

Герасимов Александр Владимирович

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ АДАПТАЦИИ:
НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ЦЕНТРЫ И ПОДНИЖНЕЧЕЛЮСТНЫЕ ЖЕЛЕ-
ЗЫ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ СВЕТА И РАДИАЦИИ
(экспериментальное исследование)**

03.00.25 – гистология, цитология, клеточная биология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук**

Томск – 2006

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор Сергей Валентинович Логвинов

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Ирина Владимировна Суходоло

доктор медицинских наук, профессор Валерий Васильевич Семченко

доктор медицинских наук, профессор Владимир Иванович Агафонов

Ведущая организация:

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава

Защита диссертации состоится « 12 » декабря 2006 г. в 9⁰⁰ ч на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050 г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050 г.Томск, пр. Ленина, 107).

Автореферат диссертации разослан « 20 » октября 2006 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета

Е.П. Красножёнов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Ионизирующее излучение, риск подвергнуться воздействию которого в эпоху развития атомной энергетики, освоения космического пространства, лучевой диагностики и терапии сохраняется весьма высоким, инициирует биологически важные изменения клеток, тканей. Активизируется нейроэндокринная система, регулирующая гомеостаз и адаптацию. Дополнительные стрессоры оказывают модулирующее влияние на развитие компенсаторно-приспособительных преобразований после облучения [Барабой В.А., Олейник С.А., 1999; Ушаков И.Б., 2003].

В условиях земного существования механизмы адаптации организма на протяжении нескольких миллиардов лет неразрывно связаны с ритмом освещённости среды [Gachon F. et al., 2004].

В экспериментах, выполненных преимущественно на крысах, установлено, что нейроэндокринные центры, опосредующие влияние света на организм, являются основными участниками формирования общего адаптационного синдрома. Свет через зрительную сенсорную систему угнетает активность главных циркадианных пейсмекеров – нейронов вентральных субъядер супрахиазматических ядер (СХЯ_В) гипоталамуса. Деятельность нейроэндокринных трансдукторов – нейронов дорсальных субъядер супрахиазматических ядер (СХЯ_Д) и секреторных нейронов супраоптических ядер (СОЯ), связанных посредством ретиногипоталамического тракта с сетчаткой, активизируется. Нейроны СХЯ_Д проецируют влияние света в паравентрикулярные ядра (ПВЯ) гипоталамуса. Нейроны медиальные мелкоклеточных субъядер (ПВЯ_М) – в вегетативные центры ствола и спинного мозга. Далее информация об освещённости окружающей среды распространяется в вегетативные ганглии, мозговое вещество надпочечников, слюнные железы, желудок, кишечник, поджелудочную железу («паравентрикулярный» путь регуляции). Адренергическая стимуляция синтеза и секреции мелатонина в эпифизе в светлое время суток подавляется ГАМК-ергической проекцией из СХЯ_Д [Акмаев И.Г., 1992; Hossoya Y. et al., 1990; Bellavia S., Gallara R., 1998; Kalsbeek A. et al., 1999; Larsen Ph., 1999; Tache Y. et al., 1999; Buijs R. et al., 2003].

Мелатонин является важным гуморальным фактором суточной координации функциональной активности различных систем организма. Взаимодействуя с рецепторами клеток-мишеней, он оказывает влияние на органы нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой, иммунной, пищеварительной систем, проявляет антиоксидантное, радиопротекторное действие, ингибирует апоптоз [Кветной И.М., 2002; Reiter R., 1969, 1981, 2003; Pevet P., 1998; Bubenik G., 2001, 2002; Jou M. et al., 2004; Karasek M. et al., 2004].

Модулирует состояние нейроэндокринных центров, опосредующих влияние света, кора полушарий большого мозга [Buijs R. et al., 2001]. Участие промежуточного отдела зрительного анализатора в регуляции их деятельности трактуется неоднозначно [Edelstein K., Amir S., 1999]. Пострадиационные морфологические нарушения в самой зрительной сенсорной системе, по данным С.В.Логвинова

(1998), усиливаются в направлении: сетчатка – наружные коленчатые тела – зрительная кора.

При стрессе активизируется нейрогуморальный путь гипоталамической регуляции. Нейроны ПВЯ_М выделяют в кровь кортиколиберин, адренкортикотропциты аденогипофиза - АКТГ, эндокриноциты пучковой зоны коры надпочечников - кортикостероиды. В задней доле гипофиза усиливается нейросекреция вазопрессина и окситоцина, вырабатываемых нейронами СОЯ и ПВЯ и оказывающих влияние не только на реабсорбцию воды в почках, сократительную деятельность лейомиоцитов, но и на эпителий пищеварительных желёз [Поленов А.Л., 1968, 1979; Алёшин Б.В., 1971; Абельсон Ю.О., 1978; Акмаев И.Г., 1979, 1992, 1997, 2001; Гоуфман Е.И., 1990; Стадников А.А., 1995, 1999, 2001; Veening J., 1992].

При воздействии света и радиации нейросекреторные клетки СОЯ и ПВЯ в неодинаковой степени претерпевают морфологические изменения, что не находит объяснения в доступной литературе [Атякшин Д.А. и соавт., 1996, 2000; Зубкова-Михайлова Е.И., Салей А.П., 2000; Fiske V., Greep R., 1959].

В эпифизе при отдельном и комбинированном действии ионизирующего излучения и круглосуточного освещения остаются недостаточно изученными количественные изменения комплекса морфологических маркёров, отражающих функциональное состояние шишковидной железы [Vollrath L., 1984; Karasek M., Reiter R., 1992; Karasek M. et al., 2000, 2002, 2003]. В то же время считается установленным, что в диапазоне доз ионизирующей радиации, близких к ЛД₅₀, структурные и ультраструктурные изменения в эпифизе подчиняются закономерностям развития адаптационного процесса [Хавинсон В.Х. и соавт., 2001; Bayarova V. et al., 1970].

Изменения эпифизарного мелатонинового ритма воспринимают периферические циркадианные осцилляторы – гормонпродуцирующие клетки APUD-серии [Розум М.В., 1990; Vubenik G., 2002; Shibata S., 2004]. У крыс в переднем отделе пищеварительного тракта мелатонинсодержащие клетки сосредоточены в гранулярных отделах выводных протоков поднижнечелюстных желёз, с деятельностью которых связывают их паракринные и эндокринные функции, половой диморфизм, радиопротекторный, биоритмологические и адаптивные эффекты [Барабаш Р.Д. и соавт., 1972; Бабаева А.Г., Шубникова Е.А., 1979; Левицкий А.П. и соавт., 1984; Суходоло В.Д., Суходоло И.В., 1987; Krieger D. et al., 1976; Bock V., 1981; de David R., 1985; Subramanian A., Kothari L., 1991; Bathacharys R. et al., 1993; Gallara R., Bellavia S., 1995; Pongsa-Asawapaiboon A. et al., 1998].

При воздействии света угнетается активность нейронов верхних слюноотделительных ядер - парасимпатического центра регуляции деятельности поднижнечелюстных желёз [Larsen Ph., 1999]. Симпатическая стимуляция мозгового вещества надпочечников способствует возрастанию в крови уровня адреналина и норадреналина. Циркулирующие катехоламины десенсибилизируют адренорецепторы в железах. В ацинусах угнетается секреция ферментов, электролитов, воды и слизи [Bellavia S., Gallara R., 1998]. О сравнительной радиочувствительности эпителия гранулярных и концевых отделов имеются противоречивые данные [Бабаева А.Г., Шубникова Е.А., 1979; Shafer W., 1952; English J., 1955; Cherry C.,

Glucmann A., 1959; Abok K. et al., 1984; Paardercooper G. et al., 1998; Zeilstra L. et al., 2000].

Таким образом, несмотря на огромный экспериментальный материал, накопленный к настоящему времени, закономерности индуцированных светом структурных преобразований СХЯ, СОЯ, ПВЯ, эпифиза и поднижнечелюстных желёз остаются далеко не исследованными, в том числе при комбинированном воздействии ионизирующей радиации и света. С изучением клеточных и тканевых реакций на комбинированное облучение неразрывно связан поиск путей повышения радиорезистентности организма и эффективности радиотерапевтического воздействия [Балуда В.П. и соавт., 1989; Петин В.Г. и соавт., 1999]. В настоящее время исследование функциональной морфологии центральных и периферических осцилляторов, регулирующих суточные ритмы и адаптацию организма, рассматривается как одна из важнейших проблем биологии и медицины [Buijs R et al., 2003; Turek F., Gillette M., 2004]. Изучение морфологических аспектов адаптации нейроэндокринных центров и поднижнечелюстных желёз у крыс при воздействии света и радиации открывает широкие возможности не только для раскрытия закономерностей структурных проявлений компенсаторно-приспособительных преобразований компонентов системы, регулирующих суточные ритмы, но и механизмов фоторадиомодифицирующего эффекта.

Цель исследования – установить закономерности изменений морфофункционального состояния центральных нейроэндокринных образований, опосредующих влияние света, и поднижнечелюстных желёз у крыс при круглосуточном освещении, тотальном рентгеновском облучении в дозе 5 Гр и их комбинации.

Задачи исследования:

1. Изучить ранние, поздние и отдалённые морфологические изменения нейронов, синаптоархитектоники супрахиазматических ядер гипоталамуса крыс после отдельного и комбинированного воздействия круглосуточного освещения и ионизирующего излучения.

2. Определить характер и проследить динамику структурных преобразований секреторных нейронов в супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса у крыс после воздействия света и радиации.

3. Исследовать в различные сроки после воздействия указанных экстремальных факторов морфологические маркёры пинеальной секреции.

4. Оценить фазные изменения морфофункционального состояния эпителиоцитов гранулярных и концевых отделов, нейрожелезистых окончаний, эндотелия капилляров и соединительнотканых элементов поднижнечелюстных слюнных желёз крыс после отдельного и комбинированного воздействия света и ионизирующего излучения.

5. Сопоставить и проанализировать клеточные и тканевые изменения центральных нейроэндокринных образований и поднижнечелюстных желёз крысы при адаптации к воздействию света и ионизирующей радиации для выяснения общих закономерностей компенсаторно-приспособительных преобразований компонентов системы, регулирующих суточные ритмы, и механизмов развития фоторадиомодифицирующего эффекта.

Научная новизна. Впервые в модельном эксперименте в ранние, поздние и отдалённые сроки после круглосуточного освещения ярким светом, однократного общего рентгеновского облучения в дозе 5 Гр и их комбинации исследован комплекс морфологических маркёров функциональной активности компонентов системы, регулирующей суточные ритмы, включая главные циркадианные пейсмекеры – нейроны вентральных субъядер супрахиазматических ядер гипоталамуса, нейроэндокринные трансдукторы – нейроны дорсальных субъядер супрахиазматических ядер, супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса, пинеалоциты эпифиза и периферические осцилляторы – эпителиоциты гранулярных протоков поднижнечелюстных желёз.

Впервые определена степень адаптивного участия компонентов циркадианной системы в поддержании тканевого гомеостаза нейроэндокринных центров, опосредующих влияние света на организм, и поднижнечелюстных желёз при стрессе, вызванном круглосуточным освещением, общим рентгеновским облучением в дозе 5 Гр и их комбинацией по критериям ультраструктурного и гистохимического анализа, расширены сведения о морфологии нейронов супрахиазматических, супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса, пинеалоцитов эпифиза, эпителиоцитов гранулярных и концевых отделов слюнных желёз.

Впервые обнаружена неодинаковая реакция пейсмекеров, трансдукторов и периферического звена на отдельное и комбинированное с рентгеновским излучением круглосуточное освещение: морфологические признаки угнетения функционального состояния нейронов СХЯ_В и пинеалоцитов эпифиза, активизации деятельности нейронов СХЯ_Д, СОЯ, ПВЯ и эпителиоцитов гранулярных отделов поднижнечелюстных желёз.

Через 24 ч после окончания воздействия стрессоров впервые на системном уровне проанализированы морфологические признаки десинхроноза у крыс: усиления в светлое время суток активности нейронов СХЯ_В, ПВЯ_М, пинеалоцитов, угнетения активности секреторных нейронов СОЯ и ПВЯ_К.

Впервые выделен комплекс причин, определяющих направленность фоторадиомодифицирующего эффекта. Эффект комбинированного действия тотального рентгеновского облучения в дозе 5 Гр и 48-часового освещения ярким светом 3500 лк зависел от исходного состояния каждого компонента системы, его реакции на круглосуточное освещение, уровня организации и микроокружения – состояния сосудисто-глиального комплекса в нейроэндокринных центрах и эпителио-стромальных взаимоотношений в железах.

Впервые выявлены признаки высокой пластичности нейронов СХЯ и ПВЯ_М, регулирующих состояние симпатических и парасимпатических центров при адаптации к воздействию указанных экстремальных факторов. Синергизм действия ионизирующего излучения и света по критерию увеличения дегенерирующих клеток и сокращения численности клеточной популяции проявлялся в нейроэндокринных трансдукторах (нейроны СХЯ_Д, СОЯ, ПВЯ), более выраженный – в периферическом звене циркадианной системы (гранулярных протоках), антагонизм – в пейсмекерах (нейроны СХЯ_В) и ацинусах слюнных желёз. Весомый вклад в развитие структурных преобразований при комбинированном воз-

действию вносило ионизирующее излучение, определяющее возрастной характер изменений в отдалённые сроки.

Практическая значимость. Получены новые фундаментальные знания о структурных преобразованиях центральных и периферических компонентов системы, регулирующих суточные ритмы и адаптацию при комбинированном воздействии ионизирующего излучения и света, что может составить базу для разработки новых подходов и принципов лечения десинхроноза, связанного с круглосуточным освещением, а также рекомендаций по соблюдению режима освещения при радиотерапевтических процедурах. Результаты целесообразно учитывать в процессе преподавания гистологии и цитологии в медицинских вузах по разделам «Клетка», «Эпителии. Железы», «Нервная ткань», «Органы эндокринной системы», «Слюнные железы».

Положения, выносимые на защиту:

1. Морфологические изменения после прекращения круглосуточного освещения ярким светом при отдельном и комбинированном воздействии выражены более значительно в дорсальных субъядрах супрахиазматических ядер, супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, гранулярных протоках поднижнечелюстных желёз, чем в вентральных субъядрах супрахиазматических ядер, эпифизе и ацинусах слюнных желёз. Эффект отдельного и комбинированного действия ионизирующего излучения и света усиливается в направлении от центральных образований к периферическим.

2. Через 24 ч после окончания воздействия света и радиации отмечаются морфологические признаки активизации деятельности нейронов вентральных субъядер супрахиазматических ядер, медиальных мелкоклеточных субъядер паравентрикулярных ядер и пинеалочитов эпифиза, угнетения активности секреторных нейронов супраоптических ядер медиальных и латеральных крупноклеточных субъядер паравентрикулярных ядер гипоталамуса.

3. Дистрофические и дегенеративные нарушения компонентов системы, проявляющиеся в стадии выраженных морфологических изменений при комбинированном характере воздействия, компенсаторно-восстановительные преобразования в поздние и отдалённые сроки являются отражением сдвигов функционального состояния при круглосуточном освещении и свидетельствуют о значительном вкладе в их развитие ионизирующего излучения. Синергизм действия факторов по критерию увеличения дегенерирующих клеток и сокращения численности клеточной популяции проявляется в нейроэндокринных трансдукторах, более выраженный - в периферическом звене (гранулярных протоках), антагонизм – в вентральной популяции нейронов супрахиазматических ядер и ацинусах слюнных желёз.

Внедрение результатов исследования. Результаты внедрены в учебный процесс на кафедрах гистологии, эмбриологии и цитологии, морфологии и общей патологии Сибирского государственного медицинского университета.

Апробация работы. Результаты диссертационного исследования доложены на Межрегиональных научно-практических конференциях гастроэнтерологов (Томск, 1995, 2000); III-м (Тверь, 1996), IV-м (Нижний Новгород, 1998), VI-м

(Уфа, 2002) и VII-м (Казань, 2004) конгрессах Международной ассоциации морфологов; Всероссийских конференциях (Москва, 1996, 2000, 2003; Томск, 1997, 1999, 2002; Тюмень, 1998; Сургут, 2000; Новосибирск, 2002); Областных научно-практических конференциях (Томск, 1996; Тюмень, 1996); конференциях ЦНИЛ СибГМУ (Томск, 1997, 2002); Всероссийских конференциях НИИ мозга РАМН (Москва, 1999, 2000, 2003, 2004); III-м конгрессе с международным участием «Паллиативная медицина в реабилитации и здравоохранении» (Анталья, 2000); 1-й Международной научно-практической конференции «Медицинские и экологические эффекты ионизирующей радиации» (Томск, 2001); IV и V международных конференциях по функциональной нейроморфологии «Колосовские чтения» (Санкт-Петербург, 2002, 2006); проблемных комиссиях «Морфология» Межведомственного научного совета по медицинским проблемам Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера СО РАМН (Новосибирск, 2001) и «Проблемы морфологии» СибГМУ (Томск, 2004, 2005); комитете по этике СибГМУ (Томск, 2004); V съезде по радиационным исследованиям (Москва, 2006).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 42 работы.

