

Урусханова Жанна Эйсаявна

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСУДИСТЫХ
КЛУБОЧКОВ ПОЧКИ ПОСЛЕ ЛОКАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ
ЭЛЕКТРОНАМИ И НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ**

1.5.22. Клеточная биология

(медицинские науки)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) и федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: Демяшкин Григорий Александрович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией гистологии и иммуногистохимии Центра доклинических исследований Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Официальные оппоненты:

Гуреев Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт экспериментальной кардиологии, лаборатория лекарственной токсикологии, руководитель

Кульченко Нина Геннадьевна – кандидат медицинских наук, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Научно-образовательный ресурсный центр «Инновационные технологии иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа», ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2026 года в ___ часов на заседании диссертационного совета 24.2.318.01 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», по адресу 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», по адресу: 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7 и на сайте <http://cfuv.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Учёный секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Е. Ю. Зяблицкая

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Радиационно-индуцированная нефропатия (РИН) является одним из осложнений воздействия различных видов ионизирующего излучения на почки, а также при лучевой терапии (ЛТ) злокачественных новообразований органов брюшинного пространства, брюшной полости и таза [Li Y. et al., 2024]. С учетом ежегодного прироста онкологических заболеваний (Всемирная организация здравоохранения, 2024) и частоты сопутствующего применения ЛТ необходимость изучения механизмов и последствий РИН становится все более актуальной.

Несмотря на накопленные данные о воздействии на структуры почек и, особенно, сосудистого клубочка, различных видов облучения, таких как гамма- и рентгеновское излучение, влияние корпускулярного облучения, в первую очередь электронов и протонов, изучено недостаточно. Однако наиболее часто используемые в лучевой терапии X- и γ -облучение повышают риск повреждения окружающих здоровых тканей и развития осложнений, прежде всего к фиброзу [Zhang et al., 2023; Borzoueisileh S. et al., 2020]. В отличие от них, бета-излучение имеет более низкую проникающую способность с минимальным повреждением здоровых тканей, что делает его более перспективным методом лучевой терапии [Tshephe TS. et al., 2022].

Не менее важным остается вопрос об разработке и дальнейшего использования определенных лекарственных препаратов и других биологически активных веществ в качестве протекции лучевых повреждения структур почки.

Известно, что антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, N-ацетилцистеин, куркумин и тимохинон, способны снижать степень окислительного стресса, нейтрализовать свободные радикалы и защищать клетки от лучевого поражения [Liakopoulos V. et al., 2019], что делает их перспективными для профилактики радиационно-индуцированных повреждения почек. В данном контексте особый интерес представляет исследование протективных свойств аскорбиновой кислоты, обладающей высокой антиоксидантной активностью. Однако, ее эффективность в условиях корпускулярного облучения требует более глубоких исследований.

Подытоживая выше сказанное, существует определенный дефицит данных о дозависимом эффекте воздействия электронов на структуры почки и активации интратенальных регуляторных механизмов при предлучевом введение аскорбиновой кислотой.

Степень разработанности темы исследования. В современной литературе накоплены определенные данные о радиационно-индуцированных повреждениях структур почки после гамма- и рентгеновского излучения [Муркамилов и др., 2020; Колина и Бобкова, 2014]: морфофункциональные изменения элементов гломерулярного аппарата и эпителия канальцев нефрона при различных дозах облучения и разных временных сроках. Однако остаются пробелы в понимании молекулярно-биологических и молекулярно-генетических механизмов повреждений после облучения структур почки.

В то же время, в специализированной литературе отсутствуют исследования, посвященные воздействию электронов на эндотелий сосудистого клубочка,

нефроциты проксимального и дистального канальцев нефронов как в раннем, так и позднем периоде РИН. Более глубокое изучение этих механизмов с анализом специфических сигнальных путей повреждений на клеточном и молекулярном уровнях, ответственных за регуляцию оксидативного стресса и степени воспалительной реакции поможет в разработке новых терапевтических подходов и радиопротективных агентов.

В условиях поиска более безопасных и эффективных методов радиопротекции аскорбиновая кислота является перспективным средством благодаря своим многообразным механизмам действия.

Введение аскорбиновой кислоты может способствовать восстановлению повреждений дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) путем ингибирования образования димеров тимина, а также уменьшать токсичность радиационного воздействия. Тем не менее, влияние аскорбиновой кислоты на маркеры оксидативного стресса, процессы репарации ДНК и ингибирование воспалительных маркеров, вызванных воздействием электронов в модели радиационной нефропатии, остается недостаточно изученным.

