

Д.В.Шатов  
В.С.Пикалюк  
В.В.Шаланин  
Т.С.Шимкус

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского»,  
Симферополь

**Ключевые слова:** цереброспинальная жидкость, паренхима лёгких, морфометрия, облучение, коррекция.

Надійшла: 04.06.2014  
Прийнята: 22.06.2014

УДК: 611.24: 591.476: 612.824.1: 612.014.482.4: 616.092.9

## ВЛИЯНИЕ КСЕНОГЕННОЙ ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ НА ПАРЕНХИМУ ЛЁГКИХ КРЫС ПОСЛЕ ОДНОРАЗОВОГО ТОТАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ

**Резюме.** Статья посвящена изучению влияния ксеногенной цереброспинальной жидкости на паренхиму лёгких крыс линии Вистар, подвергшихся однократному тотальному облучению. Паренхиму лёгких изучали морфологическими методами. Введение ксеногенной цереброспинальной жидкости приводило к уменьшению процентного содержания участков эмфиземы за счёт увеличения содержания участков неизменённой паренхимы лёгких и дистелектазов, а также происходило уменьшение содержания коллагеновых волокон. Изменения имели более выраженный характер при десятикратном введении ликвора.

**Morphologia.** – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 77-88.

© Д.В.Шатов, В.С.Пикалюк, В.В.Шаланин, Т.С.Шимкус, 2014

✉ dmitrii\_shatov@mail.ru

**Shatov D.V., Pikalyuk V.S., Shalanin V.V., Shimkus T.S. The influence of xenogenic cerebrospinal fluid over the parenchyma of rat's lungs after single total irradiation.**

**ABSTRACT. Background.** One of the results of negative influence of irradiation is the radiational injury of lungs, which manifests itself by radiational pneumonitis and pulmonary fibrosis. The medicines of phytogenous and animal origin, microelements and synthetic analogs of natural organism protection's substances, high-molecular compounds, vaccines, cytokines and their inductors are used for early therapy of these complications. As one of such remedies one can use the xenogenic cerebrospinal fluid of cows since its usage shows good effects over the system of hematopoiesis at treatment of medullar form of acute radiation sickness. **Objective.** Studying the influence of xenogenic cerebrospinal fluid over the lung's parenchyma of the rats, which were exposed to single total irradiation. **Methods.** The research was performed on 48 mature aged (5 months) Wistar rats of both sexes. The animals were divided into following groups: the placebo group, the group, which was getting xenogenic cerebrospinal fluid, the irradiated group, which was getting placebo, and the irradiated group, which was getting cerebrospinal fluid. The lungs were later histologically processed and colored by hematoxylin-eosin and picrofucine. During the microscopy the percentage of the areas with intact parenchyma, emphysema, dystelektases and hemorrhages, and also the intensity of the collagen fibers were estimated. **Results.** The triple introduction of the xenogenic cerebrospinal fluid to the animals, which were undergone the irradiation, have reduced the percentage of emphysematous areas by 8,86% ( $p<0,01$ ) and the haemorrhagic areas by 2,44% ( $p<0,001$ ) at the expense of increase of the percentage of intact parenchyma by 7,21% ( $p<0,01$ ) and dystelektatic areas by 4,09% ( $p<0,001$ ). At the tenfold introduction the percentage of the areas with the intact parenchyma has grown by 11,28% ( $p<0,001$ ) and the percentage of dystelektatic areas by 4,51% ( $p<0,001$ ), while the emphysematous areas decreased by 14,42% ( $p<0,001$ ) and the haemorrhagic areas – by 1,39% ( $p<0,001$ ). The most pronounced changes were observed at the 30-day experiment. **Conclusion.** The introduce of xenogenic cerebrospinal fluid to the animals, which were undergone the single total gamma irradiation by 5 Gy, leads to the decrease of the percentage of emphysematous areas and the increase of the intact parenchyma's and dystelektatic areas' percentage, which are more pronounced under the tenfold introduce of CSF (while the normal characteristics of the lung's morphometry are not reached). These changes are accompanied by reduced collagen formation in the lungs.

**Key words:** cerebrospinal fluid, parenchyma of lungs, morphometry, irradiation, correction.

### Citation:

Shatov DV, Pikalyuk VS, Shalanin VV, Shimkus TS. [The influence of xenogenic cerebrospinal fluid over the parenchyma of rat's lungs after single total irradiation]. *Morphologia*. 2014;8(2):77-88. Russian.

### Введение

В 1903 году супруги Кюри совместно с Анри Беккерелем получили Нобелевскую премию по физике «за выдающиеся заслуги в совместных исследованиях явлений радиации». При этом уже тогда отмечали негативное влияние радиации на

организм исследователей, средства защиты от которой параллельно изучались наряду с положительными эффектами радиации. Одним из проявлений негативного влияния облучения является радиационно-индуцированное повреждение лёгких (РИПЛ) [1], проявляющееся развити-

ем лучевого пневмонита и формированием фиброза лёгких [2].

С целью нивелирования проявлений РИПЛ получены положительные результаты при использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) (каптоприла [3] и эналаприла [4]), генистеина [5] и в сочетании с EUX-207 [6], мелатонина [7], пентоксифилина [8], мезенхимальных стволовых клеток [9], витамина Е [10], тимозина альфа-1 [11], псоралидина [12], целекоксиба [13].

Существующая на сегодняшний день система медицинской противорадиационной защиты, основанная на применении фармакологических средств, имеет лечебно-профилактический характер [14]. Среди используемых методов терапии, используемых в ранней фармакотерапии радиационных повреждений, выделяют препараты растительного и животного происхождения, микроэлементы и синтетические аналоги естественных систем защиты организма, высокомолекулярные соединения, вакцины, цитокины и их индукторы [15].

Одним из таких средств может служить ксеногенная цереброспинальная жидкость (КЦСЖ) крупного рогатого скота, применение которой оказывает благоприятный эффект на систему кроветворения при лечении костномозговой формы острой лучевой болезни [16]. КЦСЖ обладает биостимулирующим, десенсибилизирующим, дезинтоксигирующим и противошоковым действием, повышая устойчивость животных к облучению. Разнообразие этих свойств КЦСЖ объясняется наличием в её составе гормонов, нейромедиаторов, нейропептидов, эндогенных опиатов, факторов роста, аминокислот, витаминов, цитокинов и других биологически активных веществ [17].

Цель исследования: изучить влияние КЦСЖ на паренхиму лёгких крыс, подвергшихся однократному тотальному облучению.

