

ЭЛЕКТРОННОМИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ФЕНОМЕНЫ ОСТРОГО ЛУЧЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ

¹Криштоп В.В., ²Лобанова М.И., ^{1,3}Семенов А.А., ¹Глушаков Р.И.

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, e-mail: semfeodosia82@mail.ru;

² Главное военно-медицинское управление Министерства обороны Российской Федерации, Москва;

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Авторами была поставлена следующая цель: с использованием системного подхода проанализировать данные об ультраструктурных изменениях клеток органов человека и лабораторных животных при остром лучевом поражении. Публикации, представленные в обзоре, были отобраны при помощи поиска в базах данных E-library, Pubmed и Scopus. Всего было проанализировано 158 источников, из которых в работе использовано 42. Представленность электронномикроскопических исследований в литературных источниках носит прямо противоположный правилу Бергонье–Трибондо характер: чем более радиорезистентна ткань, тем более эффективно электронномикроскопическое исследование, что объясняется высокой чувствительностью метода. Методы электронной микроскопии наиболее эффективны при исследовании поврежденных органов центральной нервной системы и органов чувств, сердечно-сосудистой системы. Приведенные данные свидетельствуют о том, что при оценке состояния органа, кроме описания ультраструктурных изменений функционально активных клеток паренхимы, необходимо охарактеризовать состояние гематотканевого барьера, трансэндотелиальный транспорт, межэндотелиальные контакты, целостность эндотелиального пласта. Кроме того, представляется важным исследование камбиального компонента тканей органа. Электронная микроскопия является чувствительным методом, позволяющим оценить ранние радиационные повреждения, начиная с доз 0,25 Гр, оценить динамику ультрамикроскопических феноменов в течение суток. Кроме констатации качественных ультраструктурных феноменов, эффективным способом оценки является определение количества и доли клеток или органелл с выявленным морфологическим феноменом. Наиболее существенные изменения касаются перераспределения хроматина в ядре и количества крист митохондрий и их объема. Также представляет интерес оценка состояния специализированных органелл или органелл, обеспечивающих специфическую функцию клетки: синапсов, миофибрилл, комплекса Гольджи.

Ключевые слова: электронная микроскопия, радиация, системы органов, острая лучевая болезнь.

ELECTRON MICROSCOPIC PHENOMENA OF ACUTE RADIATION INJURY

¹Chrishtop V.V., ²Lobanova M.I., ^{1,3}Semenov A.A., ¹Glushakov R.I.

¹Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «S.M. Kirov Military Medical Academy» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, e-mail: semfeodosia82@mail.ru;

²Main Military Medical Directorate of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow;

³Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University», St. Petersburg

The authors set the following aim: using a systematic approach, analyze data on ultrastructural changes in cells of human organs and laboratory animals during acute radiation injury. The publications in the review were selected by searching the E-library, Pubmed and Scopus databases. A total of 158 sources were analyzed, of which 42 were used in the paper. The representation of electron microscopic studies in the literature is directly opposite to the Bergonier-Tribondeaux rule; the more radioresistant the tissue, the more effective the electron microscopic study is, which is explained by the high sensitivity of the method. Electron microscopy methods are most effective in the study of damage to organs of the central nervous system and sensory organs, and the cardiovascular system. The data presented indicate that when assessing the condition of an organ, in addition to describing ultrastructural changes in functionally active parenchyma cells, it is necessary to characterize the state of the blood-tissue barrier, transendothelial transport, interendothelial contacts, and the integrity of the endothelial layer; in addition, it seems important to study the cambial component of the organ tissue. Electron microscopy is a sensitive method that allows one to assess early radiation damage starting from doses of 0.25 Gy, and to evaluate the dynamics of ultramicroscopic phenomena during the day. In addition to ascertaining qualitative ultrastructural phenomena, an effective method of assessment is to determine the number and proportion of cells or organelles with an identified morphological phenomenon. The most significant changes concern the redistribution of chromatin in the nucleus and the number of mitochondrial cristae and their volume. It is also of interest to assess the state of

Введение

Ультраструктурные исследования клеток органов и систем организма при острой лучевой болезни преимущественно представлены работами 1980-х и 1990-х годов. Это обусловлено как ядерным противостоянием времен Холодной войны, так и Чернобыльской трагедией [1]. В первые два десятилетия XXI века интерес ученых к данной проблематике снизился, однако изменившаяся геополитическая обстановка, непрерывный рост военных угроз со стороны стран блока НАТО [2] предопределяют необходимость ревизии и актуализации научно-исследовательских данных. Поскольку электронная микроскопия зарекомендовала себя в качестве универсального и высокочувствительного метода как при исследовании радиационного поражения клеток, так и при оценке лекарственных эффектов современных химических соединений, наноматериалов [3] и клеточной терапии [4], авторами была поставлена следующая цель.

Цель исследования – с использованием системного подхода проанализировать данные об ультраструктурных изменениях клеток органов человека и лабораторных животных при остром лучевом поражении.

Материал и методы исследования. При подготовке литературного обзора авторы руководствовались современными принципами подготовки обзоров [5]. Отбор литературных источников осуществлялся по ключевым словам на основе публикаций за последние 40 лет. Публикации, представленные в обзоре, были отобраны при помощи поиска в базах данных E-library, Pubmed и Scopus. Всего было проанализировано 158 источников, из которых в работе использовано 42.

