

УДК 612.014.482-577.11-158

**МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССОВ
ЖИВОТНОГО ОРГАНИЗМА НА ФОНЕ ОТДАЛЕННЫХ
ПОСЛЕДСТВИЙ ОСТРОГО ГАММА-ОБЛУЧЕНИЯ**

**Усенова О.А., Сайдахметова А.С., Ковалева Л.В., Уразалина Н.М.,
Олжаева Р.Р., Абдишева З.В., Аргынбекова А.С.**

ГМУ «Государственный медицинский университет», Семей, e-mail: oksana_sigma@mail.ru

Для выявления влияния отдаленных эффектов ионизирующей радиации на состояние обменных процессов, а также для рассмотрения изменений в динамике исследование проводили на 60 самцах белых нелинейных крыс массой 200–240 г, которые были подразделены на 4 группы: I – контроль ($n = 15$), II – облученные за 3 суток ($n = 15$), III – облученные за 30 суток ($n = 15$) и IV – облученные за 90 суток ($n = 15$) до выведения из эксперимента. Животных опытных серий облучали на радиотерапевтической установке Терагам гамма-лучами ^{60}Co . Изучали воздействие сублетальной дозы гамма-излучения (6 Гр) на интенсивность свободнорадикальных процессов в органах (печень, селезенка, надпочечники) в отдаленном периоде. Воздействие радиации рассматривали в динамике 3, 30, 90 суток после облучения. При этом наибольший рост продуктов перекисного окисления липидов, индуцированный воздействием радиации, был обнаружен в первый срок исследования (3 суток), через 3 месяца (в отдаленном периоде) существенных различий с группой интактных животных обнаружено не было, что свидетельствует о купировании активации окислительного метаболизма в силу включения компенсаторных сил организма.

Ключевые слова: первичные продукты перекисного окисления липидов, вторичные продукты перекисного окисления липидов, радиация, свободнорадикальные процессы, отдаленные эффекты

**MECHANISMS AN ADAPTATION OF EXCHANGE PROCESSES
OF THE ANIMAL ORGANISM AGAINST THE REMOTE CONSEQUENCES
SHARP GAMMA-RADIATIONS**

**Usenova O.A., Saydakhmetova A.S., Kovaleva L.V., Urazalina N.M.,
Olzhaeva R.R., Abdisheva Z.V., Argynbekova A.S.**

GMU «State Medical University», Semey, e-mail: oksana_sigma@mail.ru

For identification the remote effects influence of the ionizing radiation on a condition of exchange processes, and also for consideration of changes in dynamics research was conducted on 60 white nonlinear rats weighing 200–240 g who were subdivided into 4 groups: I – control ($n = 15$), II – irradiated in 3 days ($n = 15$), III – irradiated in 30 days ($n = 15$) and IV – irradiated in 90 days ($n = 15$) prior to removal from experiment. Animal of the experimental groups irradiated on radiotherapeutic apparatus Teragam with gamma beams ^{60}Co . Action of a sublethal dose of gamma radiation (6 Gr) on intensity of free radical processes in organs (a liver, a spleen, adrenal glands) was studied in the remote period. Influence of radiation was considered in the loudspeaker 3, 30, 90 of days after radiation. Thus the greatest growth of products of peroxide oxidation of lipids induced by influence of radiation was found in the first time of research (3 days), in 3 months (in the remote period) essential distinctions with group of intact animals it was not revealed that testifies to knocking over of activation of an oxidizing metabolism owing to inclusion of compensatory forces of an organism.

Keywords: primary peroxide oxidation products, secondary peroxide oxidation products, radiation, free-radical processes, remote effects

В связи с ухудшением экологической ситуации, возникновением регионов экологического бедствия (Приаралье, Семипалатинск, Чернобыль) одной из важнейших задач радиационной медицины является изучение особенностей метаболизма у определенных контингентов населения в зависимости от характера условий окружающей среды [3].

Проблема последствий радиационных катастроф приобретает особую актуальность в связи с тем, что на территориях, загрязненных радионуклидами, проживают большие контингенты людей и оценка отдаленных последствий действия ионизи-

рующего излучения на организм человека остается актуальной и недостаточно разработанной [11].