#### **Материалы и методы**

Исследование проведено на 48 крысах линии Вистар обоих полов зрелого возраста (5 месяцев) [18]. Животные были разделены на следующие группы (по 6 животных в каждой): группа плацебо (П), группа КЦСЖ (КЦСЖ), группа облучение + плацебо (О+П), группа облучение + КЦСЖ (О+КЦСЖ). В качестве плацебо вводили внутримышечно 0,9% раствор натрия хлорида по схеме в дозе 0,002 мл/г. КЦСЖ вводили внутримышечно по аналогичной схеме. Ксеногенную цереброспинальную жидкость получали путём субокципитальной пункции у лактирующих коров с сохранением в ампулах после пропускания через бактериальные фильтры «Миллипор» [19]. Крыс подвергали однократному тотальному облучению в дозе 5 Грей с помощью гамма-терапевтического аппарата дистанционного облучения «Тератрон» на базе Крым-

ского Республиканского Учреждения «Клинический онкологический диспансер». Сроки эксперимента составляли 7 дней (троекратное введение плацебо или КЦСЖ) и 30 дней (десятикратное введение соответственно). Интервал между введениями составлял 2 дня. После декапитации под общим эфирным обезболиванием, забирали лёгкие, которые фиксировали в 10% растворе формальдегида. Левое лёгкое заливали в парафин. Затем изготавливали гистологические срезы по общепринятым методикам с последующей их окраской гематоксилином и эозином, пикрофуксином (по Ван Гизону) [20]. Микроскопию проводили с помощью светового микроскопа Olympus CX-41, морфометрию — в программе «Olympus DP Soft». При исследовании определяли процентное содержание участков с неизменной паренхимой, эмфиземой, дистелектазами, кровоизлияниями, выраженность коллагеновых волокон [21, 22]. Процентное содержание исследуемых признаков определяли как отношение суммарной площади исследуемого признака к исследуемой общей площади, выраженное в процентах. Все полученные данные подвергали статистической обработке с использованием демо-версии программного обеспечения Open Office [23]. При анализе полученных данных рассчитывали среднюю арифметическую для всей группы, среднеквадратическое отклонение, ошибку средней величины, показатели динамики (абсолютный прирост, темп роста, темп прироста, абсолютное значение одного процента прироста). При использовании метода вариационной статистики для оценки значимости отличий полученных данных использовали t-критерий Стьюдента. Достоверными считали результаты при значении  $p \leq 0,05$ ; перед использованием параметрического критерия проверяли распределение на нормальность.

Соблюдение основных биоэтических норм при проведении исследования подтверждены заключением комитета по биоэтике КГМУ имени С.И. Георгиевского.

#### **Результаты исследований**

При изучении лёгких крыс при сроке эксперимента 7 дней получили следующие результаты (табл. 1).

У крыс группы П процентное содержание участков с неизменной паренхимой составило 63,08%, эмфиземы — 32,19%, дистелектазов — 4,17%, участки с кровоизлияниями — 0,57%.

При введении КЦСЖ отмечали увеличение процентного содержания участков с неизменной паренхимой и дистелектазами на 5,07% ( $p < 0,01$ ) и 9,23% ( $p < 0,001$ ) соответственно за счёт уменьшения процентного содержания участков эмфиземы на 13,73% ( $p < 0,001$ ) и кровоизлияний на 0,57% ( $p < 0,001$ ) соответственно (рис. 1, 2).

Таблица 1

Показатели морфометрии паренхимы лёгких при сроке эксперимента 7 дней,  $M \pm m$ , % ( $p < 0,05$ )

Группы	Неизменённая паренхима	Эмфизема	Дистелектазы	Кровоизлияния
П	$63,08 \pm 1,47$	$32,19 \pm 1,55$	$4,17 \pm 0,18$	$0,57 \pm 0,03$
КЦСЖ	$68,15 \pm 0,31$	$18,46 \pm 0,5$	$13,4 \pm 0,46$	0
О+П	$40,55 \pm 1,03$	$53,92 \pm 1,02$	$1,75 \pm 0,09$	$3,78 \pm 0,11$
О+КЦСЖ	$47,76 \pm 1,77$	$45,06 \pm 1,96$	$5,84 \pm 0,27$	$1,34 \pm 0,05$

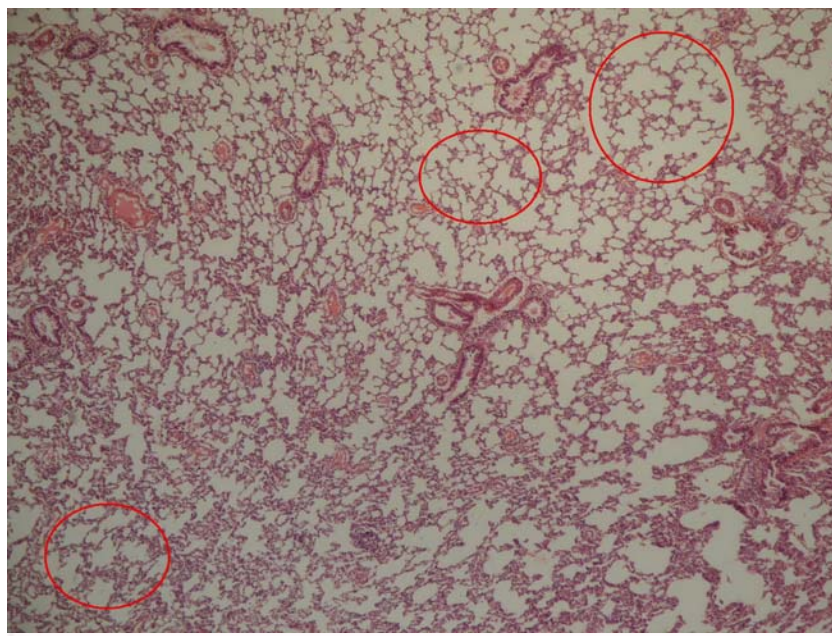


Рис. 1. Гистопрепарат лёгкого крысы группы плацебо на 7 сутки. На фоне неизменной паренхимы отмечаются мелкие участки эмфиземы (выделено красным). Окраска гематоксилином и эозином.

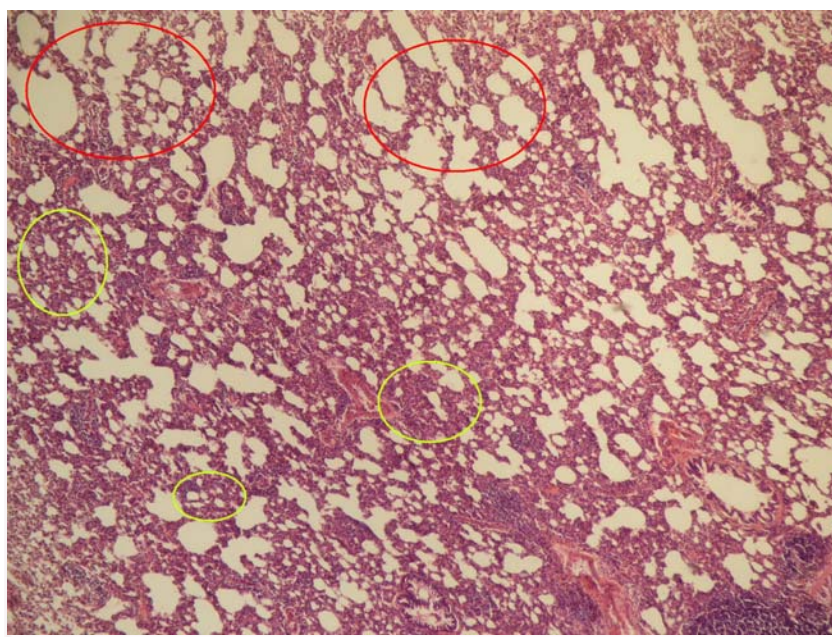


Рис. 2. Гистопрепарат лёгкого крысы группы, получавших КЦСЖ, на 7 сутки. Увеличение процентного содержания участков дистелектазов (выделено жёлтым) с уменьшением участков эмфиземы (выделено красным). Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 40$ .