Результаты исследования и их обсуждение. Ряд ультраструктурных перестроек клеток при воздействии γ -излучения носят универсальный характер. При воздействии доз облучения, измеряемых тысячами Грэй, причиной быстрой гибели клеток является тотальная денатурация белков, выполняющих структурные и ферментативные функции. Наиболее радиочувствительная структура клетки – ядро. При облучении в больших дозах происходит его набухание, затем структуры ядра исчезают. При облучении в дозах 100–200 Гр в цитоплазме наблюдаются набухание цитоплазматических структур, образование вакуолей [6]. Кристы митохондрий изменяют конфигурацию, митохондрии набухают, а в последующем разрушаются [7, с. 216].

Радиочувствительность прямо пропорциональна пролиферативной активности и обратно – уровню дифференцировки клеток (правило Бергонье–Трибондо), соответственно, выделяют следующие группы тканей:

- высокорadiочувствительные: лимфоидная ткань, костный мозг, эпителий желудочно-кишечного тракта, гонады, эмбрион;
- среднерadiочувствительные: кожные покровы, эндотелий, легкие, почки, печень, орган зрения;
- низкорadiочувствительные: нервная ткань, поперечнополосатая скелетная мускулатура, костная ткань, соединительная ткань.

В обзоре анатомические системы органов [8] приведены в соответствие с этим правилом. Однако представленность электронномикроскопических исследований в литературных источниках носит прямо противоположный характер, поскольку высокая чувствительность электронномикроскопического метода исследования определяет больший интерес к ультраструктурным изменениям со стороны низкорadiочувствительных тканей.

Органы кроветворения. Эффект от радиационного облучения на кроветворные ткани возникает от доз значительно меньших, чем на ткани других критических органов. Тотальное облучение тела человека в дозах более 7–8 Гр приводит к полному опустошению красного костного мозга [9]. Методы световой микроскопии предоставляют достаточный объем данных об этих перестройках. Выявляются аплазия миелоидного ростка кроветворения с полнокровием губчатого вещества, выраженная гипоплазия лимфаденоидной ткани селезенки и периферических лимфатических узлов.

Востребованность электронномикроскопических исследований органов кроветворения невысока. В костном мозге были обнаружены клетки с признаками пикноза ядер, апоптоза, цитолиза. При исследовании эритроцитов периферической крови после воздействия излучения общей дозой 7,2 Гр наблюдалось большое количество деформированных клеток, преимущественно эхиноцитов, склонных к агрегации [10].

Органы половой системы. В семенниках крыс при облучении в дозе 2 Гр у крыс число сперматогоний уменьшалось, происходило усиление сплывания клеток в просвет канальцев. Собственная оболочка извитых семенных канальцев местами выглядела набухшей, базальная мембрана (БМ) – отекающей. Нарушались контакты между БМ и прилежащими к ней клетками, расширялись межклеточные пространства. Обнаруживались явления отека в сперматогониях, при этом происходило выраженное просветление их цитоплазмы [11]. В клетках Сертоли выявлялись локальные просветления и явления отека цитоплазмы, фрагментация и расширение профилей гранулярной эндоплазматической сети (грЭПС), снижение содержания рибосом и полисом. Размеры митохондрий уменьшались на 25,0–33,3%, в некоторых

выявлялись просветления матрикса или очаговый лизис крист, в то время как количество митохондрий достоверно не изменялось [12].

Эндокринная система. После действия радиации в дозе 2 Гр у крыс в пучковой зоне коры надпочечников доля светлых функционально более активных клеток уменьшалась на 28,5%. Отмечена внутримитохондриальная форма регенерации – тормозилась: средняя площадь митохондрий и численность их крист снижались. Компенсаторно усиливалась органоидная форма внутриклеточной регенерации: число митохондрий возрастало [13]. Обнаруживались нарушения наружной мембраны митохондрий, которая иногда определялась в виде слабых контуров или вообще отсутствовала. Мембраны крист часто выглядели нечеткими, выявлялись их очаговый лизис и просветление матрикса. Липидные включения характеризовались выраженным полиморфизмом и были значительно просветлены, иногда выглядели «пустыми», местами наблюдалось их слияние в более крупные образования неправильной формы. Миелиноподобные структуры встречались редко, просветы гладкой эндоплазматической сети (глЭПС) имели вид широких лакун [14].

В щитовидной железе через сутки после облучения в дозе 0,1–1 Гр размеры просвета фолликулов несколько увеличивались, наблюдалось исчезновение коллоида. Капилляры полнокровны [15]. При облучении в дозе 0,5 Гр выявлены гипертрофия тиреоидного эпителия, увеличение объема ядер, просветление цитоплазмы, уменьшение диаметра фолликулов и разжижение коллоида. Через трое суток диаметр фолликулов и высота тироцитов приближались к контролю [16].