Основой деструктивного действия ионизирующего излучения являются цепные свободнорадикальные реакции, сопровождающиеся активацией перекисного окисления липидов. Важную роль в оптимизации условий авторегулирования окислительно-восстановительных реакций играет антиоксидантная система организма, состояние которой во многом определяет радиоустойчивость. Естественные тканевые антиоксиданты путем блокирования свободных радикалов и других первичных

продуктов радиолиты способны защитить живые организмы от естественного фона и низких доз ионизирующей радиации [1].

При повышенных же дозах проникающей радиации уровень естественных антиоксидантов в тканях оказывается уже недостаточным для инактивации нарастающего количества свободных радикалов. Свободные радикалы, накапливающиеся в облученном организме, обуславливают токсическое действие, развивающееся при лучевом поражении [4].

Как ионизирующая радиация, так и перекисное окисление – биологически значимые феномены, влияющие на живые системы. Их взаимосвязь составляет сущность процесса лучевого поражения клетки, организма, лежит в основе многих механизмов реакции живой системы на лучевое воздействие.

По сравнению с другими отдаленными биологическими эффектами воздействие радиационного облучения на людей наименее исследовано. В настоящее время наиболее изучены ранние эффекты, проявляющиеся в быстро пролиферирующих тканях. В то же время влияние облучения на биохимические реакции, протекающие в клетках различных органов, в отдаленные сроки после облучения остается изученным недостаточно.

Цель работы – изучить изменение обменных процессов животного организма в отдаленные сроки после действия внешнего тотального ионизирующего гамма-облучения в фракционированной дозе.

Цель исследования – изучить механизмы адаптации обменных процессов облученного организма в отдаленном периоде после воздействия острой дозы ионизирующего облучения.

Материал и методы исследования

Исследование проводили на 60 самцах белых нелинейных крыс массой 200–240 г, которые были подразделены на 4 группы: I – контроль ($n = 15$), II – облученные за 3 суток ($n = 15$), III – облученные за 30 суток ($n = 15$) и IV – облученные за 90 суток ($n = 15$) до выведения из эксперимента. Животных опытных серий облучали на радиотерапевтической установке Терагам гамма-лучами ^{60}Co . До облучения проводили топометрическо-дозиметрическую подготовку экспериментальных животных к облучению: объект укладывается на изоцентрическом терапевтическом столе рентгенсимулятора «Тегасик» (Чехия), который своей конструкцией и параметрами соответствует терапевтическому столу гамма-облучателя. Срез рисунка облучаемых животных после отображения на экранах дисплеев непосредственно вводится в планирующую систему через сетевое подключение компьютера с помощью дигитайзера. Расчет изодоз был сделан с помощью планирующей системы «PlanW-2000» с получением топометрическо-дозиметрической

карты с техническими параметрами и планируемыми дозами облучения. Животных подвергли общему гамма-облучению в дозе 6 Гр однократно: SSD – 97,2 см, SAD – 100,0 см, поле 40×40 см, $t = 289$ с. (SSD – расстояние от источника ионизирующего излучения в аппарате до условного центра облучаемого патологического очага; SAD – расстояние от источника ионизирующего излучения в аппарате до ближайшей к нему поверхности облучаемого объекта). Во время облучения животные находились в специально сконструированной клетке из органического стекла с изолированными ячейками для каждого животного. Основываясь на литературных данных [9, 10], животных выводили из эксперимента через 3, 30 и 90 (отдаленный период) суток после облучения. Эксперименты на животных проводили в соответствии с приказом Минздрава СССР от 12 августа 1977 г., Женевской конвенцией (1990 г.) и Хельсинкской декларацией о гуманном отношении к животным. Содержание диеновых конъюгатов (ДК) [5] и малонового диальдегида (МДА) [8] определяли в гомогенатах тканей селезенки и печени. Антиоксидантный статус оценивали по изменению индуцированной инвипродукции ДК (ДКа) и МДА (МДАа) путем активации ПОЛ гомогенатов тканей [6]. Полученные результаты подвергали статистической обработке; различия оценивали по t -критерию Стьюдента [7].

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что динамика содержания первичных продуктов ПОЛ в гомогенатах тканей селезенки после облучения по отношению к интактным животным составила 261,9% ($p < 0,001$) (табл. 1). Более умеренный рост характеризовал состояние активированной продукции ДК, он составил 80,0% ($p < 0,01$). При сравнительной оценке данных показателей было определено, что рост неактивированной продукции существенно превысил повышение активированной, что может говорить в пользу наличия адекватного антиоксидантного обеспечения тканей селезенки в ходе окислительного стресса, связанного с облучением в сублетальной дозе.