Объём и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственного исследования, обсуждения результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Она представлена в одном томе объёмом 356 страниц, иллюстрирована 7-ю таблицами и 163-мя рисунками, которые включают 2 схемы, 63 гистограммы, 25 микрофотографий и 109 электронограмм. Список литературы содержит 759 источников, из них 273 работы на русском языке и 486 на иностранных языках.

СОБСТВЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперимент проведён на 240 половозрелых самцах беспородных белых крыс массой 180-200 г (табл. 1).

Согласно требованиям по содержанию животных-капрофагов просторные клетки имели двойное дно. Освещённость крыс в светлое время суток (с 8⁰⁰ до 20⁰⁰ ч) по данным люксметра составляла 200 лк. Для освещения использовались люминесцентные лампы ЛБ-40. Диапазон излучения охватывал весь спектр цветов видимого света (максимумы в синей и жёлтой областях при 478 нм и 589 нм).

В гипериллюминированных клетках, оснащённых 6-ю лампами, расположенными с 5-ти сторон, освещённость на уровне животных в течение 48 ч составляла 3500 лк, что соответствовало стандартным условиям при исследовании влияния круглосуточного освещения на животных [Стовичек Г.В., Иванов С.В., 1985; Романов Ю.А., 1990; Gallara R., Bellavia S., 1995].

Условия тотального относительно равномерного воздействия ионизирующего излучения: ящик из органического стекла с перфорированными стенками, соответствующий размеру животного, рентгеновская медицинская установка РУМ -17, фокусное расстояние 40 см, медный фильтр 0,5 мм, напряжение 180 кВ,

сила тока 10 А, поглощённая доза 5 Гр, мощность дозы 0,64 Гр/мин. Облучение осуществлялось в 11-12 ч дня в сертифицированной лаборатории НИИ биологии и биофизики Томского государственного университета.

Экспериментальная часть работы проведена в осенне-зимний период. Животных выводили из эксперимента в 11-12 ч дня под эфирным наркозом декапитацией, перед которой они в течение 24 ч подлежали пищевой депривации.

Таблица 1

Распределение животных по сериям эксперимента

Серия	Характер воздействия	Количество крыс	Материал	Срок забора материала
Круглосуточное освещение	48 ч, 3500 лк	50	Гипоталамуса, эпифиз, поднижнечелюстные слюнные железы	В 1-е мин, через 24 ч, 10, 30 и 180 сут
Тотальное рентгеновское облучение	5 Гр	70*		
Комбинированное воздействие	5 Гр, через 1 ч 3500 лк в течение 48 ч	70*		
Контроль	Нет воздействия	50		

Примечание. * - количество увеличено с учётом гибели 21 животного от лучевой болезни.

Материал фиксировали в жидкости Карнуа, заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином (общий метод); толуидиновым синим по Нисслию (на хроматофильное вещество); паральдегид-фуксином по Гомори (на нейросекреторное вещество); фосфорновольфрамовым гематоксилином по Маллори (на волокнистую астроглию); галлоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону (для выявления РНК в цитоплазме клеток с контрольной обработкой срезов 0,01% забуференным раствором кристаллической рибонуклеазы). Часть материала не фиксировали, а замораживали в виде совмещённых блоков в жидком азоте. При инкубации криостатных срезов осуществляли реакцию одновременного азосочетания с нафтолом AS-TR и прочным синим ВВ по методу Лойды на щелочную фосфатазу (*ЩФ*) при pH 9,1-9,2 [Ромейс Б., 1953; Пирс Э., 1962; Лили Р., 1969; Луппа Х., 1980; Лойда З. и соавт., 1982; Gabe M., 1953].

Микроденсиметрию в эндотелиоцитах капилляров активности $\text{ЩФ}_{Эн}$ и концентрации РНК в единицах оптической плотности осуществляли с помощью микроскопа «Люмам И-3» с фотометрической насадкой ФМЭЛ-1Л плаг-методом (зонд диаметром 0,5 мкм) в монохроматическом свете ($\text{ЩФ}_{Эн}$ - $\lambda=576$ нм, $C_{РНК}$ - $\lambda=546$ нм) [Бродский В.Я., 1966; Бонашевская Т.И. и соавт., 1985; Юкина Г.Ю., Быков В.Л., 2001].

Электронно-микроскопические методы: фиксация в 2,5% глутаральдегиде на 0,2 М фосфатном буфере перфузией (рН 7,2-7,4) и 0,2 М какодилатном буфере (рН 7,2-7,4) погружением с постфиксацией в 1% растворе OsO_4 ; обезвоживание в этаноле с проводкой через пропиленоксид; заливка в аралдит или эпон; окраска полутонких срезов 0,1% раствором толуидинового синего на 1% растворе буры (для прицельной ультратомии); контрастирование ультратонких срезов в насыщенном растворе уранилацетата и цитратом свинца в парах NaOH, части срезов (неосмированного материала) – в 5% спиртовом растворе фосфорновольфрамовой кислоты (ФВК) [Пиз Д., 1963; Боголепов Н.Н., 1976; Семченко В.В. и соавт., 1982; Björkman N., 1962; Reynolds E., 1963; Stempak J., Ward R., 1964; Dorey G., Bhoola K., 1972; Mercurio A., Mitchell O., 1987; Jayasinghe N. et al., 1990; Karasek M., Reiter R., 1992].

Срезы изготавливали на ультратоме LKB-III, исследовали в электронном микроскопе JEM-7A и JEM-100 CX II.

Для морфометрических исследований использовали окулярные рамки, охватывающие площадь среза 900 мкм^2 , 2000 мкм^2 и $0,0576 \text{ мм}^2$, окулярный винтовой микрометр АМ-9-2, тестовую 100-точечную систему и стандартную тестовую решётку с шагом 3 мм. Рассчитывали удельное количество, соотношение (%), площадь и объём клеток и клеточных ядер (V_J), объём ядрышек ($V_{Як}$), цитоплазмально-ядерное отношение (ЦЯО), глиопинеальный индекс (ГПИ), стромальный коэффициент (СК), удельный объём органелл (V_{Mx} , $V_{КГ}$, $V_{Лс}$, $V_{ГЭС}$), секреторных гранул ($V_{СГ}$), количество осмиофильных телец и мозговых песчинок, оценивали синаптоархитектонику (общую численную плотность межнейрональных контактов с различной длиной АЗК и синаптических лент, плоских, изогнутых, симметричных, асимметричных, дегенерирующих синапсов, суммарную и среднюю протяжённость активной зоны контактов) [Поленов А.Л., 1968; Семченко В.В. и соавт., 1982; Сукманский О.И., Мамеева-Протопопова Т.И., 1982; Автандилов Г.Г., 1990; Gresik E., 1980; Jayasinghe N. et al., 1990; Karasek M., Reiter R., 1992].

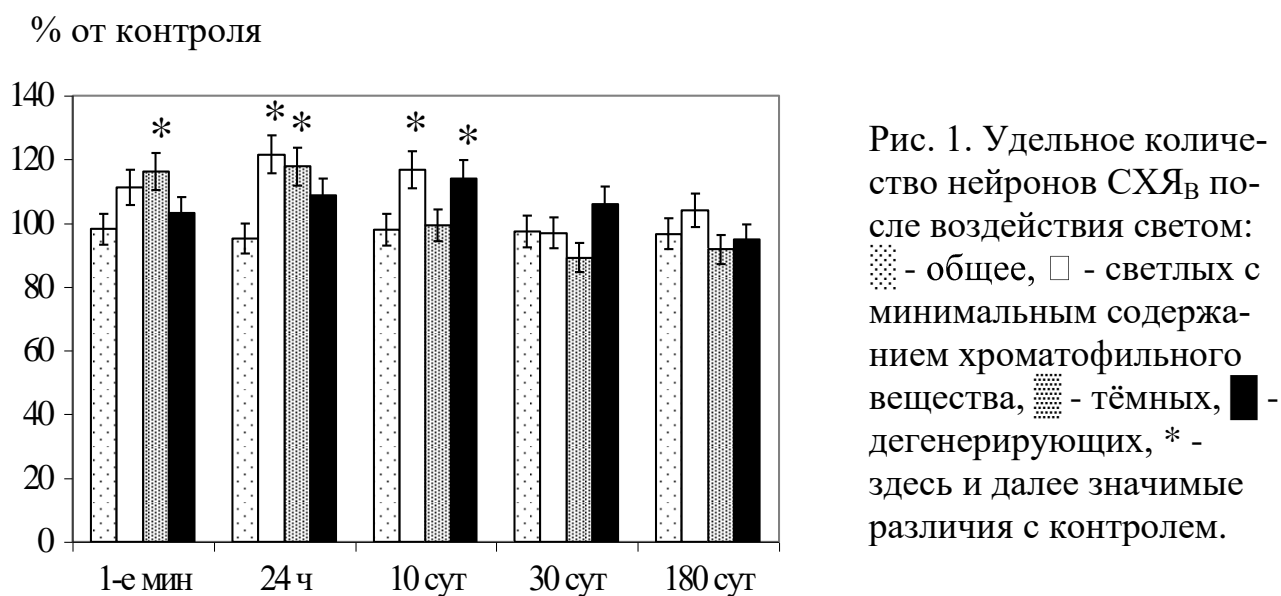
При статистической обработке данных вычислялись среднее арифметическое значение показателей (M) и ошибка среднего (m), использовалась программа «Statistica for Windows V. 6.0» и уравнения Уэбба: $i_{1,2} = (i_1+i_2) - (i_1x_2)$ – суммация или аддитивность комбинированного действия факторов (\blacktriangledown), $i_{1,2} < (i_1+i_2) - (i_1x_2)$ – антагонизм или радиопротектирующий эффект (\odot), $i_{1,2} > (i_1+i_2) - (i_1x_2)$ – синергизм (\bullet), $i_{0,1} > (i_0+i_1)$ – потенцирование, фото- или радиосенсибилизация (\circ), где i_0 – отсутствие эффекта, i_1 и i_2 – эффекты раздельного действия факторов. Значение i устанавливалось делением величины показателя в опыте (% от контроля) на величину того же показателя в контроле (100%) и вычитанием результата из единицы. Для оценки значимости различий с контролем применялся t-критерий Стъ-

юдента и U-критерий Манна-Уитни [Урбах В.Ю., 1963; Ярмоненко С.П., 1988; Гланц С., 1999; Шевлюкова Т.П., 2000].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Супрахиазматические ядра гипоталамуса. В СХЯ после воздействия светом отмечаются сдвиги соотношения удельного количества нейронов, более выраженные в дорсальных субъядрах и проявляющие суточный ритм в вентральной популяции.

Так, в 1-е мин после прекращения круглосуточного освещения в СХЯ_В возрастает количество тёмных нейронов без сморщивания ядра, через 24 ч - тёмных и светлых с минимальным содержанием хромотофильного вещества (рис. 1).



По данным А.Г.Мустафина, В.Н.Ярыгина и соавт. (2000), S.Amir, J.Stewart (1998), подобная картина соответствует особенностям морфофункциональной организации СХЯ_В как главного циркадианного пейсмекера, деятельность которого угнетается воздействием света на сетчатку и проявляет суточную активность в ранний восстановительный период при воздействии стрессоров. При перерастании стадии тревоги в стадию резистентности развития общего адаптационного синдрома отмечается десинхронизация суточных ритмов сна, бодрствования, приёма пищи.

В нейронах обоих субъядер в 1-е мин после воздействия светом снижается концентрация РНК в цитоплазме и удельный объём ГЭС. В СХЯ_Д изменения выражены более значительно и сохраняются до 10-х сут включительно. Через 24 ч в СХЯ_В концентрация РНК в перикарионах, объём клеточных ядер (по сравнению с контролем) и ядрышек (по сравнению с предыдущим сроком наблюдения) увеличиваются, что также является показателем суточной функциональной активности. В СХЯ_Д, наоборот, и в 1-е мин, и через 24 ч объём ядрышек нейронов значительно превосходит величину показателя в контроле, а цитоплазмально-ядерное отношение (ЦЯО) – уступает ему, что соответствует трансдукторной функции данной

популяции нейронов. Через 1, 10 и 30 сут после воздействия светом, кроме того, величине показателя в контроле уступает удельный объём митохондрий и на протяжении всего срока наблюдений в перикарионах нейронов СХЯ_д выше, чем в контроле, удельный объём лизосом. Следствием высокого темпа работы является ускоренное расходование ультраструктур [Саркисов Д.С., 1977]. Лизосомальная реакция на фоне увеличения объёма ядер и ядрышек нейронов является компенсаторно-приспособительной. Утилизация повреждённых органелл создаёт, кроме того, благоприятные условия для репарации повреждений [Ушаков И.Б., 2003].

Изменения синаптоархитектоники СХЯ_д в 1-е мин после воздействия светом проявляются увеличением количества крупных контактов (АЗК 500-1000 нм), изогнутых и дегенерирующих, реже обнаруживаются синапсы средних размеров (АЗК 200-300 нм), плоские и симметричные, что, по мнению Н.Н.Боголепова (1975), свидетельствует об увеличении их информативности. В пресинаптических отделах отмечается снижение содержания S-пузырьков. По данным А.Kalsbeek et al. (1999), подобную ультраструктуру имеют терминали аксонов нейронов ганглионарного слоя сетчатки, проникающие в составе ретиногипоталамического тракта в СХЯ. Контакты с уплощённой АЗК, заполняющиеся окаймлёнными пузырьками, свидетельствуют о фазовом преобразовании синапсов в процессе функционирования при переходе в состояние покоя [Семченко В.В., Боголепов Н.Н., Степанов С.С., 1995]. Гипертрофированные изогнутые контакты с низким содержанием больших гранулярных везикул в пресинаптических отделах соответствуют синапсам локальной сети СХЯ [Castel M. et al., 1990; Daikoku Sh. et al., 1992]. Уменьшение количества гранулярных везикул в пресинаптических отделах через 24 ч после окончания воздействия света и радиации, возможно, является следствием активизации деятельности пейсмекерных ВИП-ергических нейронов СХЯ_в [Amir S., Stewart J., 1998; Watanabe K. et al., 1998].

Через 24 ч уменьшается количество мелких контактов (АЗК 100-200 нм). Через 10 сут у гипериллюминированных животных восстанавливается количество симметричных синапсов. В пресинаптических отделах возрастает содержание больших гранулярных пузырьков. Через 30 и 180 сут значимых отличий синаптоархитектоники у опытных и контрольных животных не отмечается за исключением сложных синаптических устройств с развитым митохондриальным аппаратом, которые выявляются чаще, чем в контроле, и, по-видимому, образуются при расщеплении гипертрофированных контактов.

Через 24 ч после рентгеновского облучения в СХЯ_в возрастает объём клеточных ядер и ядрышек нейронов, что свидетельствует об активизации деятельности пейсмекерных клеток (рис. 2).

В отличие от гипериллюминированных животных у крыс, подвергнутых раздельному и комбинированному воздействию ионизирующего излучения, в СХЯ через 10 и 30 сут после облучения более выражена редукция белоксинтезирующего аппарата, увеличение удельного объёма лизосом в перикарионах, значительно чаще, чем в контроле, выявляются дегенерирующие нейрциты и изменённые по «тёмному» и «светлому» типу синапсы. Через 180 сут в СХЯ_в на 15,9%, через 30 сут в СХЯ_д на 15,5% сокращается численность популяции нейро-

цитов ($p < 0,05$), что является отражением повреждающего эффекта ионизирующего излучения [Барабой В.А., Олейник С.А., 1999]. Изменениями компенсаторно-восстановительного характера следует рассматривать увеличение через 180 сут после облучения общего количества межнейронных контактов ($18,2 \pm 1,5$ в 100 мкм^2 нейропиля, контроль – $13,8 \pm 1,2$, $p < 0,05$), мелких ($13,7 \pm 1,1$, контроль – $8,9 \pm 0,8$, $p < 0,05$), симметричных синапсов ($8,4 \pm 0,8$, контроль – $5,5 \pm 0,4$, $p < 0,01$), объёма ядер, ядрышек и митохондрий нервных клеток. Морфологические признаки неосинаптогенеза, высокой пластичности синаптоархитектоники и ускорения старения являются характерными особенностями пострадиационных изменений центральной нервной системы [Иванов А.Е. и соавт., 1981; Логвинов С.В., 1998].