Цель исследования. Цель исследования – выявление структурно-функциональных изменений в почках, индуцированных электронным облучением, а также определение протективного потенциала аскорбиновой кислоты в условиях экспериментальной радиационной нефропатии.

Задачи исследования:

1. Провести гистологический анализ структур почки при введении аскорбиновой кислоты в условиях экспериментальной радиационной нефропатии, индуцированной однократным локальным воздействием электронами в дозах 2 Гр и 8 Гр.

2. Изучить динамику концентраций креатинина, азота мочевины, С-реактивного белка и цистатин-С-креатининового соотношения в сыворотке крови при введении аскорбиновой кислоты в условиях экспериментальной радиационной нефропатии, индуцированной однократным локальным воздействием электронами в дозах 2 Гр и 8 Гр.

3. Определить уровни маркеров системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (SOD, MDA и GSH) в гомогенате почки при введении аскорбиновой кислоты в условиях экспериментальной радиационной нефропатии, индуцированной однократным локальным воздействием электронами в дозах 2 Гр и 8 Гр.

4. Оценить степень экспрессии факторов пролиферации (Ki-67), про- и апоптоза (p53, каспаза 3), TUNEL сигнала в эндотелии сосудистого клубочка почки и эпителии канальцев нефрона при введении аскорбиновой кислоты в условиях экспериментальной радиационной нефропатии, индуцированной однократным локальным воздействием электронами в дозах 2 Гр и 8 Гр.

5. Определить концентрации провоспалительных (IL-1 β , IL-6, TNF- α) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов в сыворотке крови и структурах почки при введении аскорбиновой кислоты в условиях экспериментальной радиационной нефропатии, индуцированной однократным локальным воздействием электронами в дозах 2 Гр и 8 Гр.

6. Оценить выраженность фиброзных изменений (разрастания волокнистого компонента) в структурах почки при введении аскорбиновой кислоты в условиях экспериментальной радиационной нефропатии, индуцированной однократным локальным воздействием электронами в дозах 2 Гр и 8 Гр.

Научная новизна. Впервые, при комплексном исследовании структур почки после воздействия электронами в разовых очаговых дозах (РОД) 2 Гр и 8 Гр, выявлены признаки радиационно-индуцированной нефропатии: уменьшение количества клубочков, дистрофические изменения и частичная атрофия отдельных канальцев нефрона; уменьшение количества Ki-67-позитивных клеток клубочков и эпителиоцитов проксимального и дистального канальцев на фоне увеличения в этих клетках маркера терминальной стадии апоптоза – каспаза-3 и TUNEL сигналинга; клеточная воспалительная инфильтрация интерстициальной ткани. Обнаруженные изменения были более выражены при РОД 8 Гр, а также присоединяется разрастание волокнистого компонента. Кроме того, наблюдается увеличение количества провоспалительных (IL-1, IL-6, TNF- α) и, компенсаторное, противовоспалительных (IL-10, IL-4) цитокинов в сыворотке крови и структурах почки, а также увеличение концентрации креатинина, азота мочевины, С-реактивного белка и цистатин-С-креатининового соотношения, особенно в РОД 8 Гр. При анализе гомогената почки после однократного локального облучения электронами в дозах 2 Гр и 8 Гр обнаружено повышение концентрации малонового диальдегида и понижение уровня супероксиддисмутазы и глутатиона. Определена наиболее безопасная доза – РОД 2 Гр.

Впервые установлено, что аскорбиновая кислота оказывает выраженное протективное действие, способствуя поддержанию физиологического тканевого гомеостаза почки в условиях экспериментальной радиационной нефропатии, индуцированной однократным локальным воздействием электронами в дозах 2 Гр и 8 Гр. Ее эффект проявляется в активацией маркеров системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной эндогенной системы, снижении степени повреждения структур почки, модуляции биохимических показателей клубочковой фильтрации, нормализации пролиферативно-апоптотического баланса за счет уменьшения повреждений дезоксирибонуклеиновой кислоты, а также в ослаблении системного и локального воспаления.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость настоящего исследования заключается в раскрытии механизмов молекулярного и клеточного повреждения и адаптивного ответа ткани почки на уровне морфологических и молекулярно-биологических изменений, а также в идентификации специфических биохимических маркеров в условиях экспериментальной радиационной нефропатии, индуцированной однократным локальным воздействием электронами в дозах 2 Гр и 8 Гр, а также при введении аскорбиновой кислоты.

