

А.Г. Карташев

**ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ
ФАКТОРОВ В ПОСТНАТАЛЬНОМ
ОНТОГЕНЕЗЕ ЖИВОТНЫХ**

В-Спектр
Томск 2010

УДК 577.158.4

ББК 28.9

К 27

К 27 Карташев А.Г. Влияние хронических факторов в постнатальном онтогенезе животных. Томск: «В-Спектр», 2010. 116 с.
ISBN 978-5-91191–139-3

Монография профессора А.Г. Карташева посвящена актуальной эколого-физиологической проблеме – хроническому влиянию внешних воздействий в постнатальном онтогенезе животных. Представленные новые экспериментальные результаты исследований значительно расширяют современные представления о биотропности хронических факторов и о закономерностях развития адаптивных реакций в постнатальном развитии животных. Книга представляет интерес и может быть полезна для широкого круга биологов, экологов, медиков и специалистов смежных профессий.

УДК 577.158.4

ББК 28.9

ВВЕДЕНИЕ

Современные антропогенные факторы характеризуются широкой распространенностью и длительным хроническим периодом воздействия, сравнимым с продолжительностью жизни организма человека и животных. К антропогенным хроническим факторам относятся техногенные электромагнитные поля, трансгенные продукты питания, атмосфера городов, канцерогенные вещества строительной индустрии, бытовой химии, тяжелые металлы и т. д. Хронические факторы воздействуют на организм в разные возрастные и критические периоды развития, характеризующиеся снижением физиологической резистентности к внешним воздействиям. При длительном влиянии нарушенных условий среды наблюдаются коммулятивные биотропные эффекты, которые не всегда учитываются при разработке существующих нормативов. Действующие экологические нормативы основываются и разрабатываются с учётом ограниченных по времени воздействий. Исключения составляют техногенные аварии аналогичные Чернобыльской, последствия которой наблюдаются в течении длительного периода времени. Необходимо отметить, что эколого-физиологические последствия хронических воздействий на биосистемы до последнего времени оценивались по конечному результату адаптации – количеству выживших особей в зависимости от интенсивности и длительности действующего фактора. Большое количество исследований проведено в постнатальном онтогенезе сельскохозяйственных животных с целью улучшения их рыночных показателей.

Экологическая выживаемость животных и человека существенно зависит от совокупности физиологических процессов адаптации в возрастные и критические периоды онтогенеза. Выяснение физиологических зависимостей развития адаптивных реакций в постнатальном онтогенезе животных при действии хронических факторов расширяет теоретические представления о биотропности внешних воздействий и позволяет перейти к разработке рекомендаций по экологической оценке хронических техногенных воздействий на биосистемы. В наших исследованиях, проведённых совместно с А.К. Баскурян и Л.А. Ивановой в

лаборатории Экологической физиологии НИББ в качестве хронических факторов использовались переменные электрические поля промышленной частоты, адсорбентные добавки-цеолиты и зоопрепараты.

Автор выражает благодарность за помощь при проведении исследований А.К. Баскурян, Н.В. Бадьиной, О.В. Васильевой, Е.Н. Госенченко, П.М. Ерёменко, Л.А. Ивановой, И.В. Мигалкину, Л.А. Поляковой и всем, кто помогал работать над изданием этой книги.

Глава 1

ПОСТНАТАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ЖИВОТНЫХ

Возрастная физиология-научное направление физиологии человека и животных, в предмет которой входит изучение закономерностей становления и развития физиологических функций организма в онтогенезе от оплодотворения до конца жизни.

В зависимости от того какой возрастной период и какие физиологические системы изучает возрастная физиология выделяют: возрастную нейрофизиологию, возрастную эндокринологию, возрастную физиологию мышечной деятельности и двигательной функции; возрастную физиологию обменных процессов, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, систем пищеварения и выделения, физиологию эмбрионального развития, физиологию детей грудного возраста, физиологию детей и подростков, физиологию зрелоговозраста, геронтологию (Аршавский, 1982; Слоним, 1982; Уодингтон, 1970; Ермолаев, 1989).

Основными задачами изучения возрастной физиологии являются : изучение особенностей функционирования различных органов, систем и организма в целом; выявление экзогенных и эндогенных факторов, определяющих особенности функционирования организма в различные возрастные периоды, определение объективных критериев возраста; установление закономерностей индивидуального развития. Возрастная физиология взаимодействует со многими разделами физиологии и использует данные из различных биологических наук. Для понимания закономерностей формирования функций в процессе индивидуального развития человека необходимы данные физиологии клетки, сравнительной и эволюционной физиология, физиологии отдельных органов и систем: сердца, печени, почек, крови, дыхания, нервной системы и т.д.

В тоже время выявленные возрастной физиологией закономерности и законы базируются на исследованиях различных биологических наук: эмбриологии, генетики, анатомии, цитологии,

гистологии, биофизики, биохимии и др. Открытые возрастной физиологией закономерности, могут быть использованы при решении задач различных научных дисциплин. Немаловажное значение возрастной физиологии и для развития педиатрии, детской травматологии и хирургии, антропологии и геронтологии, гигиены, возрастной психологии и педагогики. В качестве основных проблем возрастной физиологии рассматриваются: физиологические механизмы формирования возрастной периодизации, закономерности возрастной адаптации к внешним факторам и хронические переадаптации, физиологическое значение критических периодов, гомеорезис и др. [58, 51, 59, 1 (Угрюмов, 1999; Хавинсон, 2003; Безруких и др., 2002)].

В этом отношении большое значение приобретают исследования по хроническому влиянию антропогенных факторов и пищевых добавок в постнатальном развитии животных и человека.

Необходимо отметить, что динамика возрастных показателей системы крови сперматогенеза, надпочечных и щитовидных желёз широко используемых в научных исследованиях изучена недостаточно. Целью наших исследований являлось более детальное изучение гистоморфологических показателей физиологических систем в постнатальном онтогенезе самцов беспородных белых мышей. В надпочечных железах определялись следующие показатели: размеры коры, клубочкового слоя, сетчатого слоя, объемы ядер пучкового и сетчатого слоев, содержание витамина С. Исследования проводились на беспородных самцах белых мышей. Продолжительность жизни мышей относительно короткая, возрастные периоды жизни изучены хорошо, сравнительно небольшие размеры животных позволяют содержать их в большом количестве. (Котенкова и др., 1989). Беременные самки мышей, поступавшие из питомника, рожали в лабораторных условиях. Отбирались самцы и формировались контрольные и опытные группы по 10–15 животных в каждой из групп. Взятие гистологического материала о состоянии системы крови, сперматогенеза, надпочечных и щитовидной желёз осуществлялось во 2, 3, 4, 5, 6, 15, 20, 25, 30, 35, 55, 95, 175, 335 и 455-е календарные сутки. Для оценки состояния системы крови использовались: общее количество эритроцитов, ретикулоцитов,

гемоглобина, эритробластов, пронормобластов, нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, лимфоцитов и т.д. (Гольдберг, 1989) прочность агрегации и полупериод агрегации эритроцитов. Количественный анализ сперматогенного эпителия проводился с определением среднего числа клеток: сперматогоний А- типа, Б- типа, сперматоцитов, сперматид, сперматозоидов, клеток Сертоли и Лейдига (Райцина, 1985; Ташке, 1980). Состояние щитовидной железы оценивалось по высоте тиреоидного эпителия, среднего диаметра ядер тиреоцитов, количеству фолликул и их размеров.

1.1. Возрастная динамика показателей системы крови белых мышей

Как известно кровь состоит из двух основных компонентов: плазмы и взвешенных в ней форменных элементов. У взрослого человека форменные элементы крови составляют около 40–48%, а плазма – 52–60%. Это соотношение имеет название гематокритное число. Плазма крови содержит воду и растворённые в ней вещества – белкии другие органические и минеральные соединения. Основными белками плазмы являются альбумины, глобулины и фибриноген. Более 90% плазмы – вода. Хлористый натрий, углекислый натрий и некоторые другие неорганические соли составляют около 1%. Остальное количество приходится на долю белков (примерно 7%), виноградного сахара (примерно 0,1%) и очень малого количества многих других веществ. Содержатся в плазме и газы, в частности кислород и углекислый газ. В плазме крови растворены питательные вещества гормоны, витамины ферменты и промежуточные и конечные продукты обмена веществ, а также неорганические ионы. Форменные элементы крови представлены эритроцитами, лейкоцитами и тромбоцитами. Красные кровяные тельца – *эритроциты* – самые многочисленные из форменных элементов. Зрелые эритроциты не содержат ядра и имеют форму двояковогнутых дисков. Циркулируют 120 дней и разрушаются в печени и селезенке. В эритроцитах содержится содержащий железо белок – гемоглобин, который обеспечивает главную функцию эритроцитов – транспорт газов, в первую очередь – кислорода. Именно гемоглобин придаёт крови красную окраску. В лёгких гемоглобин связывает кислород,

превращаясь в *оксигемоглобин*, он имеет светло-красный цвет. В тканях кислород освобождается из связи, снова образуется гемоглобин, и кровь темнеет. Кроме кислорода, гемоглобин в форме карбогемоглобина переносит из тканей в лёгкие и небольшое количество углекислого газа. Кровяные пластинки – *тромбоциты* представляют собой ограниченные клеточной мембраной фрагменты цитоплазмы гигантских клеток костного мозга мегакариоцитов. Совместно с белками плазмы крови например, фибриногеном они обеспечивают свёртывание крови, вытекающей из повреждённого сосуда, приводя к остановке кровотечения и тем самым защищая организм от опасной для жизни кровопотери. Белые клетки – *лейкоциты* являются частью иммунной системы организма. Все они способны к выходу за пределы кровяного русла в ткани. Главная функция лейкоцитов – защита. Они участвуют в иммунных реакциях, вырабатывают антитела, а также связывают и разрушают чужеродные вещества. В норме лейкоцитов в крови намного меньше, чем других форменных элементов. Кровь относится к быстро обновляющимся тканям. Физиологическая регенерация форменных элементов крови осуществляется за счёт разрушения старых клеток и образования новых органов кроветворения. Главным из них у человека и других млекопитающих является костный мозг (Гольдберг, 1989).

В большинстве современных исследований состояние системы крови оценивается по трём возрастным периодам: молодые, взрослые и старые животные, что не позволяет выявить статистически значимые зависимости в постнатальном онтогенезе. В наших исследованиях предложена схема анализа возрастной периодизации постнатального развития самцов белых мышей по пятнадцати возрастным точкам: 2, 3, 4, 5, 6, 15, 20, 25, 30, 35, 55, 95, 175, 335 и 455-е сутки календарного возраста животных. Все экспериментальные животные находились в контролируемых постоянных лабораторных условиях. Результаты исследований системы крови животных по пятнадцати возрастным точкам после статистической обработки и процедуры процентного нормирования представлены на рис 1, 2, 3. Возрастная динамика показателей элементарного состава периферического отдел эритрона представлена на рис. 1

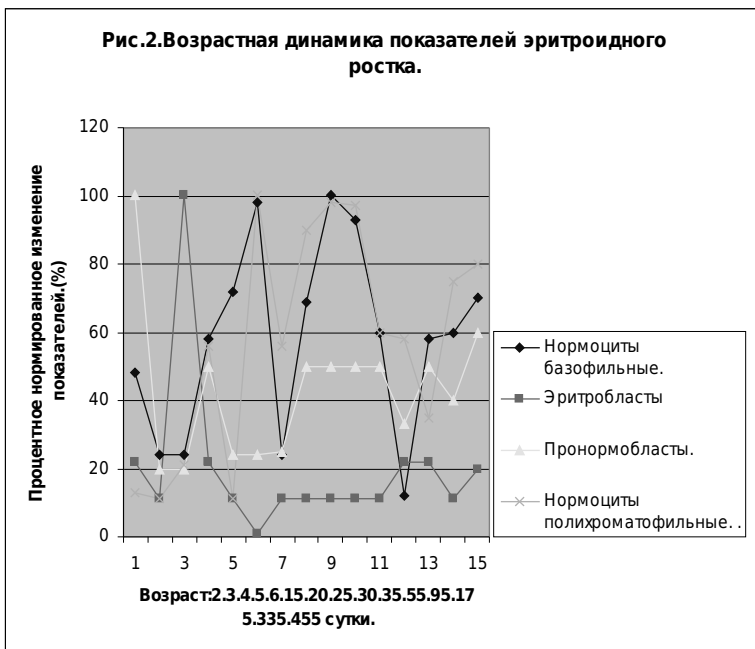
Анализ среднестатистических данных по возрастной динамике показателей состава периферической крови (рис. 1) позволяет выделить два основных типа возрастных зависимостей. Для первого типа характерен рост показателей в возрастном аспекте с последующим снижением к началу инволюционного периода, коррелирующих с массой тела животных (Карташев, Баскурян, Тухватулин, 1989). К таким показателям относятся: эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, миелокарициты, нейтрофилы, лимфоциты эозинофилы, непролиферирующие нормациты и прочность агрегатов эритроцитов. Данная совокупность показателей отражает интегральные процессы роста, развития и увеличения массы животных. В ней можно выделить хорошую зависимость между массой тела, общим количеством эритроцитов и прочностью агрегатов эритроцитов. Наиболее интенсивный рост наблюдается в период половой зрелости (55–95 сутки) животных. Для гемоглобина после снижения в третьи сутки, обусловленные переходом фетального гемоглобина в нормальный, отмечается повышение содержания в крови в 25 суточном возрасте и снижение в 175 сутки.



Второй тип возрастных динамик: ретикулоциты и эритробласты (рис. 2) характеризуется высоким уровнем показателей в первые шесть дней постнатального развития с последующим снижением в ювенильном, половозрелом и инволюционном периодах жизни животных (Баскурян, Карташев, 1986).

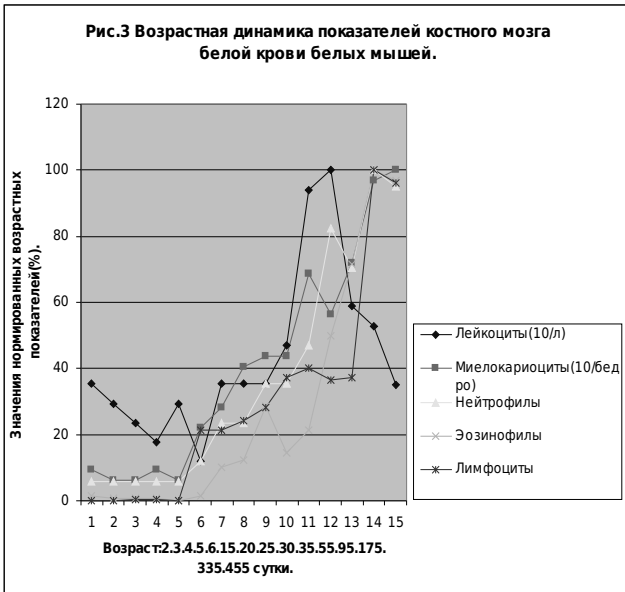
Аналогичная пролиферирующим клеткам-эритробластам возрастная динамика с расширением периода с высоким уровнем показателей до тридцати пяти суточного возраста отмечается и для пронормобластов. В тоже время для дифференцирующихся клеток эритропоэза характерен волнообразный тип возрастной динамики. Так базофильные и полихроматофильные нормоциты снижаются в 3–4 сутки, повышаются в 5–15, снижаются в 20 достигают максимальных значений к 30 суткам, понижены в 55–95 и повышаются в 175–455 сутки календарного возраста белых мышей. Следовательно, дифференцирующие эритроидные клетки характеризуются повышенной лабильностью возрастной

динамики, выполняют компенсаторную функцию в возрастной адаптации и системного синергизма при взаимодействии делящихся клеток-эритробластов и зрелых – эритроцитов. Соответственно, снижение темпов пролиферации и дифференцировки можно рассматривать в качестве начальных этапов старения организма животных.



Для показателей белой крови (рис. 3) характерно повышение в периферической крови лейкоцитов достигающих предельного значения в половозрелом возрасте с последующим снижением начиная с 175 суточного возраста. Для пролиферирующихся клеток-миелокарицитов активация наблюдается с 15 суточного возраста-перехода на самостоятельное питание мышей и продолжается до 55 суток. В 95 суточном возрасте отмечается снижение количества пролиферирующихся клеток с последующим увеличением численности в 335 и 455 сутки календарного возраста животных. Необходимо отметить, что дифференцирующиеся

миелоидные клетки коррелируют с возрастной динамикой миелокариоцитов: численность лимфоцитов в костном мозге увеличивается с 15 суточного возраста, стабилизируется в 55–175 и повышается в начальный период старения животных. Аналогичная возрастная динамика характерна для нейтрофильных и эозинофильных клеток, что не согласуется с наблюдаемым в этот период 175–455 сутки снижением общего количества лейкоцитов в периферической крови животных.



В современной физиологии развития установлено, что организм в течении жизни проходит возрастные стадии в пределах которых физиологические показатели являются однородными (Аршавский, 1992). Переход с одного возрастного периода на другой рассматривается в качестве критического периода онтогенеза. Каждое возрастное состояние всего организма и каждой из физиологических систем может быть оценено по состоянию совокупности исследуемых показателей. В процессе индивидуального развития каждому возрастному периоду соответствует характерные значения показателей. В таком случае однородными во времени будут последовательные состояния в

которых сохраняются соотношения в наборе величин. В качестве оценки однородности состояния физиологической системы на определенном промежутке времени могут использоваться значения коэффициентов линейной корреляции (Мигалкин и др., 1991). С целью стандартизации исследуемых показателей ($x_i(t)$) перевод их в безразмерные стандартизированные значения $y_i(t)$ осуществляется методом расчета значений нормированного отклонения:

$$Y_i(t_k) = \frac{X_i(t_k) - \overline{X_i(t)}}{S_i(t)}$$

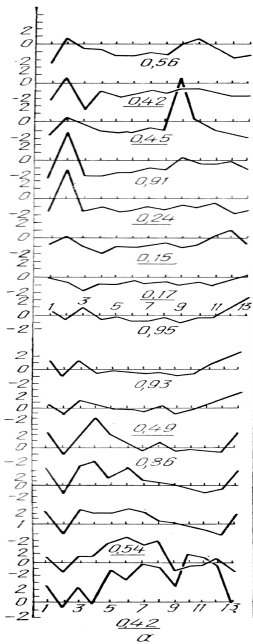
где $\overline{X_i(t)} = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^K X_i(t_k)$, $S_i(t) = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^K [X_i(t_k) - \overline{X_i(t)}]^2}$ – средние

значения и среднеквадратичное отклонение i -го показателя за период $t_k - t_0$ этапов исследования, где $k = 1, 2, 3 \dots$ нумерация показателей, $K = 1, 2, 3 \dots$ последовательность замеров во времени. Объединенные последовательно для каждого временного этапа совокупности нормированных значений представляют возрастные последовательности состояния физиологической системы. Графически нормированные данные можно представить в виде профилей возрастных состояний, где по оси абсцисс отложена нумерация физиологических показателей, по оси ординат – значения нормированных отклонений исследуемых показателей.

Статистическая оценка меры сходства возрастных профилей физиологических показателей проводилась с использованием коэффициентов линейной корреляции Пирсона, рассчитываемых для каждой пары последовательных возрастных состояний системы крови. В том случае, когда значения коэффициента корреляции между профилями двух последовательных возрастных состояний системы не является достоверным, т.е. произошла нелинейная перестройка структурных физиологических

показателей системы, возрастной период является переломным или критическим для анализируемой физиологической системы. Рассматриваемый метод статистической оценки критических периодов может быть использован для различных биосистем, изменяющихся во времени. С целью определения критических периодов системы крови белых мышей построены профили их возрастных состояний Рис. 4 и определены значения коэффициентов линейной корреляции между смежными профилями.

Рис. 4. Профили возрастных состояний системы крови белых мышей. Ось абсцисс – показатели системы крови. Ось ординат – значения нормированных отклонений для каждого из показателей. Коэффициенты линейной корреляции, оценивающие меру сходства между смежными профилями, обозначены цифрами



2сутки

3

4

5

6сутки

15

20

25

30

35

55

95 сутки

175

335 и 455 сутки жизни животных

Анализ результатов, представленных на рис. 4, позволяет заметить, что критическими периодами для системы крови самцов белых мышей являются 3 и 5, 6 и 25, 35 и 55, 175 и 455 сутки календарного возраста животных. С физиологической точки зрения в 3 и 5 сутки в крови мышей происходит переход фетального гемоглобина в гемоглобин взрослых животных. В 15–25-е сутки наблюдается появление шерсти, прорезание глаз, переход на самостоятельное питание. Для 35–55 суток календарного возраста животных характерен переход к половой зрелости, в 445 сутки изменения связанные со старением. Необходимо отметить, что в выделенных переходных периодах наблюдается и повышенная смертность животных, что подтверждает их пониженную устойчивость к внешним воздействиям. Последующая статистическая оценка влияния каждого из показателей системы крови в формирование критических периодов выявила значительный вклад дифференцирующихся клеток-нормоцитов до 40%. Остальные показатели только в совокупности оказывают влияние на формирование переходных периодов в индивидуальном развитии животных.

Сравнительный анализ профилей возрастного состояния системы крови во вторые и 335 сутки жизни животных, представленных на рис. 4 позволяет заметить явно выраженную отрицательно направленную корреляционную зависимость.

Следовательно, в процессе старения происходит инверсия комплекса физиологических показателей системы крови, что можно рассматривать в качестве одного из механизмов возрастной адаптации млекопитающих

1.2. Постнатальное развитие системы сперматогенеза белых мышей

Сперматогенез – это развитие семенной клетки от сперматогония стволовой клетки до зрелого сперматозоида. После достижения половой зрелости в извитых канальцах семенников начинается митотическое деление сперматогониев. Затем они растут и проходят мейоз, в результате чего образуются вначале сперматоциты 1 порядка – популяция диплоидных клеток, а затем – сперматоциты 2-го порядка (гаплоидные) и формируются сперматиды – предшественники зрелых сперматозоидов, не имеющие жгутика. Сперматиды претерпевают ряд изменений, такие как утрата большей части цитоплазмы, появление жгутика, конденсирование хроматина в ядре, образование акросомы. Зрелые сперматозоиды накапливаются в придатке семенника. Сперматогенез продолжается у животных в течение всей жизни (Райцина, 1985). Функция половых желёз регулируется посредством гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, которая имеет отрицательную обратную связь с яичками. Гипоталамус, первичный интегральный центр, получает сигналы от различных отделов ЦНС, в том числе от миндалевидного тела, гипокампа и среднего мозга, гипофиза и яичек, реагируя на них выработкой рилизинг-гормонов, таких как гонадотропин-рилизинг гормон (ГРГ), который оказывает своё действие на уровне гипофиза. ГРГ выделяется в форме пульсации, 1 раз в 70–90 мин. Выработка и выделение ГРГ ингибируется под воздействием тестостерона и ингибина. Кроме того его секреция снижается в результате действия АКТГ и глюкокортикоидов (при различных стрессах), эстрогенов, пролактина и опиатов (как эндогенных так и экзогенных). При попадании в передний гипофиз он стимулирует выброс гонадотропинов: лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. ЛГ и ФСГ являются гликопептидами с молекулярной массой около 10 тыс. Дальтон. При попадании в системный кровоток ФСГ и ЛГ оказывают своё

действие путём взаимодействия с мембранными рецепторами клеток-мишеней. Основным эффектом ЛГ является стимуляция секреции тестостерона клетками Лейдига, а ФСГ – стимуляция клеток Сертоли и усиление процесса **сперматогенеза**. Яичко является конечным органом, содержащим **клетки Лейдига** и Сертоли. Белочная оболочка, покрывающая яичка снаружи, распространяется внутрь и образует соединительнотканые перегородки, направляющиеся к средостению яичка, месту в котором сосуды и протоки проникают через капсулу яичка. Перегородки делят паренхиму яичка на дольки, в каждой из которых находится по 1–2 извитых семенных канальца. Приближаясь к средостению канальцы 300–450 в каждом семеннике, сливаясь, становятся прямыми и в толще средостения соединяются с канальцами сети семенника. Из этой сети выходят 10–12 выносящих канальцев, впадающих в проток придатка. Придаток находится сзади и латерально.

Собственно **сперматогенез** происходит в извитых канальцах, высланных клетками Сертоли и герминогенными клетками, окружёнными перитубулярными клетками и миоцитами. Основной функцией, выполняемой **клетками Сертоли**, является обеспечение развития половых клеток – сперматозоидов, кроме того они формируют гематотестикулярный барьер засчёт плотных соединений между собой. Кроме того **клетки Сертоли** секретируют ингибин, а также андроген-связывающий белок, модулирующий андрогенную активность в семенных канальцах. Нормальная функция клеток Сертоли обеспечивается засчёт ФСГ и высокой интрацеллюлярной концентрации тестостерона. Клетки Лейдига располагаются в интерстициальной ткани между семенными канальцами и синтезируют тестостерон под воздействием ЛГ. Секреция тестостерона неодинакова в течение суток с пиком ранним утром. В общем кровотоке лишь 2% тестостерона находятся в свободной форме, ещё 44% связаны с гормон-связывающим глобулином и 54% с альбумином. Высокая внутрияичковая концентрация тестостерона необходима для нормального сперматогенеза. Таким образом, нормальный **сперматогенез** требует комплексного взаимодействия между **клетками Сертоли**, Лейдига и герминогенными клетками. Герминогенные клетки, являющиеся предшественниками

сперматоцитов, располагаются в окружении клеток Сертоли. Они происходят из гонадного гребня и проникают в ячки до начала их опускания в мошонку. В период полового созревания, в связи со стимуляцией ФСГ, эти клетки превращаются в сперматогонии и, постепенно созревая, превращаются в сперматозоиды.

В наших исследованиях сперматогенез белых мышей изучался по пятнадцати возрастным периодам со вторых по четыреста пятьдесят пятые сутки постнатального развития самцов белых мышей.



Возрастная динамика нормированных показателей сперматогенеза мышей, представленная на рис. 5 и 6, позволяет проследить основные этапы развития репродуктивной функции животных. В сперматогенезе мышей после рождения активизируются процессы деления клеток Лейдига, ответственных за синтез половых гормонов. Присутствие в семенниках сперматогоний А-типа обнаруживается у новорожденных животных с первых дней жизни, в то время как сперматогонии Б-типа отсутствуют (рис. 5). Значительный рост количество пролиферирующих клеток сперматогенеза-сперматогоний А-типа и Б наблюдается в 15 суточном возрасте. Количество стволовых клеток остаётся высоким до 55 суточного возраста животных, в то время как численность сперматогоний типа-Б

уменьшается с 20 суточного возраста. С 55 суточного возраста происходит снижение интенсивности процессов пролиферации до пятидесяти процентного уровня их потенциальной возможности к началу инволюционного периода белых мышей при относительно высоком значении индекса сперматогенеза (Иванова, Карташев, 1990).

Анализ возрастной динамики показателей дифференцирующего пула клеток сперматогенного эпителия (рис. 6) позволяет выявить увеличение численности сперматоцитов 1-го порядка с пятнадцатисуточного возраста, достигающих своего максимального значения в 335 сутки. Количество дифференцирующихся клеток сперматид повышается с 25-суточного возраста, достигает высокого уровня в 55–335 и снижается до уровня 57% к 455 суткам календарного возраста животных.

В этот период наблюдается рост половых желез: увеличивается диаметр, длина, извитость семенных канальцев. Данный этап совпадает по времени с переходом животных на самостоятельное питание и ответственен за становление всей репродуктивной системы. В возрасте 30–35 суток увеличиваются размеры ядра клеток Сертоли, что свидетельствует о повышении их активности, повышается количество сперматоцитов на всех стадиях мейоза и сперматид в различных стадиях дифференцировки (рис. 6, а). Половая зрелость у самцов белых мышей наступает в 55-суточном возрасте, когда наблюдается типичное развитие всех стадий сперматогенного эпителия. В семенных канальцах присутствуют все клетки герминтативного эпителия с большим количеством сперматозоидов. Аналогичное строение половозрелых семенников животных сохраняется до 175-суточного возраста, в которых происходит уменьшение числа сперматогоний типа Б, т.е. снижение процессов пролиферации. В 455-сутки календарного возраста животных отмечается снижение дифференцирующего пула клеток: сперматоцитов, сперматид и сперматозоидов, что можно рассматривать в качестве начала инволюционного процесса. Количество клеток Лейдига, продуцирующих половые гормоны характеризуются высоким уровнем в первые 6 суток календарного возраста животных,

снижением в 15–25-е сутки и повышением в 30-е сутки с последующей стабилизацией (Иванова, Карташев, 1990).