% от контроля

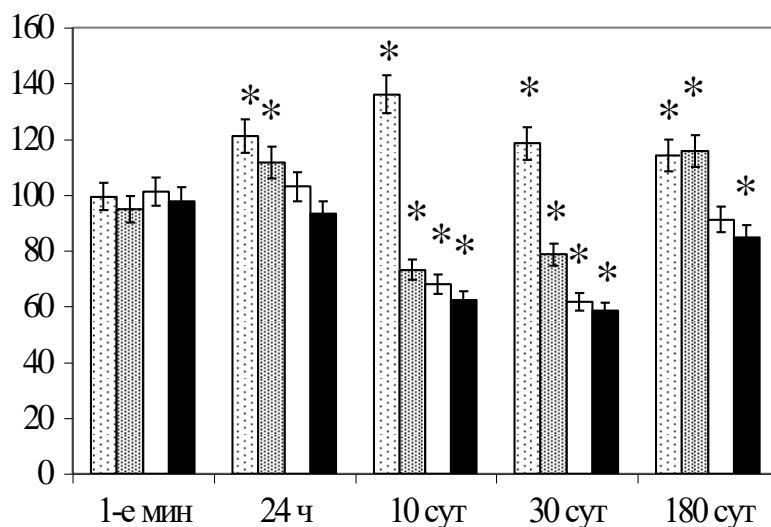


Рис. 2. Морфологические изменения нейронов СХЯВ после рентгеновского облучения: \cdot - $V_{Я}$, \times - $V_{Як}$, \square - $C_{РНК}$ в перикарионах, \blacksquare - $V_{ГЭС}$.

После комбинированного облучения в СХЯВ в 1-е мин проявляются признаки угнетения функционального состояния нейронов (уменьшается объём ядрышек и концентрации РНК в перикарионах) и суточной активизации через 24 ч после окончания воздействия (увеличивается объём ядрышек, ядер и количество светлых клеток с минимальным содержанием хроматофильного вещества). Кроме того, во все сроки наблюдения находят проявление эффекты повреждающего действия радиации. В популяции трансдукторных нейронов СХЯД, синаптоархитектонике они выражены в большей степени, очевидно, по причине их активного функционирования и модулирующего влияния дополнительного стрессора, усиливающего, по данным литературы, радиопоражаемость структур [Ярмоненко С.П., 1988; Барабой В.А., Олейник С.А., 1999; Петин В.Г. и соавт., 1999].

Так, в 1-е мин после комбинированного облучения по критерию увеличения удельного количества светлых нейронов с псевдохроматозом в СХЯД отмечается фотосенсибилизирующий эффект ($i_1 = |1 - 171,3/100| = 0,713$; $i_0 = |1 - 108,1/100| = 0,081$; $(0,713 + 0,081) - (0,713 \times 0,081) = 0,736$; $i_{1,0} = |1 - 182,8/100| = 0,828 > 0,736$), через 24 часа – синергизм действия радиации и света ($i_1 = |1 - 136,1/100| = 0,361$; $i_2 = |1 - 119,3/100| = 0,193$; $(0,361 + 0,193) - (0,361 \times 0,193) = 0,484$; $i_{1,2} = |1 - 157,4/100| = 0,574 > 0,484$). Через 1, 10 и 30 сут – синергизм, через 180 сут - радиосенсибилизация по критерию увеличения удельного количества дегенерирующих нейронов ($i_0 = |1 -$

$101,8/100=0,018$; $i_2=|1-118,3/100|=0,183$; $(0,018+0,183)-(0,018 \times 0,183)=0,198$; $i_{0,2}=|1-126,9/100|=0,269 > 0,198$) и уменьшения общего количества нервных клеток ($i_0=1-92,6/100=0,074$; $i_2=1-82/100=0,018$; $(0,074+0,018)-(0,074 \times 0,018)=0,09$; $i_{0,2}=1-81,2/100=0,188 > 0,09$) (рис. 3).

Значительное увеличение размеров клеточных ядер и ЦЯО нейронов на фоне редукции белоксинтезирующего аппарата, вакуолизации цитоплазмы, увеличения удельного объёма лизосом через 10 и 30 сут после комбинированного облучения свидетельствуют о гидропических нарушениях, активизации ПОЛ, разрыхлении гидрофобного слоя клеточных мембран и повышении их проницаемости [Асратян А.А. и соавт., 1990; Ашмарин И.П., 1996]. Увеличение размеров ядер, ядрышек и удельного объёма митохондрий нервных клеток СХЯ через 180 сут – о компенсаторно-восстановительных преобразованиях, аналогичных возрастным, и о значительном вкладе в их развитие проникающей радиации (рис. 4).

% от контроля

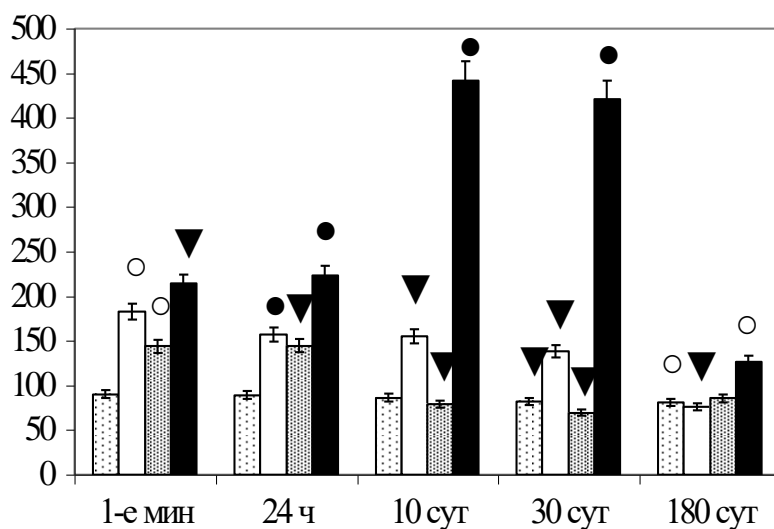


Рис. 3. Удельное количество нейронов СХЯ_Д после комбинированного облучения: - общее, - светлых с псевдоахроматозом, - тёмных, - дегенерирующих. Здесь и далее - сенсibilизация, - синергизм, - суммация ($p < 0,05$).

% от контроля

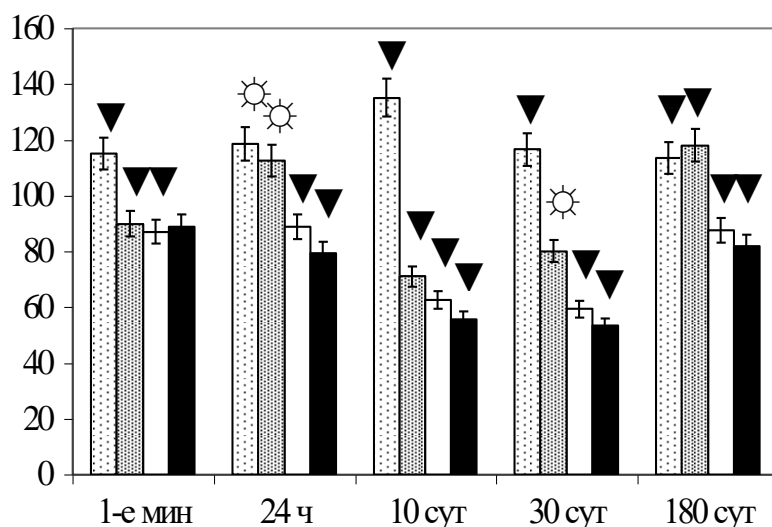


Рис. 4. Морфологические изменения нейронов СХЯ_В после комбинированного облучения: - $V_{Я}$, - $V_{Як}$, - $C_{РНК}$, - $V_{ГЭС}$. Здесь и далее - антагонизм действия ($p < 0,05$).

Крупноклеточные ядра гипоталамуса. В СОЯ и ПВЯ_к в 1-е мин после воздействия светом увеличивается количество секреторных нейронов с морфологическими признаками повышенной функциональной активности (по А.Л.Поленову (1968) – клеток Ia типа) и дегенерирующих пикноморфных нейронов (III типа), а также объём ядрышек нейросекреторных клеток. Уменьшается ЦЯО, количество нейронов в восстановительной фазе секреторного цикла (клеток II типа), нейронов, депонирующих секрет (Iв типа), концентрация РНК и удельный объём ГЭС в цитоплазме нервных клеток.

Секреторные нейроны СОЯ и ПВЯ_к выполняют трансдукторную функцию. В СОЯ, как и в СХЯ, на шиповидных выпячиваниях дендритов и телах нейронов обнаруживаются синапсы с S-везикулами. По данным литературы, часть из них образована терминалями аксонов глутаматергических нейронов ганглионарного слоя сетчатки [Levine J. et al., 1991; Stern J. et al., 1999]. Нейроны крупноклеточных субъядер ПВЯ_к, по-видимому, не имеют непосредственного контакта с ганглионарными нейронами, поэтому изменения удельного количества нейронов Ia типа с минимальным содержанием нейросекреторных гранул и концентрации РНК в перикарионах в 1-е мин после прекращения круглосуточного освещения выражены в ПВЯ_к в меньшей степени, чем в СОЯ.

Через 24 ч у гипериллюминированных животных по сравнению с контролем в СОЯ и ПВЯ_к уменьшается количество клеток Ia типа, восстанавливается ЦЯО, сохраняются низкими концентрация РНК и удельный объём ГЭС, превышают величину показателя в контроле объём ядрышек нейронов и количество клеток III типа. Нормализация сдвигов величины морфологических показателей, отражающих функциональное состояние секреторных нейронов, в ПВЯ_к отмечается через 30 сут, в СОЯ – через 180 сут после окончания круглосуточного освещения.

В ПВЯ_м сдвиги в сторону увеличения количества нейронов с морфологическими признаками повышенной функциональной активности (светлых с псевдохроматозом) и восстановительными проявлениями (тёмных нейронов без сморщивания ядра) выражены более заметно, чем в СОЯ и ПВЯ_к. Количество нейронов с минимальным содержанием хроматофильного вещества в ПВЯ_м в отличие от бледноокрашивающихся паральдегид-фуксином клеток Ia типа в СОЯ и ПВЯ_к превышает величину показателя в контроле не только в 1-е мин после окончания воздействия светом, но и через 24 ч, и 10 сут (рис. 5).

Количество дегенерирующих нейронов в ПВЯ_м, наоборот, уступает сдвигу величины показателя в контроле в СОЯ через 30 сут после воздействия светом. Динамика изменений ЦЯО нейронов ПВЯ_м соответствует таковой в СОЯ, удельного объёма ГЭС – в ПВЯ_к. Концентрация РНК в перикарионах и объём ядрышек нейронов ПВЯ_м восстанавливается через 30 сут после окончания воздействия.

Нейроны ПВЯ_м, секретирующие в кровь кортиколиберин и осуществляющие вазопрессин- и окситоцинергическую проекции в верхние слюноотделительные ядра, дорсальные ядра блуждающего нерва, спинальные латеральные интермедиальные ядра, оказывают влияние на парасимпатические и симпатические центры, эпифиз, адренкортикотропocyты гипофиза, регулируют активность

надпочечников, эндокринных и экзокринных отделов желёз, моторику пищеварительного тракта, пищевое поведение, деятельность органов сердечно-сосудистой и других систем организма [Акмаев И.Г., 1979, 2001; Castel M. Et al., 1990; Hossoya Y. et al., 1990; Hallbeck M., Blomqvist A., 1999; Larsen Ph., 1999; Tache Y. et al., 1999; Buijs R. et al., 2003].

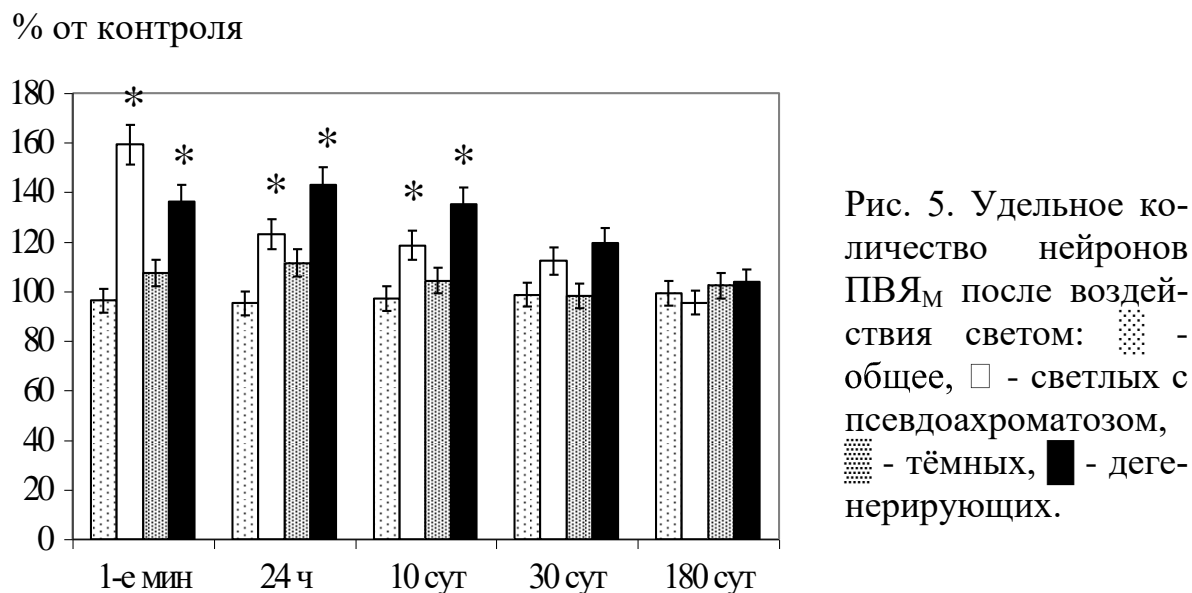


Рис. 5. Удельное количество нейронов ПВЯ_М после воздействия светом: - общее, - светлых с псевдоахроматозом, - тёмных, - дегенерирующих.

Вазопрессинергические нейроны ПВЯ_М на стадиях тревоги и резистентности развития общего адаптационного синдрома, вероятно, стимулируют деятельность преимущественно спинальных симпатических центров. Окситоцинергический эффект стимуляции парасимпатических центров проявляется в период восстановления, что соответствует данным о перенастройке вегетативной регуляции пресимпатическими и препарасимпатическими нейронами [Scheer F. et al., 2003].

Нейроны ПВЯ_М, играющие такую важную роль, проявляют высокую пластичность при воздействии экстремальных факторов. В поздние сроки после круглосуточного освещения количество дегенерирующих нейронов ПВЯ_М значительно уступает величине показателя в СОЯ, а концентрация РНК в их перикарионах и удельный объём ГЭС не отличаются от контроля. После отдельного и комбинированного облучения сокращение численности популяции нейронов ПВЯ_М отмечается в поздние сроки, тогда как СОЯ и ПВЯ_К – уже через 10 сут после прекращения воздействия. Высокая пластичность популяции нейронов ПВЯ_М, возможно, обусловлена её функциональной неоднородностью, преимуществами в обеспечении факторами трофики, морфометрическими особенностями [Гоуфман Е.И., 1990; Tanaka M. et al., 1999].

Для сравнения: объём нейронов ПВЯ_М у интактных крыс составляет $948,6 \pm 41,7 \text{ мкм}^3$, объём ядер – $311,9 \pm 13,4 \text{ мкм}^3$, ядрышек – $2,81 \pm 0,10 \text{ мкм}^3$, удельный объём гранулярной эндоплазматической сети (ГЭС) – $8,82 \pm 0,46\%$; в ПВЯ_К, соответственно, $2176,7 \pm 104,5 \text{ мкм}^3$, $510,1 \pm 23,5 \text{ мкм}^3$, $6,04 \pm 0,19 \text{ мкм}^3$ и $6,83 \pm 0,29\%$; в СОЯ – $2046,9 \pm 94,2 \text{ мкм}^3$, $431,4 \pm 20,3 \text{ мкм}^3$, $17,8 \pm 0,5 \text{ мкм}^3$ и $7,52 \pm 0,31\%$.

В мелкоклеточных и крупноклеточных популяциях нейронов СОЯ и ПВЯ_М опытных и контрольных животных различия не проявляются в 1-е мин после

рентгеновского облучения. Большинство светлых секреторных нейронов сохраняют низкую степень конденсированности хроматина в ядрах, умеренную извилистость кариолеммы, единичные вакуоли, лизосомы и нейросекреторные гранулы в перикарионах, околядерное расположение комплекса Гольджи, ГЭС и полисом, рассредоточенные по цитоплазме нитевидные митохондрии.

Через 24 ч после рентгеновского облучения в ПВЯ_М возрастает удельное количество дегенерирующих нейронов, объём ядрышек, клеточных ядер, но не величина ЦЯО, что свидетельствует о функциональной активности мелких нейронов. Через 10 сут увеличивается ЦЯО, отмечается редукция белоксинтезирующего аппарата нервных клеток, вакуолизация, в 3,6 раза увеличивается по сравнению с контролем удельное количество дегенерирующих нейронов. Через 30 сут снижается общее количество нейронов. Через 180 сут восстанавливается удельное количество функционально активных светлых клеток с минимальным содержанием хроматофильного вещества.