Как при общем облучении в дозе 2,66 Гр, так и при местном облучении области головы и шеи в дозе 40 Гр в ядрах фолликулярных тироцитов отмечаются пикноз, расширение перинуклеарного пространства, повреждение наружной ядерной мембраны, уменьшение числа пор, уменьшение объема и числа ядрышек. Цистерны грЭПС были резко расширены, что придавало клеткам «ажурный» вид; матрикс митохондрий выглядел набухшим и уплотненным; число и размеры вакуолей комплекса Гольджи (КГ) были уменьшены. На снижение функциональной активности указывало отсутствие базальной складчатости плазматической мембраны; количество микроворсинок на апикальной поверхности резко уменьшено, псевдоподии отсутствовали. Система замыкательных пластинок между верхушками фолликулярных клеток была выражена слабо. Наблюдалось расширение межклеточного пространства [17].

С увеличением дозы γ -облучения до 10 Гр через 1,7 часа были отмечены некоторые признаки активизации, происходившие на фоне усиления дегрануляции тучных клеток. Число опустошенных фолликулов достигало своих минимальных значений через 5 часов эксперимента, что указывало на замедление гормоновыведения. К концу первых суток

возникал противоположный эффект, проявляющийся снижением активности по всем морфологическим критериям [16].

Эпифиз. При облучении в дозе 5 Гр в пинеалоцитах отмечаются усиление складчатости кариолеммы, придающей ядрам лопастной вид, набухание отдельных митохондрий, рост числа первичных лизосом и осмиофильных телец. Чаще обнаруживаются дегенерирующие пинеалоциты [18].

На третьей сутки после воздействия часть пинеалоцитов приобретают резко просветленную вакуолизированную цитоплазму, большинство органелл разрушены, цистерны грЭПС фрагментированы, неравномерно утолщены. Диктиосомы КГ малочисленны. Митохондрии повреждены, их остатки сливаются в вакуоли. Часть пинеалоцитов более сохранна, органеллы повреждены незначительно. Митохондрии в таких клетках имеют разрушенные кристы, наблюдается расширение цистерн грЭПС, на мембранах которых определяется большое количество рибосом. В гемодинамическом русле стаз и сдвиг эритроцитов. В расширенных капиллярах с неравномерно утолщенной БМ отек клеток эндотелия, некоторые из эндотелиоцитов выступают в просвет сосуда. [19]. Через 10 суток после облучения содержание дегенерирующих пинеалоцитов значительно превосходит контроль. Усиливаются гетерохроматизация и маргинация конденсированного хроматина в ядрах, поддерживающих глиоциты. Часть клеток подвергаются дегенеративным изменениям с гетерохроматизацией ядер, неравномерным расширением перинуклеарного пространства, набуханием митохондрий и цистерн грЭПС, накоплением липидов и лизосом, уплотнением матрикса цитоплазмы. Гемокапилляры железы полнокровны, отмечаются отек и набухание эндотелия, расширение периваскулярного пространства, дезинтеграция соединительнотканых волокон [18].

Желудочно-кишечный тракт. В кишечнике первыми поражаются камбиальные клетки в нижней части крипты, погибающие уже через несколько часов после облучения в дозе около 0,1 Гр, что приводит к развитию желудочно-кишечного синдрома [20]. Однако недавние исследования показывают, что ключевым медиатором радиационного повреждения, приводящим к дисфункции и гибели стволовых клеток, может быть апоптоз эндотелия ворсинки [19]. Как следствие, уменьшается часть дифференцированных функционально активных клеток на дне крипты, а часть клеток Панета гибнет. Крипта съеживается. Энтероциты ворсинки более устойчивы, чем энтероциты крипты.

При увеличении дозы облучения эпителиоциты поверхности кишечной ворсинки частично «растягиваются», частично замещаются аномально увеличившимися вследствие блокировки митоза клетками, компенсируя снизившуюся пролиферативную активность камбиальных клеток крипт. У измененных клеток ослаблена связь с БМ, между клетками

возникают зазоры. Энтероциты из всасывающих клеток превращаются в выделяющие. При облучении 10–20 Гр этот процесс ведет к утрате эпителиальной выстилки ворсинок, что определяет продолжительность жизни 4–8 суток [21]. Если доза достигает 5 Гр и более, могут развиваться проявления некротической энтеропатии.

Печень – один из самых радиостабильных органов, и в дозах до 15 Гр методами световой микроскопии патологии не выявляется. Однако при электронномикроскопическом исследовании уже при однократном влиянии γ -лучей в дозе 5 Гр для гепатоцитов крыс выявляется перераспределение хроматина – электронноплотный хроматин в незначительном количестве локализуется на периферии ядра, в срединной области ядерного аппарата. Глобулярный компонент преобладает, кариоплазма просветлена. ГрЭПС визуализируется как уплотненные стопки (локальное слипание мембран) или представлена фрагментами. Множество митохондрий – с остатками крист и без них, при этом их матрикс достаточно плотный, содержит мелкие плотно-структурированные зерна. У ряда митохондрий отмечены адгезия наружных и внутренних мембран, деструкция наружной оболочки. Количество пероксисом увеличивается. Отмечаются хлопьевидность гиалоплазмы, гликоген в значительном количестве, единично выявляются большие липидные капли [22].