Статистический анализ возрастной динамики всей совокупности исследуемых показателей системы сперматогенеза мышей позволил выделить следующие критические периоды: 6–15, 25–30, 335-е сутки календарного возраста животных. В каждом из переходных периодов можно определить группы показателей, формирующих конкретные возрастные этапы. Так в 6–15 дни активизируются процессы дифференцировки сперматогенного эпителия: увеличивается количество сперматозоидов, сперматид и сперматозоидов, которая заканчивается на 25–30 сутки. Перестройка в 335-е сутки связана со старением организма животных. Как правило, всем возрастным изменениям в сперматогенезе предшествуют изменения эндокринной функции. Снижению количества сперматозоидов предшествует уменьшение пролиферативной активности сперматогоний на фоне относительно высокого уровня дифференцировки сперматогенного эпителия животных. Следовательно, системы сперматогенеза характеризуется хорошо выраженной возрастной динамикой и

синхронизирована с процессами роста и развития организма животных.

(Рис 6б не существует)



1.3. Постнатальное развитие надпочечных желез белых мышей

Корковое вещество надпочечника делится на клубочковую, пучковую и сетчатую зоны. Клубочковая зона, прилегающая тонким слоем к соединительнотканной капсуле, состоит из клеток неправильной формы. В пучковой, средней, наиболее широкой зоне группируются железистые клетки, расположенные радиальными колонками, а в сетчатой, внутренней, зоне группы клеток имеют вид неправильной сетки. Корковое вещество надпочечника богато липидами, окрашивающими его в желтый цвет. Гормоны коркового вещества кортикостероиды (глюко- и минералокортикоиды) синтезируются в митохондриях секреторных клеток из холестерина. Многообразное влияние

кортикостероидов на все виды обмена веществ, сосудистый тонус, иммунитет и др. делает корковое вещество надпочечников необходимым компонентом жизнедеятельности в обычных условиях и в условиях адаптации к различным стрессам. В клубочковой зоне коркового вещества синтезируется альдостерон – основной минералокортикоид, участвующий в регуляции водно-солевого обмена. В пучковой зоне синтезируется преимущественно кортизол – глюкокортикоид, влияющий на белковый, жировой и углеводный обмен и на обмен нуклеиновых кислот, и кортикостерон, обладающий свойствами глюко- и минералокортикоида. В сетчатой зоне образуются половые гормоны, главным образом андрогены.

Система надпочечных желез выполняет функцию регуляции эндокринных процессов адаптации млекопитающих. Анализ гистоморфологических показателей надпочечников в возрастном аспекте позволяет получить новые данные о развитии адаптационных процессов в постнатальном онтогенезе.

Исследования проводились на самцах беспородных белых мышей в возрасте: 2, 3, 4, 5, 6, 15, 20, 25, 30, 35, 55, 95, 175, 335 и 450 сутках календарного возраста. Исследованные гистоморфологические показатели постнатального развития животных после статистической обработки и процедуры процентного нормирования представлены на рис. 7, 8, 9.

Анализ возрастной динамики морфометрических показателей надпочечных желёз животных (рис. 7) позволяет заметить аллометрический, пропорциональный возрасту рост размеров коры. Активная фаза роста для коры и клубочковой зоны начинается в 15-суточном возрасте и заканчивается в период половой зрелости – 95 суткам. Для размеров сетчатой зоны после небольшого повышения в младенческом возрасте (3–5 сутки) наблюдается повторное увеличение размеров в 30 и 95 сутки календарного возраста животных. Необходимо подчеркнуть, что снижение морфометрических показателей надпочечников в начальный период старения – 455 сутки не превышает 30–40%. В тоже время функциональная активность надпочечников, оцениваемая по размерам ядер максимальна в младенческом возрасте животных (рис. 8).

Рис.7. Возрастная динамика морфометрических показателей надпочечников мышей.

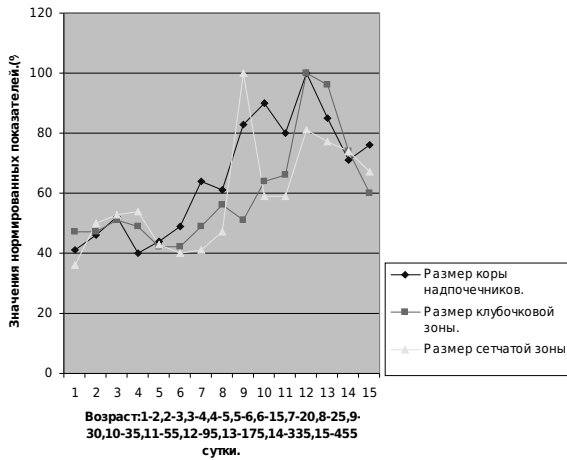
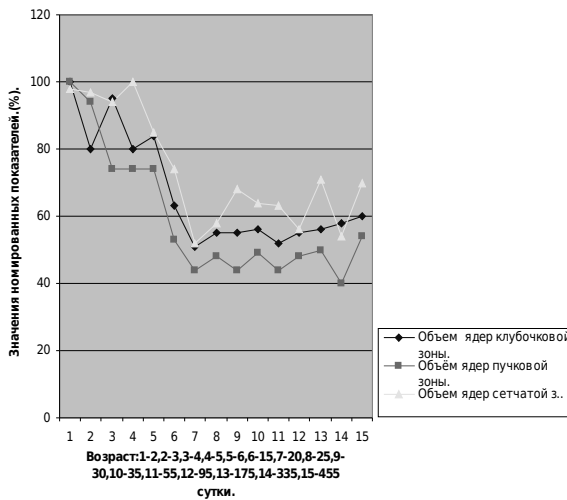


Рис. 8 Возрастная динамика размеров ядер надпочечных желёз.



Снижение функциональной активности надпочечных желёз наблюдается в 15–20 сутки при переходе животных на

самостоятельное питание с последующей стабилизацией уровней активности в среднем возрасте и незначительным повышением в 455 сутки. Наиболее зависимыми от возраста являются показатели сетчатой зоны, синтезирующие половые гормоны, в то время как показатели клубочковой зоны, вырабатывающие минералкортикоиды практически не изменяются в среднем и старом возрасте.



Следует отметить определённую лабильность возрастной динамики объёмов ядер сетчатой и пучковой зон, выражающейся в волнообразном их изменении во взрослом состоянии животных. Волнообразный характер гормональной активности в постнатальном онтогенезе мышей подтверждается и при анализе содержания витамина С, который используется при синтезе гормонов (рис. 9). Чем ниже содержание витамина С в надпочечниках тем активнее идёт синтез гормонов. Повышенная гормональная активность наблюдается в наших исследованиях в

течения первых пятнадцати суток жизни животных, о чём свидетельствует пониженное содержание витамина С во всех зонах надпочечных желёз. В пятнадцатые сутки снижается гормональная активность в сетчатой и пучковой в двадцатые в клубочковой зоне. Последующая гормональная активация для сетчатой зоны отмечается в 25, 175 и 455 сутки, для пучковой и клубочковой – 35, 95 и 175 сутки календарного возраста животных.

Следовательно, в течение постнатального онтогенеза гормональная активность различных зон надпочечников не синхронизирована и характеризуется индивидуальным варьированием в возрастном аспекте, что повышает надёжность эндокринного регулирования развивающегося организма

Анализ полученных результатов, представленных, на рис. 7 и 8, позволяет выделить три разнонаправленных типа возрастных динамик основных гистоморфологических показателей надпочечных желёз белых мышей. Первый тип коррелирует с увеличением массы тела животных аналогичен развитию коры надпочечников и включает: размеры коры, клубочковой, сетчатой и пучковой зоны. Кора надпочечников начинает увеличиваться в размерах с 20-ти суточного возраста, достигает предельного значения к 95-дневному возрасту – периоду половой зрелости с последующим снижением в 335 и 455 сутки, отражая основные процессы постнатального развития адаптивного потенциала белых мышей

Для второго типа возрастных динамик надпочечных желёз: объёмов ядер клубочковой, пучковой и сетчатой зон, ответственных за уровень функциональной активности коры характерен высокий уровень в младенческом и ювенильном периоде с понижением в половозрелом и инволюционном возрасте. Для третьего типа – содержания витамина С характерно колебательное развитие адаптивных реакций в постнатальном онтогенезе. Следовательно, последовательная инверсия подсистем эндокринной регуляции в онтогенезе можно рассматривать в качестве физиологического механизма адаптации в постнатальном развитии животных. Характерные для надпочечных желёз перестроечные возрастные этапы наблюдаются в 20–55 сутки – формирование половозрелого организма и 335 сутки – переход к

старению. В формирование критических периодов существенное значение имеют состояние клубочковой, сетчатой зон (36%) и содержание витамина С в клубочковой и пучковой зоне надпочечников.

1.4. Постнатальное развитие щитовидной железы белых мышей

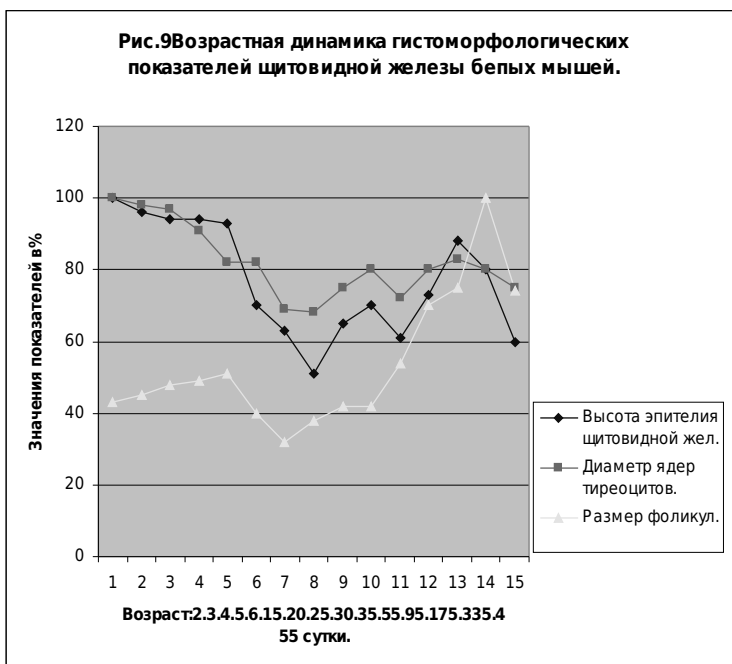
Щитовидная железа вырабатывает и секретирует в кровь тиреоидные гормоны – тироксин и трийодтиронин, оказывающие мощное регулирующее влияние на основные функции организма – его рост, развитие и обмен веществ. Недостаточная функция щитовидной железы в детском возрасте приводит, как известно, к развитию кретинизма – задержке роста, нарушению пропорций тела при задержке полового и умственного развития. У взрослых гипофункция вызывает развитие микседемы – снижение основного обмена на 30-40%, что ведет к увеличению веса тела за счет жира, отекам. В первые недели после рождения инкреция железы еще низка, но затем она возрастает к периоду половой зрелости и в последующем онтогенезе меняется мало, несколько снижаясь к старости. Гистологические изменения в пожилом и старческом возрасте заключаются в понижении диаметра фолликулов, атрофии секреторного эпителия. В старости же в большинстве случаев понижается поглощение радиоактивного йода. С возрастом изменяется не только количество выработанного гормона, но и восприимчивость тканей к его действию.

В первые месяцы жизни подопытные животные и человек слабо реагируют на введение тироксина. С этой низкой реактивностью тканей молодых животных совпадает еще недостаточная активность самой железы. По-видимому, в раннем возрасте высокий собственный метаболизм не нуждается в дополнительном гормональном влиянии. К старости организм, хотя и сохраняет большую чувствительность к гормону, уже не способен длительно сохранять высокий уровень метаболизма.

Результаты исследований возрастной динамики гистоморфологических показателей щитовидной железы самцов белых мышей после статистической обработки и процентного нормирования представлены на рис. 9 и 10. Анализ данных,

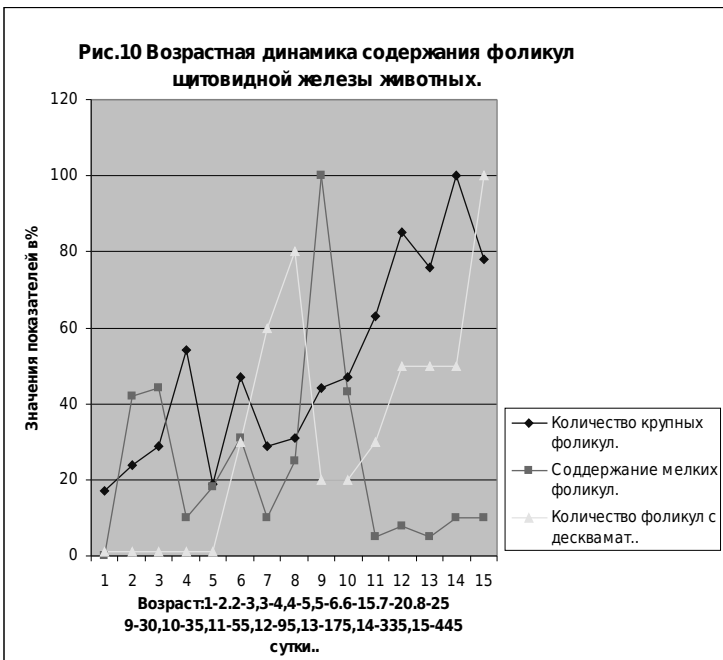
представленных на рис. 9 позволяет заметить, что высота тиреоидного эпителия и размеры ядер тиреоцитов максимальны в первые шесть дней после рождения животных. В ювенильном и среднем возрасте наблюдается снижение исследуемых показателей. Последующее увеличение характерное для половозрелых животных: 95–175 сутки невелируется в период старения. Размер фолликул, отражающих функциональное состояние щитовидной, повышается в первые шесть дней постнатального развития, снижается в 15–35 сутки и увеличивается в период половой зрелости и старения.

Статистические данные состояния фолликул, характеризующих уровень функциональной активности щитовидной железы, представлен на рис. 10.



Количество и размеры фолликул изменяются в течение всей индивидуальной жизни: становятся максимальными в среднем возрасте и понижаются в период старения животных. С возрастом

часть фолликул разрушаются, заполняются малоактивным инертным веществом – дескваматами и рассматривается как результат напряжённой деятельности органа. Количество крупных и фолликул с дескваматами существенно увеличивается в периоды полового созревания и старения белых мышей. Необходимо отметить, что показатели щитовидной железы изменяются в течении всего постнатального развития животных. Проведённый статистический анализ не выявил стационарных периодов, характерных для других физиологических систем, в возрастной динамике щитовидной железы белых мышей.



Таким образом, развитие щитовидной железы происходит в младенческом периоде 15-ти суточных белых мышей. Активная функциональная деятельность железы характерна для ювенильного и среднего периодов животных. Начиная с 95 возраста происходит увеличение крупных и деструктивных

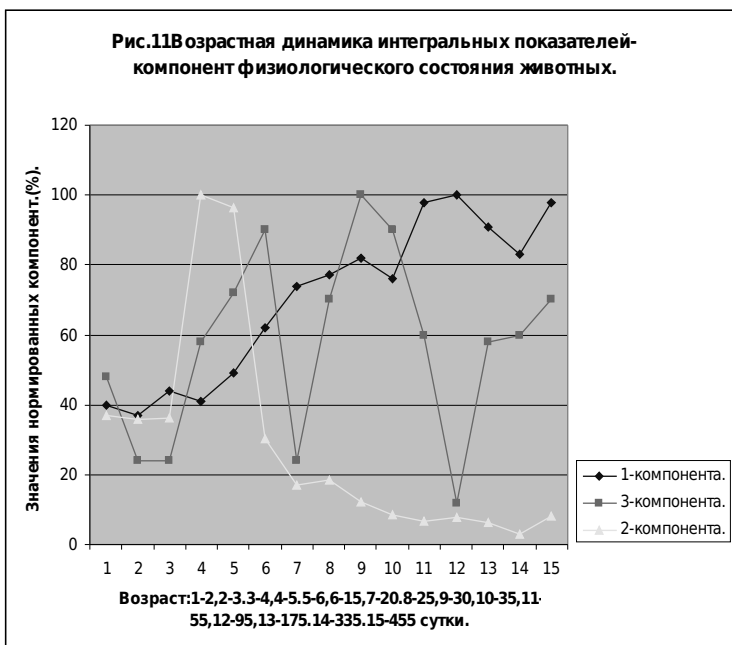
фолликул на фоне пониженного количества полноценно синтезирующих гормоны мелких фолликул, что свидетельствует о развитии начальных этапов старения организма мышей. К возрастным особенностям щитовидной железы можно отнести высокий уровень лабильности. Так переходные периоды включают: 2–20, 25–30, 35–55 и 95–455 сутки. Следовательно, щитовидная железа млекопитающих активно участвует в процессах возрастной адаптации организма, выполняя роль регулятора и синхронизатора физиологических процессов в постнатальном онтогенезе животных.

1.5. Интегральные зависимости постнатального развития животных

В постнатальном развитии организмов животных выделяют несколько основных процессов: последовательная экспрессия генов, клеточная пролиферация и дифференцировка, рост и увеличение массы тела, нейро-гуморальная регуляция онтогенеза (Рэфф, Кофмен, 1986). Применение статистического метода главных компонент к анализу всех исследованных возрастных показателей физиологических систем позволило выделить основные зависимости постнатального развития белых мышей.

Анализ данных представленных на рис. 11 позволяет рассмотреть три основные зависимости постнатального онтогенеза животных. Выделенные при статистическом анализе компоненты включают 90% общей дисперсии. Первая компонента – 60% общей дисперсии интерпретируется в качестве интегрального показателя возрастной динамики процессов роста, увеличения массы и размеров организма. В первую компоненту с достоверной положительной корреляционной зависимостью входят следующие показатели: масса тела, эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, миелокарициты, нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты, размеры коры, клубочковой и сетчатой зоны надпочечников, диаметр фолликул, количество крупных и деструктивных ядер щитовидной железы, индекс сперматогенеза, диаметр семенного канальца, сперматоциты, сперматиды клетки Сертоли сперматозоиды. Для неё характерен рост пропорциональный возрасту с выходом на плато в 175–335 и снижение в 445 сутки.

Вторая компонента включает 20% общей дисперсии и в неё входят такие показатели как: ретикулоциты, эритробласты сперматогонии типа Б, объёмы ядер клубочковой пучковой и сетчатой зон надпочечников, высота тиреоидного эпителия, количество мелких фолликул щитовидной железы и количество клеток Лейдига. Следовательно, вторая компонента описывает пролиферативную активность эритропоэза, сперматогенеза и функциональный уровень эндокринной системы, которые максималены в младенческом периоде и постепенно снижаются к старости. Интенсивность торможения пролиферативной активности существенно зависит от средней продолжительности жизни и от типа эндокринных показателей, но общий характер направленности изменений сохраняется. Взаимосвязь возрастных показателей пролиферации и функционального состояния эндокринной системы, выявленная в наших исследованиях позволяют высказать гипотезу о гомеорезисной функции стволовых клеток развивающегося организма (Хавинсон, 2002) [51, 59].



В третью компоненту, включающую 10% общей дисперсии входят: нормоциты полихроматофильные, пронормобласты, нормоциты базофильные, мелкие клетки Лейдига и содержание витамина С в надпочечных желёз. Следовательно, представленная компонента отслеживает уровень дифференцирующихся клеток в постнатальном развитии и эндокринных возрастных адаптивных процессов, выполняя синхронизирующую функцию между основными интегральными физиологическими процессами в постнатальном онтогенезе животных. Для третьей компоненты характерен волнообразный тип возрастной динамики: снижение в 3–4 сутки после рождения, повышение в 6–15, повторное снижение в 20, увеличение в 25–35, уменьшение в 55–95 и повышение в 175–455 сутки календарного возраста белых мышей. С возрастом вероятно, уменьшается и амплитуды колебаний с выходом на относительно невысокий уровень функционирования.

Анализ выделенных переходных – критических возрастных этапов каждой из исследуемых физиологических систем позволил рассмотреть гипотезу о десинхронизации их в постнатальном развитии организма животных. В проведённых исследованиях показано, что в ювенильном возрасте (3–15 сутки) при относительно стабильном состоянии надпочечников наблюдаются переходные процессы в щитовидной железе: уменьшении размеров фолликул, ядер и высоты тиреоидного эпителия. В системе крови: критический период – 3–4 сутки, соответствующий переходу с эмбрионального гемоглобина на гемоглобин взрослого животного происходит в отсутствие существенных изменений других физиологических систем. Аналогичные компенсаторные процессы наблюдаются и при старении животных. Таким образом, существуют критические периоды развития с пониженной устойчивостью к влиянию внешних факторов характерные для всего организма, переходные возрастные этапы для каждой физиологической системы, которые десинхронизированы во времени. Процессы временных сдвигов возрастных перестроочных этапов физиологических систем можно рассматривать в качестве одного из механизмов повышения устойчивости развивающегося организма в постнатальном онтогенезе.

Глава 2

ХРОНИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПЕРЕМЕННОГО ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ПОЛЯ В ПОСТНАТАЛЬНОМ РАЗВИТИИ ЖИВОТНЫХ.

Интерес к биологической эффективности переменных электрических полей (ПеЭП) появился вместе с их техническим использованием в конце девятнадцатого века. С помощью сильных

электрических полей воздействовали на нервно-мышечный препарат, кровь, мозг и т.д. Системные исследования в данном направлении проводились начиная с шестидесятых годов прошлого столетия. Изучение хронического влияния ПеЭП промышленной частоты на биосистемы стимулировалось строительством линий электропередач высокого напряжения: ЛЭП-500, 1000, способных создавать на поверхности земли поля с напряженностью от 10 кВ/м. до 40 кВ/м.

В экспериментальных исследованиях на белых крысах при действии ПеЭП в течении четырёх месяцев не выявлено гистоморфологических изменений органов животных при напряжённостях ниже 1 кВ/м. При напряжённостях 2 кВ/м, длительности экспозиции-месяц увеличивалась секреция кортикостероидов, снижалось содержание витамина С в надпочечниках и функциональная активность щитовидной железы. В системе крови отмечалось повышенное содержание мочевины, глюкозы, титра комплемента, лизоцима и остаточного азота (Бриджес, 1975; Давылов и др., 1984). В организме белых мышей при напряжённости поля 60 кВ/м после трёх-часового воздействия в течение двадцати дней нарушался обмен веществ, баланс макроэргических соединений, иммунная резистентность и оплодотворяющая способность самцов. Торможение генераивной функции наблюдалось и при пятичасовом ежедневном в течение четырёх месяцев воздействии ПеЭП (10–25 кВ/м, 50 Гц) на мышей и крыс: повышение стерильности, морфологические и биохимические нарушения в генеративной ткани. Новорожденные животные характеризовались повышенным числом врождённых аномалий, малорослостью, пониженной рождаемостью и изменениями в соотношении полов (Bindocas 1988).

При пребывании человека по три часа в день в течение двадцати дней в поле 60 кВ/м отмечалось снижение температуры тела, работоспособности, дезорганизации сосудистого тонуса и условно-рефлекс-торной деятельности. Необходимо отметить, что при нахождение человека в электрическом поле (5–40 кВ/м, 50 Гц) человек испытывает неприятные ощущения болевого характера при контакте с заземленным предметами. Аналогичные

неблагоприятные ощущения появляются у человека и животных при пересечении ими высоковольтных линий передач ЛЭП-500.

Переменные электрические поля промышленной частоты (50 Гц, ПеЭП), являясь постоянной составляющей современной техносферы оказывают хроническое влияние на биосистемы. В большей степени организм человека подвержен регулярному воздействию ПеЭП, потому что вся жизнь современного человека проходит в условиях урбанизированной среды, энергообеспечение которой осуществляется электрическими токами промышленной частоты. Существующие предельно допустимые уровни ПеЭП не учитывают в полной мере эффекты хронического действия полей на организм человека и животных (Плеханов, 1990; Карташев, 2000; Григорьев, 2003; Takebe et al, 2001). С целью выяснения особенностей хронического действия ПеЭП в постнатальном онтогенезе животных были проведены специальные исследования.

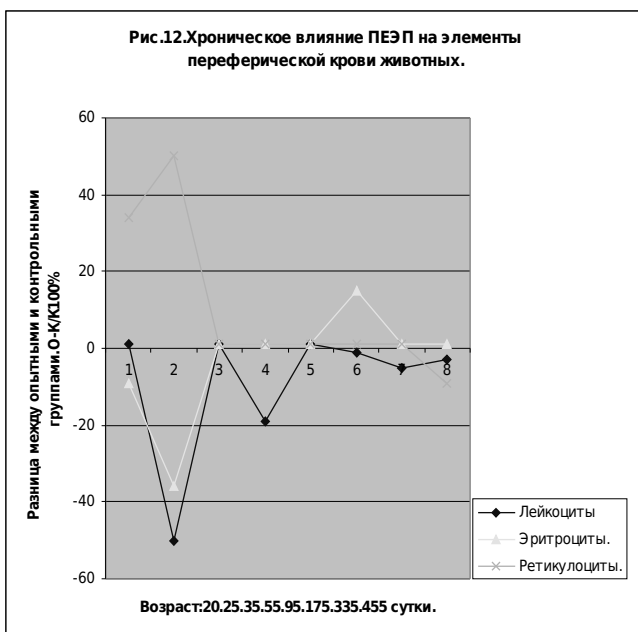
Исследования проводились на самцах беспородных белых мышей, которые помещались в специально сконструированную установку с ПеЭП в возрасте 15 дней и подвергались постоянному влиянию поля (40 кВ/м, 50 Гц) в течении 440 суток. Контрольная группа животных находилась в аналогичных условиях без действия поля. Взятие гистоморфологического материала для анализа физиологического состояния системы крови, сперматогенеза, надпочечников и щитовидной железы осуществлялось на 20, 25, 30, 35, 55, 95, 175, 335 и 455 сутки календарного возраста животных.

2.1. Хроническое влияние переменного электрического поля на систему крови белых мышей

Система крови животных относится к наиболее лабильным физиологическим системам и чувствительна к внешним воздействиям. После статистической обработки результатов экспериментальных исследований статистически достоверные изменения в показателях системы крови представлены на рис. 12 и 13.

Анализ данных, представленных на рис. 12 позволяет заметить, что наиболее чувствительным возрастным периодом к действию ПеЭП является критическая стадия ювенильного

периода – 25 суток календарного возраста белых мышей. При действии электрического поля происходит снижение эритроцитов и лейкоцитов на фоне повышенного количества ретикулоцитов. В переходный период половозрелости (55 суток) отмечается менее выраженное снижение количества лейкоцитов. Для среднего возраста характерно повышение количества эритроцитов при хроническом действии ПЭП с последующей нормализацией. В критический период (335 суток) развития инволюционных изменений отмечается снижение численности ретикулоцитов. Следовательно, при хроническом действии поля в постнатальном развитии животных наблюдаются волнообразные адаптивные реакции показателей периферического отдела системы крови наиболее выраженные в ювенильном и критических периодах постнатального онтогенеза белых мышей.





Анализ данных, представленных на рис. 13. позволяет считать, что переменное электрическое поле приводит к повышению пролиферирующихся клеток-эритроцитов и дифференцирующихся-нормоцитов в течение первых пяти дней. Последующее хроническое действие поля в двадцать пятые возрастные сутки приводит к уменьшению числа эритроцитов и нормоцитов. Для эритроцитов характерен невысокий уровень в 55 и 95 сутки, который компенсируется активацией процессов дифференцировки нормоцитами в 95—335 сутки. В 454 сутки наблюдается торможение дифференцировки на стадии базофильных нормоцитов и снижение количества ретикулоцитов в периферической крови опытной группы животных. Необходимо отметить, что в ювенильном возрасте при действии электрического поля изменения в системе крови носят односторонний характер. Развитие возрастной адаптации к хроническому влиянию поля при пониженной пролиферативной активности заключается в

интенсификации процессов дифференцировки костномозговых клеток эритроидного ростка животных.