Воздействие электронами также приводит к разрывам ДНК в эндотелии клубочка почки и эпителии проксимальных и дистальных канальцев нефрона, что показано TUNEL методом и указывает на появление гипоксии в условиях радиационно-индуцированной нефропатии. Полученные TUNEL методом результаты могут быть полезны для разработки стратегии профилактики, оценки

эффективности лечения и прогнозирования лучевых осложнений. Использование TUNEL метода в экспериментальных исследованиях позволяет анализировать молекулярные механизмы, лежащие в основе гипоксии, возникающие в результате РИН, а также выявлять потенциальные мишени для фармакологического применения различных лекарственных препаратов, прежде всего протекторов. Однократное воздействие электронами, даже при локальном облучении приводит к увеличению в системном кровотоке провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α), а также активации компенсаторно-приспособительных реакций, в том числе повышению концентраций противовоспалительных ИЛ-10 и ИЛ-4 цитокинов.

Комплексный анализ данных, полученных методами биохимического, гистологического, иммуногистохимического и иммуноферментного исследований, позволил установить, что введение аскорбиновой кислоты инициирует компенсаторно-приспособительные реакции в условиях РИН: активирует элементы локальной эндогенной редокс-системы, поддерживает уровень пролиферации эндотелия клубочков и эпителия почечных канальцев, уменьшают степень экспрессии провоспалительных цитокинов и фиброгенеза. Таким образом, учитывая, что аскорбиновая кислота участвует в механизмах интратенальной регуляции гомеостаза, не исключено ее выраженное протекторное действие, направленное прежде всего на активацию компонентов локальной редокс-системы (за счет наличия множества гидроксильных групп) и на репарацию ДНК, что подтверждено TUNEL методом.

Практическая значимость работы заключается в расширении фундаментальных представлений о клеточных и тканевых реакциях почки на однократное локальное воздействие электронными частицами в дозах 2 Гр и 8 Гр, а также о модифицирующем влиянии предварительного интраперитонеального введения аскорбиновой кислоты. Полученные результаты могут служить основой для оптимизации режимов лучевой терапии, а также для углубленного изучения патогенеза радиационных поражений почки в рамках клеточной биологии, патологической анатомии, радиобиологии и онкоурологии. Данные исследования способствуют разработке инновационных подходов к профилактике и коррекции постлучевых осложнений после электронотерапии почки и органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза. Кроме того, выводы диссертации могут быть интегрированы в клинические рекомендации для специалистов в области патологической анатомии, радиологии, радиобиологии, онкологии и других смежных медицинских дисциплин.

Диссертационная работа **решает актуальную научную задачу** – выявлены морфофункциональные изменения клубочков и канальцев почки при радиационно-индуцированной нефропатии, вызванной однократным локальным облучением электронами в дозах 2 Гр и 8 Гр, установлены дозозависимые эффекты; раскрыты интратенальные регуляторные механизмы поддержания локального гомеостаза, а также при предлучевом введении аскорбиновой кислотой.

Методология и методы исследования. На этапе планирования был проведен углубленный анализ специализированной научной литературы. Экспериментальная часть диссертационной работы выполнена на самцах крыс линии Вистар (вес 220 \pm 20 грамм; возраст 9 – 10 недель; n=90) с использованием комплексного

подхода, включающего: иммуноферментный анализ, биохимические методы, морфологическое исследование, иммуногистохимический и морфометрический анализ, а также молекулярно-генетические и общелабораторные методики. Полученные данные были подвергнуты комплексной статистической обработке.

Положения, выносимые на защиту:

1. Локальное воздействие электронами (однократно, разовая очаговая доза 2 Гр и 8 Гр) инициирует развитие радиационно-индуцированной нефропатии, характеризующейся морфологическими (прежде всего – уменьшение количества клубочков, дистрофия эпителия канальцев нефрона, воспалительная реакция, разрастание волокнистого компонента), и функциональными (увеличение ключевых маркеров клубочковой фильтрации, оксидативный стресс) изменениями, особенно в высокой дозе. Аскорбиновая кислота инициирует компенсаторно-приспособительные реакции в ответ на облучение почки электронами, стимулируя компоненты локальной эндогенной редокс-системы (нейтрализуя свободные радикалы), являясь одним из сильнейших восстановителей, что связано с её способностью взаимодействовать с молекулярным кислородом и образовывать активные его формы, снижая степень выраженности лучевого поражения.