Тотальное облучение с применением плацебо по схеме приводило к увеличению процентного содержания участков эмфиземы и кровоизлияний на 21,73% ( $p < 0,001$ ) и 3,21% ( $p < 0,001$ ) соответственно при уменьшении процентного содержания неизменённой паренхимы и дистелектазов на 22,53% ( $p < 0,001$ ) и 2,42% ( $p < 0,001$ ) соответственно (рис. 3).

Введение КЦСЖ животным, подвергшимся облучению, приводило к уменьшению процентного содержания участков эмфиземы на 8,86% ( $p < 0,01$ ) и кровоизлияний на 2,44% ( $p < 0,001$ ) за счёт увеличения процентного содержания участков неизменённой паренхимы на 7,21% ( $p < 0,01$ ) и дистелектазов на 4,09% ( $p < 0,001$ ), сравнивая с животными группы О+П (рис. 4).

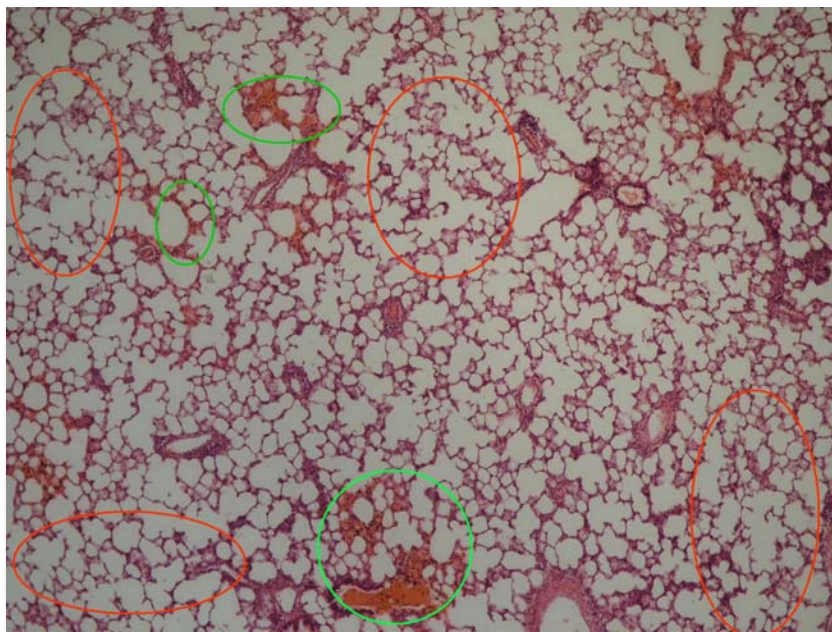


Рис. 3. Гистопрепарат лёгкого крысы группы облучения на фоне применения плацебо на 7 сутки. Увеличение процентного содержания участков эмфиземы (выделено красным), увеличение процентного содержания кровоизлияний (выделено зелёным). Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 40$ .

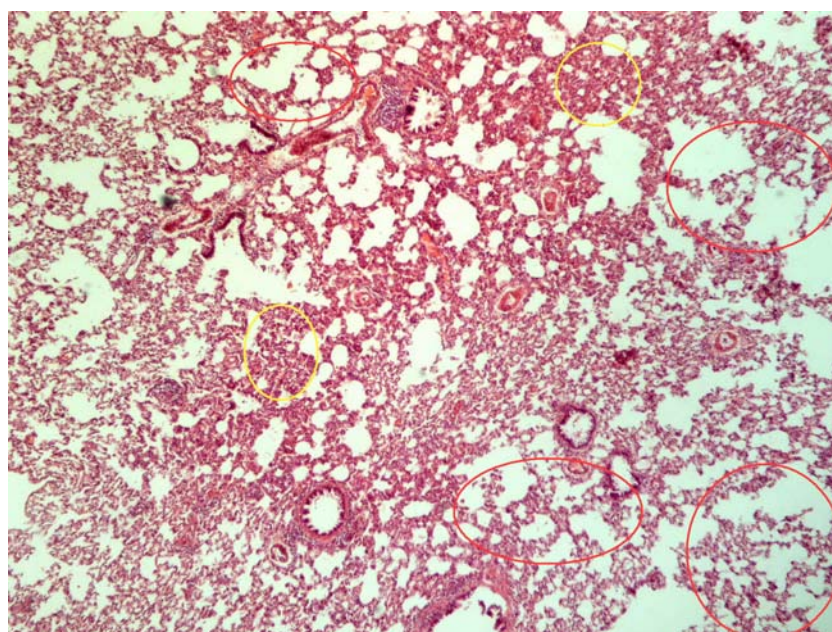


Рис. 4. Гистопрепарат лёгкого крысы группы облучения и введения КЦСЖ на 7 сутки. Увеличение процентного содержания участков дистелектазов (выделено жёлтым) с уменьшением участков эмфиземы (выделено красным). Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 40$ .

При сравнении показателей морфометрии лёгких крыс группы О+КЦСЖ с группой П отметили увеличение процентного содержания участков эмфиземы на 12,87% ( $p < 0,001$ ), дистелектазов на 1,67% ( $p < 0,001$ ) и кровоизлияний на 0,77% ( $p < 0,001$ ), при одновременном уменьшении про-

центного содержания участков неизменённой паренхимы на 15,32% ( $p < 0,001$ ).

Результаты, полученные при морфометрии лёгких при сроке эксперимента 30 дней, представлены в таблице 2.

Таблица 2  
Показатели морфометрии паренхимы лёгких при сроке эксперимента 30 дней,  $M \pm m$ , % ( $p < 0,05$ )

Группы	Неизменённая паренхима	Эмфизема	Дистелектазы	Кровоизлияния
П	83,36 ± 0,58	11,80 ± 0,57	2,52 ± 0,11	2,32 ± 0,11
КЦСЖ	74,52 ± 1,17	22,25 ± 1,05	3,12 ± 0,15	0,11 ± 0,01
О+П	45,26 ± 0,26	52,5 ± 0,3	0,86 ± 0,04	1,39 ± 0,06
О+КЦСЖ	56,54 ± 0,45	38,08 ± 0,67	5,37 ± 0,26	0

Показатели морфометрии крыс группы П составили: процентное содержание участков неизменённой паренхимы – 83,36%, эмфиземы – 11,8%, дистелектазов – 2,52%, кровоизлияний – 2,32%.