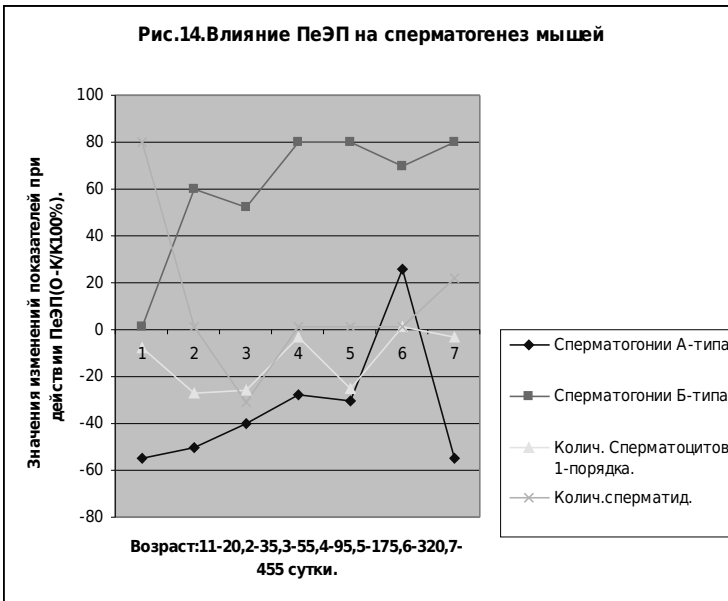
Последующий анализ возрастной устойчивости системы крови белых мышей позволил выделить наиболее чувствительный к электрическому полю критический период ювенильного возраста: 20–25 сутки, в котором происходит после активации значительное снижение уровня пролиферирующих и дифференцирующихся клеток: эритробластов и нормоцитов. Хроническое действие ПеЭП приводит к повышению уровня нормоцитов в среднем возрасте. Начиная с 335 суток календарного возраста животных в опытной группе животных снижается скорость дифференцировки нормоцитов, что приводит и к уменьшению числа ретикулоцитов в крови животных.

Следовательно, длительное, хроническое влияние ПеЭП приводит к волнообразным адаптивным изменениям пролиферирующихся и дифференцирующихся процессов эритроидного пула клеток, приводящим к отклонениям в периферических элементах системы крови белых мышей. Наиболее выраженные изменения при действии поля наблюдаются в критические периоды постнатального развития системы крови мышей.

2.2. Влияние переменного электрического поля на сперматогенез животных

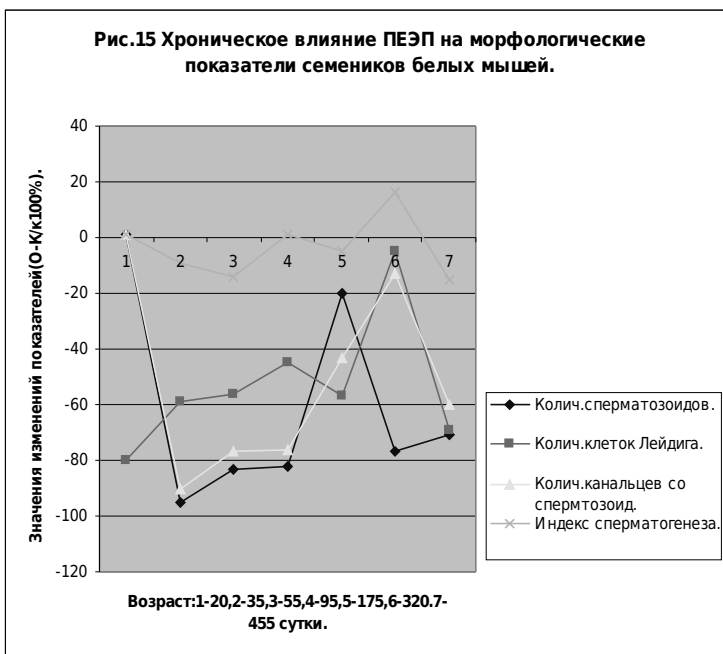
Среднестатистические нормированные изменения показателей при хроническом действии ПеЭП в системе сперматогенеза мышей представлены на рис. 14 и 15. Анализ данных представленных на Рис. 14 позволяет считать, что снижение количества стволовых клеток сперматогенного эпителия-сперматогоний-А типа и дифференцирующихся клеток-сперматоцитов происходит в первые пять суток после действия поля и продолжается в течении всего наблюдаемого периода. Для постнатальной динамики сперматид-предшественников сперматозоидов характерно повышение в первые пять суток последствия ПеЭП, снижение в 55-е возрастные сутки с последующим увеличением численности к 455 суточному возрасту животных.

Сперматогонии Б-типа в отличие от стволовых клеток активно вступают в митоз продуцируя сперматоциты, которые вступают в стадию мейоза с разделением количества хромосом вдвое и появлением гаплоидных половых клеток-сперматид. Дифференцируясь, сперматиды превращаются в сперматозоиды. Увеличение численности сперматогоний Б-типа после первых пяти суток влияния поля можно рассматривать в качестве компенсаторной реакции снижения эффективности сперматогенеза подопытных животных. Следовательно, наиболее поражаемой при действии ПеЭП стадией сперматогенеза мышей можно считать пролиферирующие стволовые клетки сперматогоний А-типа, мейоз сперматоцитов, нарушения в которых приводит к снижению общего количества сперматозоидов (рис. 15).



В качестве компенсаторного механизма возрастной адаптации системы сперматогенеза можно рассматривать повышение количества сперматогоний Б-типа, уровень которых в контрольной группе животных ниже сперматогоний А-типа (см. рис. 5), и число сперматид. Сравнительный анализ изменений в системе крови и

сперматогенеза при хроническом действии электрического поля приводит к заключению о аналогичных процессах развития возрастной адаптации в исследуемых физиологических системах организма животных. Наиболее поражаемыми являются активно делящиеся клетки, снижение их численности ускоряет стадии дифференцировки, что приводит к частичной или полной компенсации необходимого количества сформировавшихся зрелых клеток. Необходимо отметить, что аналогичные процессы наблюдаются и при действии ионизирующего излучения на человека и животных (Мязин и др. 2009).



Сравнительный анализ морфологических показателей семенников самцов белых мышей, представленных на рис. 15, выявил значительное снижение количества сперматозоидов и семенных канальцев со сперматозоидами после десяти суток действия поля в ювенильный и последующие периоды жизни животных. В семенных канальцах наблюдалось замедление

процессов формирования просветов, увеличение числа сперматид. В эндокринных клетках-Лейдига отмечалось торможение их дифференцировки. Снижение количества клеток Лейдига, вырабатывающих тестостерон, происходит после пятисуточного действия электрического поля и остаётся на низком уровне в течение всего постнатального развития, что приводит к понижению сексуальной активности и более ранней возрастной импотенции животных. С увеличением времени экспозиции ПеЭП до 40 суток на этапе полвозрелости мышей несколько стимулируются эндокринные процессы, но снижается индекс сперматогенеза. В семенниках увеличивается число канальцев со слущенным эпителием, в цитоплазме клеток Сертоли отмечалась вакуализация. Последующее увеличение экспозиции поля в 95–455 сутки вызывает усиление негативных морфологических изменений. Оболочки семенных канальцев пропитываются отёчной жидкостью, растёт число опустошенных семенных канальцев, снижается количество сперматозоидов и эндокриоцитов.

Необходимо отметить, что кратковременное влияние электрического поля не приводит к значительным нарушениям в системе сперматогенеза мышей (табл. 1).

Таблица 1

Изменения между опытными и контрольными среднестатистическими показателями системы сперматогенеза при кратковременном (10 суток) действии ПеЭП (40кВ/м, 50 Гц) на разновозрастных самцов белых мышей

Показатели системы сп сперматогенеза	Молодые животные (О–К)	Половозрелые (О–К)	Старые животные (О–К)
Сперматогонии А-типа	-11±1	2±1	-1,7±0 4
Сперматогонии Б-типа	6±2	1±2	7±1
Сперматоциты 1 порядка	-13±4	1±3	-40±7
Сперматиды	8±3	2±5	-30±5
Сперматозоиды	-5±2	2±3	-15±6
Семенные канальцы со сперматозоидами	-5±2	-6±2	-45±6
Количество клеток Лейдига	-19±5	-7±3	-39±6

Примечание: $X \pm mt$ – среднестатистическая разница с 95% уровнем значимости между опытными и контрольными значениями показателей.

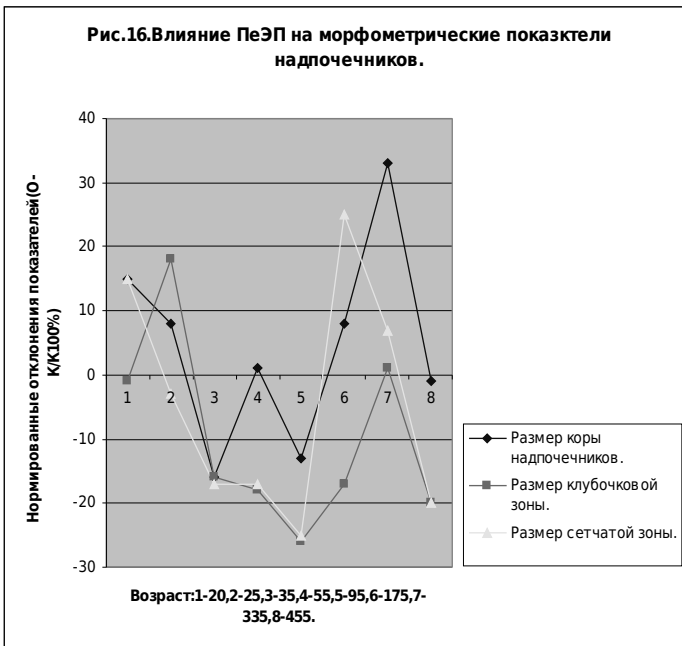
Наиболее чувствительными к влиянию поля являются молодые и старые животные в то время как нарушения в половозрелом возрасте носят обратимый характер. При кратковременном действии ПеЭП направленность изменений в семенниках мышей аналогична при хроническом влиянии, но они менее выражены и не носят системный характер. Таким образом, полученные экспериментальные результаты состояния семенников животных свидетельствуют о необратимых хронических изменениях сперматогенеза, приводящих к более раневозрастному снижению сексуальной активности и стерильности в условиях длительного влияния переменного электрического поля.

2.3. Хроническое влияние переменного электрического поля на состояние надпочечников мышей

Надпочечные железы, ответственные за развитие общего адаптационного синдрома в организме, реагируют на внешние воздействия и обеспечивают гомеостаз развивающегося организма. Противоречивость литературных данных по влиянию электрических полей на физиологическое состояние желёз (Суюй Оуян и др., 2005, Анисимов и др., 2003) стимулировало проведение исследований по выяснению биологической эффективности хронического действия ПеЭП (40 В/м, 50 Гц). Среднестатистические нормированные изменения показателей надпочечных желёз при хроническом действии электрического поля, начиная с пятнадцати-суточного возраста животных, для удобства последующего анализа разделены на три функциональные группы и представлены на рис. 16, 17 и 18. Результаты экспериментальных исследований изменений морфометрических показателей надпочечников представлены на рис. 16.

Анализ данных позволяет заметить, что хроническое действие поля приводит к развитию волнообразного типа возрастных адаптивных реакций в онтогенезе белых мышей. В ювенильном периоде под влиянием ПеЭП происходит увеличение размеров: коры, клубочковой и сетчатой зон надпочечных желёз, что свидетельствует о развитии стресс-реакции. Уменьшение гипертрофии железы в среднем возрасте можно рассматривать в

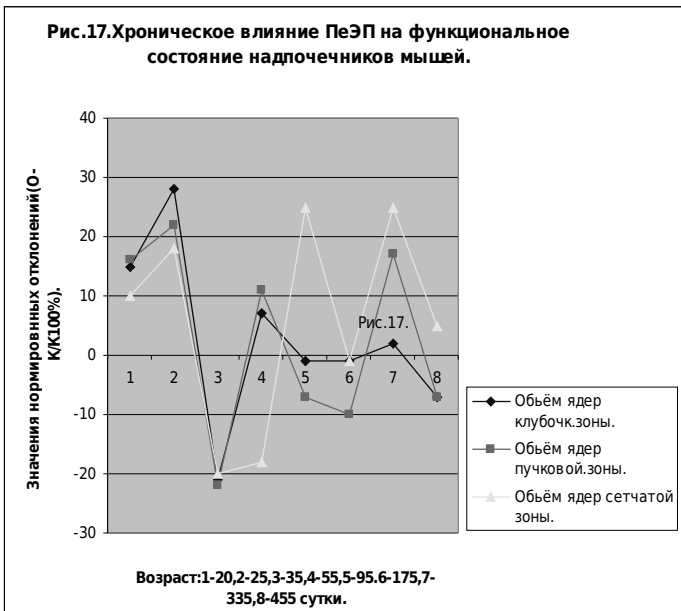
качестве адаптивного процесса к внешнему фактору. Повторное повышение исследуемых показателей в начальной инволюционной стадии свидетельствует о незаконченности адаптаций к электрическому полю и о вероятности развития патологических изменений в организме животных. Что подтверждается и повышенной смертностью (10–20%) мышей в опытной группе. Отмечалось также гемодинамические изменения: расширения венных синусов, интерстициальные отёки и увеличение количества деструктивных ядер в корковом слое надпочечников в 355–455 сутки календарного возраста животных.



Изменения показателей функционального состояния надпочечных желёз при хроническом действии ПеЭП представлены на рис. 17.

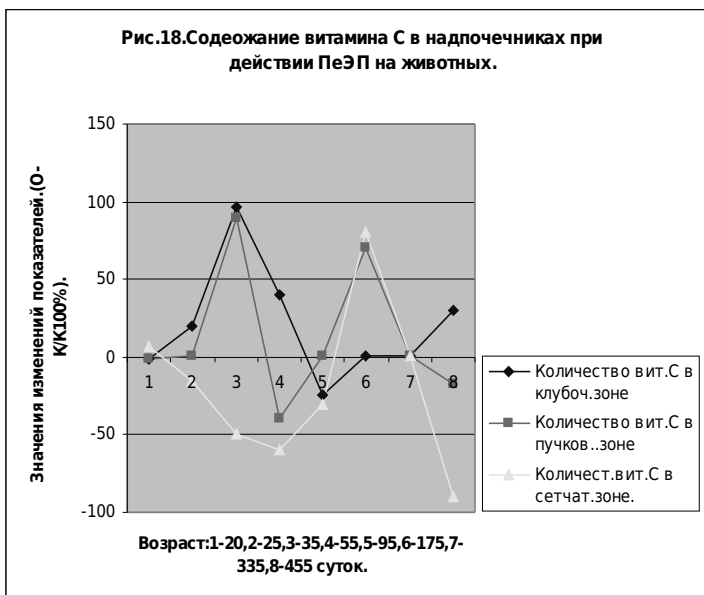
Для показателей функционального состояния надпочечных желёз при действии поля в постнатальном развитии мышей характерен волнообразный тип адаптивных реакций. Размеры ядер желёз пропорциональны уровню секреторной активности при

синтезе гормонов. В клубочковой зоне вырабатываются минералкортикоиды, регулирующие водно-солевой обмен, в сетчатой и пучковой зонах-глюкокортикоиды и половые гормоны. При действии электрического поля на ювенильных животных в течении первых десяти суток повышается секреторная активность пучкового, клубочкового и сетчатого слоёв, которую можно рассматривать в качестве стрессорной. В среднем возрасте наблюдается активация секреторной деятельности клубочковой и пучковой зоны. В 95-суточном возрасте повышается активность сетчатой зоны. В инволюционном периоде: 335,455 сутки при хроническом действии ПеЭП отмечается повышение исследуемых показателей с последующим снижением. Следовательно, длительное влияние электрического поля промышленной частоты вызывает нарушения в обмене веществ, в водно-солевом балансе и приводит к напряжению систем адаптации к хроническому стрессу в постнатальном развитии, который наиболее выражен в критические периоды онтогенеза животных.



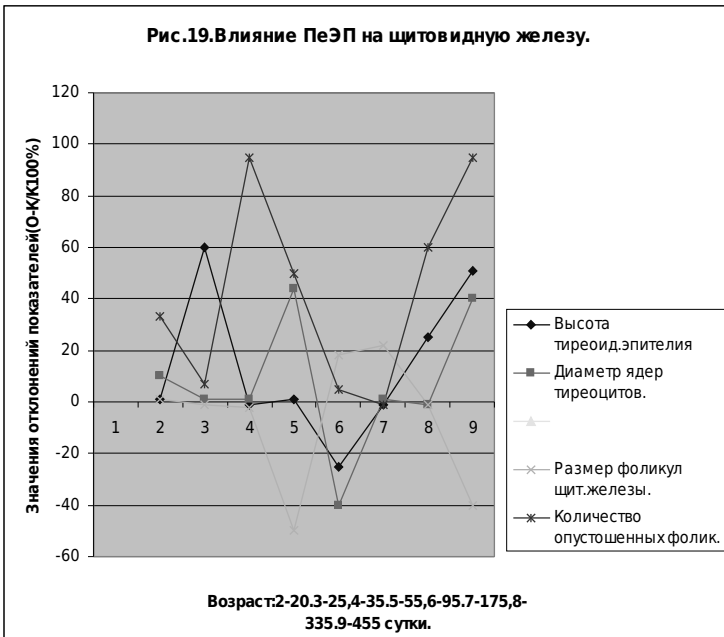
В качестве подтверждения развиваемой нами концепции рассмотрим экспериментальные данные по хроническому влиянию поля на содержание витамина С в надпочечниках (Рис. 18). В надпочечниках содержится постоянно относительно высокая концентрация витамина С, который используется ими для выработки стероидных гормонов и катехоламинов. При развитии стресса активации синтеза стероидных гормонов наблюдается снижение содержания витамина С в надпочечниках, что является показателем развития стресс-реакции организма.

Анализ результатов исследований, представленных на рис. 18 позволяет заметить снижение уровня содержания витамин С при действии ПеЭП в 25, 55, 95 и 455 сутки календарного возраста мышей. Для клубочковой и пучковой зон характерна синхронность изменений содержания витамина С за исключением 455 суток под влиянием поля. Содержание витамина С в сетчатой зоне, вырабатывающей глкортикоиды и частично половые гормоны остается пониженным в течении всего периода индивидуальной жизни животных за исключением 175–335 суток. Следовательно, гормоны, вырабатываемые сетчатой зоной, в большей степени ответственны за развитие адаптивных реакций к хроническому действию ПеЭП в постнатальном онтогенезе мышей. Таким образом хроническое, сопоставимое с продолжительностью жизни мышей действие переменного электрического поля промышленной частоты вызывает волнообразный тип адапционных возрастных реакций надпочечных желёз наиболее выраженных в критические периоды ювенильного и старого возраста животных.



2.4. Влияние переменного электрического поля на щитовидную железу животных

В современной научной литературе практически отсутствуют данные по влиянию электрических полей на физиологическое состояние щитовидной железы животных и человека (Карташев, Иванова, 1988, Воронцова, 2004) в то время как сама железа принимает активное участие в процессах роста и развития организма. В проведённых исследованиях получены данные по хроническому влиянию переменных электрических полей на состояние щитовидной железы самцов белых мышей. Среднестатистические результаты гистоморфологических изменений показателей щитовидной железы белых мышей при действии поля представлены на рис. 19.



Анализ полученных данных выявил повышение функциональной активности щитовидной железы: увеличение диаметров ядер тиреоцитов, высоты тиреоидного эпителия и числа опустошенных фолликул в первые десять дней после действия ПеЭП. В среднем возрасте наблюдается снижение исследуемых показателей с последующей активацией в период старения животных. Содержание опустошенных фолликул, которые отражают уровень секреторной активности, показывает значительный уровень напряжённости железы в ювенильном и старом возрасте при хроническом действии электрического поля. Сравнительный анализ развития возрастной адаптации при действии поля надпочечных и щитовидных желёз выявил синергическое взаимодействие эндокринных органов. Периоды активации двух желёз не синхронизированны в постнатальном онтогенезе.

В возрастные этапы, характеризующиеся относительно невысоким уровнем функционирования надпочечников,

отмечается повышенная деятельность щитовидной железы. Вероятно, аналогичная компенсаторное взаимодействие эндокринных систем повышает надёжность возрастной адаптации к хронически действующим факторам. Следовательно, длительное влияние ПеЭП (40 кВ/м, 50 Гц) приводит к развитию волнообразного адаптивного процесса в динамике постнатального развития животных. Наиболее выраженные изменения наблюдаются в критические этапы развития ювенильного и инволюционного периодов жизни. В качестве шокового органа следует рассматривать систему сперматогенеза, в которой при действии поля происходят нарушения на стадии сперматогоний А-типа, сперматоцитов 1-порядка и генерации клеток Лейдига, приводящие к снижению количества сперматозоидов и наступлению стерильности на более ранних возрастных этапах старения организма животных.

Проведённый статистический дисперсионный анализ позволил перейти к количественной оценки биотропности ПеЭП для каждой из исследуемых физиологических систем развивающегося организма мышей. Если суммарный биоэффект влияния поля соответствует 100%, то для системы сперматогенеза он будет соответствовать 35% при изменении при действии поля 78% от всех исследуемых показателей. Для надпочечных желёз–30% при реагировании 70%, для щитовидной железы составлять 20% при изменении 50% показателей и для систем крови–10% при реагировании на ПеЭП 26% показателей крови. Следовательно, при хроническом влиянии электрического поля изменяются все исследованные физиологические системы организма. В тоже время биотропность поля существенно зависит от специфичности каждой из них и возрастного состояния организма животных.

Система крови, обладающая центральными и автономными гомеостазирующими механизмами, реагирует в ювенильном возрасте, в процессе перестройки физиологических систем. В последующем возрастном периоде происходит адаптация её к хроническому действию поля. С началом инволюции при снижении уровня резистентности наблюдаются и отклонения в показателях крови. В целом изменения в системе крови мышей носят адаптивный характер и находятся в пределах физиологической нормы. Выполняющие функции адаптации надпочечные железы активно реагируют на ПеЭП в течение всего постнатального развития животных. Участвующая в возрастной адаптации

щитовидная железа изменяется в среднем и старом возрасте. Функция семенных желёз заключается в большей степени в сохранении численности популяции и вида и характеризуется относительно пониженной индивидуальной защищённостью, что приводит к наиболее существенным нарушениям в её функционировании при хроническом влиянии переменного электрического поля в постнатальном онтогенезе животных.

Глава 3

ХРОНИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ КОРМОВЫХ АДСОРБЕНТНЫХ ДОБАВОК-ЦЕОЛИТОВ В ПОСНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ ЖИВОТНЫХ

Различные виды адсорбентов в качестве пищевых добавок достаточно широко используются в системе питания человека и животных. Природные цеолиты достаточно давно используются в животноводстве и для людей в качестве биологически активных добавок – Литовит. В тоже время длительное, в течение всей жизни использование цеолитов изучено недостаточно.

Как минеральный вид цеолиты известны уже более 200 лет. Длительное время они рассматривались в качестве редких минералов, не образующих промышленных скоплений и не имеющие практического применения. Цеолиты являются ценнейшими в промышленности минералами, обладающие открытой каркасно-полостной структурой типа $[(Si, Al)O_4]$, имеющей отрицательный заряд, который компенсируется нейтрализующими, положительно заряженными катионами (Na, K, Mg, Ca, Sr, Ba, Ca). Природный цеолит является достаточно эффективным более дешевым заменителем искусственного и некоторых естественных минеральных соединений типа мела, каолина, диатомита. В многотоннажных технологических процессах, где применение синтетических цеолитов не выгодно, большое значение приобретает использование природных минералов.

Кристаллы цеолитов пронизаны системой каналов или полостей, обладают хорошо развитой внутренней поверхностью. Спецевиное строение цеолитов позволяет им избирательно сорбировать молекулы, например, галогенированных галогенов, компоненты сточных и питьевых вод, т.е. играть роль «молекулярных сит». В дегидратированном состоянии эти минералы сорбируют аммоний, спирт, нитраты и другие вещества. Размеры каналов достаточны для проникновения в них органических молекул и катионов, а суммарный объем их вместе с порами достигает 50%. Свойства цеолитов: распространенность, доступность, дешевизна, возможность неоднократного применения позволяют использовать их различных областях

промышленности и сельского хозяйства. Ионообменная емкость цеолитов – одно из основных параметров, характеризующих их сорбционные и технологические свойства. Максимальная ионообменная емкость соответствует полному замещению одного иона другим во всех кристаллических позициях, что соответствует максимальной сорбционной способности цеолита.

В пределах СНГ разведано 10 месторождений цеолитов, из них Ай-Даг, Ноемберян и Дзегви находятся в Закавказье, Сокирница – в Закарпатье, и 6 – в Российской Федерации, в т.ч. на Сахалине (Лютюгское), на Дальнем Востоке (Чугуевское), в Якутии (Хонгуруу), в Кузбассе (Пегасское) и в Забайкалье (Шивергуйское и Холинское). Химический состав цеолита ЦПС: $(\text{Na}, \text{K}_2) \text{O} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 10\text{SiO}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$. Суммарная катионная емкость 87 мг-экв/100 г породы, ионообменная емкость – 2,5 мг-экв/г. Отмечена адсорбционная способность к воде, метанолу, углекислому газу, кислороду, сернистому газу, H_2S (сероводороду), NH_3 (аммиаку), азоту, крупным органическим молекулам. По данным ВНИИГеолнеруд и ВостСибНИИГТиМНА цеолиты относятся к первой группе природных материалов по термо- и кислотоустойчивости. Цеолиты обладают хорошими регенерационными способностями, выдерживают высокие температуры до 600° , устойчивы к воздействию агрессивных сред без видимых следов разрушения. Цеолиты признаны не токсичными, мутагенных действий не обнаружено, могут применяться без ограничений во всех областях народного хозяйства (Евтохов, 2003, Мартынова, 2002).

Использование природных цеолитов в кормлении животных и птиц способствует замедлению скорости прохождения пищевой массы через пищеварительный тракт и, вследствие чего повышается степень воздействия пищеварительных соков на них. Наличие щелочной среды в дистальных отделах кишечника приводит к снижению бродильных процессов. Исследования плазмы крови показали, что у опытных групп достоверно увеличились уровни большинства аминокислот. Использование природного цеолита повышает способность животных использовать питательные вещества кормов. Одним из положительных действий цеолита является повышение жизнеспособности животных и птицы. Экспериментально

доказано, что скармливание природного цеолита способствует снижению количества желудочно-кишечных заболеваний, что возможно обусловлено сокращением бактериальной обсеменности кишечника. Кроме того, скармливание природного цеолита, очевидно, способствует выведению из организма продуктов метаболизма и ядовитых веществ, попавших с кормом (Мальцева, 1999, Герасева и др., 2004, Гаврилов, 2006, Шедрин и др., 2006, Макаров, Горховенко, 2006, Соловьёв и др., 2004). Следует признать что длительное хроническое влияние пищевых цеолитовых добавок на организм животных и человека исследовано недостаточно.

Изучение длительного хронического действия цеолитов позволяет выявить особенности возрастной адаптации и возможные скрытые негативные физиологические последствия к новым пищевым добавкам.