Спустя 40 суток после облучения в дозе 5 Гр размеры ядер гепатоцитов были достоверно уменьшены. Ядра имеют вытянутую не характерную для гепатоцитов форму. Перинуклеарное пространство неравномерной толщины по периметру ядра, имеются расширенные участки. Кариоплазма электронноплотная, имеет глыбы сильно конденсированного хроматина, расположенного по периферии ядра. В цитоплазме увеличивается количество гликогена, его гранулы более крупные и образуют скопления. Матрикс митохондрий высокой электронной плотности, а их кристы не просматриваются. Пространство между внешней и внутренней мембранами митохондрий имеет неоднородную толщину. Происходит фрагментация ЭПС и КГ, их цистерны утолщаются, отшнуровываются вакуоли, цитоплазма вакуолизируется. Увеличивается количество пероксисом [23].

Кожа. При облучении в дозах 15–25 Гр деление клеток базального слоя эпидермиса блокируется на 10–15 суток. При облучении в больших дозах отмечаются отек, нарастание клеточного полиморфизма базальных кератиноцитов, многоядерность или признаки апоптоза, кариопикноз, кариорексис, кариолизис. Также отмечаются разрушение миелина нервных окончаний и некроз осязательных клеток [7, с. 234]. В дерме на границе с эпидермисом возникли вакуолизация фибробластов, накопление внеклеточной жидкости, расширение поверхностных и глубоких сосудов.

Через 3 суток после местного облучения в дозе 110 Гр базальные кератиноциты в основном имели крупные округлые ядра с гомогенной или мелкозернистой нуклеоплазмой

низкой электронной плотности. В некоторых случаях ядро окружено электронносветлым перинуклеарным пояском; цитоплазма вакуолизирована. Перинуклеарный поясок обусловлен расширением перинуклеарного пространства и тотальным повреждением митохондрий. Визуализирующиеся на светооптическом уровне вакуоли электронномикроскопически являются митохондриями с полностью разрушенной, фрагментированной или лизированной внутренней мембраной и кристами. В большинстве случаев также повреждена и наружная мембрана органоида. Указанные находки характерны не только для клеток базального слоя, они встречаются и в вышележащих слоях. В клетках фибробластического ряда дермы кожи зарегистрированы в основном обратимые изменения органелл. Изменения митохондрий включали весь диапазон – от просветления матрикса и фрагментации крист до множественных разрывов наружной мембраны.

В гиподерме заметным изменением стало излитие капель жира за пределы адипоцитов в центральном участке поврежденной кожи. Жировые капли внутри клеток существенно уменьшены в размерах, часто составляя около 10–25% от предсуществовавшего объема. Нередки адипоциты, полностью лишенные жира. Встречаются свободные капли жира в межклеточном пространстве. Наряду с этим обнаруживаются участки с десквамированными эндотелиоцитами и оголенным субэндотелиальным слоем; признаками плазмоконцентрации, приводящие к сладжу эритроцитов [24].

Сердечно-сосудистая система. Основным проявлением радиационного поражения гемокапилляров является отек эндотелиальных клеток, он сопровождается деструкцией цитоструктур, увеличением объема клеток, их выбуханием в пространство капилляров. Хроматин ядра слипается [25]. На терминальной стадии процесса наблюдаются полное опустошение цитоструктур, разрушение ядерной оболочки и разрывы плазмолемы. Основным признаком внутриклеточного лизиса является наличие в цитоплазме эндотелиоцитов ограниченных дефектных участков различных размеров, которые хорошо заметны по резкому просветлению матрикса цитоплазмы и увеличению объема этой части клеток [26, с. 16].

Повреждение митохондрий сопряжено с образованием миелиновых глыбок на месте частичной дегенерации крист. Реже наблюдается умеренное отечное набухание митохондрий, сопровождающееся частичной редукцией крист. Фагоцитоз эндотелиальных клеток дозозависимо возрастает, проницаемость сосудов и везикулярный трафик увеличиваются. После воздействия дозы 10–13 Гр исследователи наблюдали увеличенный транспорт путем пиноцитоза, а также разрушение межэндотелиальных контактов и нарушение целостности эндотелиальной выстилки [25], вызванное снижением уровней белков межклеточных контактов эндотелия [27, с. 44–48].

На месте десквамированных клеток появляются дефекты эндотелиальной выстилки, которые ликвидируются за счет наплзания и распластывания соседних клеток [26, с. 12]. В некоторых случаях радиация вызывала стойкую потерю эндотелия сосудов, часто с усилением воспаления в адвентиции сосудов и утолщением интимы, с изменениями в гладких мышцах сосудов и фиброзными бляшками, которые могли привести к окклюзии сосудов [25].

Группа вторичных изменений после общего облучения в диапазоне доз 0,5–4,5 Гр включает в себя спадение сосудистых стенок; накопление жидкости в субэндотелиальном пространстве (не сопоставимом по своей локализации с «дырчатыми» дефектами эндотелиальной выстилки); увеличение частоты появления участков расширения субэндотелиального пространства; истончение БМ [27, с. 20].

Апоптоз эндотелиоцитов выявлен в легких, головном мозге, желудочно-кишечном тракте, миокарде и костном мозге [28]. В почках [25], сердце, легких при воздействии излучения набухание эндотелиоцитов приводит к формированию «пузырей» цитоплазмы, которые часто закупоривают просвет гемокapилляра, встречаются отслоение эндотелиальных клеток от БМ, пикноз клетки, разрыв плазматической мембраны, тромбоз, разрыв стенки капилляра, утрата целых сегментов капилляра [25].