Значительно менее выраженным было повышение содержания в тканях селезенки экспериментальных животных вторичных продуктов липопероксидации (МДА), составившее на 3 день 65,3% ($p < 0,05$) по отношению к интактным животным. В то же время достоверных различий по активированной продукции МДА не было выявлено, отмечалась только тенденция к росту показателя.

Через 1 месяц содержания ДК в тканях селезенки обследованных животных оставалось достоверно повышенным (на 138,1%, $p < 0,001$), хотя, как видно, имело динамику к снижению. В то же время активированная продукция их практически нормализовалась.

Таблица 1

Содержание продуктов липопероксидации в селезенке экспериментальных животных, подвергнутых облучению в дозе 6 Гр

Показатель	Интактные животные	Облученные животные		
		через 3 дня	через 1 месяц	через 3 месяца
ДК, усл. ед.	0,21 ± 0,02	0,76 ± 0,05***	0,50 ± 0,03***	0,25 ± 0,02
Дка, усл. ед.	0,45 ± 0,03	0,81 ± 0,06**	0,54 ± 0,05	0,53 ± 0,04
МДА, нмоль на 1 мг ОЛ	1,18 ± 0,11	1,95 ± 0,14*	2,03 ± 0,17*	1,34 ± 0,10
МДАа, нмоль на 1 мг ОЛ	1,76 ± 0,15	2,11 ± 0,20	2,14 ± 0,19	1,91 ± 0,14

Примечания: * – различия с показателями интактных животных достоверны, $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Был выявлен рост концентрации МДА как по отношению к интактным животным (на 72,0%, $p < 0,05$), так и при сравнении с уровнем, определенным при исследовании через 3 дня. Активированная продукция МДА оставалась без динамики.

Данные изменения можно объяснить хроническим характером окислительного стресса у экспериментальных животных, подвергнутых облучению, сохраняющейся повышенной продукцией свободных радикалов в тканях, подвергающихся репаративным процессам и регенерации, угнетением антиоксидантных механизмов в результате длительного воздействия на них неблагоприятных факторов окислительного стресса.

У животных, обследованных через 3 месяца после облучения, в тканях селезенки достоверных различий по содержанию продуктов липопероксидации с интактными не было. Сохранялось лишь небольшое (в пределах 20%) превышение концентрации ДК, МДА и их активированной продукции.

Таким образом, можно считать, что состояние активации окислительного метаболизма в тканях селезенки, вызванное действием ионизирующего излучения в сублетальной дозе, через 3 месяца спонтанно купируется.

В тканях печени через 3 дня после облучения (табл. 2) у экспериментальных животных наблюдалось выраженное увеличение содержания первичных продуктов перекисного окисления липидов (ДК). Пре-

вышение зарегистрированного уровня над показателем интактных животных составило 3,36 раза ($p < 0,001$). При этом также наблюдалось выраженное повышение активированной продукции диеновых конъюгатов, составившее 1,8 раза в сравнении с контролем, что свидетельствовало в большей степени о сохранности функциональных резервов антиоксидантной системы.

Уровень вторичных продуктов липопероксидации (МДА) повышался в меньшей мере (на 65,3% относительно группы интактных животных), при этом различия активированной продукции были менее существенными и недостоверными ($p > 0,05$). Через 1 месяц содержание ДК снизилось относительно содержания через 3 дня, однако в высокодостоверной степени превышало уровень необлученных животных (в 2,75 раза, $p < 0,001$).

Активированная продукция ДК также снизилась, однако также оставалась повышенной относительно контрольной группы (на 94,5%, $p < 0,01$).

В то же время уровень содержания МДА через 1 месяц повысился относительно содержания через 3 дня, как и в тканях селезенки. Тенденция к умеренному росту характеризовала также уровень МДА(а).

В отличие от тканей селезенки, через 3 месяца в печени отмечалась полная нормализация содержания ДК и ДК(а), а уровень МДА и МДА(а) оказался даже несколько ниже, чем у интактных животных.