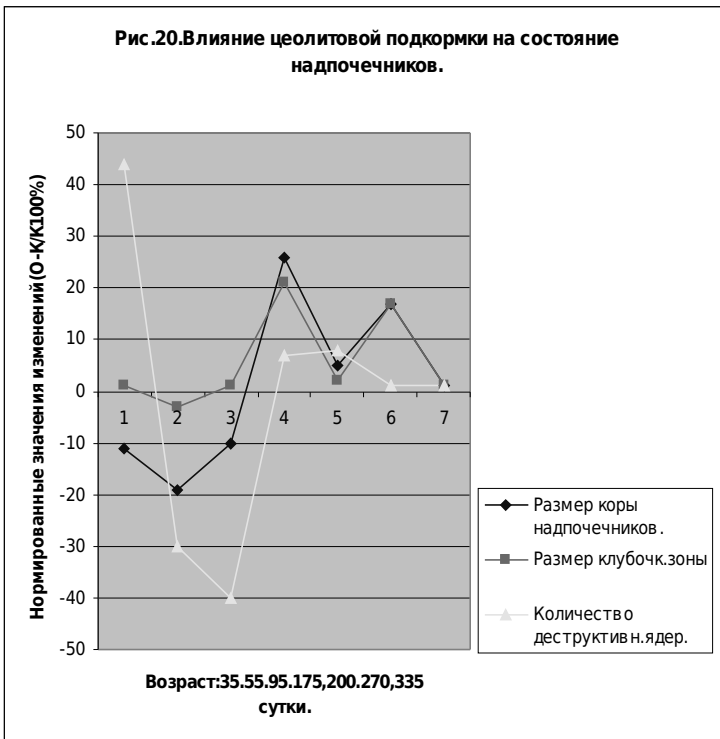
В наших исследованиях проводилось экспериментальное изучение хронического влияния природного цеолита-пегасина на физиологическое состояние модельных животных-самцов беспородных белых мышей. Физиологическое состояние организма животных оценивалось по гистоморфологическим показателям надпочечниковых и щитовидных желёз, системы крови, сперматогенеза и печени. В качестве ежедневной подкормки в пищевой рацион животных добавлялись цеолиты с размерами гранул: 0,1–0,2 мм в пропорции 4% от массы сухого корма с 15 суточного и по 335 сутки календарного возраста мышей. Параллельно в аналогичных условиях при температуре 23 градуса содержались контрольные группы животных. Взятие гистоморфологического материала для последующего анализа осуществлялось в 35, 55, 95, 175, 200, 270 и 335 возрастные сутки у десяти опытных и контрольных животных в каждый возрастной период.

3.1. Влияние цеолитовой подкормки на состояние надпочечников и щитовидных желёз животных

Гуморальный гомеостаз развивающего организма существенно зависит от функциональной активности надпочечных и щитовидных желёз. В проведённой серии экспериментов

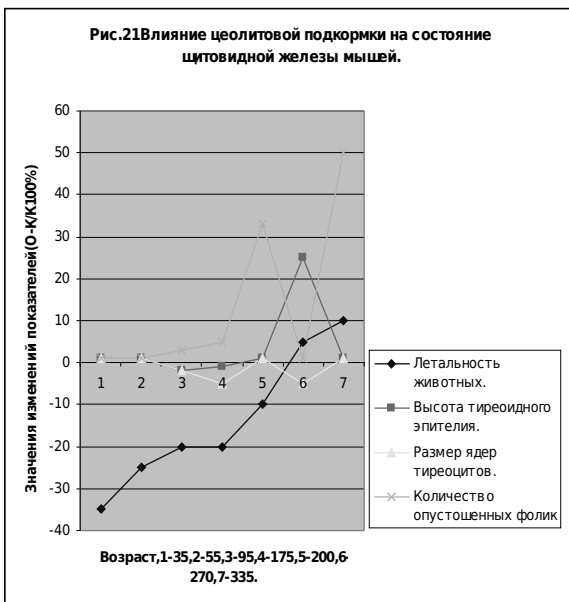
исследовалось состояние щитовидной и надпочечниковых желёз по гистоморфологическим показателям при ежедневном добавлении в пищу белым мышам цеолитов, начиная с 15 суточного возраста. Усреднённые статистически достоверные результаты изменений в показателях надпочечников животных, получавших цеолитовую подкормку представлены на рис. 20.

Анализ данных, представленных на рис. 20 позволяет считать, что цеолитовая подкормка оказывает положительное влияние в течение 95-ти суточного возрастного периода. В опытной группе животных наблюдается снижение размеров коры, клубочковой зоны и деструктивных ядер надпочечных желёз, что свидетельствует об адекватной компенсации стрессовых воздействий.



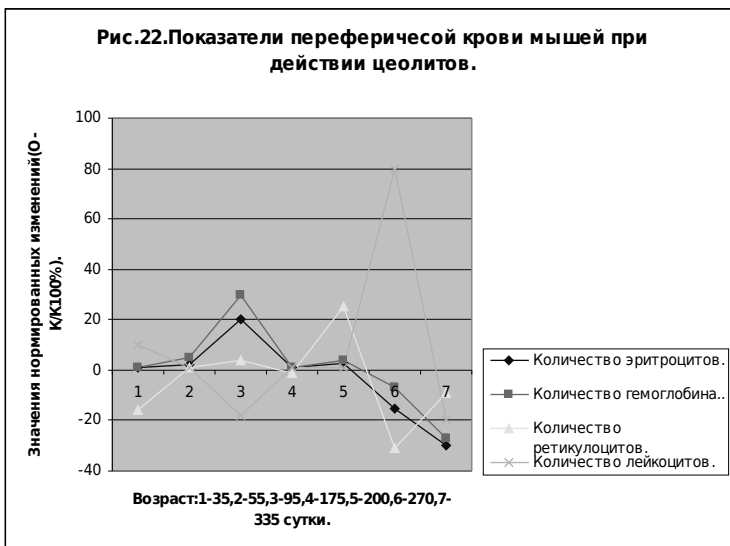
Последующее превышение исследуемых показателей в 175–270 сутки можно рассматривать в качестве умеренного напряжения систем адаптации, которое нивелируется к 335 суткам календарного возраста животных. В 335 суточном возрасте в клубочковой, пучковой и сетчатой зонах надпочечников опытной группы наблюдалось статистически достоверное снижение (50%) содержания витамина С, что является показателем активации гормонального синтеза и развития стресс-реакции животных, получавших цеолиты.

Рассматривая усредненные значения отклонений показателей щитовидной железы белых мышей рис. 21, необходимо отметить незначительные изменения физиологического состояния щитовидной железы в течение первых 200 суток при постоянном добавлении цеолитов в корм животных. Увеличение численности опустошенных фолликул и размеров тиреоидного эпителия в начальный период инволюции в опытной группе рассматривается как активация адаптивных реакций к неблагоприятным воздействиям. В качестве подтверждения неблагоприятного хронического действия цеолитов целесообразно оценить возрастную динамику летальности-отхода животных (рис. 21). При регулярном добавлении в корм цеолитов наблюдается снижение смертности мышей в течении более чем 200 суточного возраста. В последующий период происходит увеличение смертности в опытной группе животных. Следовательно, длительное применение цеолитовой подкормки в концентрациях рекомендованных в животноводстве оказывает положительное влияние в молодом и среднем возрасте, но вызывает напряжение в адаптации эндокринных систем при старении организма животных.



3.2. Влияние цеолитов на систему крови белых мышей

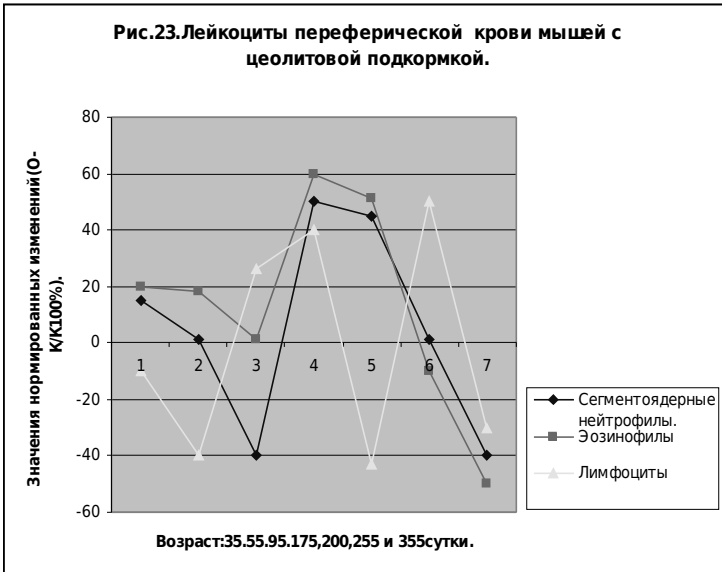
Кровь относится к лабильным хорошо реагирующим на изменение химического состава организма физиологическим системам. В проведённой серии экспериментов рассматривались показатели периферической крови и состояние костномозгового пула клеток при хроническом действии цеолитов в постнатальном онтогенезе самцов белых мышей. Среднестатистические данные экспериментальных исследований по влиянию цеолитовой подкормки на показатели периферической отдел системы крови белых мышей в постнатальном развитии представлены на рис. 22.



Анализ полученных данных позволяет считать, что в ювенильном и среднем возрасте у животных, получавших цеолиты, происходит повышение количества эритроцитов, гемоглобина и ретикулоцитов на фоне снижения общего содержания лейкоцитов. Относительно пролиферирующегося и дифференцирующегося пула клеток, следует отметить повышение числа эритробластов в 200 сутки, пронормобластов, базофильных нормобластов в 35 и 175 сутки и активацию дифференцировки на уровне ортохромных нормобластов. В этот период влияние цеолитов можно рассматривать как полезное для организма животных.

Снижение уровня пролиферации и дифференцировки отмечается в 270 возрастные сутки, что приводит соответственно и к уменьшению числа ретикулоцитов и эритроцитов на фоне повышенного количества лейкоцитов. Увеличение численности лейкоцитов на фоне снижения общего количества эритроцитов и гемоглобина рассматриваются в качестве индикаторов неблагоприятного состояния системы крови животных, получавших цеолиты.

Дифференцированные возрастных изменений лейкоцитарных показателей в периферическом отделе системы крови мышей при действии цеолитов представлены на рис. 23.



Представленные на рис. 23 среднестатистические значения возрастных показателей лейкоцитов позволяют считать, что в течение первых 95 суток происходит снижение уровня нейтрофилов, эозинофилов и лимфоцитов. В 175–255 сутки наблюдается увеличение в периферической крови нейтрофилов и эозинофилов с последующим уменьшением их встречаемости к 335 суткам календарного возраста животных. Для лимфоцитов характерен колебательный тип развития адаптивных реакций: повышение в 95 и 175 сутки, снижение в 200, повышение в 255 и снижение в 335 сутки. Необходимо отметить наличие в крови опытной группы животных с 200 суточного возраста повышенного в 2–4 раза количества метамиелоцитов. Повышение количества промиелоцитов и миелоцитов совпадает с изменением уровня сегментоядерных нейтрофилов и эозинофилов. В ювенильном и среднем возрасте наблюдаемое соотношение незрелых и зрелых

форм лейкоцитов может рассматриваться как положительное, в 335 сутки отмечается отрицательный характер соотношений в лейкоцитарной формуле животных, получавших цеолиты [Карташев, Баскурян, 1994].

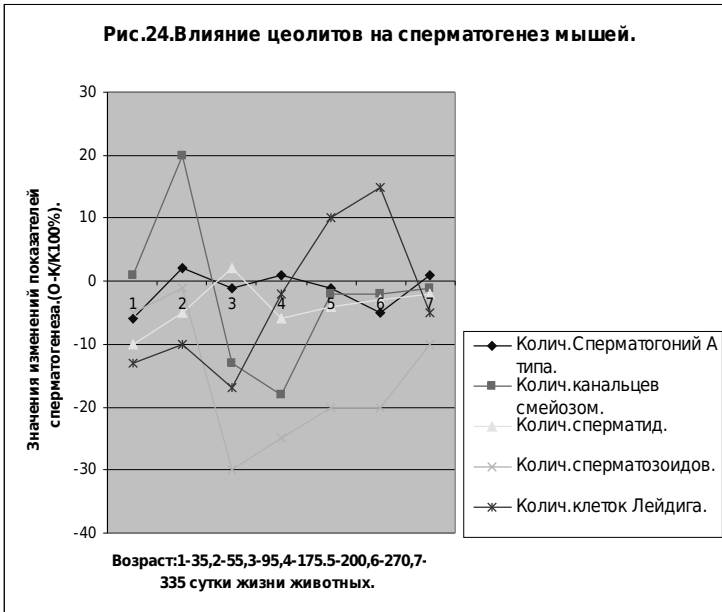
Следовательно, негативные изменения исследуемых лейкоцитов начинают проявляться с 175 суточного возраста. В костномозговом составе миелоидной ткани отмечается снижение плазматических клеток, эозинофилов, промиелоцитов, нейтрофильных промиелоцитов и эозинофилов в 200 суточном возрасте у мышей получавших цеолиты. На основании проведенных исследований можно считать, что хроническое добавление цеолитов в корм животных оказывает положительное влияние на систему крови в молодом возрасте и неблагоприятное воздействие в последующие периоды жизни животных.

3.3. Влияние цеолитовой подкормки на систему сперматогенеза белых мышей

Система сперматогенеза выполняет функцию продолжения жизни вида и внешние воздействия, оказывающие длительное влияние на физиологическое состояние организма, изменяют и репродуктивные функции. Необходимо отметить, что в доступной нам научной литературе не удалось обнаружить данных по влиянию цеолитов на сперматогенез животных. Характер изменений репродуктивных функций существенно зависит от природы факторов и периода их действия. Рассмотрим влияние длительной цеолитовой подкормки на состояние сперматогенеза в постнатальном онтогенезе мышей рис. 24.

Результаты проведенных исследований возрастной динамики сперматогенеза мышей при регулярном добавлении в корм цеолитов позволяют заметить активацию процессов деления стволовых клеток-сперматогониев А типа в 55 суток, сменяющуюся торможением к 270 суткам. В численности сперматогоний Б-типа не отмечено статистически достоверных отклонений в течение всего периода наблюдений. Количество семенных канальцев с недефинированными клетками на стадии мейоза повышается в 55 сутки, снижается в 95 и 175 жизни животных и не отличается от фоновых значений в период

старения. Число дифференцирующихся в сперматозоиды клеток-сперматид отстаёт от контрольного уровня в течение первых 55 суток, нормализуется в половозрелый период и достигает контрольных значений в течний последующего этапа постнатального онтогенеза животных.



Клетки Лейдига, ответственные за синтез половых гормонов, отстают в скорости созревания в ювенильном и среднем возрасте под влиянием цеолитовой подкормки. Последующее их повышение следует рассматривать в качестве компенсаторной реакции генеративной ткани. Наблюдаемое торможение в системе сперматогенеза на стадии мейоза и дифференцировки при хроническом действии цеолитов приводит к снижению общего количества сперматозоидов в течение всего постнатального развития самцов белых мышей. Таким образом, на основании проведённых исследований по влиянию ежедневной хронической цеолитовой подкормки на сперматогенез белых мышей в постнатальном развитии установлена положительное значение

минералов в молодом возрасте. Негативные эффекты проявляются в среднем возрасте и на последующих этапах жизни животных. Снижение количества сперматозоидов по отношению к контрольной группе животных не позволяет оптимистически относиться к широкому использованию цеолитов в качестве пищевых добавок животным и человеку.

3.4. Морфофункциональное состояние печени белых мышей, получавших с пищей цеолиты.

Печень – жизненно важный непарный внутренний орган позвоночных животных, в том числе и человека, находящийся в брюшной полости и выполняющий большое количество различных физиологических функций. Гистоморфологическое строение печени животных и человека хорошо изучено (Хэм, Кормак, 1982) и представлено паренхимой дольчатой, печеночная долька является структурно-функциональной единицей печени. Основными структурными компонентами печеночной дольки являются печеночные пластинки радиальные ряды гепатоцитов, внутريدольковые синусоидные гемокапилляры между печеночными балками, желчные капилляры внутри печеночных балок, холангиолы –расширения желчных капилляров при их выходе из дольки. Диссе-щелевидное пространство между печеночными балками и синусоидными гемокапиллярами. Центральная вена образована слиянием синусоидных гемокапилляров. Строма состоит из наружной соединительнотканной капсулы, междольковых прослоек, кровеносных сосудов, нервного аппарата.

Физиологическая роль печени заключается в обезвреживании различных чужеродных веществ в частности аллергенов и токсинов путём превращения их в более безвредные, менее токсичные или легче удаляемые из организма соединения. С помощью печени происходит удаление из организма избытков гормонов, медиаторов, витаминов, а также токсичных промежуточных и конечных продуктов обмена веществ, например, аммиака, фенола, этанола, ацетона и кетоновых кислот. Печень участвует в процессах пищеварения. Обеспечивает энергетические потребности организма глюкозой, и конвертирует различные источники энергии свободных жирных кислот, аминокислот,

глицерина, молочной кислоты и др. в глюкозу. Пополнение и хранение быстро мобилизуемых энергетических резервов в виде депо гликогена и регуляция углеводного обмена. Печень осуществляет хранение некоторых витаминов особенно велики в ней запасы жирорастворимых витаминов А, D, водорастворимого витамина В12, а также ряда микроэлементов, в частности катионов железа, меди и кобальта. Участвует в процессах кроветворения, в частности синтез многих белков плазмы крови – альбуминов, альфа- и бета-глобулинов, транспортных белков для различных гормонов и витаминов, белков свёртывающей и противосвёртывающей систем крови и многих других.

Печень является одним из важных органов гемопозза в пренатальном развитии, синтеза холестерина и его эфиров, липидов и фосфолипидов, липопротеидов и регуляции липидного обмена; синтеза желчных кислот, билирубина и формирование желчи. Служит депо для довольно значительного объёма крови, который может быть выброшен в общее сосудистое русло при кровопотере или шоке за счёт сужения сосудов, кровоснабжающих печень. Осуществляет синтез гормонов и ферментов, которые активно участвуют в преобразовании пищи в 12-перстной кишке и прочих отделах тонкого кишечника.

В наших исследованиях для оценки морфофункционального состояния печени самцов белых мышей в процессе длительной хронической цеолитовой подкормки анализировались морфометрические показатели гепатоцитов: объём клеток и ядер, количество ядрышек и деструктивных ядер в каждом препарате.

Изменения морфометрических показателей состояния гепатоцитов печени животных представлены в табл. 2. Анализ результатов исследований позволяют заметить, что после 20 суточной цеолитовой подкормки в 35 дневном возрасте мышей наблюдается активация клеточной деятельности: увеличение количества ядрышек, двухядерных клеток и деструктивных ядер. Гепатоциты характеризовались полигональной формой, чёткой границей, незначительной гипертрофией ядра и клеток. Ядра имели округлую форму, содержали мелкодисперсный хроматин и оксифильные ядрышки.

В 55 суточном возрасте животных сохранилась вакуализация цитоплазмы клеток, среднее количество ядрышек и деструктивных

ядер. Уменьшилось количество двух ядерных клеток вероятно в связи с повышением пролиферативной деятельности. К 95 суточному возрасту в опытной группе животных отмечается разрастание соединительной ткани, расширение синусов и разрыхление межклеточных соединений. В этот период происходит частичная гипертрофия ядер, появление неправильных форм с плохо различимой структурой и вакуолями, что свидетельствует о функциональной напряженности в работе гепатоцитов печени.

Таблица 2

Цитологические изменения гепатоцитов печени мышей с цеолитовой подкормкой по отношению к контрольной группе животных (О–К)

Возраст животных, сутки	35	55	95	175	200	270	335
Показатели							
Ядерно-цитоплазматическое отношение	2±	1±3	-15±7	-9±6	-5±10	-30±15	-50±10
Количество ядрышек в ядре	0,3±0,1	0,4±0,1	1,5±0,2	1,2±0,2	2±0,2	1,6±0,5	1,5±0,1
Количество двухядерных клеток	25±9	5±7	8±9	7±8	14±8	-5±6	3±5
Процент деструктивных ядер	14±4	10±3	11±3	7±5	20±3	24±4	24±4

Примечание: $X \pm mt$ – среднестатистическая разница с 95% уровнем значимости между опытными и контрольными значениями показателей.

Более длительное до 200 суток добавление в пищу цеолитов приводит к гиперемии печени. Форма гепатоцитов не изменилась, увеличилось среднее число ядрышек, двухядерных клеток и деструктивных ядер, что свидетельствует о повышении ферментативной активности клеток печени. К 335 суткам наблюдалась гиперемия, разрастание и огрубление соединительнотканых прослоек, увеличивалось количество ядрышек и деструктивных клеток, понизилась вакуолизация цитоплазмы печёночных клеток. Следовательно, хроническая пищевая цеолитовая добавка активизирует работу печени в молодом и

среднем возрасте, но находится в состоянии функциональной напряженности в начале инволюционного периода животных.

Проведённый статистический дисперсионный анализ по всем исследованным нами физиологическим системам белых мышей позволил выделить информативные показатели при хроническом добавлении в пищу цеолитов. В надпочечных железах наиболее выраженные изменения отмечаются в размерах клубочковой зоны и количестве деструктивных ядер. В щитовидной железе изменяется количество пустых фолликул. Для системы крови к цеолитозависимым показателям относятся: эритроциты, лейкоциты, метамиелоциты, эозинофилы, сегментоядерные нейтрофилы, лимфоциты, промиелоциты, эритробласты.

В системе сперматогенеза к таким показателям относятся: клетки Лейдига, число сперматид и сперматозоидов. Для печени: ядерно-цитоплазматическое отношение и деструктивные ядра. Следовательно, цеолиты в качестве адсорбционных механических систем, попадая в организм, накапливают и выводят из организма полезные, вредные и нейтральные молекулы по степени их встречаемости. В данном процессе никакой предпочтительности к тяжёлым металлам, радионуклидам, фенолам и другим веществам, рекламируемым в научных и популярных изданиях к биологическим добавкам аналогичным «Литовиту» у цеолитов как и у других пассивных адсорбентов нет. В тех случаях, когда выпас животных происходит на загрязнённых территориях и при питании недоброкачественной пищей использование адсорбентов полезно и оправдано.

В нормальных условиях цеолиты выводят из организма полезные биомолекулы, которые хорошо компенсируются в лабильном молодом организме и явно недостаточно в половозрелом и старом возрасте. Хронические исследования выявили и негативные последствия применения цеолитов в среднем возрасте, проявляющиеся в снижении уровня сексуальной активности, сперматогенеза и дисбаланса в системе крови животных. Необходимо подчеркнуть сбалансированность внутренней среды организма и введение как и необоснованное выведение биологически целесообразных компонентов оказывает негативное воздействие на физиологическое состояние животных и человека. Поэтому необходимо системное изучение

биологической эффективности современных адсорбентов при использовании их в качестве рекомендуемых биологических добавок животным и человеку.

Глава 4

ДЛИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ БЕЛЫХ МЫШЕЙ ЗООПРЕПАРАТА

В мировой практике особенно в восточной медицине широко используются препараты природного происхождения: фито и зоопрепараты. К зоопрепаратам относятся зоотоксины, треоны, эстрогены и иммуномодуляторы (Вернигонова, 1986). Различные препараты на основе ядов змей, паукообразных, насекомых, экстрактов органов и тканей животных применяются для повышения общей и специфической резистентности и при лечении организма животных и человека. В народной медицине используются зоопрепараты (алкалоиды, полисахариды), смеси биологически активных веществ, зооэффекторы, треоны – стимуляторы кроветворения. Применяются эстрогены – соединения пролонгированного системного действия, иммуномодуляторы, мобилизующие общую устойчивость организма к заболеваниям, в том числе вызванным лучевым поражением. Природные вещества активизируют защитные ресурсы организма, воздействуя в основном на нейрогуморальную и иммуно-гематопозитическую регуляторные системы. В результате повышается общая неспецифическая резистентность организма. Стимулируется эндогенный фон радиорезистентности – сложный комплекс эндогенных биологически активных соединений: аминов, тиолов и других антиокислителей, осуществляющих защитные функции и подавляющих накопление вредного для живых клеток избытка продуктов лучевого перекисного окисления. В последнее время значительно возрос интерес к цитокинам – полипептидам, регулирующим рост, дифференцировку, функциональную активность клеток и их радиорезистентность. Противолучевое действие цитокинов определяется их гемо- и иммуностимулирующей активностью, а также способностью повышать эндогенный фон радиорезистентности. Одна из важных особенностей цитокинов заключается в их способности сохранять

повышенную радиорезистентность в течении нескольких суток. Адаптагенным действием обладают следующие интерлейкины: лимфокины, монокины, колониестимулирующий фактор, интерфероны. Полагают, что один из интерлейкинов – интерлейкин–1- β может быть использован для экстренной противолучевой терапевтической помощи при аварийных облучениях человека. Как генно-инженерный адаптоген естественного стимулятора иммуногемопоза, он удовлетворительно переносится человеком в эффективных дозах и уже применяется в клинике [Гончаренко, Кудряшов. 1985].

Известно, что немногие из распространённых зоопрепаратов проходят строгую экспериментальную проверку в хронических условиях, несмотря на рекламируемую безвредность их при длительном применении. В наших исследованиях проводилась проверка биоэффективности длительного действия одного из зоопрепаратов, который мы в дальнейшем с целью сохранения коммерческих интересов будем называть препаратом.

Исследования проводились на самцах беспородных белых мышей, начиная с 15 суточного возраста до 500 суток в трёх возрастных группах. Животным первой группы препарат в водном питьевом растворе с концентрацией 40 мг/л добавлялся в поилки каждые десять дней с 15 до 250 суточного возраста. Животным второй группы по аналогичной схеме препарат давался с 95 по 335 сутки и в третьей группе со 175 по 500 возрастные сутки. Контрольные мыши содержались в одних и тех же условиях с опытными без добавления в их рацион препарата. Гистоморфологический анализ физиологического состояния надпочечных желёз, системы крови и сперматогенеза проводился в 15, 35, 95, 175, 200, 250, 335, 400 и 500 сутки календарного возраста животных.

4.1. Влияние зоопрепарата на систему крови белых мышей

В первой серии исследовалось хроническое влияние препарата на систему крови молодых белых мышей, начиная с 15 суточного возраста-перехода животных на самостоятельное питание. Среднестатистические значения изменений показателей периферического отдела крови представлены в таблице 3 и позволяют заметить, что количество эритроцитов повышается в

пределах 10% в 95 и 250 сутки. Количество лейкоцитов снижается в 175 и увеличивается в 200 сутки. Аналогичное локальное повышение наблюдается у палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, в то время как для моноцитов характерно снижение количества клеток, которое нормализуется к 200 суточному возрасту.

Т а б л и ц а 3

Статистически достоверные изменения показателей периферического состава крови молодых мышей получавших препарат (О–К)

Возраст, сутки	35	95	175	200	250
Показатели					
Общее количество эритроцитов		1±02			05±02
Содержание гемоглобина		2±05			
Общее количество лейкоцитов			-4±3	6±4	
Палочкоядерные нейтрофилы				400±90	
Сегментоядерные нейтрофилы	200±60				
Моноциты	-16±10		-20±11		

П р и м е ч а н и е : $X \pm m$ – среднестатистическая разница с 95% уровнем значимости между опытными и контрольными значениями показателей.

Сравнительный анализ показателей миелограммы костномозгового кроветворения молодых мышей (табл. 4) не выявил изменений в общем количестве миелокариоцитов. Активация наблюдается на уровне пролиферирующих и дифференцирующихся клеток белой крови: миелобластов, промиелоцитов и нейтрофильных клеточных элементов. Повышение количества клеточных элементов происходит в 95, 200 и 250 сутки. Численность эозинофильных клеток снижается в 95 и компенсируется в 250сутки. Количество эритробластов после повышения их в 95 снижается в 175 и 250 сутки жизни животных. В постмитотической группе эритрона при действии препарата наблюдается стимуляция роста базофильных и полихроматофильных нормобластов. Следовательно, препарат оказывает стимулирующее влияние на процессы кроветворения,

приводящее к увеличению эритроцитов и некоторых видов лейкоцитов в молодом возрасте белых мышей.

При введении исследуемого препарата животным среднего возраста с 90 суток отмечались статистически достоверные увеличение количества метамиелоцитов за весь период наблюдений (табл. 4а).

Нейтрофильные клетки при добавлении препарата в рацион половозрелых мышей изменяются разнонаправлено: повышается число палочкоядерных, но снижается количество сегментоядерных нейтрофилов. К 335 суткам жизни мышей увеличивается численность эозинофилов, лимфоцитов и моноцитов, что свидетельствует о неблагоприятном действии препарата во второй половине среднего возраста животных. Анализ показателей красной крови не выявил существенных изменений у опытной группы животных в течении всего периода наблюдения.