Органспецифичные реакции гемокapилляров включают «повреждение» синусоидальной сосудистой архитектуры сосудистой ниши костного мозга через 6 и 24 ч после общего облучения тела >5 Гр [29], а также рост проницаемости ГЭБ, который коррелирует с апоптозом эндотелиальных клеток.

Радиационно-индуцированные сосудистые изменения носят устойчивый и даже прогрессирующий характер, от месяцев до лет после первоначального воздействия, что называется поздними эффектами [30].

Крупные сосуды поражаются реже, чем более мелкие сосуды, возможно, потому что их широкий просвет и толстые стенки, состоящие из относительно радиорезистентных клеток, защищают их. При дозах радиации от 0,5 до 4,5 Гр отмечена контрактурная дегенерация с последующим глыбчатым распадом миофибрилл в гладких миоцитах средней оболочки аорты [25, с. 18].

Сердце. У крыс, получавших однократное воздействие ионизирующего излучения в дозе 5 Гр ультраструктура, в структуре ядерного аппарата кардиомиоцитов выявлены увеличение количества ядрышек и преобладание рыхлого глобулярного компонента хроматина над плотным фибриллярным. Митохондрии частично или полностью набухают, есть смещение крист. Многие из них содержат продукты распада: вакуоли или мультислойные тела [31].

В дозе 6 Гр у крыс также регистрируются набухание и распад митохондрий, очаговые изменения миофибрилл, отек цитоплазмы эндотелия капилляров миокарда. На высоте острой лучевой болезни в цитоплазме определяются оптически пустые перинуклеарные вакуоли, отек цитоплазматических структур, вакуолизация митохондрий, разъединение вставочных дисков, очаговые расплавления и дегенерация миофибрилл [32].

При смертельных дозах облучения – 10 Гр и выше – в кардиомиоцитах наблюдается выраженный внутриклеточный отек, особенно в перинуклеарных областях. Миофибриллы прерывистые, разволокненные и дезорганизованные. Электронная плотность гиалоплазмы снижена. Митохондрии увеличенные, набухшие, содержат дезорганизованные, слипшиеся кристы. В матриксе митохондрий располагались осьмиофильные тельца. Ядра, как правило, имели неправильную форму, хроматин деконденсирован. Гетерохроматин располагался в виде узкого ободка под кариолеммой.

Мочевыделительная система. При облучении в дозах в дозах 0,25 и 1,5 Гр в почках преобладают относительно легкие формы нарушений: изолированное повреждение отдельных органелл (в том числе митохондрий), локусы миелиноподобной дегенерации цитоплазматических мембран, ограниченные очаги лизиса, ранние проявления отека. Гораздо реже встречались нежизнеспособные клетки с грубым тотальным повреждением цитоструктур: с признаками выраженного некроза, сопровождающегося глыбчатым разрушением органоидов, появлением большого количества вакуолей и разрушением ядра, а также клетки с терминальными апоптозоподобными изменениями. Такие клетки подвергались десквамации и элиминировались [26, с. 56–60].

При облучении крыс дозой 7 Гр у большинства почечных телец просвет между париетальным и висцеральным листками был сужен до 1–2 мкм. Профили кровеносных капилляров клубочковой сети, наоборот, расширены от 3–4 мкм до 5 мкм.

Органы чувств. Клинически известны воспалительные процессы в конъюнктиве и склере при дозах, близких к вызывающим поражение кожи, и катаракта при дозах 3–10 Гр, 6 Гр для человека. Со стороны сетчатой оболочки после воздействия радиации в дозе 10 Гр значительная часть клеток пигментного эпителия гипертрофирована и характеризуется наличием фагосом в цитоплазме, набуханием и частичной деструкцией митохондрий, активацией лизосомального аппарата. В базальном комплексе отмечается утолщение в основном за счет отека передней, волокнодержательной части. На отдельных участках в пигментном эпителии отмечены уменьшение базальной складчатости и набухание митохондрий.

После окончания воздействия радиации в дозе 15 Гр количество фагосом возрастает, повышается осмиофилия цитоплазмы, отмечается гиперхромия, а в отдельных случаях –

пикноз ядра, отсутствие микроворсинок, исчезновение базальной складчатости. Просвет большинства хориокапилляров сужен. Эндотелиоциты набухшие, содержание органелл в них снижено, гиалоплазма обладает низкой электронной плотностью. В цитоплазме эндотелиоцитов и перицитов появляются крупные вакуоли, часть из них имеет вид полых мешочков, содержащих мелкогранулярный материал [33].

Опорно-двигательный аппарат. При облучении в дозе 7,0 Гр у крыс в хондроцитах пролиферативной зоны отмечаются конденсация хроматина, уплотнение ядерной мембраны, расширение цистерн гРЭПС. Часть хондроцитов гипертрофированы, содержат значительно расширенные цистерны КГ. Количество кальцесферитов снижено, их размеры уменьшены (средний диаметр 0,8 мкм) [34].