Введение КЦСЖ приводило к уменьшению

процентного содержания участков неизменённой паренхимы на 8,82% ( $p < 0,001$ ), кровоизлияний – на 2,21% ( $p < 0,001$ ) за счёт увеличения процентного содержания участков эмфиземы на 10,45% ( $p < 0,001$ ), дистелектазов – на 0,6% ( $p < 0,01$ ) (рис. 5, 6).

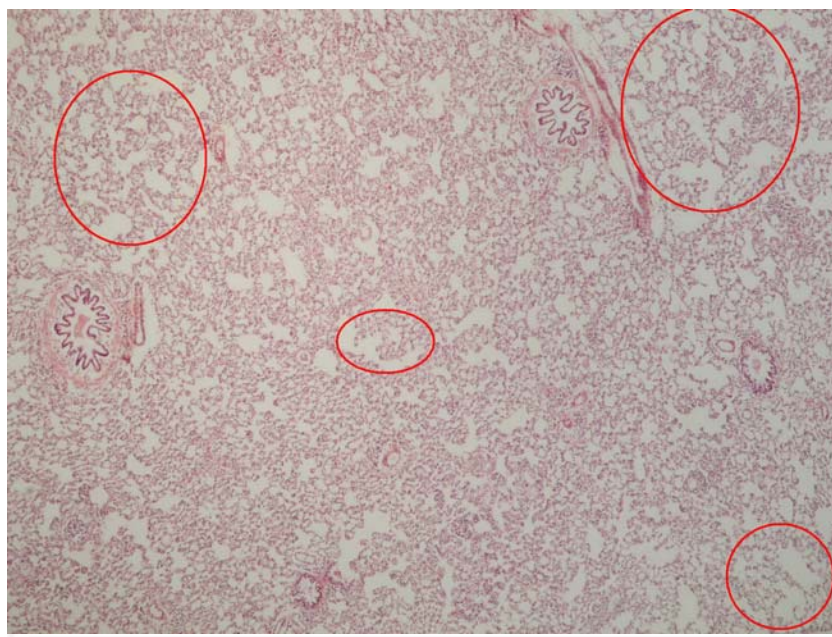


Рис. 5. Гистопрепарат лёгкого крысы группы плацебо на 30 суток эксперимента. На фоне неизменной паренхимы отмечаются мелкие эмфизематозные участки (выделено красным). Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 40$ .

Тотальное облучение крыс приводило к уменьшению процентного содержания неизменённой паренхимы, дистелектазов и кровоизлияний на 38,1% ( $p < 0,001$ ), 1,66% ( $p < 0,001$ ) и 0,93% ( $p < 0,001$ ) соответственно, при значительном увеличении процентного содержания участков эмфиземы на 40,7% ( $p < 0,001$ ) (рис. 7).

Сравнивая показатели морфометрии лёгких животных группы О+КЦСЖ и группы О+П отметили увеличение процентного содержания участков неизменённой паренхимы на 11,28% ( $p < 0,001$ ) и дистелектазов на 4,51% ( $p < 0,001$ ),

при уменьшении процентного содержания участков эмфиземы на 14,42% ( $p < 0,001$ ) и кровоизлияний на 1,39% ( $p < 0,001$ ) (рис. 8).

При сравнении показателей морфометрии крыс группы О+КЦСЖ с показателями морфометрии крыс группы П обнаружили уменьшение процентного содержания участков неизменённой паренхимы и кровоизлияний на 26,82% ( $p < 0,001$ ) и 2,32% ( $p < 0,001$ ) соответственно и увеличение процентного содержания участков эмфиземы и дистелектазов на 26,28% ( $p < 0,001$ ) и 2,85% ( $p < 0,001$ ) соответственно.

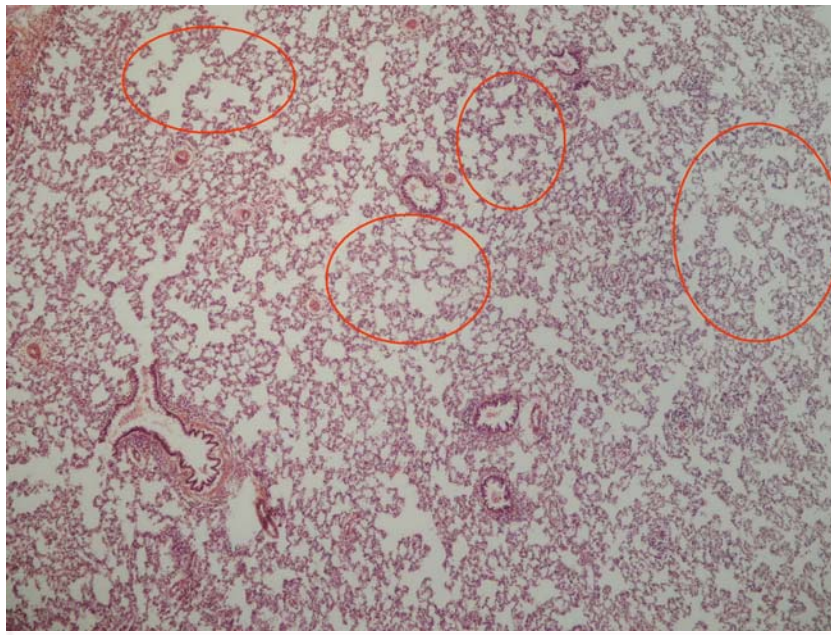


Рис. 6. Гистопрепарат лёгкого крысы группы, получавших КЦСЖ, на 30 сутки эксперимента. Отмечается увеличение эмфизематозных участков лёгких (выделено красным). Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 40$ .

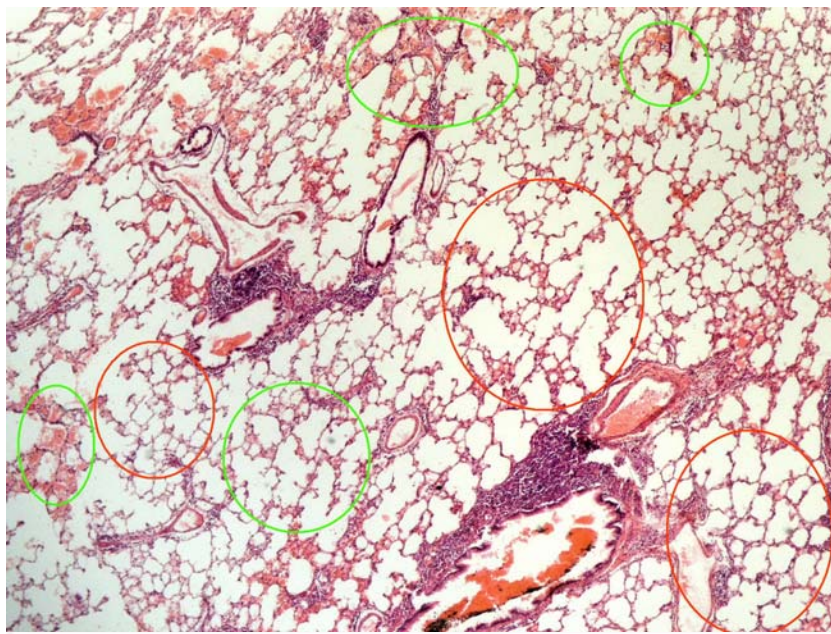


Рис. 7. Гистопрепарат лёгкого крысы группы облучения на фоне введения плацебо на 30 сутки. Увеличение процентного содержания участков эмфиземы (выделено красным), увеличение процентного содержания кровоизлияний (выделено зелёным). Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 40$ .