Таблица 4

Изменения в парциальной миелограммы молодых мышей (О-К) при действии препарата

Показатели	35	95	175	200	250
Миелобласты		0,36±01			015±01
Промиелоциты		1,2±02			
Нейтрофильные миелоциты				1±02	
Нейтрофильные метамиелоциты		3,5±1			
Нейтрофилы палочкоядерные				1±02	
Эозинофилы		-05±01			03±01
Эритробласты		02±01	-02±01		-03±01
Пронормобласты				02±0,1	
Нормобласты базофильные		-1±02		1±0,1	
Нормобласты полихроматофильные		-1±01	-3±1	1±01	

Примечание: $X \pm mt$ – среднестатистическая разница с 95% уровнем значимости между опытными и контрольными значениями показателей. Незаполненные ячейки таблицы- статистически недостоверные значения между опытными и контрольными выборками.

Добавление водного раствора препарата стареющим животным в течение длительного периода приводит к изменениям в периферической части системы крови животных таблица 5. В системе красной крови увеличивается количество незрелых форм эритроцитов-ретикулоцитов на 200 и 335 сутки. Повышается численность лейкоцитов: палочкоядерных нейтрофилов (335–500 сутки), метамиелоцитов, эозинофилов, лимфоцитов, но к 500 суткам календарного возраста животных, снижается число моноцитов. Повышенное количество метамиелоцитов и ретикулоцитов в крови мышей свидетельствует об активизации процессов кроветворения. Увеличение числа эозинофилов о развитии аллергических реакций. Наличие палочкоядерных нейтрофилов и лимфоцитов указывает на протекание инфекционных процессов.

Таблица 4 а
Изменения лейкоцитов в периферической крови мышей среднего возраста при действии препарата(О-К).

Возраст, сутки	175	200	250	335
Показатели				
Общее количество метамиелоцитов	8±6	10±8	40±30	30±20
Палочкоядерные нейтрофилы	600±100			400±200
Сегментоядерные нейтрофилы	-500±70		-100±50	-70±70
Эозинофилы	-5±4		-80±50	30±25
Лимфоциты	100±70			60±50
Моноциты			20±15	7±6

Примечание: $X \pm m$ – среднестатистическая разница с 95% уровнем значимости между опытными и контрольными значениями показателей. Незаполненные ячейки таблицы статистически недостоверные значения между опытными и контрольными выборками.

Таблица 5
Изменения в периферической крови старых животных при длительном использовании препарата в качестве биодобавки

Возраст, сутки	200	250	335	400	500
Показатели					
Количество ретикулоцитов	7±4		12±6		5±2
Количество лейкоцитов	3±1			1±0,2	2±1

(1000000)					
Количество палочкоядерных нейтрофилов			100±40	100±20	150±70
Метамиелоциты			100±40	300±100	
Эозинофилы		26±1			
Моноциты			20±1		-20±7
Количество лимфоцитов	1000±150			600±50	200±100

Примечание: $X \pm m$ – среднестатистическая разница с 95% уровнем значимости между опытными и контрольными значениями показателей. Незаполненные ячейки таблицы-статистически недостоверные значения между опытными и контрольными выборками.

Необходимо отметить, что лейкоциты выполняют защитную функцию и повышение их в системе крови рассматривается в качестве показателя воспалительных процессов. Лейкоциты различаются по структуре и назначению. Среди них различают гранулоциты: нейтрофильные, эозинофильные, базофильные, а также лимфоциты и моноциты. Гранулоциты содержат гранулы, которые окрашиваются специальными красителями и видны под микроскопом. Гранулы нейтрофилов – серые, эозинофилов – оранжевые, базофилов – фиолетовые. Ядра зрелых нейтрофильных гранулоцитов имеют перетяжки – сегменты, поэтому их называют сегментоядерными. В незрелых клетках выявляются удлинённые палочковидные ядра – это нейтрофильные палочкоядерные гранулоциты. Ещё более «молодые» нейтрофильные гранулоциты носят название «метамиелоциты». Больше всего в крови зрелых сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов, меньше – палочкоядерных, метамиелоциты встречаются редко. По соотношению числа зрелых и незрелых форм можно судить об интенсивности кроветворения. При потере крови для ее восполнения организм начинает продуцировать большое количество клеток. Поскольку они не успевают созреть в костном мозге, в крови появляется много незрелых форм.

Сходные процессы происходят при гнойных заболеваниях (аппендицит, перитонит), сепсисе, когда организм старается выработать больше клеток-защитников. При лейкозах лейкоциты начинают размножаться бесконтрольно, поэтому в крови тоже появляется много незрелых форм. Процентное соотношение отдельных видов лейкоцитов в периферической крови называется

лейкоцитарной формулой. Она рассчитывается на 100 лейкоцитов. Лейкоцитарная формула позволяет врачу наглядно представить, каких лейкоцитов много, а каких мало. Изучение лейкоцитарной формулы помогает в определении степени тяжести инфекционного заболевания, в диагностике лейкозов. Увеличение числа незрелых нейтрофильных гранулоцитов называется сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Лейкоцитоз как патологическая реакция чаще всего свидетельствует об инфекционном или асептическом воспалительном процессе в организме. Кроме того, лейкоцитоз часто выявляется при отравлениях нитробензолом, в начальную фазу лучевой болезни, как побочный эффект некоторых медикаментов, а также при злокачественных новообразованиях, острой кровопотере и многих других патологических процессах. В наиболее тяжёлой форме лейкоцитоз проявляется при лейкозах.

Результаты костномозгового состава системы крови мышей инволюционного возраста при хроническом действии препарата представлены в табл. 6.

Таблица 6

Изменения в парциальной миелограмме старых мышей при действии препарата (О–К)

Возраст, сутки	200	250	335	400	500
Показатели					
Миелокариоциты	6±2				
Миелобласты	012±0,1	-024±01			-08±02
Промиелоциты	015±06		07±02		07±02
Нейтрофильные миелоциты					1,2±1
Метамиелоциты				3±1,5	
Палочкоядерные нейтрофилы	-1,4±1				3±1
Сегментоядерные нейтрофилы	-2±1				1±07
Эозинофилы			05±02	-03±01	
Лимфоциты	2±1			3±1	
Макрофаги				01±001	
Эритробласты	08±01				
Пронормобласты				06±02	
Нормобласты базофильные					-2±1
Нормобласты					-1,3±1

полихроматофильные					
Нормобласты оксифильные		01±001			-023±01

Примечание: $X \pm mt$ – среднестатистическая разница с 95% уровнем значимости между опытными и контрольными значениями показателей. Значения показателей (: 1000000/бедр. кость).

Анализ результатов проведённых исследований при добавлении препарата стареющим животным, начиная со 175 возрастных суток, позволяет выделить повышение уровня миелокариоцитов, миелобластов, промиелоцитов, лимфоцитов и эритробластов на фоне пониженного уровня нейтрофилов в начальный период действия. К 250 суткам увеличивается количество оксифильных нормобластов и снижаются миелобластные клетки. В 335 сутки жизни животных повышается численность промиелоцитов и эозинофилов. Повышенный уровень метамиелоцитов, лимфоцитов, макрофагов, прнормобластов и снижение эозинофилов характерен для 400 суточных мышей. В конечном итоге хроническое влияние прерарата приводит к торможению процессов дифференцировки эритропоза на уровне базофильных, полихроматофильных и оксифильных нормобластов. Наблюдается выход в кровяное русло повышенного количества незрелых кровяных телец-ретикулоцитов и снижение численности эритроцитов. Активацию продуцирования промиелоцитов, нейтрофильных миелоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов совместно с повышением в крови лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, метамиелоцитов и лимфоцитов можно рассматривать как индикацию развития инфекционного процесса в организме подопытных животных.

Таким образом, хроническое использование тестируемого зоопрепарата в качестве биодобавок приводит к стимуляции процессов кроветворения в молодом возрасте. Во второй половине среднего возраста оказывает негативное влияния, что приводит к снижению уровня эритропоза и иммунорезистентности в инволюционном периоде развития животных.

4.2. Влияние зоопрепарата на систему сперматогенеза белых мышей

В проведённых исследованиях для оценки биологической эффективности препарата использовалась сокращённая схема анализа функционального состояния семенников белых мышей. Количественно оценивались: диаметры семенных канальцев, индекс сперматогенеза, численность клеток Сертоли, сперматогоний, сперматозоидов, семенных канальцев с 12 стадией мейоза и с повреждённым эпителием, клеток Лейдига у животных опытной и контрольных группах. Наблюдались три возрастные группы по общей выше приведённой экспериментальной схеме. Результаты статистически достоверных изменений показателей сперматогенеза молодых мышей представлены в табл. 7.

Таблица 7

Изменения в семенниках молодых белых мышей при хроническом действии препарата(О-К).

Показатели	Возраст, сутки	35	90	200	250
Количество сперматогоний		4±1			-1±07
Количество сперматозоидов		1±03	4±2	1±02	
Количество клеток Лейдига		7±2	3±1		-1±03
Процент семенных канальцев со слущенным эпителием		-4±2		3±1	2±1

Примечание: $X \pm m$ – среднестатистическая разница с 95% уровнем значимости между опытными и контрольными значениями показателей.

Анализ данных, представленных в табл. 7, позволяет выявить активизацию процессов сперматогенеза и эндокрицитов-клеток Лейдига в первые 35–90 возрастные сутки после добавления препарата в рацион животных, начиная с 15 суточного возраста. В 200 сутки жизни животных наблюдается снижение количества сперматогоний-стволовых клеток сперматогенного эпителия, сперматозоидов, клеток Лейдига, синтезирующих половые гормоны и увеличение процентов канальцев с деформированным эпителием. Аналогичная тенденция прослеживается и в 250 сутки календарного возраста белых мышей. У животных среднего возраста при действии препарата наблюдалось незначительное повышение половой активности на фоне снижения общего количества сперматозоидов.

Следовательно, стимуляция процессов сперматогенеза в начальные периоды приёма препарата в молодом и среднем возрасте сменяется с торможением в опытной группе животных.

**Изменение в показателях сперматогенеза старых мышей
при действии препарата(О-К).**

Показатели	Возраст, сутки	335	400	500
Индекс сперматогенеза		-05±01		-04±01
Количество клеток Сертоли		-06±01		-04±01
Семенные канальцы с 12 стадией мейоза		-12±5	3±1	-8±3
Количество сперматозоидов		-1±03		-2±05
Количество клеток Лейдига		-4±1	-3±1	-4±1
Семенные канальцы с дефектами эпителия		5±2	2±1	4±1

Примечание: $X \pm mt$ – среднестатистическая разница с 95% уровнем значимости между опытными и контрольными значениями показателей.

Анализ полученных результатов (табл. 8) по влиянию препарата с 175 суточного возраста на систему сперматогенеза старых животных позволяет заметить статистически значимое снижение показателей в 335–500 возрастные сутки. Увеличение количества семенных канальцев с нарушенным эпителием подтверждает положение о неблагоприятном длительном влиянии препарата в возрастной динамики сперматогенеза белых мышей. В среднем понижение мслеуемых показателей составляет: для индекса сперматогенеза – 15%, сперматогний – 17%, клеток Сертоли – 10%, сперматозоидов – 20%, клеток Лейдига – 30%.

Таким образом, исследуемый зоопрепарат оказывает стимулирующее влияние в процессах сперматогенеза белых мышей в молодом возрасте при повышенной вариабильности физиологических систем организма, индифферентен в среднем возрасте и приводит к негативным последствиям в старом возрасте.

4.3. Влияние зоопрепарата на надпочечные железы мышей

Биологическая эффективность современных зоопрепаратов как правило основана на активации адаптационных возможностях организма. В сбалансированной системе физиологических процессов существуют уровни допустимости активации и эндокринные механизмы регуляции стрессовых реакций [(Лейкок, Вайс, 2000, Угрюмов, 1999, Хавинсон, 2002)]. Система

надпочечных желёз, ответственная за развитие общего адаптационного синдрома, является ключевым звеном при стимуляции физиологических процессов.

В наших экспериментах при длительном использовании препарата в постнатальном онтогенезе проводилась изучение состояния надпочечников самцов белых мышей по комплексу гистоморфологических показателей. Анализ изменений гистоморфологических показателей надпочечников мышей рис. 25, получавших препарат в водном растворе с 15 суточного возраста, выявил не существенную гипертрофию коркового слоя в 35 сутки, обусловленную расширением пучковой зоны. В клеточных показателях отмечалось снижение функциональной активности: уменьшенные размеры клеточных ядер всех зон и наличие гетерохроматина. В 95 сутки жизни животных наблюдается активация гормонального синтеза в пучковой зоне, о чем свидетельствует снижение витамина С и увеличение числа деструктивных ядер. К 175–200 возрастным суткам отмечаются признаки прогрессивной трансформации коры: активация пролиферативных процессов во всех слоях, наиболее выраженных в пучковой, в размытости границ между зонами, гипертрофии ядер спонгоцитов, клеток сетчатой зоны и накопление липидов в пучковой зоне. При увеличении длительности действия препарата до 250 суток происходят пикнотические процессы ядер, инфильтрация и гипертрофия эндотелия. Цитоплазма имела отечный вид, не содержала вакуолей, в сетчатой зоне ядра были гипертрофированны, содержали эухроматин. Следовательно, наблюдаемая гиперфункция коры надпочечных желёз аналогична введению экзогенных стероидных гормонов, которые довольно часто присутствуют в зоопрепаратах, выделяемых из железистых соединений животных.



Стероидные гормоны – один из главных классов гормональных соединений всех видов позвоночных и многих видов беспозвоночных животных. Они являются регуляторами фундаментальных процессов жизнедеятельности многоклеточного организма: координирование роста, дифференцировки, размножения, адаптации, поведения. Действие стероидных гормонов на клетки-мишени осуществляется, главным образом, на уровне регуляции транскрипции генов, которое опосредуется образованием комплекса гормона со специфическим регуляторным белком – рецептором, узнающим определенные участки ДНК в генах.

Таким образом, рецепторы всех стероидных гормонов – лиганд-зависимые факторы транскрипции. Для них характерно значительное сходство аминокислотных последовательностей, идентичная доменная структура и сходный механизм действия. Вместе с близкими им рецепторами тиреоидных гормонов они объединяются в семейство стероидных/-тиреоидных гормонов, которое входит в более обширную группу ядерных рецепторов.

Стероидные гормоны синтезируются из холестерина, в основном, в коре надпочечников, тестикулах семенниках и плаценте. Каждая ткань, продуцирующая стероиды, имеет свой собственный характерный профиль продуктов секреции. Подобно надпочечникам, половые железы продуцируют довольно много стероидов, но лишь некоторые из них обладают гормональной активностью. Образование этих гормонов строго регулируется с помощью обратной связи, включающей в себя гипофиз и гипоталамус.

Действие половых гормонов опосредовано ядерными механизмами, подобными тем, которые используются кортикостероидами. Стероидные соединения плохо растворяются в воде и хорошо в органических растворителях и растительных маслах. Все стероидные гормоны благодаря липофильности относительно легко проникают через плазматические липопротеидные мембраны и поэтому могут свободно секретироваться клетками эндокринных желез и входить внутрь реагирующих клеток. Синтез различных стероидных гормонов из холестерина осуществляется последовательными ферментативными реакциями. Первая стадия на пути превращения холестерина в прегненолон является реакцией, которая происходит во всех стероид-продуцирующих тканях. Эта стадия, лимитирует скорость синтеза стероидных гормонов. Последующие ферментативные реакции стероидогенеза происходят только в определенных тканях.

В организме человека не существует механизма, способствующего накоплению стероидных гормонов в клетках. Только гормональный предшественник в форме эфиров холестерина накапливается в стероид-продуцирующих клетках в значительных количествах. Синтезированные в них стероидные гормоны быстро попадают через клеточную мембрану в кровяное русло и осуществляя свою гормональную регуляцию, постепенно выводятся из организма. Регуляция синтеза стероидных гормонов осуществляется с помощью пептидных гормонов вырабатываемых гипоталамусом и гипофизом. Кортикотропин, вырабатываемый гипофизом, стимулирует секрецию кортикостероидов (минералкортикоидов и глюкокортикоидов). Гонадотропины (фоллитропин и лютеотропин), вырабатываемые передней долей

гипофиза, стимулируют синтез андрогенов и эстрогенов. В свою очередь, гонадолиберин, вырабатываемый гипоталамусом контролирует синтез и освобождение гипофизных гонадотропинов. Выработка пептидных гормонов гипоталамусом и гипофизом зависит от концентрации контролируемых гормонов в крови и регулируется по принципу обратной связи.

Попадание в организм экзогенных стероидных гормонов со скоростью, превышающей скорость синтеза соответствующих эндогенных стероидных гормонов, практически полностью подавляет выработку стимулирующих пептидных гормонов. Что приводит к подавлению механизмов синтеза соответствующих эндогенных гормонов, и в результате нарушается общий гормональный баланс в организме животных и человека.

В группе животных среднего возраста препарат включался в водный рацион с 55 суточного возраста животных. Результаты исследований, представленные в табл. 9, свидетельствуют о снижении функциональной деятельности надпочечников. Понижение активности наблюдается в пучковой и сетчатой зонах в пределах 20%. Отмечается расширение межклеточного пространства, гипертрофия эндотелия и деструктивные ядра. При более длительном влиянии препарата в течении 200–335 суток наблюдалось увеличение размеров коры, пучковой и сетчатой зоны. Повышалось количество деструктивных ядер (40%) и происходила активации гормонального синтеза сетчатого слоя надпочечных желёз животных.

Таблица 9

Изменения показателей надпочечных желёз мышей среднего возраста при длительном действии препарата (О–К)

Показатели	Возраст, сутки	175	200	250	335
Размер коры надпочечников					45±10
Высота клубочкового слоя					-4±1
Размер пучковой зоны		-34±10	-10±7		44±11
Размер сетчатого слоя			15±5		10±7
Объёмы ядер сетчатого слоя		-10±3		-12±5	
Витамин С в сетчатой зоне				-1±03	-05±01
Количество деструктивных ядер		4±2		3±1	4±1

Примечание: $X \pm m$ – среднестатистическая разница с 95% уровнем значимости между опытными и контрольными значениями показателей.

Суммируя всё сказанное, можно считать, что состояние коры надпочечников мышей при действии препарата в среднем возрасте соответствует стадии резистентности стресса. Стресс-напряжение, особое состояние организма человека и млекопитающих, возникающее в ответ на сильный внешний раздражитель. Термин стресс употребляется также для обозначения и самого раздражителя физического, химического и биологического, стресс-фактор, стресс-стимул, стресс-воздействие. Иногда термин стресс употребляют не вполне правомерно по отношению к низшим животным, не имеющим развитой системы нервной и гормональной регуляции, к растениям и даже сообществам организмов, когда они подвергаются экстремальным воздействиям. Концепция стресса была разработана канадским физиологом Г. Селье, 1972, 1979, который впервые применил этот физический термин в биологии. Согласно Селье любой достаточно сильный внешний стимул (стрессор), физический или психический, вызывает состояние стресса, проявляющееся в определенном неспецифическом т. е. не зависящем от характера стрессора ответе организма млекопитающего, названном им общим адаптационным синдромом (ОАС). Понятие стресса шире, чем ОАС, который иногда рассматривается как клиническое проявление стресса; так, у человека с нарушенными функциями эндокринных желез и у крысы с удаленными надпочечниками возможен стресс без ОАС. Основные механизмы стресса гормональные. Главным морфологическим признаком сформировавшегося ОАС является так называемая классическая триада: разрастание коры надпочечников, уменьшение вилочковой железы и изъязвление желудка. Селье описал и местный адаптационный синдром например, воспаление, возникающий в органах и тканях в ответ на сильное или разрушительное раздражение. Признаки ОАС формируются в течение нескольких суток от начала достаточно длительного воздействия стрессора. В течении трех стадий развиваются стресс-реакции: стадии тревоги, например шок, в которой происходит мобилизация защитных сил организма, уменьшение количества гранул в коре надпочечников, содержащих запас гормонов кортикостероидов, стадии

устойчивости – количество гранул значительно превышает исходное и стадии истощения, которая возникает при слишком сильном или слишком длительном воздействии. На стадии истощения количество гранул вновь уменьшается, стресс-реакция принимает болезненный, патологический характер (Кокс, 1981).

Таким образом, ОАС возникает в ответ на стрессор, т.е. фактор, вызывающий нарушения баланса физиологических систем организма относительного постоянства его внутренней среды. В организме млекопитающих существует по крайней мере две функциональные системы, созданные эволюцией, для противодействия разрушительному действию стрессоров, для поддержания гомеостаза: симпато-адреналовая, открытая Кенноном, и гипоталамо-надпочечни-ковая, открытая Селье. Первая из них состоит из симпатической нервной системы и мозгового вещества надпочечников, выделяющего в кровь гормоны адреналин и норадреналин. Она включается уже через несколько минут после начала действия стрессора, вызывает мобилизацию различных систем организма: расширение зрачка, учащение дыхания и пульса, перераспределение кровотока, усиление мышечной активности, ослабление моторики желудка и кишечника и др..

Во вторую систему входит гипоталамус, передняя, или железистая, доля гипофиза-аденогипофиз и корковый слой надпочечников. Гипоталамус выделяет гормон кортиколиберин, который воздействует на аденогипофиз, вызывая секрецию им гормона кортикотропина. Кортикотропин стимулирует кору надпочечников, вырабатывающую кортикостероиды. Вторая система включается несколько позже и может действовать на протяжении многих часов и даже суток. Она оказывает мощное влияние на все органы и ткани, включая головной мозг. Под воздействием кортикостероидов в организме происходит усиление обменных процессов, подавление иммунных и воспалительных реакций, изменение концентрации медиаторов: норадреналина, серотонина, гамма-аминомасляной кислоты в различных отделах мозга, повышение секреции и кислотности желудочного сока и другие перестройки (Ротенберг, 1984, Тигрянян, 1988). Физиологической основой формирования ОАС является так называемый базальный уровень кортикостероидов,

представляющий собой результат нормального функционирования гормональной системы гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников в отсутствие стрессорных воздействий. Как слишком высокий, так и слишком низкий уровень кортикостероидов не позволяет развиться стресс реакции, что резко ослабляет защитные силы организма и приводит к формированию определенных заболеваний; язвенная болезнь, гипертония, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, психическая депрессия. Базальный уровень кортикостероидов претерпевает в течение суток характерные колебания, связанные с центральным ритмоводителем организма, находящемся в гипоталамусе, и с системой регуляции цикла сон бодрствование.

Развитие стресс-реакции наблюдается и при применении препарата в рационе стареющих животных с 175 суточного возраста белых мышей (табл. 10)

Таблица 10

Изменения показателей надпочечных желёз мышей старого возраста при длительном действии препарата (О–К)

Показатели	200	250	335	400	500
Размер коры надпочечников		40±20			-50±10
Высота клубочкового слоя			11±5	6±3	-2±06
Размер пучковой зоны		25±15		-52±10	-44±15
Размер сетчатой зоны		25±10			-4±2
Объём ядер клубочковой зоны	26±11				7±6
Объём ядер пучковой зоны			17±9		10±7
Объём ядер сетчатой зоны	6±4	-23±8			-7±4
Витамин С в клубочковой зоне	1±03			1,2±04	
Витамин С в пучковой зоне			-1,1±03		2±05
Количество деструктивных ядер		2±03	3±1	4±1	2±02

Примечание: X±mt – среднестатистическая разница с 95% уровнем значимости между опытными и контрольными значениями показателей.

Результаты, проведённых исследований, представленных в таблице 10, свидетельствуют о повышении функциональной деятельности надпочечников опытной группы животных в 200–335 сутки: увеличение клубочковой, пучковой и сетчатой зон. В 335 сутки жизни животных происходит относительное снижение функциональных показателей при усилении гормонального синтеза в пучковом слое. Гипертрофия клубочкового слоя составляет 35%. В корковом слое надпочечников происходит

уплотнение структуры, объёмов ядер. увеличивается число гиперхромных ядер, вакуолизированных и пикнотических, что свидетельствует об атрофических изменениях в надпочечных железах животных. Деструктивные процессы в полной степени проявляются в 500 возрастные сутки, когда наблюдается снижение основных показателей состояния коркового слоя надпочечников, которое может рассматриваться в качестве начальной стадии истощения общего адаптационного синдрома.

Таким образом, включение в пищевой рацион зоопрепарата, в состав которого входят вещества аналогичные стероидным гормонам, приводит к активации деятельности надпочечников мышей в молодом возрасте с последующим снижением. Для животных среднего возраста характерна стимуляция деятельности надпочечников. У старых животных после первичной активации развиваются деструктивные изменения в коре надпочечных желёз, которые ускоряют старение животных, получавших препарат.

4.4. Влияние зоопрепарата на состояние щитовидной железы

Как известно функция щитовидной железы заключается в регуляции процессов роста и развития организма млекопитающих. Исследование длительного влияния препарата проводилось на трёх группах беспородных белых мышей с введением препарата в питьевой рацион начиная с 15 суточного возраста для молодых мышей, с 95 суток для средних и с 175 для стареющих животных. Наиболее выраженные изменения в показателях щитовидной железы при действии препарата представлены в табл. 11.

Таблица 11

Изменения в гистоморфологических показателях щитовидной железы белых мышей при длительном действии препарата(О-К).

Возраст, сутки	95	250	175	335	200	500
Показатели						
Возраст животных	Молодые	Молодые	Средние	Средние	Старые	Старые
Высота тиреоидного эпителия	1±04		-1,6±02	0,6±03		
Количество фол-	7±3			3±1		4±2

Влияние хронических факторов в постнатальном онтогенезе животных

ликул неправильной формы						
Количество фолликул с дескваматами	2±1		4±2	5±2		6±3
Количество опустошенных фолликул	1±4	+3		6±4	14±3	-4±2

Пр и м е ч а н и е : $X \pm m$ – среднестатистическая разница с 95% уровнем значимости между опытными и контрольными значениями показателей.

У молодых животных при действии препарата увеличиваются размеры тиреоидного эпителия, число опустошенных фолликул, что свидетельствует о повышенной функциональной активности щитовидной железы, которая нивелируется к 250 суточному возрасту. В опытной группе средневозрастных животных наблюдается снижение функциональной активности, которая повышается к 335 суткам на фоне увеличения количества деструктивных фолликул. К 500 суточному возрасту наблюдается снижение всех показателей щитовидной железы и увеличение деструктивных изменений, что приводит к дисбалансу эндокринной регуляции и ускорению процессов старения в опытной группе животных. Следовательно, результаты проведённых исследований свидетельствуют о повышении функциональной активности щитовидной железы при введении препарата в начальный период молодым животным и снижении в среднем и иволюционном возрасте мышей.

Изучение длительного влияния зоопрепарата на физиологическое состояние мышей в молодом, среднем и старом возрасте выявило волнообразный характер адаптивных реакций. В начальный период действия наблюдается повышение исследуемых показателей, которое сменяется угнетением. Поэтому при регламентации каждого из зоопрепаратов в качестве биологических добавок необходимо учитывать не только безопасную физиологическую дозу, но и длительность использования их для каждого возрастного периода животных и человека.

4.5. Радипротекторные свойства зоопрепарата

Радиопротекторы – это вещества, повышающие устойчивость организма к воздействию ионизирующих излучений. К ним относятся соединения, оказывающие противолучевое действие при введении за несколько минут или часов до облучения. Наиболее эффективные радиопротекторы – меркаптоамины, индоллилалкиламины, синтетические полимеры, полинуклеотиды, мукополисахариды, цианиды, нитрилы и пр. Цистамина гидрохлорид РС1 – радиопротектор быстрого действия из группы серо-содержащих препаратов. Выпускается в таблетках. Содержится в аптечке индивидуальной (АИ2).. Принимается за 30–40 мин до планируемого облучения. Однократный приём 6 таблеток. В этом случае длительность переносимого радиовоздействия не превышает двух часов. Возможен повторный приём цистамина через 3 ч после первоначального приёма.. При передозировке может привести к смертельному исходу, особенно при высокой температуре воздуха. Индралин Б190 – табельный радиопротектор. Входит в состав аптечек людей, работающих на АЭС. Выпускается в виде таблеток. Должен применяться за 15–20 мин до облучения. Менее токсичный препарат. Можно принимать 5–6 раз. Препарат С – нафтизин, который вводится подкожно или внутримышечно. Применяется за 5–10 мин до планируемого облучения. Длительность радиозащитного действия до одного часа. Можно применять 5–6 раз. Перспективный радиопротектор, который, возможно, заменить цистамин.