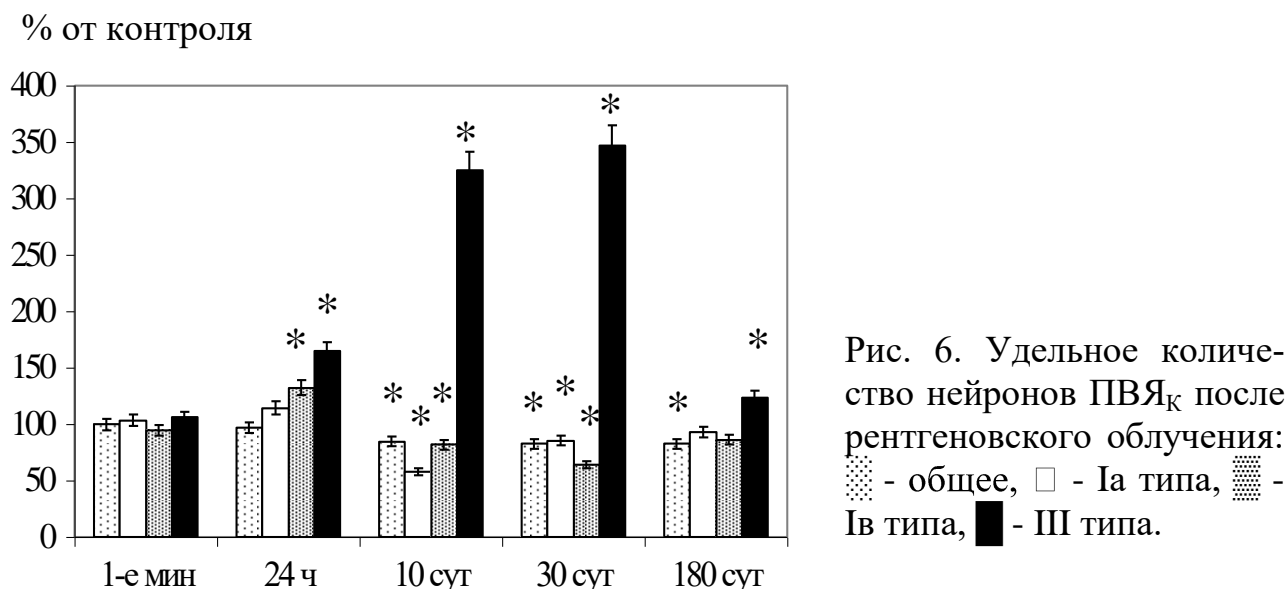


Рис. 6. Удельное количество нейронов ПВЯ_К после рентгеновского облучения:
 - общее, □ - Ia типа, ▨ - Ib типа, ■ - III типа.

В крупноклеточных популяциях через 24 ч после облучения, наоборот, возрастает удельное количество нейронов, депонирующих секрет (клеток Ib типа), дегенерирующих, а также объём ядрышек нейросекреторных клеток, что свидетельствует об угнетении их деятельности. Через 10 сут снижается общее удельное количество крупных нейронов, светлых клеток Ib типа и с минимальным содержанием гоморипозитивных секреторных гранул (Ia типа), а также объём ядрышек, концентрация РНК в цитоплазме и удельный объём ГЭС. Возрастают ЦЯО и удельное количество клеток III типа, которые не восстанавливаются и через 180 сут после облучения. Удельное количество нейронов Ia и Ib типов в отдалённые после облучения сроки значимо от величины показателя в контроле не отличается (рис. 6).

При комбинированном воздействии рентгеновского излучения и света наиболее ярко проявляются морфологические различия между крупноклеточными популяциями секреторных нейронов.

Начиная с 1-х мин после его прекращения и до 10-х сут включительно в СОЯ удельное количество дегенерирующих нейронов III типа значительно превосходит величину показателя в ПВЯ_к. В отношении его увеличения по сравнению с контролем через 1, 10 и 30 сут в СОЯ проявляется синергический эффект (рис. 7).

В ПВЯ_к через 24 ч после комбинированного облучения по критерию увеличения удельного количества дегенерирующих нейронов отмечается эффект суммации, синергизм – в 1-е мин, через 10 и 30 сут, в ПВЯ_м – через 1, 10, 30 и 180 сут, в 1-е мин – фотосенсибилизирующий эффект. Кроме того, если у гипериллюминированных крыс ЦЯО секреторных нейронов увеличивается только в СОЯ, после рентгеновского облучения – и в СОЯ, и в ПВЯ_к, то после комбинированного воздействия по критерию сдвига величины данного показателя в СОЯ в отличие от ПВЯ_к проявляется фотосенсибилизирующий эффект.

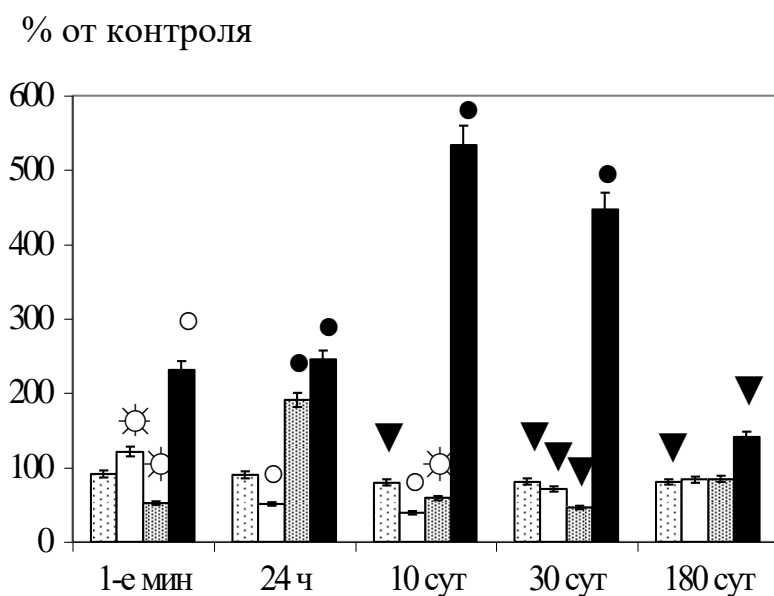


Рис.7. Удельное количество нейронов СОЯ после комбинированного облучения: - общее, - Ia типа, - Iв типа, - III типа.

Поскольку у интактных животных размер ядрышек нейронов СОЯ превосходит величину высоко информативного, по мнению V.Palkovits (1983), показателя функционального состояния нейросекреторных клеток в ПВЯ_к, можно предположить, что у крыс активность нейронов СОЯ перед началом эксперимента была несколько выше, чем в ПВЯ_к. Возможно, проявляются сезонные закономерности, так как именно в декабре, во время проведения эксперимента, у крыс отмечается максимум активности нейронов СОЯ (ПВЯ_к – в мае) [Зубкова-Михайлова Е.И., Салей А.П., 2000]. Функционально активные нейроны, по данным литературы, более радиочувствительны [Григорьев Ю.Г. и соавт., 1987; Гелашвили Н.А., 1989; Ушаков И.Б., 2003]. При комбинированном характере воздействия радиации и света различия могут быть обусловлены и неодинаковой выраженностью сдвигов функционального состояния нейронов данных популяций в течение 48-часового воздействия ярким светом, о чём упоминалось выше.

Через 24 ч при всех видах воздействия стрессоров в СОЯ и ПВЯ_к увеличивается количество клеток Iв типа, перикарионы которых и неравномерно расширенные аксоны заполнены гоморипозитивными гранулами. Крупные ядрышки в секреторных нейронах располагаются в центральной части кариоплазмы. Пла-

стинчатого строения комплекс Гольджи – около ядра. В перикарионах возрастает содержание лизосом и вакуолей, фрагментированных цистерн ГЭС и набухших митохондрий. Подобная картина, по данным литературы, наблюдается при гипофункции крупноклеточных ядер [Поленов А.Л., 1968; Алёшин Б.В., 1971; Войткевич А.А., Дедов И.И., 1972].

При адаптации организма к воздействиям экстремальных факторов стереотипность изменений функционального состояния секреторных нейронов СОЯ и ПВЯ_к, проявляющихся через 24 ч, возможно, обусловлена длительностью временного интервала, затрачиваемого на формирование комплекса защитных преобразований в системе регуляции суточных ритмов. Благодаря активизации деятельности циркадианных часов – нейронов СХЯ_в и гуморального водителя суточных ритмов – эпифиза, оказывающего угнетающее действие на нейроны СОЯ и ПВЯ_к, нормализуются механизмы аварийной защиты, включаются филогенетически более древние механизмы, соответствующие стадии резистентности развития приспособительной реакции [Медведев Ю.А., 1972; Gusek J.W., 1986].

Эпифиз. В эпифизе, куда, по данным литературы [Fink-Jensen A., Moller M., 1990; Mikkelsen J., Moller M., 1990; Moller M., 1992; Kalsbeek A. et al., 1999, 2000; Larsen Ph., 1999; Nowicki M. et al., 2003], осуществляются проекции из ПВЯ_м, СХЯ_д, наружных коленчатых тел, верхних слюноотделительных и хабенулярных ядер, верхних шейных (ВШГ) и крылонёбных ганглиев, в 1-е мин после круглосуточного освещения и комбинированного облучения нейрожелезистые окончания (НЖО) характеризуются высоким содержанием G-везикул и наличием единичных больших гранулярных синаптических пузырьков, а в пресинаптических отделах аксоаксональных контактов с НЖО у искривлённой активной зоны контакта (АЗК) – мелких светлых пузырьков округлой и овоидной формы.

Согласно современным представлениям, подобная морфологическая картина может отражать эффект пресинаптического торможения основной норадренергической стимуляции функциональной активности шишковидной железы [Ruzsas C. et al., 1997]. Ортосимпатическую проекцию в эпифиз осуществляют ВШГ. Активность нейронов ВШГ стимулируют нейроны спинальных латеральных интермедиальных ядер, на которые, в свою очередь, оказывают влияние пресимпатические нейроны ПВЯ_м, контролируемые СХЯ_д. При круглосуточном освещении затормаживается деятельность циркадианного пейсмекера (ГАМК-ергическая проекция из СХЯ_д в СХЯ_в), стимулируется активность пресимпатических нейронов (вазопрессинергическая проекция из СХЯ_д в ПВЯ_м) и осуществляется через аксоаксональные контакты с НЖО в эпифизе ГАМК-ергическое торможение пептидоадренергической стимуляции синтеза и секреции мелатонина [Watanabe K. et al., 1998; Kalsbeek A. et al., 1999, 2000; Tanaka M. et al., 1999; Teclemarian-Mesbah R. et al., 1999; Vuijs R. et al., 2003; Perreau-Lenz S. et al., 2003].

Через 24 ч уменьшается содержания гранулярных синаптических пузырьков в НЖО. В аксоплазме обнаруживаются митохондрии с частичным просветлением матрикса и редукцией крист, вакуоли. Часто отмечается уплощённая АЗК аксоаксональных контактов с НЖО. Их пресинаптические отделы заполнены плотно прилегающими друг к другу мелкими светлыми синаптическими пузырьками.

Крупных размеров достигают синаптические ленты пинеалоцитов в местах залегания НЖО, что свидетельствует о растормаживании стимуляции секреторной активности пинеалоцитов [Vollrath L., 1984].

Фазности структурных преобразований НЖО соответствуют изменения морфологических маркёров функциональной активности пинеалоцитов и сосудисто-глиального комплекса в ранние сроки после воздействия стрессоров.

В 1-е мин после окончания круглосуточного освещения увеличивается удельное количество тёмных пинеалоцитов (при комбинированном воздействии – доля тёмных клеток), степень конденсированности хроматина и количество интерхроматиновых гранул в кариоплазме, уменьшаются размеры клеточных ядер эндокриноцитов, ядрышек, количество ядерных пор, концентрация РНК в цитоплазме, удельный объём ГЭС и комплекса Гольджи, количество крупных синаптических лент. Цистерны ГЭС имеют узкий просвет. Среди митохондрий преобладают мелкие органеллы с плотно уложенными кристами. Указанные изменения, свидетельствует, что активность железы угнетается [Vollrath L., 1984; Karasek M., Reiter R., 1992; Jastrow H. et al., 1997; Hira Y. et al., 1998; Pevet P., 1998; Karasek M., 1999, 2004; Kus I. et al., 2004].

Через 24 ч после воздействия светом по сравнению с контролем, через 24 ч после рентгеновского облучения по сравнению с 1-ми мин после круглосуточного освещения увеличивается диаметр ядрышек пинеалоцитов, концентрация РНК в цитоплазме и удельный объём ГЭС и комплекса Гольджи, обнаруживаются спиралевидные мегамитохондрии. После воздействия светом, кроме того, увеличивается объём ядер пинеалоцитов, количество крупных синаптических лент и средняя их протяжённость, после рентгеновского – удельный объём митохондрий в цитоплазме (по сравнению с контролем). Реже обнаруживаются короткие синаптические ленты. После комбинированного облучения, кроме того, через 24 ч уменьшается количество синаптических лент, выявляемых в светлой клетке ($2,4 \pm 0,2$, контроль – $1,8 \pm 0,2$, $p < 0,05$), возрастает объём ядрышек и удельный объём митохондрий. Значимого увеличения объёма ядер не наблюдается.

Через 30 сут после воздействия светом сдвиги величины морфологических показателей, отражающих функциональное состояние шишковидной железы, в том числе изменения объёма клеточных ядер пинеалоцитов, диаметра ядрышек, концентрации РНК и удельного объёма ГЭС, нормализуются (рис. 8).

После отдельного и комбинированного облучения признаки нормализации проявляются через 180 сут после окончания воздействия.

Обнаружение мегамитохондрий, рассматриваемых О.К.Хмельницким и А.С.Ступиной (1989) в качестве высокоактивных энергообразующих структур, компенсирующих дефицит АТФ в клетках при напряжении их функционального состояния, очевидно, связано с активизацией деятельности эпифиза на стадии резистентности развития общего адаптационного синдрома. При сокращении численности популяции пинеалоцитов – с компенсацией энергетического обеспечения секреторного процесса, что аналогично возрастным преобразованиям.

У крыс, подвергнутых комбинированному воздействию света и радиации, более часто выявляются митохондрии с признаками набухания, что может быть

обусловлено дефицитом мелатонина, блокирующего в органеллах образование активного кислорода, предотвращающего апоптоз, стимулирующего пострадиационную репарацию [Хавинсон В.Х. и соавт., 2001; Andrabi S. et al., 2004; Jou M. et al., 2004]. В результате деструкции части крист в матриксе митохондрий, депонирующих ионы Ca^{2+} , может накапливаться и осмиофильный материал, содержащий зёрна высокой электронной плотности. Прогрессирование подобных изменений, вероятно, сопровождается превращением органелл в осмиофильные тельца, что отмечается при всех способах воздействия стрессоров. В поздние и отдалённые сроки после комбинированного облучения отмечается синергизм действия радиации и света по критерию увеличения количества осмиофильных частиц кальцинированного коллоида и мозговых песчинок в эпифизе. Их отложения L.Vollrath (1984), B.Vigh et al. (1989) рассматривают как остаточные проявления гиперфункции желез.

% от контроля

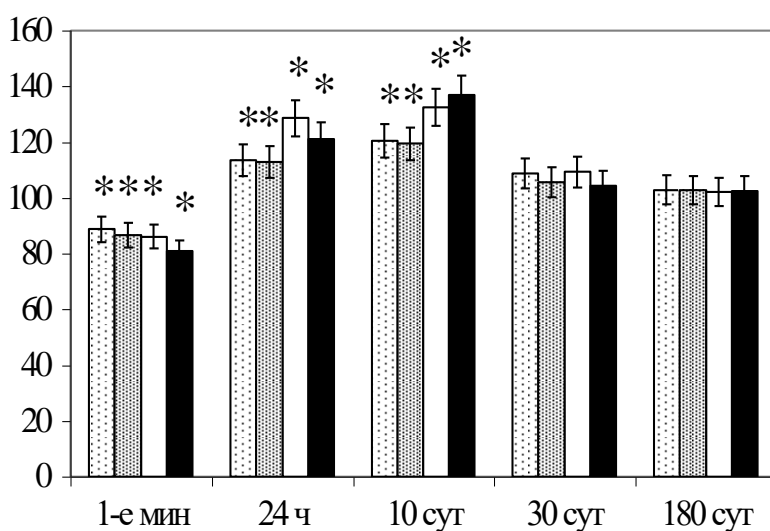


Рис. 8. Морфологические изменения пинеалоцитов после воздействия светом: $\cdot\cdot\cdot$ - $V_{Я}$, $\times\times\times$ - $d_{Як}$, \square - C_{PHK} в цитоплазме, \blacksquare - $V_{ГЭС}$.

Перестройка архитектоники синаптических лент после воздействия света и ионизирующей радиации, по-видимому, в большей мере является отражением их фазовых преобразований, связанных с изменениями суточной активности синтеза и секреции мелатонина [Vollrath L., 1984; Karasek M., 1986].

Увеличение в ранние сроки после воздействия экстремальных факторов удельного объёма комплекса Гольджи в пинеалоцитах, очевидно, обусловлено его участием в формировании гранулярных и светлых секреторных везикул, содержание которых в цитоплазме перикарионов, отростков и окончаний в стадию резистентности возрастает. На стадии истощения при воздействии ионизирующего излучения секреторную активность пинеалоцитов, возможно, стимулируют дисфункциональные и дегенеративные нарушения, более выраженные в периферических циркадианных осцилляторах, в частности в гранулярных отделах поднижнечелюстных желёз (система обратной связи). Кроме того, гиперплазия диктиосом у облучённых животных на высоте развития дегенеративных нарушений обусловлена активизацией лизомального аппарата, утилизирующего повреждённые структуры. Гранулярные везикулы связывают наименьшее количество мелатони-

на. Его могут содержать мелкие светлые везикулы. Не исключено, что мелатонин присутствует и в виде экстравезикулярного (цитозольного) пула [Розум В.М., 1990; Karasek M., 1987; Middendorff R. et al., 1996].