Для сравнения показателей отклонений морфометрии лёгких крыс при сроках 7 и 30 дней определили показатели динамики, сформировав следующие подгруппы сравнения: группа КЦСЖ с группой П (КЦСЖ/П), группа О+П с группой П (О+П/П), группа О+КЦСЖ с группой О+П (О+КЦСЖ/О+П), группа О+КЦСЖ с группой П (О+КЦСЖ/П) (табл. 3, 4).

При сравнении темпов прироста процентного содержания участков с неизменной паренхимой обнаружили, что при 30-дневном экспе-

рименте темп прироста был выше в подгруппе О+КЦСЖ/О+П в сочетании с более высоким темпом убыли в остальных подгруппах, чем при 7-дневном эксперименте.

Десятикратное введение КЦСЖ облучённым животным вызывало более высокий темп убыли процентного содержания участков эмфиземы в сравнении животными группы О+П (подгруппа О+КЦСЖ/О+П). В остальных группах темп прироста был выше при длительности эксперимента 7 дней.

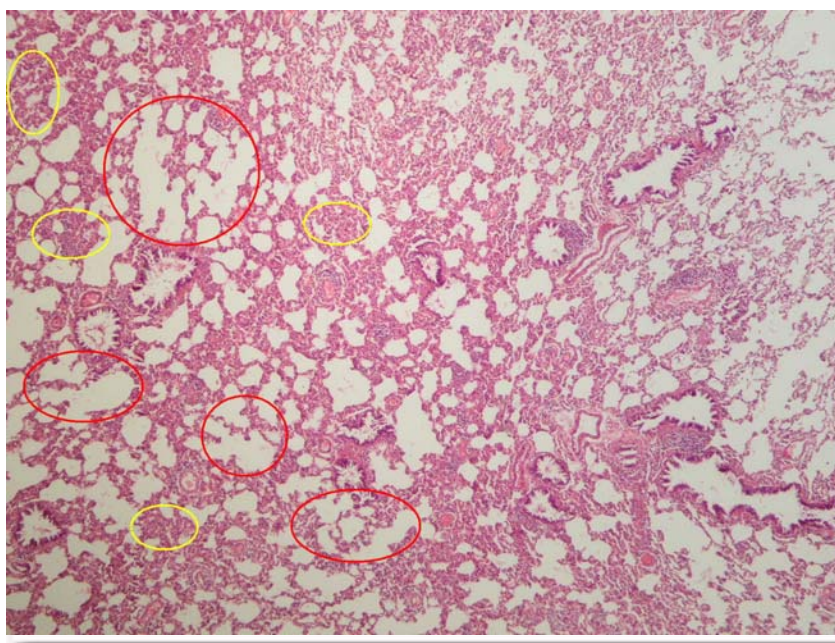


Рис. 8. Гистопрепарат лёгкого крысы группы облучения и введения КЦСЖ на 30 сутки. Увеличение процентного содержания участков дистелектазов (выделено жёлтым) с уменьшением участков эмфиземы (выделено красным). Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 40$ .

Таблица 3

Показатели динамики морфометрии лёгких (длительность эксперимента 7 дней)

	Группы сравнения			
	КЦСЖ/П	ОП/П	ОКЦСЖ/ОП	ОКЦСЖ/П
	Темп роста, %			
Неизменённая паренхима	108,04	64,28	117,78	75,71
Эмфизема	57,35	167,51	83,57	139,98
Дистелектазы	321,34	41,97	333,71	140,05
Кровоизлияния	0,00	663,16	35,45	235,09
	Темп прироста, %			
Неизменённая паренхима	8,04	-35,72	17,78	-24,29
Эмфизема	-42,65	67,51	-16,43	39,98
Дистелектазы	221,34	-58,03	233,71	40,05
Кровоизлияния	-100,00	563,16	-64,55	135,09
	Абсолютное значение 1% прироста			
Неизменённая паренхима	0,63	0,63	0,41	0,63
Эмфизема	0,32	0,32	0,54	0,32
Дистелектазы	0,04	0,04	0,02	0,04
Кровоизлияния	0,01	0,01	0,04	0,01

Темп убыли процентного содержания участков с дистелектазами был ниже в подгруппе О+П/П, сочетаясь с более низким темпом прироста в подгруппе КЦСЖ/П при 30-дневном эксперименте. Темп прироста 7-дневном эксперименте был ниже в подгруппах О+КЦСЖ/О+П и О+КЦСЖ/П.

При изучении темпа убыли процентного содержания участков с кровоизлияниями обнаружили, что данный показатель был выше во всех исследуемых подгруппах при 30-дневном эксперименте, чем при длительности эксперимента 7 дней.

Показатели динамики морфометрии лёгких (длительность эксперимента 30 дней)

	Группы сравнения			
	КЦСЖ/П	ОП/П	ОКЦСЖ/ОП	ОКЦСЖ/П
	Темп роста, %			
Неизменённая паренхима	89,40	54,29	124,92	67,83
Эмфизема	188,56	444,92	72,53	322,71
Дистелектазы	123,81	34,13	624,42	213,10
Кровоизлияния	4,74	59,91	0,00	0,00
Темп прироста, %				
Неизменённая паренхима	-10,60	-45,71	24,92	-32,17
Эмфизема	88,56	344,92	-27,47	222,71
Дистелектазы	23,81	-65,87	524,42	113,10
Кровоизлияния	-95,26	-40,09	-100,00	-100,00
Абсолютное значение 1% прироста				
Неизменённая паренхима	0,83	0,83	0,45	0,83
Эмфизема	0,12	0,12	0,53	0,12
Дистелектазы	0,03	0,03	0,01	0,03
Кровоизлияния	0,02	0,02	0,01	0,02

При окрашивании пикрофуксином (по Ван Гизон) в легочной ткани крыс наблюдали нарастание содержания коллагеновых волокон в группах П при сроке эксперимента 7 и 30 дней. Они визуализируются в периваскулярных и перибронхиальных зонах, в межальвеолярных перегородках. У животных групп О+П при сроке эксперимента 7 дней соединительная ткань визуализировали в виде относительно тонких красноватых полос и волокон (зачастую незамкнутых) во всех отделах легочной ткани. Однако, более значительные проявления имелись в области крупных сосудов и бронхов, которые снижались при переходе к более мелким, и минимизировались в межальвеолярных перегородках (рис. 9).