Радиозащитные средства- химические соединения, применяемые для защиты биологических объектов: микроорганизмов, растений, животных и человека от ионизирующих излучений; вводятся в среду или в организм до или во время облучения. К эффективным радиопротекторам относятся вещества, содержащие сульфгидрильные (тиоловые) группы (–SH), например цистеин, а также меркаптоампы, индоллилалкиламины. которые обычно уменьшают все проявления последствий облучения, т.е. его летальное и нелетальное действие, в том числе генетическое. Радиопротекторы оказывают действие, понижая внутриклеточное или внутритканевое напряжение кислорода или увеличивая содержание эндогенных тиолов, что

сопровождается уменьшением окислительно-восстановительного потенциала.

Величину действия радиозащитных средств выражают в виде фактора уменьшения дозы (ФУД), равного отношению доз излучений, вызывающих одинаковый эффект в присутствии радиопротекторов и в их отсутствии. ФУД зависит от условий облучения и физических свойств излучений: при облучении в условиях гипоксии он значительно меньше, чем при облучении в присутствии кислорода и при действии излучений с высокой линейной потерей энергии (α -частицы, нейтроны, тяжёлые ионы) меньше, чем при действии излучений с низкой ЛПЭ (рентгеновские и γ -лучи). Защитное действие зависит также от особенностей биологического объекта. Некоторые вещества могут защищать микроорганизмы и клетки в культуре и не защищать млекопитающих, снижая количество радикалов, образующиеся в клетках под воздействием ионизирующего излучения.

Несмотря на обширные исследования, радиобиологи не достигли общепризнанного представления о механизме действия химических радиопротекторов, развитии радиационного поражения при поглощении энергии ионизирующего излучения живыми организмами. Представления о механизме защитного действия сосредоточены вокруг двух основных групп. Радиохимические механизмы-, радиозащитные вещества либо их метаболиты непосредственно вмешиваются в первичные пострадиационные радиохимические реакции. К ним относятся: химическая модификация биологически чувствительных молекул-мишеней с созданием смешанных дисульфидов между SH-группой аминокислоты белковой молекулы и SH-группой протектора; передача водорода протектора поражённой молекуле-мишени; инактивация окислительных радикалов, возникающих преимущественно при взаимодействии ионизирующего излучения с водой поражённой ткани.

Биохимические радиопротекторные гипотезы объясняют действие радиозащитных веществ их влиянием на клеточный и тканевый метаболизм. Не участвуя в самой защите, они косвенно способствуют созданию состояния повышенной радиорезистентности, мобилизуя собственные резервы организма. К этой группе можно отнести высвобождение собственных

эндогенных, веществ, таких как эндогенные SH-вещества. В особенности восстановленный глутатион или эндогенные амины -гистамины, подавление ферментативных процессов при окислительном фосфорилировании, синтезе нуклеиновых кислот, белков и др., ведущих к снижению общего потребления кислорода, в пролиферативных тканях к отсрочке или торможению деления клеток. Эффект объясняется взаимодействием протектора с группами ферментов в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме или с белками клеточных мембран.

Несмотря на достаточно большое количество работ по радиопротекторам исследований по компенсации относительно невысоких, но распространенных доз радиации явно недостаточно. Обнаруженная в наших исследованиях способность препарата активировать пролиферативные процессы кроветворения послужила основанием для проведения исследований по выявлению радипротекторных свойств препарата. Экспериментальные исследования проводились на самцах белых беспородных мышей двух возрастных групп: молодых и половозрелых. Животных облучали однократно, тотально рентгеновским излучением в дозе 0,05 Грей или 5 Ренген, ювенильных с 30 суточного возраста, половозрелых с 2,5 месячного возраста.

Анализ физиологического состояния опытных и контрольных групп мышей осуществлялся в 3, 7 и 21 сутки после облучения. Водный раствор препарата в безопасной физиологической дозе с помощью желудочного зонда вводился первой контрольной группе мышей за 10 дней до облучения ежедневно. Второй контрольной группе синхронного возраста в течении 10 дней вводилась вода. На последующих этапах животные трёх групп пили стандартную воду из поилок. Физиологическое состояние животных оценивалось по гистоморфологическим показателям системы крови и сперматогенеза, содержанию в крови 11-оксикортистероидов, весовые значения тимуса и селезёнки. К радиочувствительным органам млекопитающих относятся тимус и селезёнка, поэтому весовые показатели – отношение веса органа к массе тела используется в качестве интегральных характеристик функционального напряжения организма при облучении. Результаты наших исследований представлены на рис. 26 и 27.

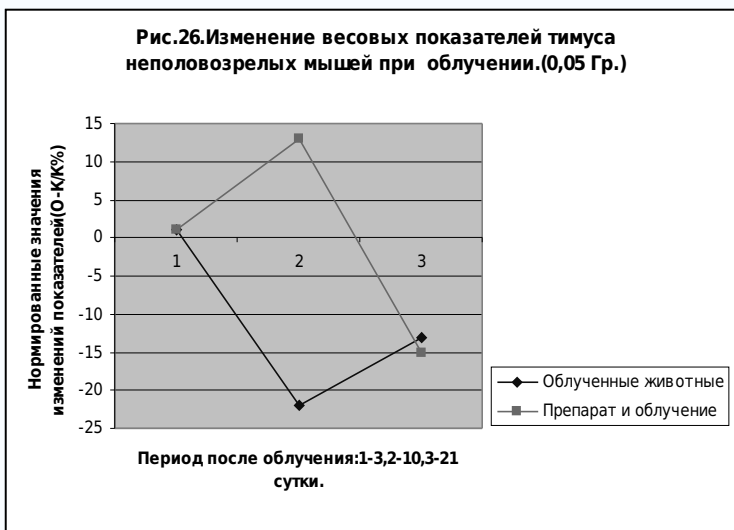
Вилочковая, или зобная, железа, эндокринная железа-тимус, играет важнейшую роль в формировании иммунитета. Она стимулирует развитие Т-клеток («тимусных») как в собственной ткани, так и в лимфоидной ткани других частей тела. Т-клетки иллиминируют попавшие в организм чужеродные вещества, осуществляют контроль над выработкой антител против болезнетворных агентов, влияют на другие защитные реакции организма. Тимус имеется у всех позвоночных животных, но его форма и местоположением могут быть различны. У человека тимус состоит из двух долей, расположенных в верхней части грудной клетки сразу за грудиной. У пресмыкающихся и птиц он обычно имеет вид двойной цепочки, тянущейся по обеим сторонам шеи. У человека тимус формируется на 6-й неделе внутриутробной жизни, развиваясь, как и у других млекопитающих, из двух сегментов, которые объединяются, образуя единый орган, состоящий из двух долей. У австралийских сумчатых животных две половины тимуса так и остаются отдельными органами. Наибольших размеров по отношению к весу тела тимус человека достигает к моменту рождения (около 15 г). Затем он продолжает расти, хотя уже гораздо медленнее, и в период полового созревания достигает максимального веса (примерно 35 г. После этого начинается постепенное уменьшение железы, которое продолжается всю остальную жизнь.

У разных видов животных этот процесс протекает с разной скоростью, и у некоторых, например, у морских свинок относительно крупный тимус сохраняется на протяжении всей жизни. Две доли тимуса удерживаются вместе соединительной тканью. Плотная соединительнотканная капсула покрывает обе доли, проникая внутрь и разделяя их на меньшие дольки. Каждая долька состоит из внешней зоны -коры, которая делится на поверхностный и глубокий корковые слои, и центральной внутренней зоны – мозгового слоя. В нем расположены пучки плоских клеток, так называемые тельца Гассала, которые, вероятно, служат местом разрушения клеток. Кровь доставляет в тимус незрелые стволовые клетки костного мозга-лимфобласты, где они вступают в контакт с эпителиальными клетками поверхностного коркового слоя долек и под влиянием гормонов тимуса таких, как тимозин трансформируются в белые кровяные

клетки –лимфоциты. По мере созревания мелких лимфоцитов, называемых также тимоцитами,они переходят из коркового в мозговой слой тимуса. Некоторые лимфоциты погибают, другие продолжают развиваться и на различных стадиях, вплоть до полностью зрелых Т-клеток, выходят из тимуса в кровь и лимфатическую систему для циркуляции по организму.

У человека недостаточность Т-клеток может быть врожденной или приобретенной. Крайне низкое число лимфоцитов вплоть до полного их отсутствия наблюдается при таких врожденных аномалиях, как дисплазия – нарушение структуры тимуса, недостаточное его развитие и синдром Ди Джордже-частичное или полное отсутствие железа. Врожденное отсутствие как Т- так и В-клеток называют тяжелым комбинированным иммунодефицитом. Это состояние, при котором ребенок остается совершенно беззащитным перед болезнетворными микробами, иногда поддается лечению пересадкой косного мозга, трансплантацией тимуса плода или введением антител.

Анализ весовых показателей тимуса мышей (рис. 26) позволяет выявить разнонаправленный характер изменений показателей при предварительном перед облучением введении препарата животным. В десятые сутки происходит увеличение веса тимуса мышей,получавших препарат,и активация радиопротекторных процессов. Снижение массы тимуса к 21 суткам последействия можно рассматривать в качестве нормализации радиорезистентности, что положительно сказывается при развитии иммунных процессов при облучении молодых животных.Тимус животных не получавших препарат находится в угнетённом состоянии после облучения через десят суток и частично восстанавливается к 21 суткам после облучения животных.



Селезёнка – самый крупный лимфоидный орган, имеющий овальную уплощенную форму, похожий на железу и расположен в левой верхней части брюшной полости, позади желудка. Она соприкасается с диафрагмой, поджелудочной железой, толстой кишкой и левой почкой. Селезенка не относится к жизненно важным органам, и врожденное ее отсутствие или хирургическое удаление не оказывает глубокого влияния на жизнеспособность и рост организма.

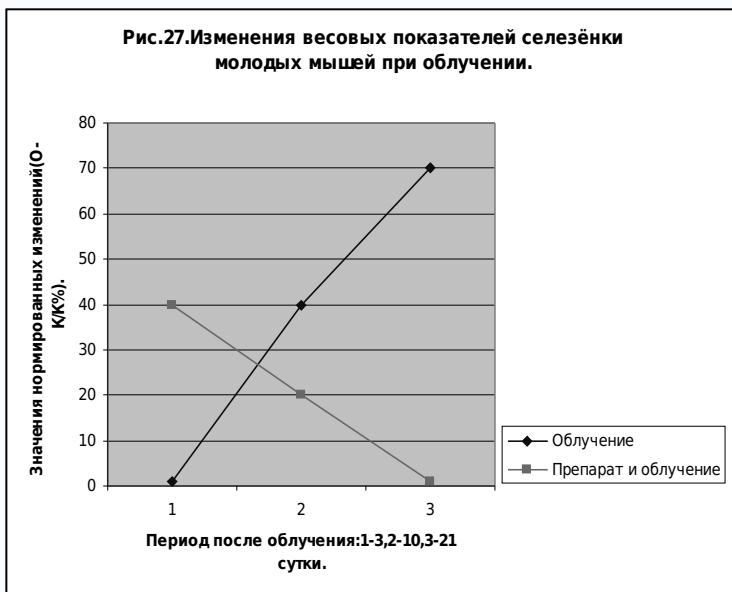
Селезенка состоит из нескольких типов ткани. Эмбрионально она происходит из среднего зародышевого листка – мезодермы. Некоторое количество исходных мезенхимных клеток сохраняется в селезенке всю жизнь, тогда как остальные превращаются в лимфоидные и ретикуло-эндотелиальные клетки. Пульпа – мякоть селезенки состоит преимущественно из ретикуло-эндотелиальных клеток, а лимфоидные клетки группируются в лимфоидные образования, так называемые мальпигиевые тельца. Селезенка имеет обильное кровоснабжение, ее цвет тускло-багровый. В дополнение к брюшине – серозной оболочке – она покрыта плотной эластичной фиброзной капсулой с примесью гладкомышечных волокон. Капсула продолжается в толщу органа в виде перекладин – трабекул, образующих остов селезенки и

разделяющих ее на долики. Селезенка непосредственно связана с системой воротной вены, несущей обогащенную питательными веществами кровь от желудочно-кишечного тракта к печени, и большим кругом кровообращения. Селезенке приписывают гормональную регуляцию функции костного мозга.

На ранних стадиях развития плода селезенка служит одним из органов кроветворения. К девятому месяцу внутриутробного развития человека образование эритроцитов и лейкоцитов гранулоцитарного ряда берет на себя костный мозг, а селезенка, начиная с этого периода, производит лимфоциты и моноциты. При некоторых болезнях крови, однако, в селезенке вновь появляются очаги кроветворения, а у ряда млекопитающих она функционирует как кроветворный орган в течение всей жизни.

У взрослых животных селезенка выполняет несколько функций. Как часть ретикуло-эндотелиальной системы она фагоцитирует – разрушает отжившие кровяные клетки и тромбоциты, а также превращает гемоглобин в билирубин и гемосидерин. Поскольку гемоглобин содержит железо, селезенка – один из самых богатых резервуаров железа в организме. Как лимфоидный орган селезенка является главным источником циркулирующих лимфоцитов, особенно в молодом возрасте. Кроме того, она действует как фильтр для бактерий, простейших и инородных частиц, а также продуцирует антитела. Люди, лишенные селезенки, особенно маленькие дети, очень чувствительны ко многим бактериальным инфекциям. Наконец, как орган, участвующий в кровообращении, она служит резервуаром эритроцитов, которые в критической ситуации вновь выходят в кровоток.

Наиболее выраженные изменения при действии препарата и относительно невысоких доз излучения наблюдаются в изменении весовых показателей селезенки неполовозрелых мышей (рис. 27). Первоначальное увеличение массы селезенки при действии препарата и облучения сменяется снижением и нормализацией к 21 суткам последствия в отличие от стойкого повышения веса в опытной группе животных, что можно рассматривать в качестве усиления радиорезистентности организма мышей, получавших препарат.



Анализ среднестатистических результатов по содержанию глюкокортикоидов: **11** – оксикортикостероидов, выделяемых пучковой зоной надпочечников, в крови молодых мышей, принимавших препарат, свидетельствует о повышении их концентрации в первые трое суток после облучения с последующей нормализацией к 21 суткам. В группе животных, не принимавших препарат, наблюдается устойчивое повышение содержания в крови глюкокортикоидов в течение всех дней наблюдения, что указывает на повышенную адаптивную напряжённость организма облучённых животных. Необходимо отметить, что глюкокортикоиды характеризуются широким спектром воздействия на физиологические функции организма. У крыс основным глюкокортикоидом является кортикостерон, у мышей – **11**-оксикортикостероиды, а кортизола производится мало, и он малоактивен для тканей организма крысы. У человека наоборот: кортикостерон производится в очень малых количествах, и он малоактивен для тканей человеческого организма.

Глюкокортикоиды оказывают антистрессовое и протившоковое действие. Их уровень в крови резко повышается при стрессе, травмах, кровопотерях, шоковых состояниях. Повышение уровня глюкокортикоидов при стрессовых состояниях является одним из механизмов адаптации организма к стрессу, кровопотере, борьбы с шоком и последствиями травмы. Глюкокортикоиды повышают системное артериальное давление, чувствительность миокарда и стенок сосудов к катехоламинам, предотвращают десенситизацию рецепторов к катехоламинам при их высоком уровне. Стимулируют эритропоэз в костном мозгу, что способствует более быстрому восполнению кровопотери, повышают уровень глюкозы в крови, увеличивают глюконеогенез из в печени, тормозят захват и утилизацию глюкозы клетками периферических тканей. Снижают активность ключевых ферментов гликолиза, повышают синтез гликогена в печени и скелетных мышцах, усиливают катаболизм белков и регулируют их синтез, повышают катаболизм жиров в подкожной жировой клетчатке и других тканях.

Кроме того, оказывают также определённое минералкортикоидное влияние. Снижают секрецию печенью соматомедина и инсулиноподобных факторов роста, понижают чувствительность периферических тканей к соматомедину и соматотропину, тем самым тормозя анаболические процессы и линейный рост. Также понижают чувствительность тканей к гормонам щитовидной железы и половым гормонам, являются мощными контринсулярными гормонами. Повышение секреции глюкокортикоидов в ответ на гипогликемию или в ответ на гиперинсулинемию при нормальном уровне глюкозы крови является одним из физиологических механизмов быстрой коррекции гипогликемии или предотвращения гипогликемии при гиперинсулинемии.

Глюкокортикоиды обладают мощным иммунорегулирующим действием. Они угнетают активность клеток лимфоидного ряда, тормозят созревание и дифференцировку как Т-, так и В-субпопуляций лимфоцитов, вызывают апоптоз лимфоидных клеток и тем самым снижают количество лимфоцитов в крови. Глюкокортикоиды тормозят продукцию антител В-лимфоцитами и плазматическими клетками, уменьшают продукцию лимфокинов и

цитокинов разными иммунокомпетентными клетками. Вместе с тем эффекты глюкокортикоидов на иммунную систему неоднозначны. Проявление иммуностимулирующего или иммуносупрессивного эффекта зависит от концентрации глюкокортикоидного гормона в крови..

Таким образом, сравнительно низких концентрациях гормоны оказывают скорее иммуностимулирующее действие, сдвигая соотношение Т-хелпер/Т-супрессор в сторону преобладания Т-хелперной активности. В более высоких концентрациях наблюдается иммуносупрессивное действие, причём интенсивность иммуносупрессии прямо пропорциональна концентрации в крови. Глюкокортикоиды усиливают нейтрофилопоз и повышают содержание нейтрофильных гранулоцитов в крови. Они также усиливают ответ нейтрофильного ростка костного мозга на ростовые факторы G-CSF и GM-CSF и на интерлейкины, уменьшают повреждающее действие лучевой и химиотерапии злокачественных опухолей на костный мозг и степень вызываемой этими воздействиями нейтропении. Угнетают эозинофилопоз и тем самым снижают содержание эозинофилов в крови вплоть до полной анэозинофилии также оказывают мощное противовоспалительное действие. Глюкокортикоиды тормозят активность различных разрушающих ткани ферментов-протеаз, нуклеаз и др., тормозят синтез кининов, лейкотриенов и других медиаторов воспаления из арахидоновой кислоты. Понижают проницаемость тканевых барьеров и стенок сосудов, тормозят экссудацию в очаг воспаления жидкости и белка, миграцию лейкоцитов в очаг и пролиферацию соединительной ткани в очаге, стабилизируют клеточные мембраны, тормозят перекисное окисление липидов, образование в очаге воспаления свободных радикалов и многие другие процессы, играющие роль в осуществлении воспаления.

25 (Теппермен, 1989).

Изменения в периферической системе крови неполовозрелых мышей, облучённых в дозе 0,05 Грей с 30 дневного возраста по отношению к контрольной группе, представлены в табл. 12. Анализ среднестатистических отклонений показателей свидетельствует об отсутствии изменений в количестве эритроцитов и гемоглобина в течение всего периода наблюдений.

Численность ретикулоцитов после незначительного снижения в группе облучённых животных остаётся повышенной, в то время как у мышей, получавших препарат, отмечается снижение к 21 суткам наблюдения. Количество лейкоцитов повышается в обеих группах в течении посрадиационного периода. Численность миелокариоцитов после увеличения в 3–10 сутки снижается более интенсивности у животных, не получавших препарат.

Таблица 12

Изменения в показателях системы периферического отдела крови молодых белых мышей при действии радиации (0,05 Гр.)

Период после облучения, сутки	3	3	10	10	21	21
Показатели						
Группы животных	Облучение	Препарат и облучение	Облучение	Препарат и облучение	Облучение	Препарат и облучение
Ретикулоциты	-2±2	0	5±3	11±4	12±6	-7±4
Количество лейкоцитов	1±2	1±07	-1±05	4±1	1±05	3±1
Количество кариоцитов	1±1	13±3	1,3±1	3±3	-9±4	-3±3

Примечание: $X \pm m$ – среднестатистическая разница с 95% уровнем значимости между опытными и контрольными значениями показателей (O–K).

Органы кроветворения наиболее радиочувствительны, поражение костного мозга, тимуса, селезенки, лимфатических узлов – одно из важнейших проявлений острой лучевой болезни. Значительные морфологические и функциональные нарушения наблюдаются во всех кроветворных органах, причем изменения в системе крови представляется возможным обнаружить вскоре после действия радиации и даже при относительно небольших дозах облучения. Обычно процесс клеточного опустошения подразделяют на три стадии. Первая, длящаяся около 3 ч, характеризуется относительным постоянством содержания клеток в кроветворных тканях. Вторая стадия охватывает интервал времени от 3 до 7 ч после облучения, для нее характерно резкое и глубокое опустошение костного мозга и лимфоидных тканей, количество клеток в костномозговой ткани может снижаться более чем наполовину. В третьей стадии скорость клеточного опустошения замедляется, и дальнейшее уменьшение количества клеток происходит в костном мозге в результате

репродуктивной гибели и продолжающейся дифференцировки части клеток и миграции их в кровь. Длительность течения третьей стадии пропорциональна дозе облучения.

Лимфоидная ткань обедняется клеточными элементами раньше, чем ткань костного мозга. Число нейтрофилов при одной и той же дозе облучения снижается медленнее, чем число лимфоцитов. При лучевой патологии наблюдаются морфологические изменения белой крови, гиперсегментирование, фрагментация ядер. Лейкоциты набухают, увеличиваются их размеры и зернистость, накапливаются пигменты, структура ядра разрыхляется и т.д. Вслед за снижением числа нейтрофилов уменьшается число тромбоцитов, что приводит к увеличению времени свертывания крови. Клетки крови и ее плазма обладают сравнительно высокой устойчивостью к действию ионизирующей радиации. Биохимические сдвиги в крови облученных животных отчетливо выражены лишь в разгар лучевого поражения, оставаясь на начальных этапах поражения малозаметными. Система крови теряет постепенно способность снабжать ткани достаточным количеством кислорода, и в результате гипоксии организм погибает.

Результаты исследований систем кроветворения в пострадиационный период представлены в табл. 13 и свидетельствуют о более выраженном действии ионизирующего излучения на активно делящиеся клетки: миелобласты и промиелоциты без введения препарата неполовозрелым животным.

Миелоциты, метамиелоциты и нейтрофилы повышаются или нормализуются при действии препарата и излучения в 3–21 сутки последствия, в то время как при облучении отмечается снижение их количества к 21 суткам последствия. Аналогичная динамика характерна и для лимфоидных клеток, что подтверждает радиопротекторные свойства препарата. На уровне эритропоэза наблюдается активация пролиферативной деятельности эритробластов более эффективной при введении препарата и снижение числа пронормобластов в 21 сутки. В аналогичном временном интервале при действии излучения происходит снижение количества нормобластов базофильных и полихроматофильных на фоне повышения оксифильных

нормобластов. Предварительное перед облучением введение препарата нормализует негативные эффекты радиации и способствует более эффективному развитию адаптивных реакций системы крови неполовозрелых животных.

Переходя к обсуждению реакций системы сперматогенеза мышей после действия ионизирующего излучения необходимо отметить, что к наиболее радиочувствительным органам *эндокринной системы* относятся половые железы. Другие железы внутренней секреции менее чувствительны, располагаясь по мере возрастания радиоустойчивости в такой последовательности: надпочечники, гипофиз, щитовидная железа, островки поджелудочной железы и парашитовидная железа. Радиоустойчивость этих желез связана с тем, что их ткани состоят из высококодифференцированных функциональных клеток, практически не способных к физиологической регенерации.

Т а б л и ц а 13

Изменение в миелограмме облученных (005 Гр.) мышей ювенильного возраста .

Период после облучения, сутки	3	3	10	10	21	21
Показатели						
Группы животных	Облучение	Препарат и облучение	Облучение	Препарат и облучение	Облучение	Препарат и облучение
Миелобласты	-01±002	-006±002		01±002		005±001
Промиелоциты		04±01	02±01	04±01	-03±01	
Нейтрофильные миелоциты		1,5±04	02±01	1,3±03	02±01	
Метамиелоциты		2±1	07±02	07±01	-1,4±1	0
Нейтрофилы палочкоядерные.		2±1	05±01	07±01	-1,2±02	1±03
Нейтрофилы сегментоядерные	04±01	05±02		-05±01	-04±01	03±01
Эозинофилы		05±01	03±01	01±01	01±005	06±01
Лимфоциты		3±02	1±05		-05±03	
Эритробласты	-02±01		03±01	05±01	03±01	08±02
Пронормобласты			003±002	02±01	-03±01	-01±003
Нормобласты базофильные	03±01	04±01		01±004	-04±02	-03±01
Нормобласты	-04±01	1±03	02±01		-08±03	0

Влияние хронических факторов в постнатальном онтогенезе животных

полихроматофильные						
Нормобласты оксифильные		1±05	1±04	04±01	04±01	0

Примечание: $X \pm mt$ – среднестатистическая разница с 95% уровнем значимости между опытными и контрольными значениями показателей. (1000000 клеток/бедра). Незаполненные ячейки-недостовверные изменения между опытными и контрольными выборками.

Лучевое поражение семенников сопровождается биохимическими изменениями – снижается содержание нуклеиновых кислот, АТФ, креатина, холестерина, аскорбиновой кислоты, полисахаридов, угнетается сперматогенез. Облучение женских половых желез приводит к нарушениям менструального цикла, изменениям течения беременности, преждевременным родам, мертворождению, патологическому развитию эмбрионов, различным генетическим аномалиям потомства. Отметим, что если семенники обладают значительной восстановительной способностью, то яичники у взрослой самки полностью лишены этой способности. Поэтому у самок в отличие от самцов стерильность обычно необратима.

Среднестатистические изменения показателей сперматогенеза неполовозрелых самцов белых мышей после одноразового рентгеновского облучения в дозе 005 Гр. представлены в табл. 14 и свидетельствуют о снижении числа сперматогний, сперматоцитов первого порядка, сперматид и сперматозоидов. В опытах с предварительным введением препарата отмечались менее выраженные зменения сперматогенного эпителия,и к 21 суткам происходила нормализация численности сперматозоидов. Количество клеток Лейдига после повышения в 3–10 сутки снижается к 21 суткам наблюдения в меньшей степени у животных, получавших препарат. Увеличение семенных канальцев со слущенным эпителием характерно для обеих групп мышей, но нормализация в 21 суточном возрасте отмечается в группе получавших препарат.

Таблица 14

Изменение в системе сперматогенеза неполовозрелых мышей при облучении (О-К).

Период после	3	3	1	10	21	21
--------------	---	---	---	----	----	----

Показатели. Группа животных	облучения, сутки	Облучение	Препарат и облучение	Облучение	Препарат и облучение	Облучение	Препарат и облучение
Количество сперматогоний		-4±3				-6±3	-2±2
Количество сперматозидов 1 порядка				-5±4	-8±5		8±4
Число сперматид				-20±11		-29±12	-15±13
Количество сперматозоидов		-5±3		-4±2	0	-3±2	0
Количество клеток Лейдига		8±2	11±4	5±3		-10±4	-3±3
Количество средних клеток Лейдига		-20±6	-8±4	-7±3		-18±9	
Количество мелких клеток Лейдига		12±6	8±4			15±7	-7±4
Число деструктивных семенных канальцев		2±1	4±3	3±2	2±2	4±2	2±3

Примечание: $X \pm mt$ – среднестатистическая разница с 95% уровнем значимости между опытными и контрольными значениями показателей. (1000000 клеток/бедро). Незаполненные ячейки-недостовверные изменения между опытными и контрольными выборками.

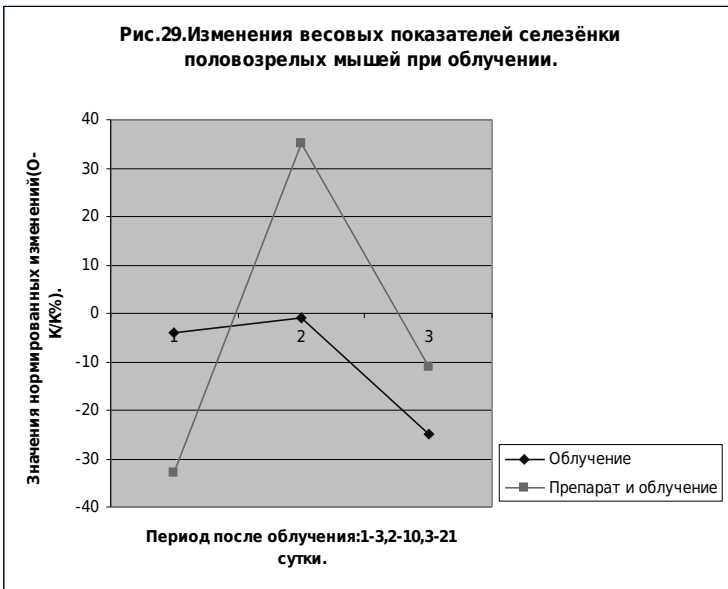
Следовательно, предварительное введение исследуемого препарата при облучении половозрелых мышей снижает физиологические последствия ионизирующего излучения и приводит к ускоренной нормализации состояния организма молодых животных.