Увеличение удельного объёма КГ в цитоплазме пинеалоцитов через 180 сут после комбинированного облучения можно рассматривать как один из признаков компенсаторно-восстановительных преобразований в ответ на гибель части клеток паренхимы, аналогичных возрастным преобразованиям [Хмельницкий О.К., Ступина А.С., 1989].

Поддерживающие глиоциты эпифиза подобно астроцитарной глии нейросекреторных ядер гипоталамуса реагируют на воздействие экстремальных факторов набуханием отростков, усилением степени конденсированности хроматина в ядрах, вакуолизацией цистерн ГЭС и митохондрий, что обусловлено активным участием астроцитов в обмене ГАМК, NO, синтезе факторов трофики, барьерной и рядом других важных функций. Их осуществление сопряжено с деятельностью значительного количества ионных насосов плазмолеммы и предопределяет выраженность отёчных изменений при различных воздействиях [Ашмарин И.П., Стукалов П.В., 1996; Perreau-Lenz S. et al., 2003].

Увеличением размеров астроцитов объясняется возрастание глиопинеального индекса (ГПИ) через 24 ч после окончания круглосуточного освещения. При отдельном и комбинированном рентгеновском облучении за счёт гибели части глиоцитов через 10 сут после окончания воздействия ГПИ уменьшается (рис. 9).

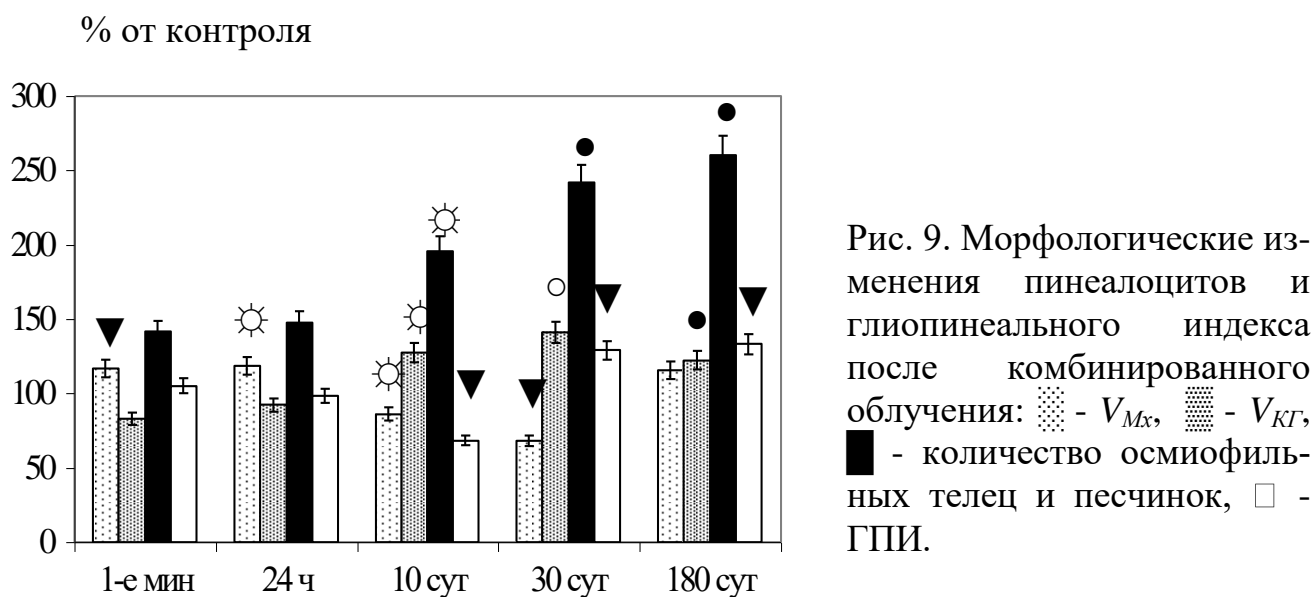


Рис. 9. Морфологические изменения пинеалоцитов и глиопинеального индекса после комбинированного облучения: V_{Mx} - V_{Mx} , V_{KG} - V_{KG} , ■ - количество осмиофильных телец и песчинок, □ - ГПИ.

Увеличение ГПИ, замещение погибших пинеалоцитов разрастающейся волокнистой астроглией в поздние и отдалённые сроки после облучения можно рассматривать как остаточное проявление гиперфункции шишковидной железы и преобразованиями возрастного характера [Хелимский А.М., 1969; Слепушкин В.Д. и соавт., 1990].

Поднижнечелюстные железы. В 1-е мин после прекращения светового и комбинированного воздействия в нейрожелезистых (НЖО) и эффекторных окончаниях вблизи кровеносных сосудов желёз уменьшается содержание гранулярных

синаптических пузырьков. Отмечается дегрануляция эпителиоцитов гранулярных протоков. В цитоплазме клеток значительно снижается удельный объём секреторных гранул, среди которых преобладают мелкие незрелые, опутанные сетью микрофиламентов. Возрастает ЦЯО и удельный объём митохондрий. Уменьшаются размеры ядер и ядрышек, концентрация РНК в цитоплазме, удельный объём ГЭС и комплекса Гольджи (рис. 10).

% от контроля

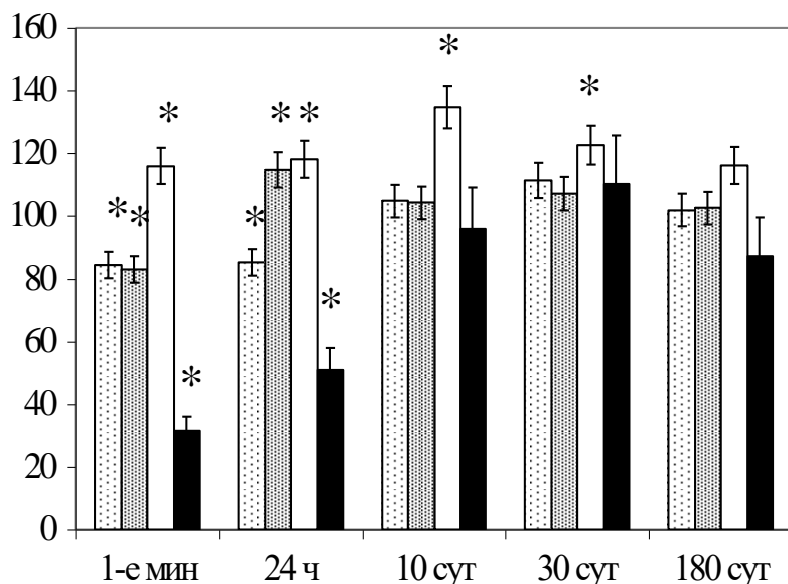


Рис. 10. Морфологические изменения эпителиоцитов гранулярных отделов после воздействия светом: $V_{ГЭС}$ - $V_{ГЭС}$, $V_{КГ}$ - $V_{КГ}$, $V_{Лс}$ - $V_{Лс}$, $V_{СГ}$ - $V_{СГ}$

По данным литературы, подобная картина изменений свидетельствует об усилении симпатической стимуляции эндокринной функции желёз, которую связывают с гранулярными отделами [Гвазава И.Г. и соавт., 1991; Garrett J., Kidd A., 1993]. Очевидно, поэтому полнокровными выглядят преимущественно околопротоковые капилляры, поскольку интенсивность секреторной деятельности glanduloцитов находится в прямой зависимости от уровня их кровоснабжения [Бабкин Б., 1960; Хаютин В.М., 1974; Курцин И.Т., 1976]. По-видимому, при воздействиях стрессоров происходит шунтирование крови, обогащённой физиологически активными веществами, которые минуют периацинарный кровоток для более эффективного оказания дистантного действия на клетки-мишени [Хилько Ю.К., 1987; Сукманский О.И., 1991; Suddik R., Down F., 1969; Aloe L. et al., 1990].

Возрастание активности ЦФ и содержания пиноцитозных пузырьков в эндотелиоцитах капилляров, толщины прослоек интерстиция, стромального коэффициента, промежутков между складками базального лабиринта в клетках исчерченных и исчерченных гранулярных протоков, просвета межклеточных секреторных канальцев, вакуолизацию клеток железистого эпителия можно рассматривать следствием не столько адренергической стимуляции, но и проявлением местного (паракринного) эффекта действия физиологически активных веществ, увеличивающих проницаемость гематоэпителиального барьера [Герловин Е.Ш., 1963; Суходоло В.Д., Суходоло И.В., 1987; Lewis G., 1971].

Через 24 ч после прекращения круглосуточного освещения в эпителиоцитах гранулярных отделов на фоне репаративных проявлений, после комбинированно-

го воздействия - дистрофических и дегенеративных изменений отмечаются признаки секреторной активности. Уступает величине показателя в контроле удельный объём секреторных гранул, увеличивается удельный объём комплекса Гольджи, размеры окружающих диктиосомы митохондрий с частично просветлённым матриксом.

Через 24 ч после рентгеновского облучения преимущественно центральное расположение в аксоплазме и явление «склеивания» гранулярных синаптических пузырьков в эффекторных нервных окончаниях, маргинация *G*-везикул в НЖО на стороне, обращённой к ацинусам и протокам, секреция содержимого крупных электронно-плотных секреторных гранул в просвет гранулярных протоков, расширение межклеточных канальцев и микровезикуляция эпителия, высокая активность $\text{ЩФ}_{\text{Эн}}$ свидетельствуют о нейрогуморальной природе суточной активизации деятельности желёз.

В стадию восстановления через 10 сут после круглосуточного освещения на фоне нормализации сдвигов величины показателей, отражающих усиление функциональной активности эпителиоцитов гранулярных отделов, и сохраняющихся изменений репаративного и дегенеративного характера отмечается полнокровие капилляров околопротоковой и периацинарной сети, краевое расположение многочисленных *S*-везикул в эпи- и гиполеммальных НЖО и преимущественно центральное расположение больших гранулярных синаптических пузырьков и *G*-везикул в эффекторных нервных окончаниях. Превышает величину показателя в контроле уровень активности $\text{ЩФ}_{\text{Эн}}$. Отмечаются явления мерокриновой и микроапкриновой секреции сероцитов ацинусов, что для интактных животных не является характерным. Выявленные изменения свидетельствуют о неблагоприятном влиянии на организм стрессирующего воздействия, осложняющих перестройку деятельности пресимпатических и парасимпатических нейронов ПВЯМ в период восстановления, о преимущественно нейральной природе дифункциональных изменений в железах [Пермяков Н.К. и соавт., 1973; Buijs R. et al., 2003].

Через 10 и 30 сут после отдельного и комбинированного облучения в железах проявляются морфологические изменения, отражающие функциональное состояние, соответствующее стадии истощения развития общего адаптационного синдрома.

Количество дегенерирующих эпителиоцитов гранулярных отделов в 1,4-2,0 раза превышает величину показателя в контроле в 1-е мин после прекращения круглосуточного освещения, комбинированного воздействия и через 24 ч после рентгеновского облучения. Через 30 сут у гипериллюминированных крыс величина показателя восстанавливается, тогда как у подвергнутых отдельному и комбинированному облучению животных она через 10 и 30 сут возрастает по сравнению с контролем в 6,3-7,9 раз. По критерию увеличения величины данного показателя через 24 ч и 10 сут после комбинированного воздействия проявляется синергический эффект, через 30 и 180 сут - радиосенсибилизирующий, по критерию уменьшения общего удельного количества эпителиоцитов – несущественный антагонизм (рис. 11).

Сокращение численной плотности эпителиоцитов гранулярных отделов в слюнных железах более значительное, чем пинеалоцитов в шишковидной железе и секреторных нейронов в крупноклеточных ядрах гипоталамуса.

Согласно данным литературы, не только мелатонин, но и гипоталамические нейрого르몬ы вазопрессин и окситоцин оказывают влияние на эпителий желёз пищеварительного тракта [Стадников А.А., 1999; Стадников А.А., Валов С.Д., 2001; de David R., Goldraj A., 1985; Uddin M., 1989; Veening J., 1992; Pongsa-Asawaraiboon A. et al., 1998]. Поэтому можно предположить, что кроме воздействия проникающей радиации эпителиоциты гранулярных отделов испытывают дефицит как местных, так и центральных факторов регуляции трофики и репарации. Эффект в системе нарастает в центробежном направлении. Аналогичное градиентное нарастание радиопоражаемости компонентов эндокринной системы было выявлено И.И.Дедовым (1974) при активизации функции секреторных элементов периферического звена перед воздействием ионизирующего излучения.

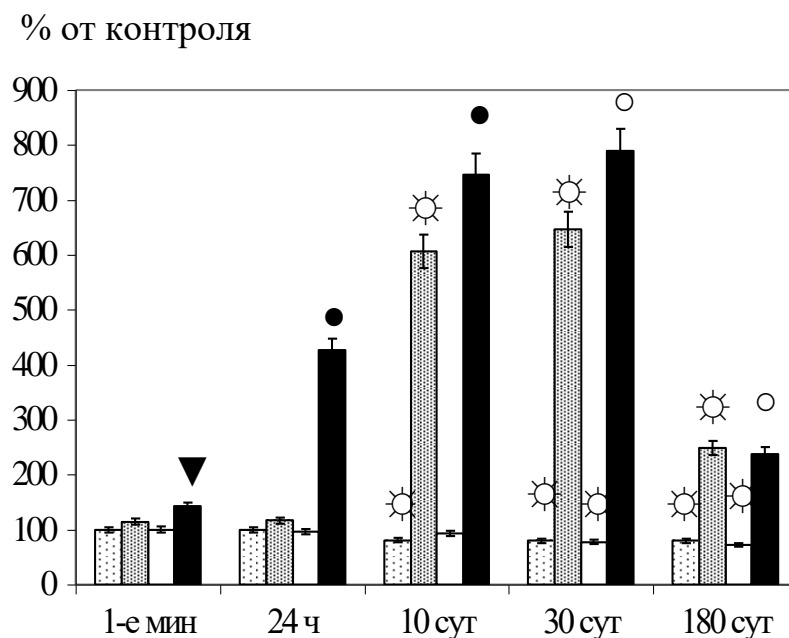


Рис.11. Удельное количество эпителиоцитов ацинусов (Ац) и гранулярных отделов (ГО) после комбинированного облучения: - общее в Ац, - дегенерирующих в Ац, - общее в ГО, - дегенерирующих в ГО.

О компенсаторно-восстановительном характере преобразований в отдалённые сроки после отдельного и комбинированного облучения свидетельствует протоковый индекс, величина которого не отличается от контроля, увеличение размеров гранулярных и концевых отделов, эпителиоцитов, их ядер и ядрышек, удельного объёма комплекса Гольджи и митохондрий. Возрастает ЦЯО, размеры и удельный объём секреторных гранул, снижается их электронная плотность, удельный объём митохондрий, ГЭС, концентрация РНК в цитоплазме сероцитов ацинусов, что обусловлено, по-видимому, увеличением доли слизистого компонента в секрете и является защитной реакцией эпителия на повреждение, что характерно для старых животных [Хлыстова З.С. и соавт., 1971].

Угнетение синтеза белкового компонента секрета осложняет конденсацию продуктов и созревание секреторных гранул, в результате чего их электронная плотность снижается. Повреждение клеточных мембран, более заметно проявля-

ющееся в ранние сроки после облучения, осложняет депонирование и осуществление мерокриновой секреции. Экструзия в стадию выраженных морфологических нарушений после облучения нередко протекает по голокриновому способу с выделением значительного количества слюны, богатой слизистым компонентом и продуктами распада клеточных структур, что соответствует данным литературы [Паникаровский В.В., Прохончуков А.А., 1960; Бабаева А.Г., 1965; Калинин В.И., Неворотин А.И., 1975; Артамонова Е.А., 1988; Шубникова Е.А., 1996; Vissink A. et al., 1990; Paardekooper G. et al., 1998; Zeilstra L. et al., 2000].

Двухядерные сероциты с лопастными ядрами огромных размеров, окружёнными крупными митохондриями и умеренно расширенными вихревой ориентации цистернами ГЭС, через 180 сут после отдельного и комбинированного облучения можно рассматривать как одну из форм компенсаторно-восстановительных преобразований в ответ на гибель части секреторных клеток ацинусов [Бабаева А.Г., Шубникова Е.А., 1979; Higashi K. et al., 1989].

В эпителиоцитах гранулярных отделов при окрашивании срезов толуидиновым синим в отдалённые сроки после облучения, наоборот, выявляются преимущественно мелкие секреторные гранулы, что на фоне снижения концентрации РНК в цитоплазме и удельного объёма ГЭС может рассматриваться как следствие угнетения активности белоксинтезирующего аппарата клеток, гормонопоза, биоритмологической деятельности периферического звена системы, регулирующей суточные ритмы и адаптацию организма.