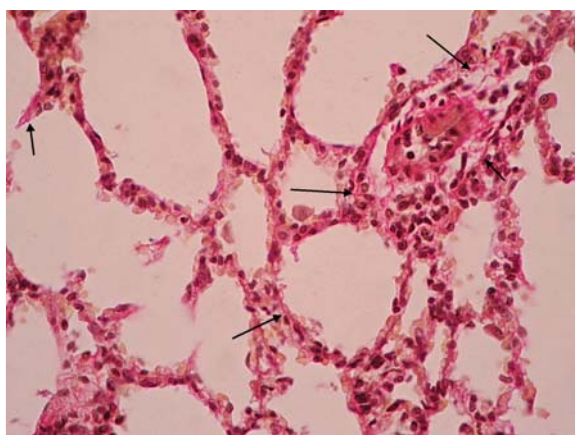


Рис. 9. Гистопрепарат лёгкого крысы зрелого возраста группы О+П на 7 сутки эксперимента. Коллагеновые волокна представлены в виде красных полос и волокон (отмечено стрелками). Окраска по Ван Гизон.  $\times 400$ .

Выраженность разрастания соединительной ткани при 30-дневном эксперименте в группе О+П была больше, в сравнении с 7-дневным экспериментом аналогичной группы, однако, тенденция к относительному увеличению её количества в области крупных сосудов по сравнению с легочной паренхимой, сохраняется (рис. 10).

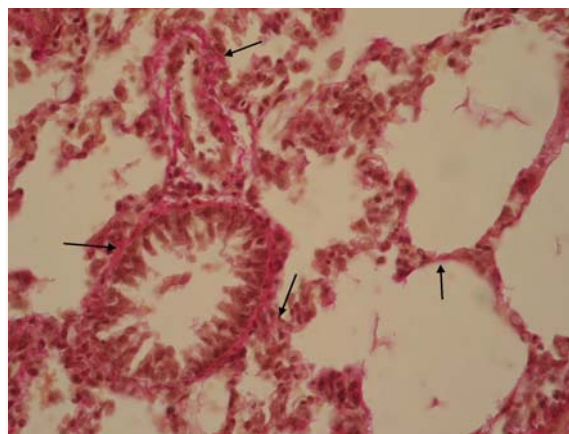


Рис. 10. Гистопрепарат лёгкого крысы зрелого возраста группы О+П на 30 сутки эксперимента. Коллагеновые волокна выражены перибронхиально, периваскулярно и менее выражены в стенках альвеол (отмечено стрелками). Окраска по Ван Гизон.  $\times 400$ .

Введение КЦСЖ сопровождалось уменьшением выраженности коллагеновых волокон в группах КЦСЖ и О+КЦСЖ, сравнивая с группами, в которых вводили плацебо (рис. 11, 12, 13).



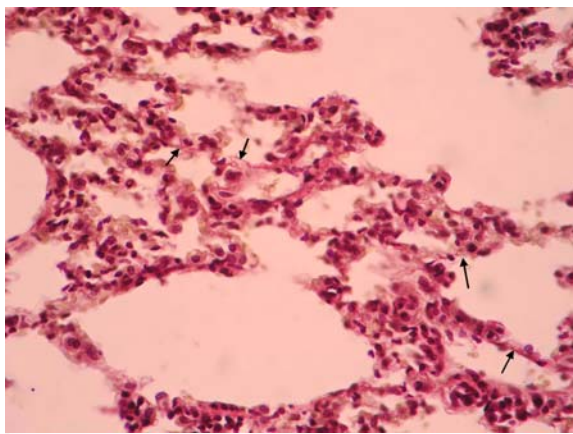


Рис. 11. Гистопрепарат лёгкого крысы зрелого возраста группы КЦСЖ на 30 сутки эксперимента. Коллагеновые волокна представлены в виде красных полос и волокон в стенках альвеол (отмечено стрелками). Окраска по Ван Гизон.  $\times 400$ .

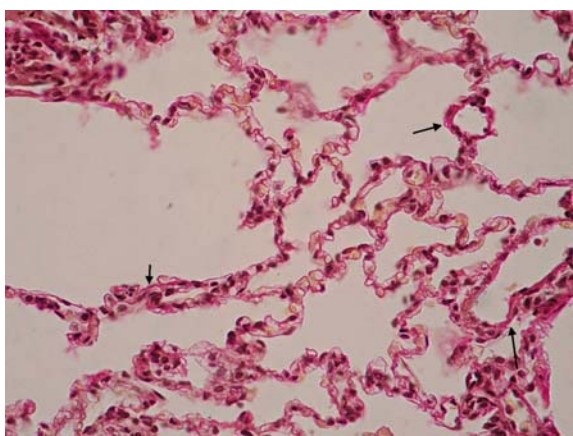


Рис. 12. Гистопрепарат лёгкого крысы зрелого возраста группы О+КЦСЖ на 7 сутки эксперимента. Коллагеновые волокна представлены в виде красных полос и волокон в стенках альвеол (отмечено стрелками). Окраска по Ван Гизон.  $\times 400$ .

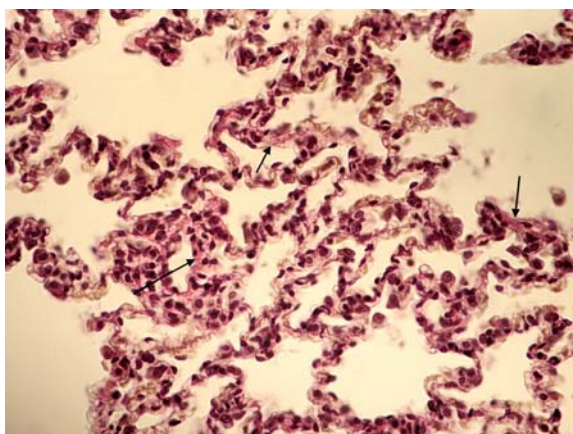


Рис. 13. Гистопрепарат лёгкого крысы зрелого возраста группы О+КЦСЖ на 30 сутки эксперимента. Коллагеновые волокна представлены в виде красных полос и волокон (отмечено стрелками). Окраска по Ван Гизон.  $\times 400$ .

### Обсуждение результатов

Морфологические изменения, возникающие в паренхиме лёгких крыс под воздействием одноразового тотального облучения, обусловлены запуском механизмов воздействия на легочную ткань. Под действием облучения происходит активация апоптоза клеток паренхимы лёгких, затрагивающая на 28% альвеолоциты I типа, на 15% альвеолоциты II типа, на 11% эндотелиоциты [24], сопровождающегося истончением альвеолярных стенок [25]. Учитывая преобладающую гибель альвеолоцитов I типа, в организме активируются восстановительные процессы за счёт альвеолоцитов II типа и запуск эпителиально-мезенхимального перехода (EMT), в результате которого под действием трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) альвеолоциты II типа трансдифференцируются в миофибробласты [26]. Содержание TGF- $\beta$  увеличивается за счёт выделения его многочисленными воспалительными, мезенхимальными и эпителиальными клетками [27], что приводит к увеличению количества матрикс-продуцирующих клеток [28]. Кроме этого, TGF- $\beta$  обладает множеством других функций: контролирует разрушение соединительной ткани, ингибирует пролиферацию эпителиальных клеток, индуцирует синтез белков внеклеточного матрикса (коллагена) и матрикс-превращающих ферментов (металлопротеазы матрикса). Увеличение количества TGF- $\beta$  обладает дозо-зависимым эффектом [27]. При этом ранние эффекты воздействия проявляются в торможении биосинтеза коллагена и усилении его протеолиза [29].