Центральная нервная система. При облучении лабораторных крыс в дозе 8 Гр отдельные фрагменты ЭПС нервных клеток гиппокампа крыс (поля СА1 и СА3) сохраняют свою структуру, однако наблюдаются и случаи трансформации мембран. Часть мембран теряет рибосомы и образует пластинчатые, плотно упакованные элементы – мультиламеллярные тела. На электронных микрофотографиях появляются проекции мембран ЭПС с «размытыми очертаниями», причем ко вторым суткам их количество увеличивается. Такая «размытость» характерна и для мембран КГ, часть которого распадается на отдельные везикулы; в цитоплазме значительно увеличивается количество везикул. Наблюдается большое количество мультивезикулярных телец. В первые часы после облучения происходит выброс рибосомальных субъединиц из ядра в цитоплазму. В ядрышке фибриллярный компонент сохраняется при практически полном отсутствии гранулярного, что может свидетельствовать о торможении процессинга, а возможно, и транскрипции [35]. Размеры ядрышка уменьшаются. Увеличивается количество дистрофически и некротически измененных нервных клеток, преимущественно за счет гипохромных форм. Дистрофические изменения характеризуются наличием нейроцитов с крупноочаговым, субтотальным или тотальным хроматолизом, вакуолизацией цитоплазмы и ядра, смещением ядра и ядрышка к периферии [36, 37]

При облучении в дозе 150 Гр через 15 минут после экспозиции увеличивается количество набухших пресинаптических фрагментов с просветленной цитоплазмой и умеренным количеством синаптических пузырьков. Последние локализуются у пресинаптической мембраны или равномерно распределяются по всей площади терминали. В большинстве случаев процесс дегенерации идет по светлому типу. Синаптические мембраны сохраняют свою целостность и обычную осмиофилию. В постсинаптическом отделе отчетливых ультраструктурных изменений нет.

Через 6 часов число синаптических пузырьков в аксонных терминалях увеличивается, большая часть их распложена у активной зоны или равномерно распределена. В постсинаптическом звене идет процесс дегенерации с вакуолизацией и перераспределением гранулярного материала. Толщина постсинаптического уплотнения увеличивается за счет субсинаптической полоски. Спустя 2 суток после облучения структура аксодендритических синапсов не отличается от исходной [38].

При облучении в дозе 300 Гр в течение приблизительно 3 часов после облучения отсутствие синаптических пузырьков и пресинаптических отростков чередовалось с их частичным восстановлением (ранняя преходящая асинапсия). К 12–24 часам необратимые изменения затрагивали синапсы, в которых наблюдали расширение синаптических щелей, уменьшение активных зон, исчезновение пресинаптических отростков (необратимая асинапсия) [39].

Для органов и систем даже практически здоровых лиц характерна высокая вариабельность, это определяет индивидуальную устойчивость к экзогенным факторам [40]. Электронная микроскопия может стать важным методом при поиске биологических механизмов, определяющих повышенную радиорезистентность. Даже после тотального облучения тела радиорезистентные стволовые клетки были обнаружены в различных зонах красного мозга, составляя пул остаточных стволовых клеток и клеток-предшественниц [41]. Обнаружение таких закономерностей будет способствовать разработке новых лекарственных средств для профилактики и предотвращения последствий острой лучевой болезни.

Новые подходы при лечении острой лучевой болезни основаны на введении стволовых клеток, таких как мезенхимальные стволовые клетки, в случае кожного лучевого синдрома и локализованных лучевых поражений [42]. В оценке эффективности этой терапии должно принимать ключевое участие электронно-микроскопическое исследование.

Выводы. Таким образом, при оценке состояния органа, кроме описания ультраструктурных изменений функционально активных клеток паренхимы, необходимо охарактеризовать состояние гематотканевого барьера, трансэндотелиальный транспорт, межэндотелиальные контакты, целостность эндотелиального пласта. Кроме того, представляется важным исследование камбиального компонента тканей органа. Помимо констатации качественных ультраструктурных феноменов, эффективным способом оценки является определение количества и доли клеток или органелл с выявленным морфологическим феноменом.