Кроме того, через 180 сут после отдельного и комбинированного облучения в гранулярных отделах обнаруживаются эпителиоциты, напоминающие онкоциты. В их цитоплазме выявляется значительное количество митохондрий и единичные электронно-плотные секреторные гранулы. Поскольку онкоциты, участвующие в обмене биогенных аминов, могут давать опухоли и возникают из эпителиоцитов вследствие их возрастных изменений [Быков В.Л., 1998], подобные нарушения можно рассматривать как проявление одного из универсальных эффектов облучения, наиболее характерного именно для эндокринно-зависимых опухолей [Ярмоненко С.П., 1988].

Значительные радиационные повреждения эпителия гранулярных отделов, возможно, связаны с митотической активностью клеток, 70% которых, по данным литературы, сохраняют, хотя и невысокую, способность к пролиферации [Denny P.C. et al., 1993].

Играет роль, по-видимому, и высокий удельный объём (14-15%) митохондрий, сосредоточенных преимущественно в базальной части цитоплазмы, которые сами по себе являются высоко радиочувствительными органеллами.

Наиболее значимым, по всей вероятности, всё же является возникающий на фоне развития дегенеративных нарушений гранулярных отделов, СОЯ и ПВЯ дефицит гуморальных факторов регуляции трофики и репарации железистого эпителия [Бильдин В.Н., 1987; Зайнуллин В.Г. и соавт., 1999; Стадников А.А., 1999; Vock V., 1981; Bubenik G., 2002; Jou M. et al., 2004]. Через 10 сут у γ -облучённых животных содержание мелатонина в эпифизе и плазме крови значимо от контроля не отличается [Kassayova M. et al., 1993].

Удельный объём секреторных гранул в цитоплазме эпителиоцитов гранулярных отделов поднижнечелюстных желёз возрастает более чем в 1,4 раза (значимо по сравнению с контролем при комбинированном характере воздействия, после рентгеновского облучения из-за высокой ошибки среднего значения показателя различия с контролем не представляют статистически значимую величину). Крупные высокой и умеренной электронной плотности секреторные гранулы накапливаются на апикальном полюсе клеток, мелкие гранулярные – в базальной части цитоплазмы, причём располагаются они, как правило, на довольно значительном расстоянии от плазмолеммы, некоторые находятся в тесном контакте с лизосомами.

К настоящему времени считается установленным, что крупные электронно-плотные секреторные гранулы в апикальной части цитоплазмы, характерные для клеток I и III типов гранулярных отделов протоков поднижнечелюстных слюнных желёз, накапливают в неактивной форме калликреин, активация которого осуществляется экстрацеллюлярно [Пасхина Т.С., 1976; Tamarin A., 1965; Dorey G., Bhoola K., 1972; Tamarin A., 1965; Uddin M., 1989]. Калликреин-кининовая система усиливает проницаемость гистогематических барьеров, поступление глюкозы, аминокислот, нуклеотидов, электролитов и воды в клетки, что благоприятствует осуществлению репарации пострадиационных нарушений [Воск В., 1981].

В мелкие гранулярные секреторные везикулы в базальной части цитоплазмы клеток гранулярных отделов при участии комплекса Гольджи оформляются предшественники эпидермального фактора роста (ЭФР) и фактора роста нервов (ФРН), синтезированные в ГЭС в околоядерной области цитоплазмы. По мере перемещения гранул в апикальную часть цитоплазмы клеток, превращения их в зимогеновые, предшественники приобретают свойства, характерные для ЭФР и ФРН. Выделяется физиологически активные вещества и в базальном, и в апикальном направлении. Достигая клеток-мишеней через кровь и внутрипросветно, ЭФР увеличивает в них проницаемость плазмолеммы, содержание цАМФ и цГМФ, нуклеиновых кислот и белка, что необходимо для поддержания целостности эпителия, его регенерации, в том числе при воздействии ионизирующего излучения [Бабаева А.Г., Шубникова Е.А., 1979; Бильдин В.Н., 1987; Сукманский О.И., 1991; Cohen S., 1960, 1962; Gresik E. et al., 1979; Scheving L. et al., 1980; King L., 1985; Battacharys R. et al., 1993]. ФРН стимулирует в нейронах ВШГ синтез РНК, белков нейротубул и нейрофиламентов, ферментов, нейромедиаторов, увеличивает концентрацию цАМФ, проницаемость аксолеммы, активность Na^+ , K^+ -АТФазы [Родионов В.М., 1973; Levi-Montalcini, 1987].

Через 10 сут после отдельного и комбинированного облучения явление мерокриновой секреции в эпителиоцитах гранулярных отделов поднижнечелюстных желёз наблюдается редко, а вот «опушённость» секреторных гранул, выделение содержимого в гиалоплазму отмечается весьма часто. Наличие многочисленных протуберанцев аморфного материала вокруг секреторных гранул свидетельствует о нарушении целостности окружающей их мембраны и угнетении секреторной активности клеток [Uddin M., 1989]. Разрушению секреторных гранул способствует образование в мембране под воздействием ионизирующего излучения сво-

бодных радикалов [Aonuma M. et al., 2004]. Тесный контакт с лизосомами, по мнению A.Hand (1971), наблюдается при утилизации избыточного количества секреторных гранул слюнных желёз.

Депонирование и потеря через повреждённую мембрану части содержимого гранулярных секреторных везикул в базальной части цитоплазмы эпителиоцитов гранулярных отделов через 10 сут после раздельного рентгеновского и комбинированного облучения может свидетельствовать об угнетении созревания и секреции ЭФР и ФРН. Снижение удельного объёма, фрагментация и вакуолизация цистерн ГЭС – о нарушении синтеза их предшественников.

Дистрофические и дегенеративные изменения эпителия, развивающиеся на фоне дефицита ЭФР и ФРН через 10 сут после раздельного рентгеновского и комбинированного облучения, сопровождаются явлениями нарушения мерокриновой секреции нейромедиаторов из нейрожелезистых окончаний. Через повреждённую аксолемму некоторое количество синаптических пузырьков высвобождается в интерстиций. Образование актино-миозиновых комплексов в МЭК, расположенных в непосредственной близости от повреждённой терминали, и выделение через широкие поры в сероцитах ацинусов содержимого секреторных гранул можно рассматривать как эффект стимуляции секреции.

Механизм участия местных гуморальных факторов регуляции трофики и репарации эпителия многокомпонентный и находится под контролем нейроэндокринных центров. Мелатонин, вырабатываемый клетками APUD-серии органов пищеварительного тракта и выполняющий функцию внутриклеточного и паракриного сигнала в локальной суточной координации межклеточных взаимодействий, регулирует в эпителиоцитах гранулярных отделов поднижнечелюстных желёз синтез и секрецию калликреина, ЭФР и ФРН. Ритм синтеза и секреции мелатонина в апудоцитах подчиняется эпифизарному суточному ритму [Кветной И.М., 2002; Botwell M. et al., 1979; Pongsa-Asawapaiboon A. et al., 1998; Bubenik G., 2001, 2002; Stefulj J. et al., 2001].

В ацинусах выявляемый в составе секреторных гранул сероцитов материал подвергшихся деструкции органелл мембранного строения подтверждает точку зрения В.И.Калинина и А.И. Неворотина (1975) о возможном их участии, наряду с лизосомами, в утилизации и выведении отработанного материала клеток. Удельный объём секреторных гранул, комплекса Гольджи и лизосом в секреторных клетках ацинусов поднижнечелюстных слюнных желёз через 10, 30 и 180 сут после раздельного и комбинированного облучения превышает величину показателя в контроле, удельный объём ГЭС – уступает контролю (рис. 12).

Отмечается слияние секреторных гранул друг с другом, причём не только на апикальном полюсе с формированием сквозных каналов, открывающихся в просвет ацинусов широкой порой, но и в базальной части цитоплазмы клеток в виде гигантских вакуолей. На фоне увеличения объёма цитоплазмы, ЦЯО, микровезикуляции, выраженной складчатости базальной плазмолеммы сероцитов, гладкоконтурности ядер и отсутствия актино-миозиновых комплексов в цитоплазме значительной части МЭК подобные изменения можно рассматривать в ка-

честве морфологического подтверждения превалирования гидропических нарушений над секреторной деятельностью.

Явления отёка и вакуолизации цитоплазмы клеток эпителия желёз развиваются на фоне сосудистого полнокровия, значительно возросшей активности фермента *ЩФ* в эндотелиоцитах, нарушения целостности эндотелия, периваскулярного отёка и дисконфлексии волокон соединительной ткани. Базальная мембрана кровеносных капилляров и железистого эпителия отличается большей устойчивостью к воздействию ионизирующего излучения, чем компоненты рыхлой волокнистой соединительной ткани интерстиция.

Через 10 сут после отдельного и комбинированного облучения в базальной мембране эпителия ацинусов, очевидно, получают достаточно широкого распространения конформационные нарушения белка аквапорина [Takagi K. et al., 2003], поскольку морфологические признаки затруднения транспорта воды через их эпителий, явления отёка интерстиция достаточно выражены.

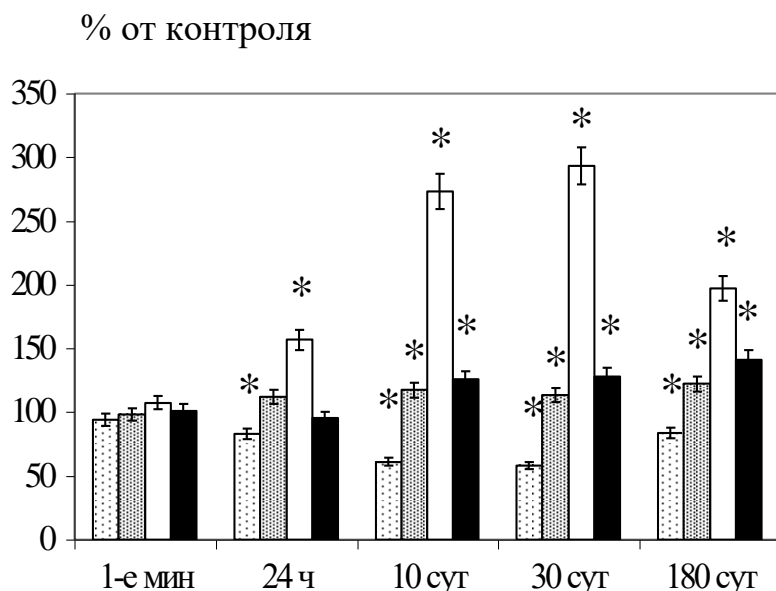
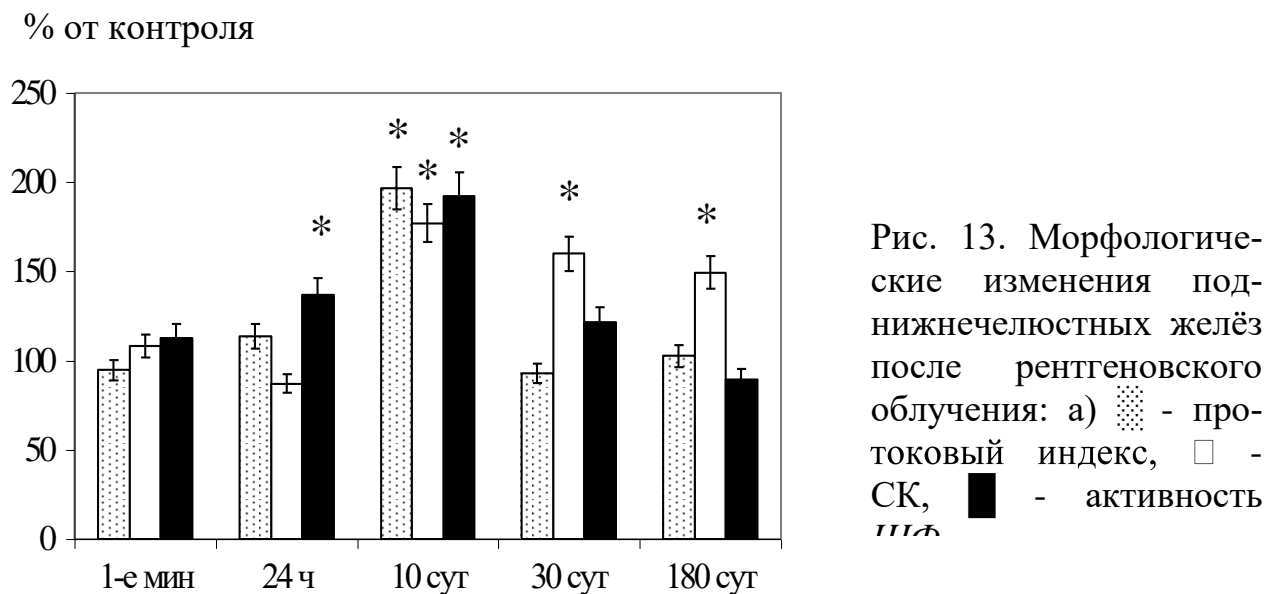


Рис. 12. Морфологические изменения сероцитов ацинусов после рентгеновского облучения: \dots - $V_{ГЭС}$, \times - $V_{КГ}$, \square - $V_{Лс}$, \blacksquare - $V_{СГ}$.

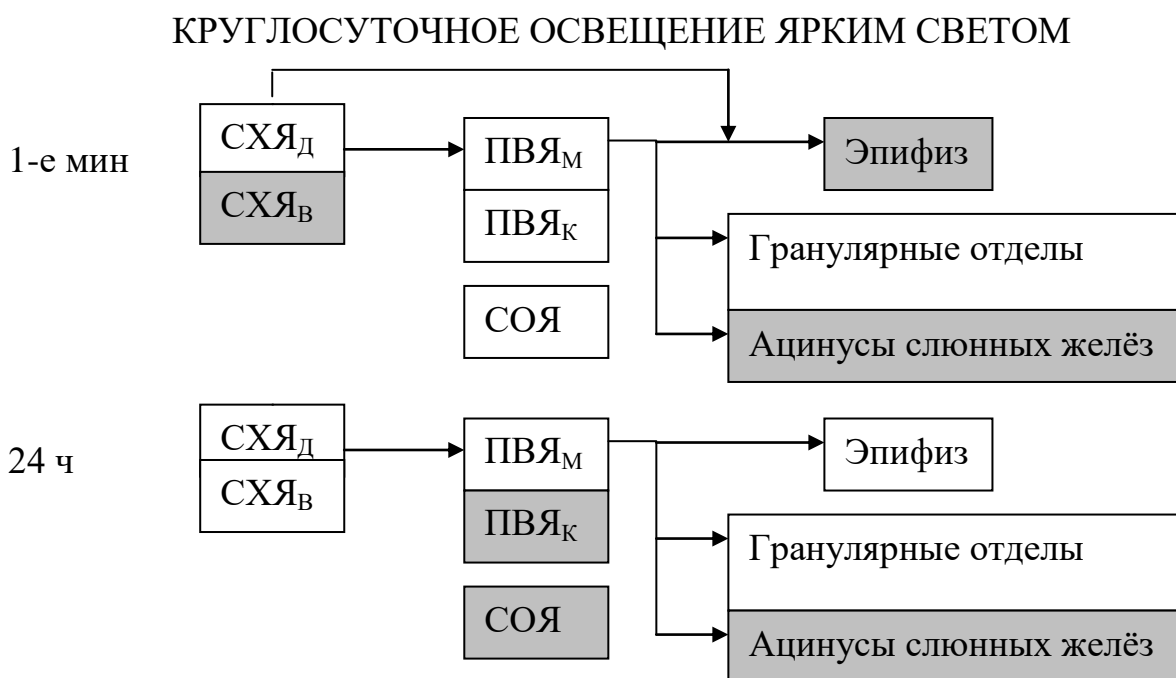
Явления отёка стромы и гибели части клеток железистого эпителия, подтверждённые сдвигом величины стромального коэффициента (СК), предотвращают, по данным литературы [Ullrich R., Casarett G., 1977], фиброзные разрастания в восстановительный период, что подтверждает исследование материала поднижнечелюстных желёз в поздние и отдалённые после облучения сроки (рис. 13).