В другом исследовании [30] было обнаружено увеличение содержания ангиотензина II и альдостерона, которые играют важную роль в процессе патологического ремоделирования ткани (клеточная гипертрофия, пролиферация и/или миграция, пролиферация внеклеточного матрикса). Воздействием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) можно объяснить положительное влияние ИАПФ (каптоприла, эналаприла) при РИПЛ [31]. Кроме этого, увеличение содержания фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) в очагах инфильтрации, состоящих из воспалительных клеток, свидетельствует о вовлечении данного цитокина в патогенез РИПЛ [8].

Отмечено, что активированные Т-лимфоциты, проникающие в паренхиму лёгких, участвуют в защите лёгких от радиационно-индуцированного фиброза [32].

Применение КЦСЖ приводило к увеличению процентного содержания участков неизменной паренхимы за счёт восстановления нормальной структуры альвеол: увеличение количества альвеолоцитов I типа, уменьшение коллагенообразования. Эти изменения, вероятно, связаны с уменьшением воспалительных цитокинов, в том

числе TNF- $\alpha$  и TGF- $\beta$ , активацией Т-лимфоцитов, ингибированием ЕМТ, РААС.

В целом, действие КЦСЖ, содержащей в своём составе широкий комплекс биологически активных веществ, обусловлено вероятным влиянием на гуморальные факторы, имеющие первостепенное значение в реализации стресс-реакции у крыс зрелого возраста [33].

#### **Выводы**

В результате проведённого исследования можно прийти к следующим выводам:

1. Трёхкратное введение КЦСЖ крысам линии Вистар зрелого возраста приводит к уменьшению процентного содержания участков эмфиземы за счёт увеличения процентного содержания дистелектазов и неизменённой паренхимы лёгких.

2. Десятикратное введение КЦСЖ крысам линии Вистар зрелого возраста приводит к увеличению процентного содержания участков эмфиземы при снижении процентного содержания участков неизменённой паренхимы лёгких.

3. Одноразовое тотальное гамма-облучение крыс в дозе 5 Грей приводит к значительному увеличению процентного содержания участков эмфиземы, более выраженное при 30-дневном эксперименте.

4. Одноразовое тотальное облучение приводит к значительному увеличению процентного содержания участков с кровоизлияниями при 7-дневном эксперименте и уменьшению при 30 дневном эксперименте.

5. Введение КЦСЖ животным, подвергшимся одноразовому тотальному гамма-излучению в дозе 5 Грей, приводит к уменьшению процентного содержания участков эмфиземы, сопровождаясь увеличением процентного содержания участков неизменённой паренхимы лёгких и дистелектазов, более выраженное при десятикратном введении КЦСЖ, но не возвращает её показатели морфометрии лёгких к показателям контроля.

6. Введение КЦСЖ приводило к уменьшению степени выраженности коллагеновых волокон в перибронхиальных, периваскулярных зонах, в межальвеолярных перегородках лёгких крыс линии Вистар.

#### **Перспективы дальнейших исследований**

В дальнейшем планируется проведение дисперсионного анализа с целью определения степени влияния суммарной дозы КЦСЖ, продолжительности эксперимента на показатели морфометрии лёгких.

### **Литературные источники References**

1. Vasić L, Durđević P. [Radiation-induced lung damage - etiopathogenesis, clinical features, imaging findings and treatment]. *Med Pregl*. 2012;65(7-8):319-25. Serbian. PMID: 22924253.

2. Ghafoori PL, Marks LB, Vujaskovic Z, Kelsey CR. Radiation-induced lung injury. Assessment, management, and prevention. *Oncology*. 2008;22(1):37-47; discussion 52-3. PMID: 18251282.

3. Molthen RC, Wu Q, Fish BL, Moulder JE, Jacobs ER, Medhora MM. Mitigation of radiation induced pulmonary vascular injury by delayed treatment with captopril. *Respirology*. 2012;17(8). DOI: 10.1111/j.1440-1843.2012.02247.x. PMID: PMC3848310. NIHMSID: NIHMS526628.

4. Gao F, Fish BL, Moulder JE, Jacobs ER, Medhora M. Enalapril mitigates radiation-induced pneumonitis and pulmonary fibrosis if started 35 days after whole-thorax irradiation. *Radiat Res*. 2013;180(5):546-52. DOI: 10.1667/RR13350.1. PMID: 24131041. PMID: PMC3895940.

5. Mahmood J, Jelveh S, Calveley V, Zaidi A, Doctrow SR, Hill RP. Mitigation of lung injury after accidental exposure to radiation. *Radiat Res*. 2011;176(6):770-80. PMID: PMC3252890 NIHMSID: NIHMS342813.

6. Mahmood J, Jelveh S, Calveley V, Zaidi A, Doctrow SR, Hill RP. Mitigation of radiation-

induced lung injury by Genistein and EUK-207. *Int J Radiat Biol*. 2011; 87(8):889-901. DOI:10.3109/09553002.2011.583315. PMID: PMC315580. NIHMSID: NIHMS306825.

7. Jang SS, Kim HG, Lee JS, Han JM, Park HJ, Huh GJ, Son CG. Melatonin reduces X-ray radiation-induced lung injury in mice by modulating oxidative stress and cytokine expression. *Int J Radiat Biol*. 2013;89(2):97-105. DOI: 10.3109/09553002.2013.734943.

8. Rube CE, Wilfert F, Uthe D, Schmid KW, Knoop R, Willich N, Schuck A, Rube C. Modulation of radiation-induced tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) expression in the lung tissue by pentoxifylline. *Radiotherapy & Oncology*. 2002;64(2):177-87.

9. Wang H, Yang YF, Zhao L, Xiao FJ, Zhang QW, Wen ML, Wu CT, Peng RY, Wang LS. Hepatocyte growth factor gene-modified mesenchymal stem cells reduce radiation-induced lung injury. *Hum Gene Ther*. 2013;24(3):343-53. DOI: 10.1089/hum.2012.177. PMID: 23458413.

10. Bese NS, Munzuroglu F, Uslu B, Arbak S, Yesiladali G, Sut N, Altug T, Ober A. Vitamin E protects against the development of radiation-induced pulmonary fibrosis in rats. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007;19(4):260-4. PMID: 17433970.