Во второй серии опытов, проводимой на половозрелых самцах белых мышей, с 2,5 месячного возраста препарат предварительно перед облучением в дозе 005 Гр вводился за десять дней до облучения ежедневно по выше приведённой схеме.

Анализ среднестатистических весовых значений тимуса половозрелых мышей рис. 28 свидетельствует об увеличении органы в первые трое суток после облучения с последующей нормализацией. Введение препарата приводит к повышению массы тимуса в 10 сутки с последующей нормализацией.

Результаты исследований весовых показателей селезёнки опытных и контрольных групп половозрелых животных представлены на рис. 29 и свидетельствуют о возрастных особенностях в реакциях тимуса и селезёнки при действии ионизирующего излучения.





Для весовых значений селезёнки мышей среднего возраста после облучения рис. 29 характерно снижение их в течении всего периода наблюдения, что возможно связано с поступлением в кровяное русло из селезёнки депонированных клеток крови. Влияние препарата выражается в стимуляции процессов транспортировки клеток крови из селезёнки в первые три дня после облучения увеличения массы в 10 сутки и нормализации показателей к 21 суткам. Следовательно, введение препарата стимулирует защитные реакции тимуса и селезёнки мышей среднего возраста, что приводит к повышению радиорезистентности организма животных.

Количество **11**-оксикортикостероидов у взрослых мышей, получавших препарат перед облучением повышено в 10–21 сутки после облучения. У параллельной группы животных повышение в крови глюкокортикоидов отмечается в 21 день после действия ионизирующего излучения, что свидетельствует о запаздывании в развитии адаптивных реакций у животных, не получавших препарат.

Результаты исследований по влиянию радиопротекторных свойств препарата на показатели периферического отдела системы крови мышей среднего возраста представлены в табл. 15 и позволяют заметить снижение числа ретикулоцитов в группе животных не получавших препарат в 3 сутки с последующим повышением к 21 дню наблюдений. Аналогичная зависимость наблюдается и в изменениях количества кариоцитов. Снижение общего количества лейкоцитов при введении препарата отмечается только в начальный период наблюдения.

Таблица 15

Изменения в показателях периферического отдела крови половозрелых белых мышей при облучении (005 Гр.)

Период после облучения, сутки	3	3	10	10	21	21
Показатели						
Группы животных	Облучение	Препарат и облучение	Облучение	Препарат и облучение	Облучение	Препарат и облучение
Ретикулоциты	-2±2			11±4	5±2	7±4
Количество лейкоцитов	1±2	-2±07	08±4	2±1	2±05	3±1
Количество кариоцитов	-8±1		1,3_+1	7±3	7±4	3±3

Примечание: $X \pm m$ среднестатистическая разница с 95% уровнем значимости между опытными и контрольными значениями показателей. (1000000 клеток/бедро). Незаполненные клетки – недостоверные изменения между опытными и контрольными выборками.

Полученные данные о составе элементов крови костного мозга животных (табл. 16) не получавших препарат свидетельствуют о снижении численности миелобластов при действии ионизирующего излучения. Для промиелоцитов и метамиелоцитов отмечается нормализация процессов восстановления к 21 суткам под влиянием препарата. Более эффективное развитие восстановительных процессов при действии препарата наблюдается и для нейтрофильных миелоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов. Увеличивается

количество эозинофилов, в то время как уровень лимфоидных клеток остается в пределах контрольных значений. В системе эритропоэза под влиянием препарата происходит менее выраженное торможение на уровне эритробластов, но более ускоренное у пронормобластов. Компенсация на этапе дифференцирующего пула клеток приводит к 21 суткам наблюдения к нормализации количества базофильных, полихроматофильных и оксифильных нормобластов у животных, принимавших препарат.

Таблица 16

Изменения в миелограмме системы крови облучённых половозрелых мышей **проверить все 0, 0, 0, запятыя?????**

Период после облучения, сутки	3	3	10	10	21	21
Показатели						
Группы животных	Облучение	Препарат и облучение	Облучение	Препарат и облучение	Облучение	Препарат и облучение
Миелобласты	-01±002	003±002	-006±001	-006±002	-01±004	0,
Промиелоциты	-07±02	-04±01	-03±01	-02±01	-03±01	02±01
Нейтрофильные миелоциты		1±04	02±01	08±03		02±02
Метамиелоциты		-1,3±1	3±07	1,7±03	-03±01	03±02
Нейтрофилы палочкоядерные	-1,7±08	-1,8±1	08±07	1,3±09	03±02	04±03
Нейтрофилы сегментоядерные	-1±01	-07±02	03±03		-08±01	-03±01
Эозинофилы	-04±01	-05±01	03±01			06±01
Лимфоциты		-3±02				
Эритробласты			02±01		-08±05	-04±02
Пронормобласты	-015±01		016±002	014±01	03±01	-03±003
Нормобласты базофильные	-07±01	-04±01	04±02	04±03	-04±02	06±01
Нормобласты полихроматофильные	-1±08	-05±03	-02±01	02±01		1±05
Нормобласты оксифильные	-02±01		05±04	02±01	-01±01	08±05

Примечание: $X \pm m$ – среднестатистическая разница с 95% уровнем значимости между опытными и контрольными значениями показателей. (1000000 клеток/бедра). Незаполненные ячейки – недостоверные изменения между опытными и контрольными выборками.

Таким образом, на основании полученных данных можно считать, что одноразовое рентгеновское облучение (005Гр.) приводит к нарушениям пролиферативных и дифференцирующихся процессов в системе крови мышей молодого и зрелого возрастов. Предварительное введение препарата снижает негативные последствия ионизирующего излучения, что проявляется в сохранении большей части ядродержащих клеток и в ускорении восстановительных процессы.

Таблица 17

Изменение в системе сперматогенеза половозрелых мышей при облучении (005 Гр)

Период после облучения, сутки	3	3	10	10	21	21
Показатели						
Группы животных	Облучение	Препарат и облучение	Облучение	Препарат и облучение	Облучение	Препарат и облучение
Количество сперматогоний	-2±1	-4±3	-6±4		2±1	2±1
Количество сперматоцитов 1 порядка	8±5				-5±4	4±2
Число сперматид	-26±13	-13±10	-17±11	-10±6	10±7	6±4
Количество сперматозоидов	-3±2	-3±1	-5±2		-2±2	0
Количество клеток Лейдига	3±2				3±2	2±1
Количество средних клеток Лейдига	6±5		-14±3		8±6	9±6
Количество мелких клеток Лейдига	-5±3		14±9		-10±7	-5±4
Число деструктивных семенных	2±1	3±3	4±2	2±1	2±2	2±1

канальцев						
-----------	--	--	--	--	--	--

Примечание: $X \pm mt$ – среднестатистическая разница с 95% уровнем значимости между опытными и контрольными значениями показателей. Незаполненные ячейки таблицы – недостоверные изменения между опытными и контрольными выборками.

Анализ данных, представленных в табл. 17, свидетельствует о снижении общего числа сперматогоний при облучении в 3–10 дни и относительном повышении к 21 сутки наблюдений. Количество сперматоцитов и сперматид на 50% в среднем выше после предварительного введения препарата облучённым животным, что положительно сказывается на общем количестве сперматозоидов. Понижение эндокринной активности в 3–10 сутки, соответствующее численности различных размеров клеток Лейдига хорошо нормализуется под влиянием стимулирующих ингредиентов препарата. Следовательно, профилактическое введение препарата самцам мышей молодого и среднего возраста приводит к повышению радирезистентности и более мягкому развитию адаптивных реакций организма животных при действии относительно небольших доз ионизирующего излучения.

Глава 5

КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АДАПТАЦИИ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ ЖИВОТНЫХ

Под адаптацией понимается способность любой системы получать новую информацию для приближения своего поведения и структуры к оптимальным показателям. Системы адаптивны, если при изменении в их окружении или внутреннем состоянии, снижающем их эффективность в выполнении своих функций, они

реагируют или откликаются, изменяя свое собственное состояние или состояние окружающей среды так, чтобы их эффективность увеличилась (Акофф Р., Эмерли Ф. 1974). Термин адаптация в общем случае выступает в трех аспектах: 1 – адаптация как свойство системы приспосабливаться к возможным изменениям функционирования; 2 – адаптация как сам процесс приспособления адаптивной системы; 3 – адаптация как метод, основанный на обработке поступающей информации и приспособленный для достижения некоторого критерия оптимизации.

Первый аспект определяет свойство – адаптивность системы. Второй аспект определяет процесс приспособления системы – адаптацию. Третий аспект определяет метод адаптации, – адаптационные алгоритмы. Если при этом системы дополняются способностью к дальнейшей адаптации при появлении новых изменений то такие модели следует называть адаптивными (Светульников С.Г. 1999 г.).

Адаптация в кибернетике – процесс накопления и использования информации в системе, направленный на достижение определенного, обычно оптимального в некотором смысле, состояния или поведения системы при начальной неопределенности и изменяющихся внешних условиях. При этом могут изменяться параметры и структура системы, алгоритм функционирования, управляющие воздействия и т.п. Адаптация применяется в тех случаях, когда воздействующие на систему факторы являются полностью или частично неизвестными. В процессе адаптации система накапливает данные об этих факторах и определяет их характеристики. Адаптация реализуется в адаптивных системах управления, частным случаем которых являются самонастраивающиеся системы. Адаптацию можно рассматривать как процесс самообучения системы к новым условиям. **Скорость адаптации** можно определить экспериментальным путем на кибернетических моделях, либо экспертной оценкой темпов накопления знаний человеком, процессом приспособления строений и функций организмов и их органов к условиям среды. В живых организмах приспособления возникают и развиваются под воздействием трех основных факторов: изменчивости, наследственности и естественного

отбора. В результате повышается устойчивость организма к холоду, теплу, недостатку кислорода, изменениям давления и т.д. В технических систем адаптация заключается в накоплении и последующем использовании информации о законах изменения состояния управляемого объекта или условий управления. В более широком масштабе адаптациями в биологии называют возникновение и развитие определенных, конкретных морфофизиологических свойств, значения которых для организма связаны с теми или иными общими или частными условиями его абиотической и биотической среды.

Филогенетическая адаптация – это процесс, длящийся на протяжении жизней нескольких поколений, и поэтому не может быть свойством одного, отдельно взятого организма. Гомеостаз организма как основное свойство есть результат филогенетической адаптации. Однообразие представителей человеческого вида проявляется не в строгом сходстве морфологических и функциональных признаков отдельных индивидов, а в соответствии их внешним условиям окружающей среды. Различия в строении органов и тканей не является отрицанием нормы. Важно, соответствуют ли строение и его функции вариациям внешней среды. Если структура соответствует колебаниям внешних факторов, значит, она обеспечивает жизнеспособность организма и определяет его выживаемость.

Содержание понятия адаптации охватывает не только способность живых систем отражать, посредством изменения, факторы среды, но и способность этих систем в процессе взаимодействия создавать механизмы и модели активного изменения и преобразования среды, в которой они обитают. В основу современных представлений об адаптации в медицине положено определение Жана Батиста Ламарка (1744–1829 гг.) о том, что при изменении условий изменяется и организм. Следовательно, под адаптацией понимается совокупность реакций, обеспечивающих приспособление организма или его органа к изменению окружающих условий. (Малов Ю.С. – 2001 г.).

Адаптация, как и адаптационный ответ, может осуществляться на различных уровнях: 1 – на уровне клетки в виде функциональных или морфологических изменений; 2 – на уровне органа или группы клеток, имеющих одинаковую функцию; 3 – на

уровне организма как морфологического так и функционального целого, представляющего собой совокупность всех физиологических функций, направленных на сохранение жизненных функций и самой жизни. С учетом этого Н. Hensel выделяет различные уровни адаптационных процессов: 1 – привыкание, 2 – функциональную адаптацию, 3 – трофо-пластическую адаптацию. Под привыканием подразумевается начальный процесс адаптации под влиянием кратковременного воздействия стрессора.

Под функциональной адаптацией подразумевается продолжительное состояние, возникающее под влиянием определенных раздражителей, приводящих к физиологическим изменениям гомеостаза человека и животных. Трофо-пластическая адаптация является дальнейшей ступенью адаптационных процессов и не принадлежит к терапевтической области реабилитационной медицины, так как при ней наступают морфологические изменения органов и систем организма (Hensel, 1974 г.).

Главное содержание адаптации, по мнению Т. Пилат, – это внутренние процессы в системе, которые обеспечивают сохранение ее внешних функций по отношению к среде. Если структура системы обеспечивает ей нормальное функционирование в данных условиях среды, то такую систему следует считать адаптированной к этим условиям. На этой стадии устанавливается динамическое равновесие, при котором происходит изменение физиологических показателей в границах нормы.

Адаптация – понятие чрезвычайно широкое. Оно включает в себя огромный массив проблем биолого-медицинских, социальных, психологических, технических, географических, исторических и т.д. По существу сам процесс развития жизни на земле предполагает адаптацию организмов к окружающей среде и к существующим условиям, так как их возникновение и выживание возможно только при соответствии окружающей среде, а это соответствие достигается путем адаптации. Выживают, те организмы, которые вырабатывают лучшие формы своего сохранения. Их развитие, переход организмов на более высокую степень обусловлены необходимостью адаптации. Болгарский

философ И. Калайков отмечает, что понятие адаптации относится к той группе общенаучных понятий, которые действительны для многих отраслей знания. В понятие адаптация вкладывается определенное содержание, характеризующее закономерные стороны и свойства живой материи. Понятие адаптации, охватывает, в частности, два свойства, присущих любой форме существования живой материи: свойство живых систем снимать воздействие раздражителей с помощью изменения, которое реализуется посредством отражения-следа и отражения-ответной реакции, и свойство живых систем вырабатывать в себе в процессе взаимодействия способность к изменениям. Понятие адаптации включает в свое содержание изменения, ведущие живую систему к укреплению в ней антиэнтропийных процессов, к самовосстановлению, стабилизации и прогрессу. (И. Калайков, 1984 г., Н.А. Агаджанян, 1998 г.).

Таким образом, понятие адаптации отображает в своем содержании как общее – одну из бесчисленных сторон универсальной связи и взаимодействий действительности, так и особенное содержание объективных связей и отношений между организмом и средой. В конечном счете, адаптация отражает и специфические, конкретные формы связи живых систем, которые формировали в процессе эволюции различные уровни своей организации от раздражимости до сознания.

Эти конкретные виды связей устанавливаются в зависимости от характеристик жизненных условий и уровня организации живых систем (Н.Р. Бородюк, 1998 г.). Процесс физиологической адаптации к необычным, экстремальным условиям проходит несколько стадий или фаз: вначале преобладают явления декомпенсации – нарушения функций, затем неполного приспособления – активный поиск организмом устойчивых состояний, соответствующих новым условиям среды, и, наконец, фаза относительно устойчивого приспособления. Это хорошо прослеживается, например, при адаптации к высоте. Изменения условий в этом случае комплексны, но наибольшую роль играет недостаточность парциального давления кислорода в связи с общим понижением барометрического давления (Бушов, 1992). При подъеме на высоту наблюдаются головокружения, нарушения зрительного и слухового восприятия, одышка и др. явления,

характерные для высотной болезни. Постепенно в результате адаптации явления декомпенсации нейтрализуются и возникает приспособленность к этим необычным условиям: увеличивается количество эритроцитов, растет способность гемоглобина связывать кислород усиливается лёгочная вентиляция, нормализуются сердечная деятельность, состояние нервной системы и т.д. Как правило понятие адаптации используется при относительно кратковременных воздействиях факторов на организм, в то время как более длительное влияние, охватывающее периоды существования нескольких поколений, относят к акклиматизации.

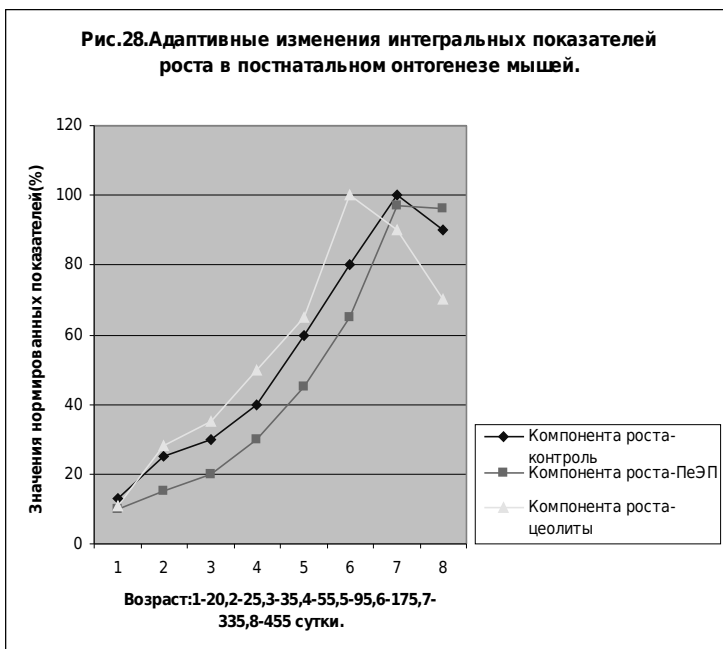
Акклиматизация – приспособление организмов возможна двумя путями: 1) изменением обмена веществ организмов. Такого рода изменения – *модификации* не наследуются и определяются нормой реакции организма. В этом случае происходит *натурализация*, например, многие злостные и карантинные сорняки и вредители, имеющие широкую норму реакции генотипа и свободно распространяющиеся по планете. При этом генетическая структура популяции или вида не изменяется; 2) изменением генетической структуры вида. Типичная **акклиматизация – приспособление к факторам**, определяющим генетическую структуру вида и обуславливающим **выживание** является естественный отбор. В онтогенезе **приспособление организмов** определяется богатством генофонда популяции. Некоторое значение при **акклиматизации** имеют спонтанные мутации, но частота их невелика. **Акклиматизация** происходит при переселении организмов в новые для них районы или места, где они ранее были истреблены. **Акклиматизация** наблюдается при изменении условий обитания, например, при вырубке лесов или посадке лесных полос, орошении пустынь или осушении болот и т. д. В этих случаях одни организмы откочёвывают или гибнут, другие приспособляются к новым условиям среды, т.е. акклиматизируются (Шварц, 1980).

Конечным итогом акклиматизации является выживаемость популяций в новых условиях, в то время как физиологическую адаптацию в онтогенезе необходимо рассматривать в качестве определяющего процесса при селекции особей. В этом отношении большое значение имеет выяснение зависимостей развития

адаптивных реакций в постнатальном онтогенезе при хроническом действии факторов.

В постнатальном онтогенезе на уровне организма можно выделить основные процессы, формирующие физиологические адаптивные реакции: ростовые процессы, пролиферация, дифференцировка, генетическая и нейрогуморальная регуляция онтогенеза, возрастная устойчивость, критические периоды развития.

На основании статистического анализа результатов исследований по хроническому влиянию факторов в постнатальном развитии белых мышей с использованием метода главных компонент нами были выделены и описаны интегральные компоненты постнатального развития животных (рис. 11). К ним относятся: интегральные показатели роста и массы тела, пролиферативной активности, дифференцировки и эндокринной регуляции организма. Естественно предположить, что и возрастная адаптация к хроническим факторам развивается по основным интегральным траекториям постнатального развития животных. С целью выяснения зависимостей развития возрастной адаптации рассмотрим изменения каждой из выделенных компонент при действии исследованных хронических факторов: переменных электрических полей и цеолитов.



Анализ интегральных показателей ростовых процессов белых мышей рис. 28 при хроническом действии ПеЭП (50 Гц, 40 кВ/м) и цеолитов свидетельствует о разнонаправленном характере влияния каждого из факторов. При действии электрического поля наблюдается торможение процессов роста, начиная с 20 суточного возраста с последующей нормализацией к 335 и незначительной компенсацией к 455 дневному возрасту. Длительная цеолитовая подкормка приводит к ускорению набора массы животными, начиная с 35 суточного возраста и торможению в 335–455 сутки календарного возраста животных. Следовательно, к особенностям постнатальной адаптации процессов роста и увеличения массы животных в постнатальном онтогенезе животных можно отнести ускорение или торможение в наборе веса животных в зависимости от особенностей воздействующего хронического фактора. Развивающиеся компенсаторные процессы коррекции нарушений в возрастной динамике роста и увеличения

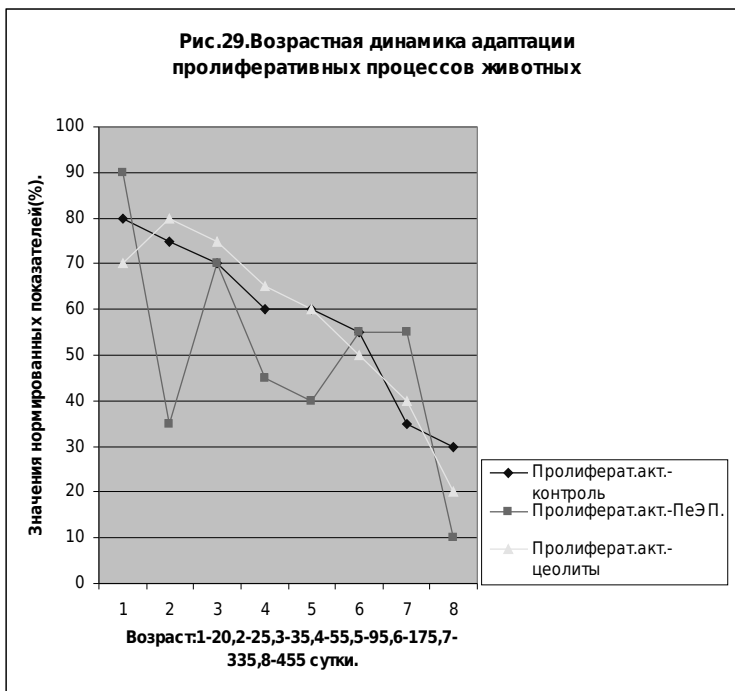
массы органов направлены к нормализации отклонений в последующие возрастные периоды жизни животных.

У многоклеточных организмов регуляция пролиферации различных типов клеток происходит вследствие действия не одного какого-либо ростового фактора, а их совокупности. Кроме того, некоторые ростовые факторы, будучи стимуляторами для одних типов клеток, ведут себя как ингибиторы по отношению к другим. Классические ростовые факторы представляют собой полипептиды с молекулярной массой 7–70 кДа. К настоящему моменту известно более сотни таких ростовых факторов. Большое количество литературы посвящено фактору роста из тромбоцитов. Освобождаясь при разрушении сосудистой стенки, PDGF участвует в процессах тромбообразования и заживления ран. PDGF является мощным ростовым фактором для покоящихся фибробластов. Наряду с PDGF, не менее обстоятельно изучен эпидермальный фактор роста, который также способен стимулировать пролиферацию фибробластов и стимулирующе влияет и на другие типы клеток, в частности на хондроциты.

Большую группу ростовых факторов составляют цитокины. Все цитокины полифункциональны. Они могут, как усиливать, так и угнетать пролиферативные ответы. Так, например, разные субпопуляции CD4⁺ Т-лимфоцитов, продуцирующие разный спектр цитокинов, по отношению друг к другу являются антагонистами. То есть, Th1 цитокины стимулируют пролиферацию клеток, которые их продуцируют, но в то же время подавляют деление Th2 клеток, и наоборот. Таким образом, в норме в организме сохраняется постоянный баланс этих двух типов Т-лимфоцитов. Взаимодействие факторов роста с их рецепторами на поверхности клетки приводит к запуску целого каскада событий внутри клетки. В результате происходит активация факторов транскрипции и экспрессия генов пролиферативного ответа, что в конечном итоге инициирует репликацию ДНК и вступление клетки в митоз. В постнатальном онтогенезе интенсивность пролиферативных процессов взаимосвязана с возрастом и продолжительностью индивидуальной жизни.

Анализ возрастных изменений интегральных показателей пролиферативной активности при действии хронических факторов (рис. 29) позволяет отметить волнообразный характер адаптивных

реакций в постнатальном онтогенезе животных. Хроническое влияние ПеЭП приводит к снижению пролиферирующего пула клеток в 25 сутки, нормализации в 35, повторному снижению в 55–95, повышению в 335, в которых отмечалось увеличение количества животных с онкологическими заболеваниями, и снижению к 455 суткам календарного возраста животных.



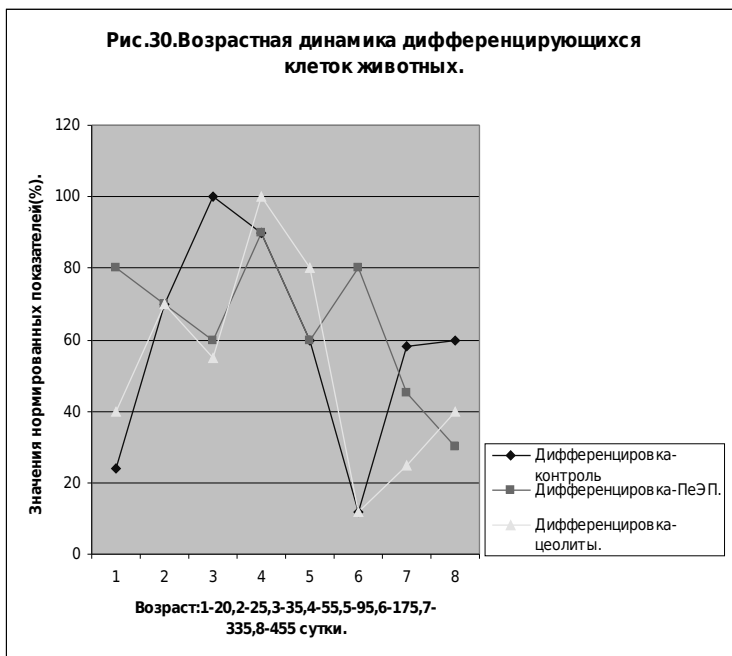
Хроническое действие цеолитов проявляется в активации возрастной пролиферативной активности в 25–55 сутки, нормализации в 95, повышении в 335 и снижении к 455 суткам календарному возрасту животных. Следовательно, наблюдаемое снижение пролиферативной активности при действии исследуемых факторов в инволюционном периоде можно рассматривать как ускорение процессов старения опытных групп животных.

Рассматривая, возрастную динамику интегральных показателей дифференцирующего клеточного состава рис. 30, необходимо отметить, что часть пролиферирующих клеток созревает и дифференцируется последовательно в клетки нескольких морфологических типов. Дифференцировка клеток определенного типа сводится к экспрессии в них комплекса генов, специфичных для данной клеточной линии. Экспрессия этих генов в свою очередь контролируется регуляторными районами гена – промоторами и энхансерами. С промотора начинается транскрипция гена, для чего помимо РНК-полимеразы требуются и активирующие факторы. Энхансеры – регуляторные районы ДНК, расположенные на некотором расстоянии от контролируемых ими генов, но в том же локусе хромосомы. Активация энхансеров и регуляторных участков промотора ведет к резкому увеличению активности гена, т.е. к усилению скорости его транскрипции. Активация же промоторов и энхансеров происходит при их специфическом взаимодействии с тканеспецифическими ядерными транскрипционными факторами, набор и специфичность которых определяют направление и уровень дифференцировки данной клеточной линии. Для того, чтобы промоторы и энхансеры тканеспецифических генов могли взаимодействовать с ТФ, они должны быть «открытыми», т.е. не блокированными белками хроматина, который «закрывает» энхансеры и гены, неактивные в клетках данного типа (Альбертс и др., 1994).