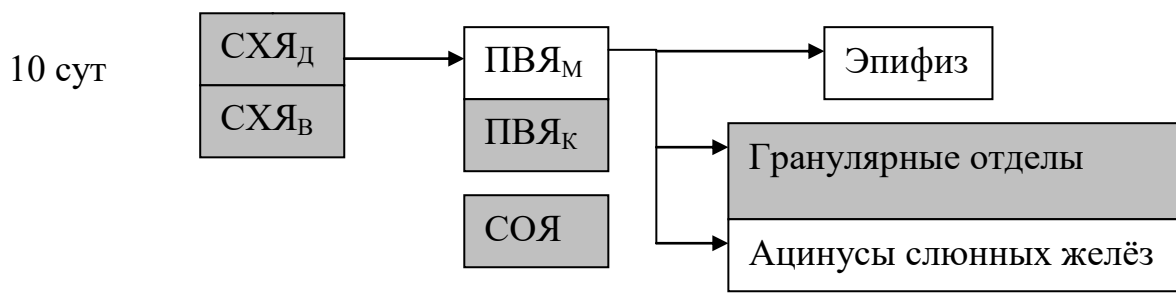
Резюмируя обсуждение результатов собственного исследования, можно заключить, что выявленные у крыс при воздействии света и ионизирующего излучения изменения поднижнечелюстных желёз и нейроэндокринных центров, позволяют раскрыть не только морфофункциональные закономерности адаптации компонентов системы, регулирующей у крыс суточные ритмы, но и радиобиологические закономерности. При круглосуточном освещении у гипериллюминированных животных и подвергнутых комбинированному воздействию ионизирующего излучения и света отмечаются морфологические признаки угнетения активности пейсмекеров (СХЯВ и эпифиза) и сероцитов ацинусов поднижнечелюстных желёз. Через 24 ч при всех видах воздействия отмечаются признаки активизации

водителей суточных ритмов, деятельность нейроэндокринных трансдукторов - секреторных нейронов СОЯ и ПВЯ_К угнетается. Нейроны ПВЯ_М и пинеалоциты эпифиза проявляют признаки повышенной функциональной активности после



круглосуточного освещения ярким светом до 10-х сут включительно. Предполагаемая перенастройка деятельности вегетативных центров, контролируемых нейронами ПВЯ_М, обуславливает десинхронизацию секреторной активности сероцитов ацинусов желёз. Через 10 и 30 сут после рентгеновского облучения проявляется эффект акселерации повреждений в направлении от нейроэндокринных центров к гранулярным протокам, угнетение их экзокринной и эндокринной деятельности. При комбинированном характере воздействия угнетение функционального состояния пейсмекеров и сероцитов ацинусов, активизации трансдукторов и гранулярных отделов определяют различную направленность фоторадиомодифицирующего эффекта (рис. 14).





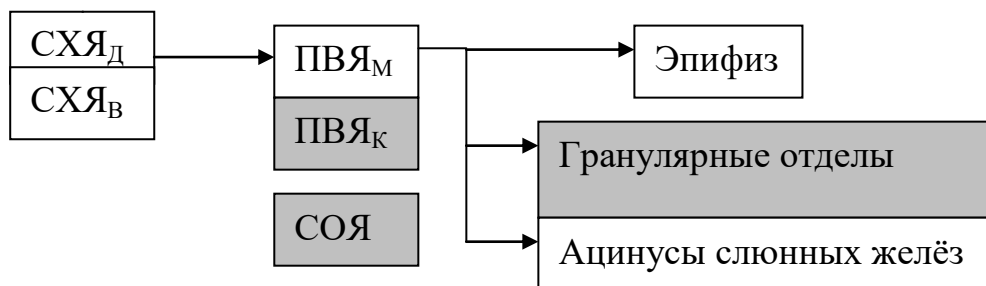
30, 180 сут **ВОССТАНОВЛЕНИЕ**

ТОТАЛЬНОЕ РЕНТГЕНОВСКОЕ ОБЛУЧЕНИЕ В ДОЗЕ 5 Гр

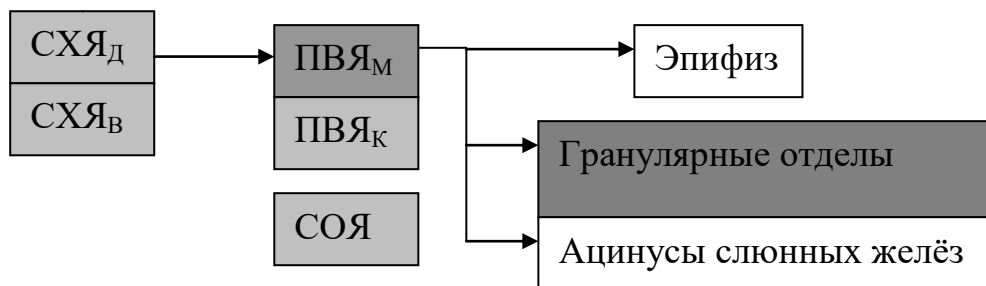
1-е мин

ЭФФЕКТ НЕ ВЫЯВЛЕН

24 ч



10, 30 сут

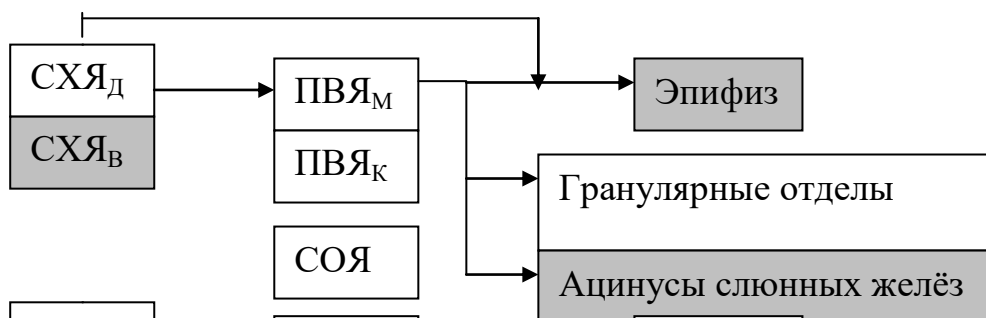


180 сут

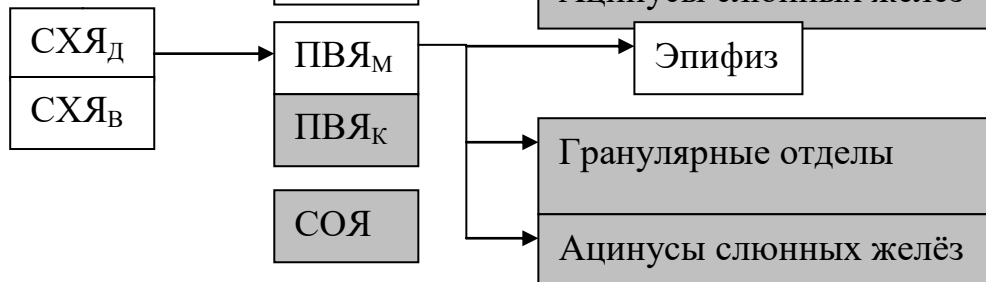
Компенсаторно-восстановительные преобразования в ответ на гибель части функционально активных клеток

КОМБИНИРОВАННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ И КРУГЛОСУТОЧНОГО ОСВЕЩЕНИЯ

1-е мин



24 ч



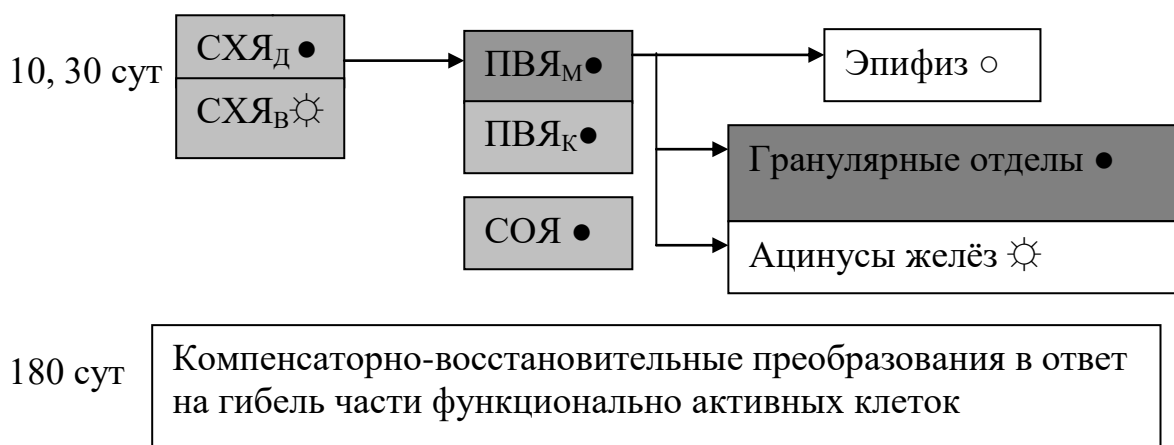


Рис. 14. Схема изменения морфофункционального состояния компонентов циркадианной системы при воздействии стрессоров: □ - морфологические признаки активизации деятельности, ■ - угнетения, ■ - выраженные морфофункциональные нарушения, ● - синергизм, ○ - радиосенсибилизация, ☼ - антагонизм действия радиации и света, проявляющийся по критерию увеличения дегенерирующих клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение 70-ти лет, прошедших со времени описания Г.Селье в 1936 г. комплекса неспецифических изменений приспособительного характера – общего адаптационного синдрома, интерес к изучению данного явления никогда не ослабевал. Сотни тысяч работ были опубликованы. Не иссякает поток публикаций о стрессе и в наши дни. Более того, его исследование как неспецифического компонента приспособления продолжает оставаться одной из важнейших составных частей проблемы адаптации к природным и техногенным условиям существования.

По мере развития уровня научных знаний в разные годы были предложены новые обозначения стадий стресса. Как проявление общего адаптационного синдрома стали рассматривать неспецифический комплекс радиационных повреждений, включающий активизацию ПОЛ, нарушения проницаемости клеточных мембран, набухание митохондрий и развития изменений со стороны нервной, эндокринной и иммунной систем организма. Выявлен радиомодифицирующий эффект дополнительных стрессоров на протекание неспецифической реакции, вызванной облучением. В силу фазного характера развития стресса и актуальности проблемы модификации радиочувствительности особую значимость приобрели биоритмологические аспекты исследования развития приспособительной реакции.

Основными филогенетически наиболее древними и закреплёнными на генетическом уровне являются суточные ритмы. Однако до настоящего времени морфофункциональные закономерности адаптации к воздействию ионизирующего излучения и света, механизмы проявления фоторадиомодифицирующего эффекта круглосуточного освещения остаются недостаточно изученными.

Между тем, установлено, что нейроэндокринные центры, опосредующие влияние света на организм, являются основными участниками формирования общего адаптационного синдрома, а поднижнечелюстные железы у грызунов – важным периферическим компонентом системы регуляции суточных ритмов и адаптации в переднем отделе пищеварительного тракта.

Учитывая изложенное, целью данного исследования была попытка установить закономерности изменений морфофункционального состояния центральных нейроэндокринных образований, опосредующих влияние света, и поднижнечелюстных желёз у крыс при круглосуточном освещении, тотальном рентгеновском облучении и их комбинации.

К моменту начала работы были известны данные о структурной организации СХЯ, СОЯ и ПВЯ гипоталамуса, эпифиза и поднижнечелюстных желёз у крыс. Установлены взаимосвязи пейсмекерных и трансдукторных нейронов нейросекреторных ядер гипоталамуса с сетчаткой, их проекции в эпифиз, вегетативные центры ствола и спинного мозга, регулирующие деятельность шишковидной и поднижнечелюстных желёз, гуморальное влияние нейрогормонов и субмандибулярных физиологически активных веществ. Обозначен комплекс морфологических маркёров функциональной активности нейроэндокринных центров и слюнных желёз, структурных и ультраструктурных особенностей возрастных преобразований. Выявлены мелатонинпозитивные свойства, принципы организации циркадианной системы, эффект акселерации повреждений, вызванных облучением, в направлении от нейроэндокринных центров к периферическим эндокринным железам, усиления радиопоражаемости активно функционирующих структурных образований. Определена роль СХЯ-ПВЯ взаимодействий как «связующего» моста между нейроэндокринной и вегетативной нервной системами. Разработана концепция двойного нейрального и гуморального контроля со стороны нейроэндокринных центров моторной, секреторной и эндокринной деятельности органов пищеварительного тракта при стрессе. Представлены данные о морфофункциональных изменениях каждого из исследуемых компонентов в отдельности при раздельном воздействии света и радиации.

Тем не менее, интерес к проблеме морфофункциональных преобразований системы, регулирующей суточные ритмы, при адаптации к воздействию экстремальных факторов сохранялся, особенно в связи с отсутствием данных о комбинированном облучении в сочетании с круглосуточным освещением, поскольку с изучением их закономерностей тесно связан поиск путей повышения радиорезистентности организма и эффективности радиотерапевтического воздействия.

Анализ результатов собственного морфологического исследования, отражающих изменения функционального состояния нейроэндокринных центров, опосредующих влияние света, и поднижнечелюстных слюнных желёз у крыс в ближайшие, поздние и отдалённые сроки после раздельного и комбинированного воздействия общего рентгеновского облучения и круглосуточного освещения ярким светом позволил отметить следующие закономерности, проявляющиеся в циркадианной системе при воздействии стрессоров.

Наиболее высокой устойчивостью к воздействию света и радиации обладают нейрональные и гуморальные циркадианные пейсмекеры (СХЯ_В и эпифиз). В периферическом звене (гранулярных протоках слюнных желёз) проявляется эффект акселерации повреждений, обусловленный различной направленностью сдвигов их функционального состояния при круглосуточном освещении с пейсмекерами и активизацией трансдукторов (нейронов СХЯ_Д и ПВЯ_М), опосредующих влияние света на вегетативные центры и симпатико-адреналовую систему.

Через 24 ч после окончания воздействия стрессоров морфологические изменения циркадианных пейсмекеров свидетельствуют об активизации деятельности, направленной на повышение резистентности организма, причём гуморальный пейсмекер проявляет признаки функциональной активности как в ранние, так и в поздние сроки после облучения, а одной из причин её проявления в стадию выраженных морфологических нарушений, по-видимому, является угнетение активности периферического звена, более подверженного неблагоприятному воздействию ионизирующего излучения (обратная взаимосвязь).

В отдалённые сроки в гуморальном пейсмекере сохраняются остаточные структурные проявления гиперфункции. В гранулярных отделах более значительно, чем в пейсмекерах, сокращается численность клеточной популяции и выражена клеточная и внутриклеточная гипертрофия, являющаяся отражением адаптации на сокращение численности функционирующих клеток в популяции. Кроме того, в гранулярных протоках в отдалённые сроки после отдельного и комбинированного облучения выявляются клетки, напоминающие онкоциты. В циркадианной системе в целом характер морфологических преобразований соответствует компенсаторно-восстановительным возрастным и свидетельствует о значительном вкладе в их развитие проникающей радиации.

Таким образом, при отдельном и комбинированном круглосуточном освещении и тотальном рентгеновском облучении в дозе 5 Гр в нейроэндокринных центрах, опосредующих влияние света, и поднижнечелюстных железах крысы, выполняющих экзокринную и эндокринную функции, находят проявление закономерности, характерные для организации циркадианной системы и развития общего адаптационного синдрома: морфологические признаки угнетения функционального состояния пейсмекеров, активизации нейроэндокринных трансдукторов и периферического звена в стадию тревоги, суточной активизации деятельности при переходе в стадию резистентности. Проявляются, кроме того, и общие закономерности организации эндокринной системы, включая иерархический принцип, обратную взаимосвязь, акселерацию эффекта в направлении от нейроэндокринных центров к периферическому звену - гранулярным протокам слюнных желёз, а также радиобиологические закономерности модификации радиочувствительности в зависимости от функционального состояния клеток при круглосуточном освещении и отдалённых последствиях облучения.

ВЫВОДЫ

1. Морфологические изменения, проявляющиеся у крыс в вентральной популяции нейронов супрахиазматических ядер гипоталамуса, соответствуют особенностям их участия в регуляции суточных ритмов как пейсмекера, деятельность которого зависит от освещённости внешней среды. В первые минуты после окончания круглосуточного освещения ярким светом и комбинированного воздействия ионизирующего излучения в дозе 5 Гр и света отмечаются морфологические признаки угнетения функционального состояния нейронов. Через 24 часа после раздельного и комбинированного воздействия факторов направленность сдвигов стереотипно противоположная, в большей степени подчиняющаяся закономерностям восстановительного процесса, чем механизмам регуляции суточных ритмов.

2. Выраженность морфологических изменений нейронов, перестройки си-наптоархитектоники дорсального субъядра супрахиазматических ядер гипоталамуса усиливается, проявления репарации снижаются, если после воздействия ионизирующего излучения крысы находились в условиях круглосуточного освещения.

3. Секреторные нейроны паравентрикулярных ядер при раздельном и комбинированном воздействии света и радиации в меньшей степени изменяют морфофункциональное состояние, чем секреторные нейроны супраоптических ядер. Через 24 ч после раздельного и комбинированного воздействия факторов в крупноклеточных ядрах проявляются морфологические признаки угнетения деятельности секреторных нейронов.

4. Диапазон пластичности нейронов медиальных мелкоклеточных субъядер паравентрикулярных ядер гипоталамуса при однократном и комбинированном воздействии ионизирующего излучения выражен в большей степени, чем секреторных нейронов крупноклеточных субъядер паравентрикулярных ядер. Морфологические признаки активизации их деятельности проявляются не только в первые минуты, но и через 24 ч после окончания воздействия света и радиации. При комбинированном облучении увеличение количества дегенерирующих нейронов в паравентрикулярных ядрах по критериям соответствует синергизму действия радиации и света.