11. Yu R, Sun Y, Cai Q, Li Y, Zhu G. [Effects of thymosin alpha-1 on radiation-induced pneumoni-

- tis]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2011;14(3):187-93. Chinese. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2011.03.02. PMID: 21426658.
12. Yang HJ, Youn H, Seong KM, Yun YJ, Kim W, Kim YH, Lee JY, Kim CS, Jin YW, Youn B. Psoralidin, a dual inhibitor of COX-2 and 5-LOX, regulates ionizing radiation (IR)-induced pulmonary inflammation. *Biochem Pharmacol*. 2011;82(5):524-34. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.05.027. PMID: 21669192.
  13. Hunter NR, Valdecanas D, Zhongxing L, Milas L, Thames HD, Mason KA. Mitigation and treatment of radiation-induced thoracic injury with a cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2013;85(2):472-6. DOI:10.1016/j.ijrobp.2012.04.025.
  14. Vlasenko TN, Nazarov VB, Grebenyuk AN. [Modern approaches to pharmacological prophylaxis of radiation injures]. *Farmakologiya*. 2010;11(8):230-53. Russian.
  15. Vlasenko TN, Nazarov VB, Grebenyuk AN. [Modern approaches to early pharmacotherapy of radiation injures]. *Farmakologiya*. 2010;11(11):247-62. Russian.
  16. Atamanova OM, Andrianova IE, Tkach VV, Sivuha NI, Chertkov KS, Filimonova GI, Mokievskaya TI, inventors. Institution of biophysics Department of Health RF, assignee. A method for treating acute radiation syndrome in experimental animals. Russian Federation patent RU 2101774 1998 Jan. 10. Int. Cl. G09B23/28. Russian.
  17. Pikalyuk VS, Bessalova YeYu, Tkach VV (jun.), Kriventsov MA, Kisel'ov VV, Shaymardanova LR, authors; Pikalyuk VS, editor: *Likvor kak gumoralnaia sreda organizma* [CSF as humoral environment of the body]. Simferopol: Aerial; 2010. 192 p. Russian.
  18. Zapadnyuk IP, Zapadnyuk VI, Zahariya EA, Zapadnyuk BV. *Laboratornye zhyvotnye. Razvedenie, sodержanie, ispolzovanie v eksperimente* [Animal testing. Breeding, maintenance, use in the experiment]. 3rd , rev., enl. Kiev: Vischa shkola. Golovnoe Publ., 2013. 383 p. Russian.
  19. Pikalyuk VS, Tkach VV, Kriventsov MA, Shaymardanova LR, Bessalova YeYu, Kisel'ov VV, Zayviy YuP, Leskovskiy AO, inventors. State Institution "Crimea State Medical University named after S. I. Georgievskiy", assignee. The method of producing native biological preparation of liquor. Ukraine patent UA 65154. 2011 Nov 25. Int. Cl. A61K 35/24 (2006.01), A61k 35/12 (2006.01). Ukrainian.
  20. Korjevskiy DE, Giliarov AV, editors. *Osnovi gistologicheskoy tehniky* [Basis of histological techniques]. SanktPeterburg: SpetsLit; 2010. 95 p. Russian.
  21. Shalanin VV. [Morphological changes in the lungs in terms of substitution surfactant therapy experimental pneumonia on a background of alcohol intoxication in albino rats]. *Reports of morphology*. 2001;7(2):245-7. Russian.
  22. Shimkus TS, Nechiporenko GV. [Macromicroscopic changes in the lungs exposed to hypergravity, corrected method of physical protection and pharmacological correction]. *Reports of morphology*. 2007;2(13):293-300. Russian.
  23. Makarova NV, Trofimec VYa., authors: *Statistika v Excel* [Statistics in Excel]. Moskow: Finansy i statistika; 2002. 368 p. Russian.
  24. Zhang Yu, Zhang X, Rabbani ZN., Jackson IL., Vujaskovic Z. Oxidative Stress Mediates Radiation Lung Injury by Inducing Apoptosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(2):740-8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.08.005. PMID: PMC3649017. NIHMSID: NIHMS462963.
  25. Osterreicher J, Mokry J, Navrátil L, Knížek J, Vávrová J, Skopek J, Macela A. The alveolar septal thickness and type II pneumocytes number in irradiated lungs, time expression and the effect of pentoxifylline. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2001;44(1):15-9. PMID: 11367886.
  26. Almeida C, Nagarajan D, Tian J, Leal SW, Wheeler K, Munley M, Blackstock W, Zhao W. The Role of Alveolar Epithelium in Radiation-Induced Lung Injury. *PLoS ONE*. 2013;8(1):e53628. DOI:10.1371/journal.pone.0053628.
  27. Rube CE, Uthe D, Schmid KW, Richter KD, Wessel J, Schuck A, Willich N, Rube C. Dose-dependent induction of transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) in the lung tissue of fibrosis-prone mice after thoracic irradiation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*. 2000;47(4):1033-42.
  28. Nian-Hua Ding, Jian Jian Li, Lun-Quan Sun. Molecular mechanisms and treatment of radiation-induced lung fibrosis. *Current Drug Targets*. 2013;14(11):1347-56. PMID: 23909719.
  29. Uzlenkova NE. [Peculiarities of collagen changes in the organs of rats at single x-ray exposure]. *Ukr J Radiol*. 2008;16(1):46-53. Ukrainian.
  30. Shuo C, Rong W. Expression of angiotensin II and aldosterone in radiation-induced lung injury. *Cancer Biol Med*. 2012;9(4):254-60. DOI: 10.7497/j.issn.2095-3941.2012.04.006.
  31. Kma L, Gao F, Fish BL, Moulder JE, Jacobs ER, Medhora M. Angiotensin converting enzyme inhibitors mitigate collagen synthesis induced by a single dose of radiation to the whole thorax. *J Radiat Res*. 2012;53:10-7. DOI:10.1269/jrr.11035.
  32. Cappuccini F, Eldh T, Bruder D, Gereke M, Jastrow H, Schulze-Osthoff K, Fischer U, Köhler D, Stuschke M, Jendrosseck V. New insights into the molecular pathology of radiation-induced pneumopathy. *Radiother Oncol*. 2011;101(1):86-92. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.05.064. PMID: 21722981.
  33. Nesterov YyV, Teply DL. [Ontogenetic particular stress-reactive of lungs in connection of lipids metabolism]. *Biomeditsinskaya khimiya*, 2003;49(5):456-62.

**Шатов Д.В., Пикалюк В.С., Шаланін В.В., Шимкус Т.С. Вплив ксеногенної цереброспінальної рідини на паренхіму легень щурів за умов одноразового тотального опромінення.**

**Резюме.** Стаття присвячена дослідженню впливу ксеногенної цереброспінальної рідини на паренхіму легень щурів лінії Вістар, які зазнали одноразового тотального опромінювання. Паренхіму легень досліджували за допомогою морфологічних методів. Введення ксеногенної цереброспінальної рідини викликало зменшення відсоткового змісту ділянок емфіземи за рахунок збільшення вмісту ділянок незміненої паренхіми легень та дистелектазів, а також зменшення вмісту колагенових волокон. Найбільші зміни були знайдені при десятиразовому введенні ліквора.

**Ключові слова:** цереброспінальна рідина, паренхіма легень, морфометрія, опромінення, корекція.