Таблица 2

Содержание продуктов липопероксидации в печени экспериментальных животных, подвергнутых облучению в дозе 6 Гр

Показатель	Интактные животные	Облученные животные		
		через 3 дня	через 1 месяц	через 3 месяца
ДК, усл. ед.	0,36 ± 0,03	1,21 ± 0,08***	0,99 ± 0,06***	0,34 ± 0,03
ДКа, усл. ед.	0,55 ± 0,04	1,25 ± 0,09***	1,07 ± 0,10**	0,56 ± 0,04
МДА, нмоль на 1 мг ОЛ	1,44 ± 0,13	2,07 ± 0,15*	2,26 ± 0,19*	1,23 ± 0,09
МДАа, нмоль на 1 мг ОЛ	2,02 ± 0,17	2,10 ± 0,20	2,32 ± 0,21	1,98 ± 0,15

Примечания: * – различия с показателями интактных животных достоверны, $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Данный факт свидетельствует о наличии больших компенсаторных возможностей печеночной ткани, обеспечивающих купирование нарушений свободно радикальных процессов, индуцированных действием ионизирующего излучения.

Результаты, полученные при анализе на содержание продуктов ПОЛ тканей надпочечников (табл. 3) в динамике, имели существенные особенности. Так, за первые 3 дня после облучения развилось лишь небольшое и минимально достоверное повышение содержания ДК (на 35,5% относительно интактных животных, $p < 0,05$), содержание остальных определяемых продуктов не имело особенностей.

продолженного течения нарушений окислительных процессов в надпочечниках может служить повышение их функциональной активности в относительно поздние сроки после облучения, поскольку катехоламины, в частности адреналин, обладают способностью прямо участвовать в цепных свободно радикальных процессах в тканях [11].

Выводы и заключение

Таким образом, сравнительный анализ динамики содержания продуктов ПОЛ в различных тканях животных, подвергнутых действию внешнего гамма-излучения в сублетальной дозе, позволил прийти

Таблица 3

Содержание продуктов липопероксидации в надпочечниках экспериментальных животных, подвергнутых облучению в дозе 6 Гр

Показатель	Интактные животные	Облученные животные		
		через 3 дня	через 1 месяц	через 3 месяца
ДК, усл. ед.	$0,31 \pm 0,02$	$0,42 \pm 0,03^*$	$0,58 \pm 0,04^{***}$	$0,39 \pm 0,03^*$
ДКа, усл. ед.	$0,43 \pm 0,02$	$0,47 \pm 0,04$	$0,62 \pm 0,04^*$	$0,45 \pm 0,05$
МДА, нмоль на 1 мг ОЛ	$1,12 \pm 0,10$	$1,19 \pm 0,09$	$1,87 \pm 0,15^*$	$1,58 \pm 0,13^*$
МДАа, нмоль на 1 мг ОЛ	$1,35 \pm 0,11$	$1,35 \pm 0,11$	$1,91 \pm 0,18^*$	$1,74 \pm 0,15^*$

Примечания: * – различия с показателями интактных животных достоверны, $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Однако через 1 месяц было выявлено достоверное повышение содержания исследованных продуктов ПОЛ и их активированной продукции, составившее по ДК – 87,1% ($p < 0,001$) относительно контрольной группы необлученных животных, МДА – 67,0% ($p < 0,05$), ДК(а) – 44,2% ($p < 0,05$) и МДА(а) – 41,5% ($p < 0,05$) соответственно.

Через 3 месяца степень выявленных нарушений содержания продуктов ПОЛ в гомогенате тканей надпочечников снизилась, однако они оставались достоверными. Превышение концентрации ДК над показателями интактных животных составило 25,8% ($p < 0,05$), МДА – 41,1% ($p < 0,05$), МДА(а) – 28,9% ($p < 0,05$).

Эти данные свидетельствуют как о минимальных возможностях для прямой постлучевой активации липопероксидации в тканях надпочечников (что, вероятно, связано с малой пролиферативной и умеренной метаболической активностью данных тканей, небольшим количеством лейкоцитов и других клеток, непосредственно или опосредованно продуцирующих свободные радикалы), так и о малых функциональных резервах антиоксидантных и прочих компенсаторных механизмов. Одной из причин

к выводу о том, что повышение содержания продуктов липопероксидации в ранние сроки (3 суток после облучения) было более характерно для тканей с высокой пролиферативной и метаболической активностью (селезенки, печени). В этих же органах отмечалась наиболее быстрая динамика коррекции данных нарушений. Ткани с наименее выраженной пролиферативной и метаболической активностью (надпочечники) характеризовались замедленным развитием реакции свободно радикального окисления на облучение и продолжительным периодом наличия нарушений.