Известно, что регулируют пролиферацию и дифференцировку клеток – предшественниц кроветворения, а также функцию зрелых клеток крови гемопоэтические факторы роста, такие как эритропоэтин и фактор роста – ликвер, которые сейчас используются в клинической практике. Данные факторы являются естественными стимуляторами роста и дифференциации кроветворных клеток и используются при различного рода иммунных нарушениях.

Для возрастной динамики компоненты дифференцировки мышей характерен колебательный вид зависимости (рис. 11). При хроническом действии переменного электрического поля рис. 30. развивается волнообразный асинхронный возрастной динамики контрольной группы животных адаптивный процесс. В 20–35

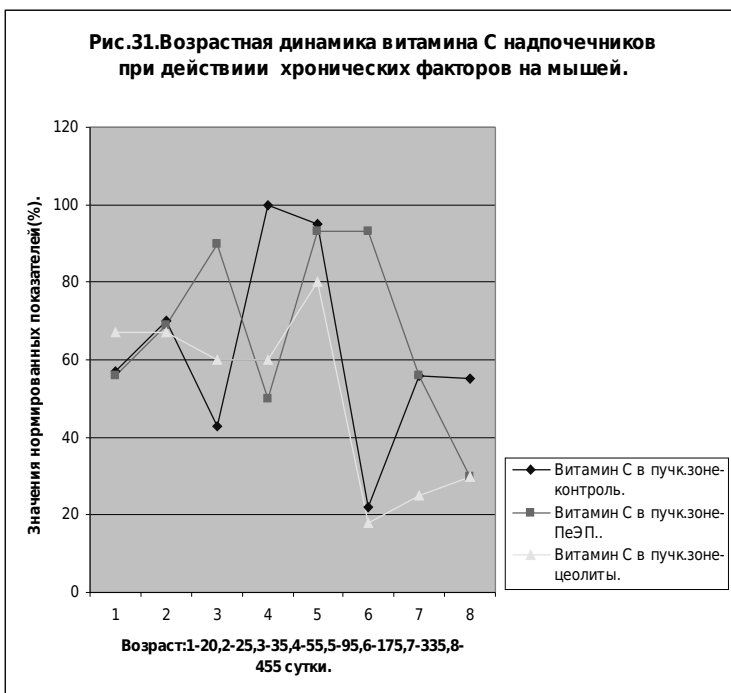
сутки происходит снижение числа дифференцирующихся клеток, в 55 и 175 повышается с последующим переходом на более низкий уровень в 335–455 сутки календарного возраста животных. Длительная цеолитовая подкормка повышает уровень дифференцировки в 25 сутки, снижает в 35, увеличивает в 55 с последующим снижением в 175–455 дни.



Таким образом, особенностью адаптивных реакций компоненты дифференцировки клеток в постнатальном развитии животных является развитие волнообразного процесса, десинхронизация, и смещение амплитудных значений относительно фоновой динамики. Десинхронизация процессов дифференцировки клеток в возрастной динамике развития оказывает влияние на рост и формирование органов, что приводит к нарушениям в системной структуре организма, и развитию

онкологических заболеваний при высокой интенсивности хронически действующих факторов.

В качестве показателя эндокринной адаптивной ситуации при действии хронических факторов в постнатальном онтогенезе мышей рассматривалось содержание витамина С в пучковой зоне надпочечников мышей. Витамин С используется надпочечниками в гормональном синтезе, в частности, выработки глюкокортикоидов пучковой зоной надпочечных желёз, характеризующих уровень стрессированности организма. Нормированные среднестатистические данные возрастных динамик адаптивных реакций витамина С при действии исследуемых хронических факторов на мышей представленные на рис. 31, позволяют говорить о волнообразном характере развития гуморальной возрастной адаптации.



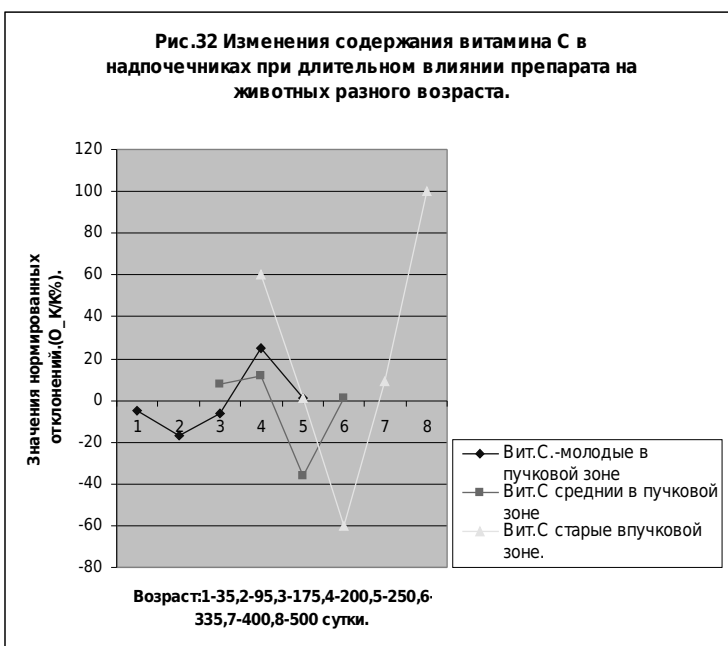
При действии ПеЭП относительно низкое содержание витамина С наблюдается в 25, 55 и 455 сутки-периоды активного синтеза гормонов. Влияние длительной цеолитовой подкормки не вызывает существенных изменений исследуемого показателя в ювенильном и среднем возрасте, но приводит к напряжению адаптивных процессов в 175–455 сутки календарного возраста животных. Следовательно, проведённый сравнительный анализ исследуемых хронических факторов, позволяет считать, что усиление негативного влияния приводит к увеличению амплитуды и частоты адаптивных процессов эндокринной регуляции в постнатальном онтогенезе животных. Вероятно, развитие процессов десинхронизации на нейроэндокринном уровне приводит к нарушениям возрастной адаптации и патологическим изменениям в организме животных и человека. В системном аспекте можно рассмотреть иерархию устойчивости исследованных подсистем в постнатальном онтогенезе при действии факторов.

Первичные нарушения десинхронизационного характера в нейроэндокринной регуляции приводят к десинхронизации процессов на уровне дифференцировки клеток. Последующие нарушения пролиферативной активности могут стимулировать онкологические процессы, нарушения в системе роста, развития и старения органов в постнатальном развитии организма животных и человека.

Возрастная устойчивость организма животных является динамическим процессом, существенно зависящим от состояния физиологических систем предыдущего возрастного периода. В постнатальном онтогенезе млекопитающих достаточно хорошо выделяются ювенильный, половозрелый и инволюционный возрастные периоды. Используя в качестве дополнительного стрессового воздействия зоопрепарат, содержащий стероиды, мы воспроизвели умеренно стрессовую реакцию в различные возрастные периоды у самцов беспородных белых мышей. Молодым животным препарат добавлялся в рацион питания с 15 суточного возраста, половозрелым – с 95, старым – со 175 суток.

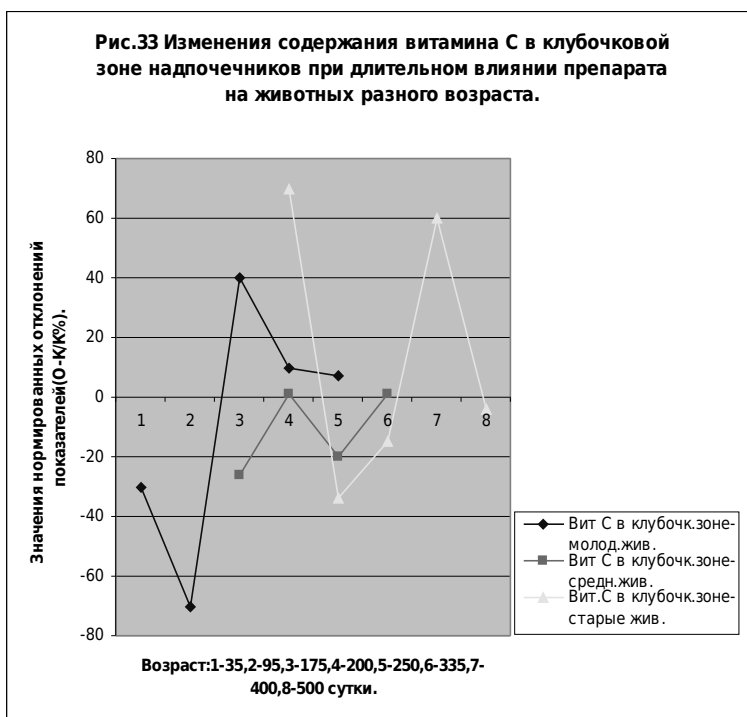
В качестве показателей напряжённости адаптивных процессов эндокринной системы мышей рассматривалась возрастная динамика содержания витамина С в пучковой зоне,

вырабатывающей глюкокортикоиды и клубочковую зону, синтезирующую минералкортикоиды. Значения среднестатистических отклонений исследуемого показателя для каждой из возрастных групп представлены на рис. 32. Введение препарата в молодом возрасте стимулирует синтез глюкокортикоидов-стрессовой реакции в 35–175 сутки последующей нормализацией. В среднем возрасте напряжённость адаптивных процессов отмечается с задержкой во времени в 250 сутки. Для животных старшего возраста характерна более выраженная адаптивная реакция в 335 сутки с последующей снижением адаптивной устойчивости.



Результаты исследований по влиянию препарата на содержание витамина С в клубочковой зоне, вырабатывающей минералкортикоиды, регулирующие водно-солевой обмен разновозрастных мышей, представлен на рис. 33. Анализ

среднестатистических данных свидетельствует об активации синтеза гормонов в 35–95 сутки с последующей нормализацией в группе молодых животных. В среднем возрасте наблюдается колебательный тип адаптивных реакций в пределах 20% интервала. Действие препарата в инволюционном периоде проявляется с латентным периодом в 250–335 сутки, тормозит синтез глюкокортикоидов в 400 сутки и нормализуется к 500 суточному возрасту животных.



Необходимо отметить, что биологические системы в ходе онтогенеза проходят определенные этапы становления и формирования, совершенствуя адаптивных реакций организма в процессе усложнения его контактов с внешней средой. Для каждого возрастного периода характерен определённый уровень адаптации. Очевидно, что отдельные возрастные этапы развития

организма характеризуются не только разной степенью зрелости и особенностями функционирования органов и систем, но и различием в механизмах, определяющих специфику взаимодействия организма с внешней среды. Следовательно, при действии стрессового фактора адаптивные реакции молодых животных характеризуются повышенной чувствительностью и лабильностью. В среднем возрасте – низкой лабильностью и хорошей устойчивостью. Для организма старых животных характерно торможение в развитии адаптивных реакций и большие стрессорные нагрузки приводят к патологиям и летальному исходу. Развитие адаптивных реакций в постнатальном онтогенезе животных и человека носит системный, многокомпонентный характер составляющих возрастного процесса, которые необходимо учитывать при разработки практических рекомендаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постнатальный онтогенез животных и человека представляет собой развёртывание генетической программы индивидуального организма во времени с целью оптимальной реализации воспроизводства и сохранении преимуществ вида. Физиологические системы млекопитающих обеспечивают развитие и приспособление организма к условиям окружающей среды. Комплексное исследование гистоморфологических показателей системы крови, сперматогенеза, надпочечных и щитовидной желёз беспородных белых мышей по пятнадцати возрастным периодам позволило уточнить возрастные особенности критических периодов каждой из физиологических систем. Выявленные статистические зависимости возрастных динамик показателей каждой из подсистем позволили описать три типа интегральных зависимостей постнатального развития животных. Прежде всего, это рост и увеличение массы тела, характеризующийся аллометрической возрастной зависимостью. Для второй интегральной возрастной составляющей-

пролиферативной активности характерно торможение после максимальных значений в первые дни после рождения. Третья составляющая, включающая интенсивность эндокринных процессов и дифференцировки клеток носит колебательный тип возрастной зависимости в постнатальном онтогенезе животных. Следовательно, постнатальный онтогенез животных может быть представлен в виде развивающейся системы, состоящей из процессов роста, противоположного процесса торможения и деградации и волнообразных изменений, синхронизирующих разнонаправленные процессы развития организма. Вероятно, интенсивность колебательных физиологических изменений определяет степень устойчивости организма к внешним воздействиям и продолжительность индивидуальной жизни животных и человека.

Изучение хронических факторов по продолжительности воздействия сравнимых с периодом индивидуальной жизни мышей позволило выявить новые физиологические зависимости в постнатальном развитии животных. Длительное влияние переменного электрического поля приводит к системным коммулятивным изменениям физиологических систем наиболее выраженных в критические периоды ювенильного и инволюционного возраста животных. Коммулятивные изменения в системе сперматогенеза при действии электрического поля снижают количество сперматозоидов и сокращают длительность активного периода сексуальной деятельности организма животных. Постоянная цеолитовая подкормка стимулирует физиологические процессы в молодом возрасте, менее эффективна на этапе половозрелости и приводит к негативным процессам в старости. Исследования выявили и негативные последствия длительного применения цеолитов в среднем и старом возрасте, проявляющиеся в снижении уровня сексуальной активности, сперматогенеза и дисбалансе в системе крови животных. Необходимо подчеркнуть сбалансированность внутренней среды организма и введение, как и необоснованное выведение, биологически целесообразных веществ оказывает негативное воздействие на физиологическое состояние животных и человека. Изучение длительного влияния зоопрепарата на физиологическое состояние мышей в молодом, среднем и старом возрасте выявило

волнообразный характер адаптивных реакций. В начальный период действия наблюдается повышение исследуемых показателей, которое сменяется угнетением. Поэтому при регламентации каждого из зоопрепаратов в качестве биологических добавок необходимо учитывать не только безопасную физиологическую дозу, но и длительность использования биологически активных добавок для каждого возрастного периода животных и человека. Профилактическое, предварительное введение препарата приводит к повышению радиорезистентности и более мягкому развитию адаптивных реакций организма млекопитающих при действии относительно небольших доз ионизирующего излучения.

Выделены четыре составляющие адаптационного процесса постнатального онтогенеза животных. Первая составляющая, ответственная за изменения роста и массы тела, при действии хронических факторов варьирует в пределах интенсивности ростовых процессов. Вторая компонента, аналогичная возрастной динамике пролиферативной активности и длительное влияние факторов приводит к изменениям её возрастной динамики и торможению в начальный период старения. В третьей составляющей присутствуют адаптивные процессы дифференцировки клеток тканей. Для неё типичен волнообразный принцип развития адаптивных реакций в постнатальном онтогенезе животных и внешние воздействия десинхронизируют возрастные зависимости показателей состояния организма. Аналогичный характер возрастных адаптаций проявляется и в эндокринных процессах, частота и амплитуда которых пропорциональна уровню воздействия хронических факторов на развивающийся организм. В то же время возрастная устойчивость в различные периоды индивидуальной жизни животных и человека оказывает корректирующее влияние на интенсивность и успешность адаптаций в постнатальном онтогенезе. Проведённые исследования расширяют наши представления о развитии адаптивных реакций в постнатальном онтогенезе млекопитающих и обосновывают необходимость коррекции экологических и гигиенических нормативов для хронически действующих антропогенных факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Анисимов С.И., Корнаухов А.В., Ефимов Е.И.* Перспективы использования низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ со спектром типа «белый шум» в медицине // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. Сер. Биол. Вып. 1 (6). Электромагнитные поля и излучения в биологии и медицине. Ниж. Новгород: Изд-во Нижегород. ун-та, 2003. С. 6–13.
2. *Амвросьев А.П., Рогов Ю.И., Павленко В.С., Козловская Н.Э.* Морфологическая характеристика тимуса эмбрионов крыс, содержащихся в загрязненной радионуклидами зоне // Весті НАН Беларусі. Сер. біял. навук. 1998. №4. С. 128–133.
3. *Аполлонский С.М.* Об адаптационных возможностях человека к индуктивным техногенным воздействиям // Электромагнитные поля и здоровье человека: материалы 2-й междунар. конф. «Пробл. электромагн. безопасности человека. Фундамент. и прикл. исслед. Нормирование ЭМП: философия, критерии и гармонизация», 20-24 сент. 1999 г., Москва. – М., 1999. – С. 80.
4. *Аршавский И.А.* Основы возрастной периодизации // Руководство по физиологии. Возрастная физиология. М.: Наука, 1975. С. 5–67.
5. *Аршавский И.А.* Очерки по возрастной физиологии. Л., Медицина, 1967.
6. *Баскурян А.К., Карташев А.Г.* Возрастные показатели системы крови белых мышей. Гематология и трансфузиология. ж. М. 1986. т. 31. №8. с. 46-49.

7. *Безруких М.М., Сонькин В.Д., Фарбер Д.А.* Хрестоматия по возрастной физиологии. М.: Академия. 2002. 282 с.
8. *Белинский С.О.* Анализ заболеваемости работников железной дороги от электромагнитных полей устройств электроснабжения // Молодые ученые – транспорту: тр. 6 межвуз. науч. -техн. конф., нояб. 2005 г. Екатеринбург: УрГУПС, 2005. С. 468–473.
9. *Белов Е.А., Петухова Г.А.* Изучение влияния электромагнитных полей бытовых приборов на растительные и животные организмы // Адаптация биологических систем к естественным и экстремальным факторам среды: матер. всерос. науч. конф., 11–15 окт. 2004 г. Челябинск: ЧГПУ, 2004. С. 6–8.
10. *Бойко Е.Р.* Система гипофиз-щитовидная железа у человека в условиях хронического воздействия холода. Доклады Российской академии наук. М., 2007. Т. 416, №1. С. 130–132.
11. *Власов Ю.А.* Онтогенез кровообращения человека. Новосибирск, Наука, 1985. – 254с
12. *Беляев Н.Г.* Возрастная физиология. Ставрополь: Изд-во СГУ, 1999. 103 с.
13. *Бушов Ю.В.* Психофизическая устойчивость человека в особых условиях деятельности: оценка и прогноз. ТГУ. Томск, 1992. 177 с.
14. *Васильева Т.И., Подковкин В.Г.* Влияние электромагнитного излучения радиостанции на физиологические и биохимические показатели у школьников при работе за компьютером // Ежегодник Рос. Нац. Комитета по защите от неионизирующих излучений 2004–2005: сб. тр. М.: Изд-во АЛЛАНА, 2006. С. 164–167.
15. *Васин А.Л., Шафиркин А.В.* Количественные критерии перехода от нормы к патологии при хроническом действии физических факторов. Радиоэкология. М., 2005, №3. С. 53–58.
16. *Воронцова З.А.* Системный анализ морфо-функциональных изменений в щитовидной железе при хроническом воздействии электромагнитных полей: автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Гос. науч.-исслед. испытат. ин-т военной медицины МО РФ. Тула, 2004. 34 с.
17. *Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С.* Антистрессорные реакции и активационная терапия. М.: «ИМЕДИС». 1998. 656 с.
18. *Гайнулина М.К.* Природные цеолиты в рационах норок. Зоотехния, 2003, №5, С. 13–16.

19. *Голиков П.П.* Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта, М., 1988.

20. *Никитина В.Н., Ляшко Г.Г., Копытенко Ю.А. и др.* Гигиеническая оценка электромагнитных полей в электропоездах и технологических зонах метрополитена // Медицина труда и пром. экология. 2002. № 3. С. 16–18.

21. *Григорьев Ю.Г., Васина А.Л.* Электромагнитные поля и население. М., 2003. 116 с.

22. *Гончарова Р.И., Рябокоть Н.И.* Биологические эффекты в природных популяциях мелких грызунов на радиационно-загрязненных территориях. Динамика частоты aberrаций хромосом в ряду поколений европейской рыжей лесной полёвки // Радиационная биология. Радиоэкология. 1998. Т. 38. Вып. 5. С. 746–753.

23. *Городецкая И.В., Божко А.П.* Значение малых доз экзогенных тиреоидных гормонов в сохранении свободнорадикального гомеостаза миокарда и тиреоидного статуса в условиях антагонистических стрессов // Здоровоохранение. 2000. №1. С13–15.

24. *Гончаренко Е.Н., Кудряшов Ю.Б.* Химическая защита от лучевого поражения. М.: Изд-во МГУ, 1985. 147 с.

25. *Дильман В.М.* Четыре модели медицины. Л.: Медицина, 1987. 288 с.

26. *Дж. Теппермен, Х. Теппермен.* Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М., Мир, 1989. 637с.

27. *Држевецкая И.А.* Эндокринная система растущего организма. М., Высшая школа, 1985. 240с.

28. *Иванова Л.А., Карташев А.Г.* Влияние переменного электрического поля промышленной частоты на семенники белых мышей. Физиол. ж. Киев 1991. Т. 37. №6. С. 71–78.

29. *Карташев А.Г., Тухватулин Р.Т., Баскурян А.К.* Взаимосвязь показателей системы крови в постнатальном развитии белых мышей. Физиологический ж. Л. 1987. №8. С. 1094–1097.

30. *Карташев А.Г.* Электромагнитная экология. Томск-2000. ТГУ. 276 с.

31. *Карташев А.Г.* Особенности адаптивной реакции организма в онтогенезе при хроническом действии факторов. Вестник ТГУ, Томск. 2006, №6. С. 51–53.

32. *Карташев А.Г., Иванова Л.А.* Хроническое действие переменного электрического поля на эндокринную систему белых мышей. Ж. Гигиена и санитария. Медицина, М. 1988, №5. С. 9–12.
33. *Карташев А.Г., Баскурян А.К.* Хроническое действие цеолитов на систему крови белых мышей. Физиологический ж. 1994, т. 40, №1, С. 61–65.
34. *Кассиль Г.Н.* Внутренняя среда организма М.: Наука, 1983. 227 с.
35. *Кокс Т.* Стресс. М., 1981. 200 с.
36. *Комиссаренко В.П., Минченко А.Г. и Тронько Н.Д.* Молекулярные механизмы действия стероидных гормонов, Киев, 1986. 150 с.
37. *Кузнецов К.Б., Ширшов А.Б.* Установление статистического превышения числа некоторых заболеваний работников, эксплуатирующих электрические тяговые сети // Электробезопасность. 2005. N 3. С. 4–8
38. *Лейкок Дж. Ф., Вайс П.Г.* Основы эндокринологии. М. 2005. Медицина, 250 с.
39. *Мажуль Л.М., Вольхина В.Е., Гацко Г.Г.* Возрастные особенности влияния сочетанного радиационного воздействия на перекисное окисление липидов в крови крыс // Весці НАН Беларусі. Сер. біял. навук. 2000. №1. С. 68–69.
40. *Мальцев Б.М.* Влияние природных цеолитов на репродуктивную функцию животных. М., 1999. Ветеринария, № 2. С. 350-365
41. *Макаров Ю.А., Горховенко Н.Е.* Влияние цеолитов Вагинского месторождения на биохимический статус бройлеров. Новосибирск, 2006. Сибирский вестник сельскохозяйственных наук. № 4, С. 57–61.
42. *Малов Ю.С.* Адаптация и здоровье. Клиническая медицина №12. 2001. С. 61–63.
43. *Меерсон Ф.З., Пшеничкова М.Г.* Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988. 256 с.
44. *Межевич-Думанский Ю.Д.* Состояние сексуальной функции у обслуживающего персонала подстанции 750 кВ // Электромагнитные поля и здоровье человека: материалы 2-й междунар. конф., 20–24 сент. 1999 г., Москва. М., 1999. С. 78–80. **Не сокращать**

45. Мигалкин И.В., Карташев А.Г., Иванова Л.А., Баскурян А.К. Количественные критерии оценки стадий постнатального периода развития млекопитающих. Физиол. ж. Киев, 1991. Т. 37. №2. С. 93–99.
46. Б. Албертс, Д. Брей, Дж. Льюис, М. Рэфф, К. Робертс, Дж. Молекулярная биология клетки: В 3-х томах. Том 1. (Molecular Biology of the Cell. Second edition) Уотсон. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Мир (1994).
47. Тихонова Г.И., Рубцова Н.Б., Новохатская Э.А., Тихонов А.В. Отдаленные эффекты производственных и внепроизводственных воздействий электромагнитных полей промышленной частоты. Эпидемиологические исследования / Радиационная биология. Радиоэкология. 2003. Т. 43. № 5. С. 555–558.
48. Плеханов Г.Ф. Основные закономерности низкочастотной электромагнитобиологии. Томск, 1990, ТГУ. 187 с.
49. Ротенберг В.С., Ариавский В.В. Поисковая активность и адаптация. М., 1984.
50. Рэфф Р., Кофмен Т. Эмбрионы гены и эволюция. М.: 1986. 404 с.
51. Сапин М.Р., Сивоглазов В.И. Анатомия и физиология человека (с возрастными особенностями детского организма). М.: Academia, 1999. 438 с.
52. Сапов И.А., Новиков В.С. Неспецифические механизмы адаптации человека. Л.: Наука, 1984. 146 с.
53. Хавинсон В.Х., Баринов В.А., Арутюнян А.В., Малинин В.В. Свободнорадикальное окисление и старение. СПб.: Наука, 2003. 327 с.
54. Слоним А.Д. О физиологических механизмах природных адаптации животных и человека, М.–Л., 1964.
55. Тихомиров И.И. Очерки по физиологии человека в экстремальных условиях. М., 1965
56. Селье Г. На уровне целого организма: Пер. с англ. М., 1972.
57. Сийой Оуян, Воронцова З.В., Перов Ю.Ф. Морфофункциональная реакция коры надпочечников на воздействие низкочастотного магнитного поля // Мед. физика. 2005. N 4 (28). С. 47–49.
58. Скуртова И.В. Опасные и вредные производственные факторы, характеризующие работы на воздушных линиях электропередачи сверхвысокого напряжения // Наука – производство

– технология – экология: сб. матер. всерос. науч.-техн. конф. В 8 т. Т. 4. Киров: ВятГУ, 2006. С. 117–122.

59. *Смолич И.И.* Биологические эффекты при остром и хроническом облучении малыми дозами радиации // Экология и молодёжь (исследования экосистем в условиях радиоактивного и техногенного загрязнения окружающей среды). Матер. I Междунар. науч.-практ. конф. 17–19 марта 1998 г. Гомель. 1998. Т. 1. Ч. 2. С. 134–135

60. *Соловьев и др.* Опыт использования цеолитов для коррекции гемостатических нарушений при стресс-воздействиях. Челябинск, 2004. Уро РАН Известия, №5. С. 32–37.

61. *Тигранян Р.А.* Стресс и его значение для организма. М., 1988.

62. *Угрюмов М.В.* Механизмы нейроэндогенной регуляции. М.: Наука, 1999. 299 с.

63. *Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н.* Пептидные биорегуляторы и старение / отв. ред. И.П. Ашмарин. СПб.: Наука, 2003. 223 с.

64. *Чащин М.В., Ермаков А.И.* Воздействие электромагнитных излучений и смертность от рака у рабочих алюминиевого завода // Электромагнитные поля и здоровье человека: материалы 2-й междунар. конф., 20–24 сент. 1999 г., Москва. М., 1999. С. 109–110.

65. *Шварц С.С.* Экологические закономерности эволюции. Наука. М., 1980, 277 с.

66. *Goncharova R. and Riabokon N.* Results of Long-term Genetic Monitoring of Animal Populations Chronically Irradiated in the Radiocontaminated Areas. // Research Activities about the Radiological Consequences of the Chernobyl NPS Accident and Social Activities to Assist the Sufferers by the Accident. Research Reactor Institute, Kyoto University, March 1998. P. 194–202.

67. *Takebe H. Shida T. Kato M. Masada E.* Biological and health effects from exposure to power-line frequency electromagnetic fields. Tokyo 2001. 368 p.

Научное издание

Карташев Александр Георгиевич

**АДАПТАЦИИ К ХРОНИЧЕСКИМ ФАКТОРАМ
В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ ЖИВОТНЫХ**

Корректор – В.Г. Лихачева
Верстка оригинал-макета В.М. Бочкаревой

Издательство «В-Спектр»
Подписано к печати 05.06.2010.
Формат 60×84¹/₁₆. Печать трафаретная.
Печ. л. 6,7. Усл. печ. л. 6.
Тираж 100 экз. Заказ 38.

Тираж отпечатан в издательстве «В-Спектр»
ИНН/КПП 7017129340/701701001, ОГРН 1057002637768
634055, г. Томск, пр. Академический, 13-24, тел. 49–09-91.
E-mail: bvm@sibmail.com