5. Эпифиз как центральный орган системы гуморальной регуляции суточных ритмов и адаптации претерпевает выраженные морфологические изменения, свидетельствующие об усилении функциональной активности железы, через 24 ч и 10 сут после круглосуточного освещения, после раздельного и комбинированного облучения – через 1, 10 и 30 суток. Остаточными структурными проявлениями функциональной активности пинеалоцитов у гипериллюминированных животных являются более выраженные отложения кальцификатов. У облучённых животных через 180 сут после раздельного рентгеновского и комбинированного воздействия сохраняются, кроме того, сдвиги в соотношении типов пинеалоцитов и глиопинеального индекса.

6. В 1-е мин и через 24 ч после окончания круглосуточного освещения и комбинированного облучения морфологические признаки повышенной функциональной активности проявляются в гранулярных отделах выводных протоков поднижнечелюстных слюнных желёз. Признаки угнетения их функциональной

активности после облучения в стадию выраженных морфологических изменений и восстановления при адаптации к воздействию круглосуточного освещения совпадают по срокам с проявлениями различных способов секреции в ацинусах и морфологическими признаками усиления функциональной активности эпифиза.

7. Изменения ультраструктуры эффекторных нервных окончаний, морфологии секреторных и миоэпителиальных клеток ацинусов, элементов рыхлой волокнистой соединительной ткани и проницаемости гематоэпителиальных барьеров слюнных желёз после общего рентгеновского облучения крыс в дозе 5 Гр по сравнению с 48-часовым воздействием ярким светом более значительны. При комбинированном облучении по критерию увеличения количества дегенерирующих эпителиоцитов и сокращения численности их популяции проявляется синергический эффект действия воздействующих факторов, в ацинусах – антагонизм. Компенсация уменьшения количества клеток паренхимы осуществляется за счёт гипертрофии функционирующих.

8. В нейроэндокринных центрах и гранулярных протоках поднижнечелюстных желёз крысы при воздействии света и радиации проявляется морфологические признаки суточного ритма активности, общие закономерности функциональной организации эндокринной системы, фазного развития адаптации и универсальные эффекты облучения. Выраженность морфологических изменений зависит от функционального состояния компонентов системы перед воздействием и при изменении суточного ритма освещённости окружающей среды, иерархического уровня их участия в компенсаторно-приспособительных преобразованиях с акселерацией эффекта в направлении от пейсмекеров и трансдукторов к периферическому звену. Ионизирующее излучение вносит существенный вклад в развитие морфологических изменений при комбинированном воздействии и определяет их возрастной характер в отдалённые сроки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанная в ходе выполнения диссертационной работы экспериментальная модель является оптимальной для изучения эффектов комбинированного действия ионизирующего излучения и круглосуточного освещения с целью прогнозирования возможных нарушений состояния организма при возникновении осложнений пилотирования космических аппаратов, а также обоснования адекватности применения радиотерапевтических методов воздействия в физиотерапии и онкологии.

2. Усиление при комбинированном воздействии степени выраженности дегенеративных нарушений трансдукторных пресимпатических и препарасимпатических нейронов медиальных мелкоклеточных субъядер паравентрикулярных ядер, опосредующих влияние стрессоров на вегетативные центры ствола и спинного мозга, может быть учтено в клинической практике для обоснования выбора оптимальных условий и времени проведения радиотерапевтических процедур, профилактики возможных осложнений и побочных эффектов.

3. Выявленные закономерности изменений морфофункционального состояния нейроэндокринных центров и слюнных желёз при круглосуточном освещении могут служить основой для разработки методов оказания медицинской помощи при коррекции десинхронозов и дисфункции пищеварительного тракта, связанной с воздействием стрессоров.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Содержание мелатонина в слюнных железах при изменении стандартного режима освещения // Сиб. журн. гастроэнтерол. и гепатол.: М-лы Межрегион. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы гастроэнтерологии», Томск, 1995.- 1995.- Т. 1, № 1.- С. 42 / Соавт.: Д.В.Радченко.

2. Радиомодифицирующее действие светового излучения на шишковидную железу белых крыс // Проблемы электромагнитной безопасности человека. Фундаментальные и прикладные исследования: М-лы 1-й Рос. конф. с межд. уч-м, М., 1996.- М.: ИБХФ РАН, 1996.- С.145-146 / Соавт.: С.В.Логвинов.

3. Морфофункциональное состояние шишковидной и подчелюстных слюнных желез у грызунов после комбинированного облучения и сочетанного воздействия рентгеновского излучения и света // Компенсаторно-приспособительные механизмы внутренних органов и головного мозга в норме, патологии и эксперименте: М-лы обл. науч.-практ. конф., Тюмень, 1996.- Тюмень: ТГМА, 1996.- С. 208-210 / Соавт.: Д.В.Радченко.

4. Радиомодифицирующее действие светового и СВЧ-излучения // Современные аспекты действия малых доз радиации на организм человека: Тез. докл. обл. конф. к 10-летию аварии на ЧАЭС, Томск, 1996.- Томск: СГМУ, 1996. – С. 31-33 / Соавт.: А.И.Рыжов, С.В.Логвинов, В.П.Костюченко.

5. Содержание мелатонина в шишковидной и подчелюстных железах крысы после рентгеновского и светового воздействия // Морфология: Тез. докл. III конгр. Межд. асс. морф., Тверь, 1996.- 1996.- Т. 109, № 2.- С. 44. / Соавт.: А.И.Рыжов, С.В.Логвинов, В.П.Костюченко.

6. Морфологические изменения в гипоталамусе и эпифизе белых крыс, вызванные световым и рентгеновским излучениями при однократном и сочетанном их применении // Медико-биологические аспекты нейрогуморальной регуляции: М-лы конф. к 35-летию ЦНИЛ, Томск, 1997.- Томск: СГМУ, 1997.- С. 98-100.

7. Влияние света и рентгеновского излучения на гипоталамус и эпифиз // Медико-биологические аспекты нейрогуморальной регуляции: М-лы конф. к 35-летию ЦНИЛ, Томск, 1997.-Томск: СГМУ, 1997.- С. 89-91/ Соавт.: А.И.Рыжов, С.В.Логвинов, В.П.Костюченко.

8. Морфофункциональное состояние шишковидной железы белых крыс после рентгеновского и светового облучения // Нейрогуморальные механизмы регуляции органов пищеварительной системы: Труды конф. уч-х Рос. и СНГ к 90-летию со дня рожд. Е.Ф.Ларина, Томск, 1997.- Томск: СГМУ, 1997.- С. 165-166.

9. Способ гистохимического выявления мелатонина // Бюлл. «Изобретения».- 1997.- № 35.- Ч. II. Патенты.- С.554 / Соавт.: Д.В.Радченко.

10. Изменения в гипоталамусе и шишковидной железе крысы после светового и рентгеновского облучения // Морфология: Тез. докл. IV конг. Межд. асс. морф., Нижний Новгород, 1998.- 1998.- Т.113, № 3.- С. 36 / Соавт.: А.И.Рыжов.

11. Изменения в супрахиазматических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса крыс после воздействия света // Закономерности морфогенеза и регуляции тканевых процессов в нормальных, экспериментальных и патологических условиях: М-лы Всерос. науч. конф. анат., гист. и эмбр. к 70-летию со дня рожд. П.В.Дунаева, Тюмень, 1998.- Тюмень: ТГМА, 1998.- С. 107-108 / Соавт.: А.И.Рыжов, М.А.Медведев.

12. Центры промежуточного мозга крыс при рентгеновском и световом облучении // Актуальные вопросы экспериментальной морфологии: Сб. тр-в уч-х Рос. к 70-летию со дня рожд. А.И.Рыжова, Томск, 1999.- Томск: СГМУ, 1999.- С. 94-95.

13. Ультраструктура пинеалocитов при воздействии ярким светом // Актуальные вопросы экспериментальной морфологии: Сб. тр-в уч-х Рос. к 70-летию со дня рожд. А.И.Рыжова, Томск, 1999.- Томск: СГМУ, 1999.- С. 95-96 / Соавт.: С.В.Логвинов.

14. Структурные проявления пластичности гипоталамуса и эпифиза после воздействия ярким светом // М-лы Всерос. конф. НИИ мозга РАМН «Механизмы структурной, функциональной и нейрохимической пластичности мозга», М., 1999.- М.: НИИ мозга РАМН, 1999.- С. 21 / Соавт.: С.В.Логвинов.

15. Морфология эндокринного аппарата слюнных желез и центральных регуляторных образований после воздействия яркого света // Сиб. журн. гастроэнтерол. и гепатол.: М-лы Межрегион. науч.-практ. конф. «Достижения современной гастроэнтерологии», Томск, 2000.- 2000.- № 10-11.- С.132.

16. Влияние света на циркадианные пейсмекеры // Паллиативная медицина и реабилитация больных: М-лы III конг. с межд. уч-м «Паллиативная медицина в реабилитации и здравоохранении», Анталия, 2000.- 2000.- Т.2 (VI), № 1.- С. 94 / Соавт.: С.В.Логвинов.

17. Изменения в супрахиазматических ядрах при 48-часовом воздействии яркого света в эксперименте // Организм и окружающая среда: жизнеобеспечение и защита человека в экстремальных условиях: М-лы Рос. конф. с межд. уч-м, М., 2000.- М.: Изд-во «Слово» / Под ред. А.И.Григорьева, 2000.- С. 108-109 / Соавт.: С.В.Логвинов.

18. Пластичность шишковидной железы при воздействии ярким светом // М-лы Всерос. конф. НИИ мозга РАМН «Новое в изучении пластичности мозга», М., 2000.- М.: НИИ мозга РАМН, 2000.- С. 24 / Соавт.: С.В.Логвинов.

19. Морфофункциональное состояние центров нервной и эндокринной регуляции промежуточного мозга крыс при действии ярким светом // Медико-биологические и экологические проблемы здоровья человека на Севере: Сб. м-лов Всерос. науч.-практ. конф., Сургут, 2000.- Сургут: СурГУ, 2000.- Ч. I.- С.174-177 / Соавт.: А.Ф.Усынин, В.В.Столяров, И.В.Гребенюк.

20. Морфология циркадианных пейсмекеров при воздействии ионизирующего излучения и света // Медицинские и экологические эффекты ионизирующей

радиации: Сб. м-лов 1-й Межд. науч.-практ. конф., Томск, 2001.- Томск: СГМУ, 2001.- С. 45-46 / Соавт.: С.В.Логвинов, В.П.Костюченко.

21. Морфологические изменения в нейроэндокринных центрах и слюнных железах при воздействии света и радиации // М-лы Всерос. науч.-практ. конф. «Компенсаторно-приспособительные процессы: фундаментальные и клинические аспекты», Новосибирск, 2002.- Новосибирск: НГМА, 2002.- С. 134 / Соавт.: С.В.Логвинов, В.П.Костюченко.

22. Морфологические изменения в центральных и периферическом отделах циркадианной системы при воздействии света и радиации // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии: Сб науч.тр. конф. морф. Рос. к 150-летию со дня рожд. А.С.Догеля, Томск, 2002.- Томск: СГМУ, 2002.- Вып. 2.- С. 109 / Соавт.: С.В.Логвинов, В.П.Костюченко.

23. Морфология нейроэндокринных центров промежуточного мозга при воздействии радиации и света // Колосовские чтения – 2002: Тез. докл. IV Межд. конф. по функц. нейроморф., СПб., 2002.- СПб.: Ин-т физиол. им. И.П.Павлова РАН, 2002.- С.64 / Соавт.: С.В.Логвинов, В.П.Костюченко.

24. Пластичность ультраструктурной организации главных циркадианных пейсмекеров у гипериллюминированных крыс // Современные аспекты биологии и медицины: М-лы науч.-практ. конф. к 40-летию ЦНИЛ, Томск, 2002.- Томск: СГМУ, 2002.- С. 36-37 / Соавт.: С.В.Логвинов, В.П.Костюченко.

25. Подчелюстные железы и нейроэндокринные центры при адаптации к воздействию яркого света и радиации // Морфология: Тез. докл. VI конг. Межд. асс. морф., Уфа, 2002.- 2002.- Т. 121, № 2-3.- С. 39. / Соавт.: С.В.Логвинов, В.П.Костюченко.

26. Морфология сетчатки и циркадианных пейсмекеров мозга при световых и комбинированных воздействиях // Морфология: Тез. докл. VI конг. Межд. асс. морф., Уфа, 2002.-2002.- Т. 121, № 2-3.- С. 39 / Соавт.: С.В.Логвинов, А.В.Потапов, Е.Ю.Варакута, Д.А.Дробатулина.

27. Функциональная морфология нейронов супрахиазматических ядер гипоталамуса крыс после комбинированного воздействия рентгеновского излучения и света // Радиационная биология. Радиоэкология.- 2003.- Т. 46, № 4.- С.389-395.

28. Морфология нейроэндокринных центров и слюнных желез при комбинированном действии радиации и света // Гистологическая наука России в начале XXI века: итоги, задачи и перспективы: М-лы Всерос. науч. конф., М., 2003.- М.: РУДН, 2003.- С. 208-209 / Соавт.: С.В.Логвинов, В.П.Костюченко.

29. Морфология эпифиза при воздействии света и радиации в эксперименте // Бюлл. сибирской медицины.- 2003.- Т.2, № 3.- С.36-41 / Соавт.: С.В.Логвинов, В.П.Костюченко.

30. Пластичность эпифиза при комбинированном действии радиации и света // М-лы Всерос. конф. НИИ мозга РАМН «Пластичность и структурно-функциональная взаимосвязь коры и подкорковых образований мозга», М., 2003.- М.: НИИ мозга РАМН, 2003.- С. 16 / Соавт.: С.В.Логвинов, В.П.Костюченко.

31. Структурные изменения эпителиоцитов гранулярных выводных протоков и концевых отделов поднижнечелюстных желёз крыс при воздействии света и

радиации // Морфология.- 2003.- Т.124, № 4.- С.80-83 / Соавт.: С.В.Логвинов, В.П.Костюченко.

32. Морфологические аспекты адаптации: центральные нейроэндокринные образования и поднижнечелюстные железы при воздействии света и радиации // 25 лет факультету повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов: Сб. науч. тр.- Томск: СибГМУ, 2004.- С. 169-175.

33. Нейроэндокринные центры промежуточного мозга крыс при воздействии света и радиации // Актуальные проблемы биологии, медицины и экологии: Сб. науч. работ.- Томск: СибГМУ, 2004.- Т.3, № 4.- С. 8 / Соавт.: В.П.Костюченко.

34. Влияние радиации и круглосуточного освещения ярким светом на слюнные железы // Актуальные проблемы биологии, медицины и экологии: Сб. науч. работ.- Томск: СибГМУ, 2004.- Т.3, № 4.- С. 17 / Соавт.: В.П.Костюченко.

35. Морфология нейроэндокринных центров зрительной циркадианной системы и слюнных желёз у крыс при круглосуточном освещении // Омский научный вестник: Приложение к 100-летию А.А.Никифоровой.- 2004.- № 4, вып. 26.- С. 65-67/ Соавт.: С.В.Логвинов, В.П.Костюченко.

36. Ультраструктура пинеалоцитов у крыс при воздействии света и радиации // Морфология.- 2004.- Т. 125, № 1.- С. 71-75 / Соавт.: С.В.Логвинов, В.П.Костюченко.

37. Функциональная морфология нейроэндокринных центров и гранулярных отделов подчелюстных желёз при воздействии света и радиации // Морфология: Тез. докл. VII конгр. Межд. асс. морф., Казань, 2004.- 2004.- Т.126, № 4.- С.35 / Соавт.: С.В.Логвинов, В.П.Костюченко.

38. Синаптические ленты, воздействие света и радиации // Механизмы синаптической передачи: М-лы Всерос. науч. конф.НИИ мозга РАМН, М., 2004.- М.: НИИ мозга РАМН, 2004.- С.22 / Соавт.: С.В.Логвинов, В.П.Костюченко.

39. Пластичность нейроэндокринных трансдукторов при комбинированном воздействии радиации и света // Радиационная биология. Радиоэкология.- 2005.- Т. 45, № 5.- С. 599-604 / Соавт.: С.В.Логвинов.

40. Пластичность секреторных нейронов супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса при воздействии света // Морфология.- 2005.- Т.127, № 2.- С.24-27 / Соавт.: С.В.Логвинов, В.П.Костюченко.

41. Нейроэндокринные центры и слюнные железы при воздействии света и радиации // Морфология: Тез. докл. V Межд. конф. по функц. нейроморф. «Коловские чтения – 2006», СПб.- 2006.- Т. 129, № 2.- С. 30-31.

42. Морфологические изменения центральных нейроэндокринных образований и гранулярных протоков поднижнечелюстных слюнных желёз у крыс при воздействии света и радиации // V с-д по радиац. иссл., М., 2006: Сб. тез. докл.- М.: ИБХФ РАН, 2006.- Т. 1.- С. 23 / Соавт.: С.В.Логвинов.

Тираж 100. Заказ 792..Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники. 634050, г.Томск, пр. Ленина, 40