Список литературы

1. Goldstein D.M., Stawkowski M.E. Neel J.V., Dubrova Y.E. Cold War Debates and the Genetic Effects of Low-Dose Radiation // J. Hist Biol. 2015. P. 67-98. DOI: 10.1007/s10739-014-9385-0.
2. Бартош А.А. Прокси-война как определяющий фактор военных конфликтов XXI века // Военная мысль. 2023. № 5. С. 61-74.
3. Iglın V.A., Sokolovskaya O.A., Morozova S.M., Kuchur O.A., Nikonorova V.G., Sharsheeva A., Chrishtop V.V., Vinogradov A.V. Effect of Sol-Gel Alumina Biocomposite on the Viability and Morphology of Dermal Human Fibroblast Cells // ACS Biomaterial Science and Engineering. 2020. Vol. 8. Is. 6. P. 4397-4400. DOI: 10.1021/acsbomaterials.0c00721.
4. Александров В.Н., Болехан В.Н., Бунтовская А.С., Горичный В.А., Гурджиева А.Ю., Иванов И.А., Калюжная Л.И., Камалов А.М., Качнов В.А., Кокорина А.А., Колюбаева С.Н., Корешова Е.И., Коровин А.Е., Кривенцов А.В., Михальченков М.А., Мякошина Л.А., Нагибович О.А., Овчинников Д.В., Пак Н.В., Протасов О.В., Рудченко И.В., Свеклина Т.С., Соколова М.О., Трандина А.Е., Тыренко В.В., Чернов В.Е., Чирский В.С. Развитие клеточных технологий, молекулярно-генетических исследований и тканевой инженерии в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и Военном инновационном технополисе «ЭРА» // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2019. № 3. С. 243-248.
5. Белобородов В.А., Воробьев В.А., Семинский И.Ж., Порядок выполнения систематического обзора и мета-анализа по протоколу PRISMA // Система менеджмента качества: опыт и перспективы. 2023. № 12. С.5-9.
6. Владимиров С.Н., Скорик А.С. Современные проблемы радиобиологии // Международный журнал экспериментального образования. 2014. № 3. С. 63-64.
7. Бутомо Н.В., Гребенюк А.Н., Легеза В.И. Основы медицинской радиобиологии. СПб: ООО «Издательство Фолиант». 2004. 384 с.
8. Семенов А.А., Гайворонский И.В., Криштоп В.В. Кластерный анализ как интегратор разных методик оценки физического развития практически здоровых лиц юношеского возраста // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18. № 1. С. 72-80.
9. Ланге К. Мезенхимальные стромальные клетки защищают от острой лучевой болезни: понимание возможных механизмов // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2016. № 1. С. 58-70.
10. Скопичев В.Г. Изменение уровня молекул средней массы и эхиноцитоз при лучевой болезни и интоксикациях // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. 2015. № 3-1. С. 76-79.

11. Королев Ю.Н., Никулина Л.А., Михайлик Л.В. Профилактика пострadiационных нарушений в семенниках крыс при применении магнитного поля // Вестник восстановительной медицины. 2021. № 2. С. 104-108.
12. Королев Ю.Н., Никулина Л.А., Михайлик Л.В. Особенности регенерации клеток Сертоли при первично-профилактическом и лечебном действии низкоинтенсивных электромагнитных излучений в условиях радиации (экспериментальное исследование) // Вестник восстановительной медицины. 2020. № 1. С. 72-75. EDN ISCP SA.
13. Королев Ю.Н., Никулина Л.А., Михайлик Л.В. Метаболические и ультраструктурные механизмы адаптации при первично-профилактическом действии низкоинтенсивного электромагнитного излучения в условиях нормы и радиации // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019. № 5. С. 44-50. DOI: 10.17116/kurort20199605144.
14. Королев Ю.Н., Гениатулина М.С., Михайлик Л.В., Никулина Л.А. Внутриклеточная регенерация адренокортикоцитов при профилактическом применении низкоинтенсивных электромагнитных излучений в условиях радиации (экспериментальное исследование) // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019. № 1. С. 43-49. DOI: 10.17116/kurort20199601143.
15. Павлова Т.В., Зуев В.Г., Павлова Л.А., Павлов И.А., Марковская В.А. Патоморфологические особенности щитовидной железы при радиационной травме (экспериментальное исследование) // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2007. № 2. С. 290-292.
16. Логачева В.В. Некоторые закономерности в реакциях щитовидной железы на у-облучение // Вестник новых медицинских технологий. 2016. № 3. С. 159-163.
17. Кувенева О.Н., Радионов С.Н. Морфологические изменения щитовидной железы под действием ионизирующего излучения // Таврический медико-биологический вестник. 2013. № 1-1. С. 124-126.
18. Логвинов С.В., Герасимов А.В., Костюченко В.П. Морфология эпифиза при воздействии света и радиации в эксперименте // Бюллетень сибирской медицины. 2003. № 2. С. 36-43.
19. 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. № 3. С. 15-22.
20. Schuller B.W., Binns P.J., Riley K.J., Ma L., Hawthorne M.F., Coderre J.A. Selective irradiation of the vascular endothelium has no effect on the survival of murine intestinal crypt stem cells // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2006. № 10. P. 3787–3792. DOI: 10.1073/pnas.0600133103.