Пролиферирующие кроветворные органы входят в число наиболее радиочувствительных элементов организма. Тяжесть и продолжительность панцитопении зависят от доли облученной кроветворной ткани, дозы, распределения ее во времени и качества излучения.

Список литературы

1. Абдрахманов Ж.Н., Ермакова С.А. Отдаленные последствия действия радиации на организм человека // Клинист. – 1995. – № 3. – С. 20–27.
2. Амвросьев А.П., Шостак Ю.А. Влияние общего гамма-облучения в малых дозах на активность некоторых ферментных систем мозгового вещества надпочечников крысы // Радиобиология. – 1991. – Т. 31, № 3. – С. 340–344.

3. Боев В.М., Лебедькова С.Ю., Тюрин Е.Н. и др. // Антропогенные воздействия на здоровье человека: научн. практ. конф. – Калуга, 1996. – С. 30.

4. Гуськова А.К. Рец. на книгу Кудряшова Ю.Б. Радиационная биофизика (ионизирующие излучения) // Мед. радиология и рад. безопасность. – 2005. – Т. 50, № 2 – С. 62–64.

5. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33–36.

6. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1977. – № 9. – С. 538–536.

7. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М., 1999.

8. Конохова С.Г., Маркин С.Г., Конохова А.А., Федорова Т.Н. // Лаб. дело. – 1989. – № 9. – С. 40–46.

9. Надежина Н.М., Галстян И.А., Савицкий А.А. // Мед. радиол. и радиац. безопас. – 2002. – Т. 47, № 3. – С. 17.

10. Суворов Л.А., Гордеева А.А. // Мед. радиол. и радиац. безопас. – 2000. – Т. 45, № 6. – С. 5–9.

11. Ярмоненко С.П. Чернобыль – оглядываемся назад, чтобы идти вперед // Мед. радиология и рад. безопасность. – 2005. – Т. 5, № 5. – С. 77–80.

References

1. Abdrahmanov Zh.N., Ermekova S.A. Otdalennye posledstviya dejstvija radiacii na organizm cheloveka // Klinikist. 1995. no. 3. pp. 20–27.

2. Amvros'ev A.P., Shostak Ju.A. Vlijanie obshhego gamma-oblucheniya v malyh dozah na aktivnost' nekotoryh fermentnyh sistem mozgovogo veshhestva nadpochechnikov krysy // Radiobiologija. 1991. T. 31, no. 3. pp. 340–344.

3. Boev V.M., Lebed'kova S.Ju., Tjurin E.N. i dr. // Antropogennye vozdejstvija na zdorov'e cheloveka: nauchn. prakt. konf. Kaluga, 1996. pp. 30.

4. Gus'kova A.K. Rec. na knigu Kudrjashova Ju.B. Radiacionnaja biofizika (ionizirujushhie izlucheniya) // Med. radiologija i rad. bezopasnost'. 2005. T. 50, no. 2 pp. 62–64.

5. Gavrilov V.B., Mishkorudnaja M.I. // Lab. delo. 1983. no. 3. pp. 33–36.

6. Gavrilov V.B., Mishkorudnaja M.I. Spektrofotometricheskoe opredelenie sodержanija gidroperekisej lipidov v plazme krovi // Lab. delo. 1977. no. 9. pp. 538–536.

7. Glanc S. Mediko-biologicheskaja statistika. M., 1999.

8. Konjuhova S.G., Markin S.G., Konjuhova A.A., Fedorova T.N. // Lab. delo. 1989. no. 9. pp. 40–46.

9. Nadezhina N.M., Galstjan I.A., Savickij A.A. // Med. radiol. i radiac. bezopas. 2002. T. 47, no. 3. pp. 17.

10. Suvorov L.A., Gordeeva A.A. // Med. radiol. i radiac. bezopas. 2000. T. 45, no. 6. pp. 5–9.

11. Jarmonenko S.P. Chernobyl' ogljadyvaemsja nazad, chtoby idti vpered // Med. radiologija i rad. bezopasnost'. 2005. T. 5, no. 5. pp. 77–80.

Рецензенты:

Жетписбаев Б.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой физиологических дисциплин, Государственный медицинский университет, г. Семей;

Мынжанов М.Р., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой молекулярной биологии и генетики, Государственный медицинский университет, г. Семей.

Работа поступила в редакцию 06.03.2015.