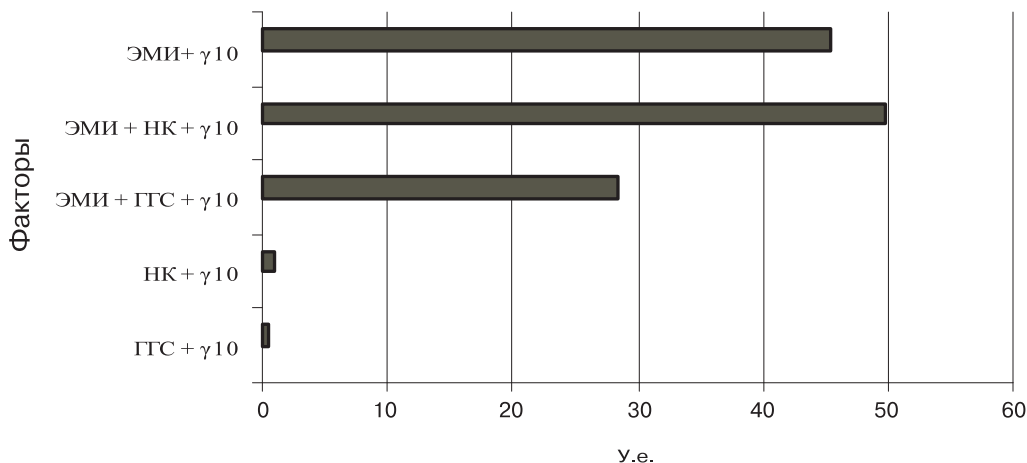


Рис. 2. Степень выраженности модификации митотической активности

Из данных, представленных на рис. 2, видно, что наибольшая степень модификации митотической активности характерна для случаев, когда на организм одновременно воздействует сочетание двух факторов, ЭМИ и  $\gamma$ -облучения. Комбинированное же действие  $\gamma$ -облучения с ГГС и НК характеризуется низкими значениями степени модификации митотической активности. Совместное действие ЭМИ и  $\gamma$ -облучения усиливает радиационное поражение, проявляющееся аддитивностью, в снижении радиорезистентности и подавляет действие радиопротекторных модифицирующих агентов. Это еще раз является подтверждением того, что на степень поражаемости органов при радиационном воздействии оказывает влияние не только дозо-временной фактор, но и сочетание действия различных модифицирующих агентов.

**Выводы.** Митотическая активность эпителия слизистой оболочки тонкого кишечника находилась в прямой зависимости от воздействующих факторов, а также от характера биологически активных веществ, высвобождаемых тканевыми базофилами при лизисе гранул.

Модифицирующий эффект ЭМИ при комбинированном и сочетанном воздействии факторов проявлялся в усилении поражающего действия  $\gamma$ -излучения и снижении радиопротективных свойств других агентов.