21. Jalili-Firoozinezhad S., Prantil-Baun R., Jiang A., Potla R., Mammoto T., Weaver J.C., Ferrante T.C., Kim H.J., Cabral J.M.S., Levy O., Ingber D.E. Modeling radiation injury-induced cell death and countermeasure drug responses in a human Gut-on-a-Chip // *Cell Death Dis.* 2018. Vol. 9. Is. 2. P. 223. DOI: 10.1038/s41419-018-0304-8.
22. Перфилова К.В., Сальникова М.М., Сайтов В.Р., Баймухаметов Ф.З., Иванов В.В. Электронная микроскопия клеток печени крыс при влиянии гамма-лучей и 2, 3, 7, 8-ТХДД // *Вестник Алтайского государственного аграрного университета.* 2020. № 10. С. 99-104.
23. Яковлева А.И., Сальникова М.М., Сайтов В.Р., Закирова Г.Ш. Изучение цитоморфологии печени крыс при воздействии облучения // *Вестник Марийского государственного университета. Серия «Сельскохозяйственные науки. Экономические науки».* 2019. № 5-2. С. 210-218.
24. Деев Р.В., Еремин П.С., Чекмарева И.А., Лебедев В.Г., Дешевой Ю.Б., Насонова Т.А., Мороз Б.Б. Структурные и ультраструктурные особенности раннего повреждения тканей кожи при местном лучевом воздействии в высокой дозе // *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2021. № 3. С. 55-64. DOI: 10.31088/СЕМ2021.10.3.55-64.
25. Fajardo L.F. The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns // *Acta Oncol.* 2005. Vol. 44. Is. 1. P. 13-22. DOI: 10.1080/02841860510007440.
26. Бычковская И.Б., Федорцева Р.Ф., Антонов П.В., Алексанин С.С. Особые клеточные эффекты и соматические последствия облучения в малых дозах. СПб.: «СПИКС», 2006. 149 с.
27. Bouten R.M., Young E.F., Selwyn R., Iacono D. Effects of radiation on endothelial barrier and vascular integrity *Tissue Barriers in Disease, Injury and Regeneration.* Chapter Two. 2021. P. 43-94. DOI: 10.1016/B978-0-12-818561-2.00007-2.
28. Korpela E., Liu S. K. Endothelial perturbations and therapeutic strategies in normal tissue radiation damage // *Radiat Oncol.* 2014. Vol. 266. Is. 9. DOI: 10.1186/s13014-014-0266-7.
29. Himburg H.A., Sasine J., Yan X., Kan J., Dressman H., Chute J.P. A Molecular Profile of the Endothelial Cell Response to Ionizing Radiation // *Radiat Res.* 2016. Vol. 186. Is. 2. P. 141-152. DOI: 10.1667/RR14444.1.
30. Satyamitra M.M., DiCarlo A.L., Taliaferro L. Understanding the Pathophysiology and Challenges of Development of Medical Countermeasures for Radiation-Induced Vascular/Endothelial Cell Injuries: Report of a NIAID Workshop, August 20, 2015. *Radiat Res.* 2016. Vol. 186. Is. 2. P. 99-111. DOI: 10.1667/RR14436.1.
31. Сальникова М.М., Колганова Е.А., Закирова Г.М., Кадиков И.Р., Баймухаметов Ф.З., Сайтов В.Р., Конюхов Г.В. Изучение кардиомиоцитов крыс при комбинированном воздействии диоксина, ионизирующей радиации и применении лечебно-профилактических средств // *Актуальные проблемы ветеринарной медицины.* 2018. № 1. С. 180-183.

32. Шашлов С.В., Яковлев М.Ю. Сердечно-сосудистая патология при острой лучевой болезни // Russian Journal of Rehabilitation Medicine. 2021. № 2. С. 31-40.
33. Герасимов А.В., Потапов А.В., Варакута Е.Ю. Реакции гематоретинального барьера на комбинированное воздействие рентгеновских лучей и яркого света // Фундаментальные исследования. 2014. № 10-17. С. 1305-1308.
34. Ирьянов Ю.М., Ирьянова Т.Ю. Ультраструктурное и гистохимическое исследование процесса минерализации метаэпифизарного хряща при острой лучевой болезни // Гений ортопедии. 2008. № 1. С. 104-105.
35. Гордон Р.Я., Игнатьев Д.А., Мельникова Е.В., Рогачевский В.В., Краев И.В., Хуцян С.С. Защитный эффект гипотермии для нейронов головного мозга крыс при действии ионизирующей радиации // Биофизика. 2007. № 3. С. 565-571.
36. Ильичева В.Н., Соколов Д.А., Ушаков И.Б., Штенберг А.С., Минасян В.В. Морфологические реакции старой и древней коры головного мозга на воздействие ионизирующего излучения // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2015. № 5. С. 1034–1037.
37. Соколов Д.А., Ильичева В.Н., Маслов Н.В., Федоров В. П. Морфологическая изменчивость нейроцитов старой и древней коры головного мозга крыс при действии ионизирующего излучения // Вестник новых медицинских технологий. 2010. № 2. С. 46-48.
38. Карамышева А.В. Ультраструктурная морфология синаптического аппарата коры мозга в ранние сроки после лучевого поражения // Медицина Кыргызстана. 2011. № 5. С. 65-68.
39. Шашлов С.В., Власов П.А., Филимонов Ю.Н., Пузырева Г.А. Патогенетические аспекты поражения головного мозга при церебральной форме острой лучевой болезни // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2019. № 1. С. 8-15. DOI: 10.25987/VSTU.2019.18.1.001.
40. Гайворонский И.В., Семенов А.А. Криштоп В.В. Антропометрическая оценка физического развития лиц молодого возраста. Современные проблемы науки и образования. 2022. № 6-2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32235> (дата обращения: 21.08.2024). DOI: 10.17513/spno.32235.
41. Hérodin F., Drouet M. Cytokine-based treatment of accidentally irradiated victims and new approaches // Exp. Hematol. 2005. Vol. 33. Is. 10. P. 1071-1080.
42. Dörr H., Meineke V. Acute radiation syndrome caused by accidental radiation exposure – therapeutic principles // BMC Med. 2011. № 9. P. 126. DOI: 10.1186/1741-7015-9-126.