2. При однократном воздействии электронами РОД 2 Гр и РОД 8 Гр, способствует активации терминальной стадии апоптоза и усилению TUNEL сигнала в эндотелиоцитах клубочков и эпителии проксимальных и дистальных канальцев нефронов. Аскорбиновая кислота демонстрирует репаративные свойства, направленные на поддержание пула указанных клеточных структур почки, путем минимизации фрагментации ДНК, стабилизируя пролиферативно-апоптотический баланс.

3. Однократное локальное воздействие электронами РОД 2 Гр и РОД 8 Гр приводит к усилению воспалительной реакции. Аскорбиновая кислота играет важную роль в модуляции воспалительных процессов благодаря своим, в том числе – антиоксидантным свойствам и способности регулировать уровень цитокинов; возможно, влияя на иммунокомпетентные клетки.

Личный вклад автора. Диссертант проанализировала специализированную литературу, сформулировала гипотезы, разработала дизайн и методику. Затем лично выполнял гистологическое, морфометрическое, иммуногистохимическое исследования, иммуноферментный анализ, проводил статистический анализ полученных результатов. В соавторстве подготовлены и опубликованы научные статьи, отражающие ключевые аспекты диссертационной работы.

Внедрение результатов диссертации в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебную работу федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Акт внедрения новой технологии б/н от 11.09.2024 г. Полученные в ходе исследования результаты внедрены в учебный процесс Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины, читаемой аспирантам по направлению подготовки / научной специальности 1.5.22. Клеточная биология. Акт о внедрении №497 от 11.09.2024 г.

Степень достоверности и апробация результатов. Степень обоснованности результатов обеспечена достаточным объемом репрезентативного материала. В работе применены современные методы статистического анализа. На основании разработанных критериев включения и исключения сформированы группы с однородной выборкой из животных – самцов крыс аутбредного стока породы Вистар (вес 220 ± 20 грамм; возраст 9 – 10 недель; $n=90$).

В работе использовался комплексный подход к статистическому анализу: для всех количественных данных проводилась проверка на нормальность. При нормальном распределении вычислялось групповое среднее арифметическое (M) и стандартная ошибка (SE) / стандартное отклонение (SD) с использованием пакета анализа данных программы Microsoft Excel (версия 14.0.4760.1000, 32-разрядная). Полученные в результате подсчёта данные иммуногистохимического и морфометрического исследований обрабатывались с использованием компьютерной программы SPSS 12 for Windows statistical software package (IBM Analytics, США). Парные сравнения проведены при помощи U-теста Манна-Уитни. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

Основные результаты диссертационного исследования были доложены и всесторонне обсуждены на VII Международном форуме онкологии и радиотерапии «Ради жизни» (г. Москва, 2024 г.) и Международной онлайн-конференции «Научный диалог: естественные науки» (г. Чебоксары, 2024 г.).

Апробация работы состоялась 05 ноября 2024 (протокол №12) на заседании совместной конференции Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Структура и объем диссертации.

Диссертационное исследование включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение, заключение, выводы, а также библиографический список, содержащий 131 источников (22 отечественных и 109 зарубежных). Материалы работы представлены на 112 страницах машинописного текста и содержат 51 микрофотографических иллюстраций, а также 6 таблиц, что обеспечивает наглядность и детальное представление экспериментальных данных.

Публикации Материалы диссертации достаточно полно изложены в 4 опубликованных работах автора, из них 3 – в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, из них 1 научная статья в издании из базы данных RSCI, и 2 статьи в журналах, индексируемых Scopus.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования. Экспериментальное исследование проводили на самцах крыс породы Вистар ($n=180$; вес 220 ± 20 грамм; возраст 9–10 недель; $n=90$): I группа ($n=15$) – контрольная, вводили физиологический раствор; II группа ($n=15$) – однократно подвергали локальному облучению электронами в разовой очаговой дозе (РОД) 2 Гр; III группа ($n=15$) – однократно подвергали локальному облучению электронами в разовой очаговой дозе (РОД) 8 Гр; IV группа ($n=15$) – вводили

аскорбиновую кислоту в дозе 50 мг/кг (интраперитонеально) за 1 час до однократного локального облучения электронами в РОД 2 Гр; V группа (n=15) – вводили аскорбиновую кислоту в дозе 50 мг/кг (интраперитонеально) за 1 час до однократного локального облучения электронами в РОД 8 Гр; VI группа (n=15) – однократно вводили аскорбиновую кислоту в дозе 50 мг/кг (интраперитонеально). Животные всех групп подвергались гуманной эвтаназии на 7-е сутки после облучения путем введения высоких доз анестетиков: кетамина (50 мг/кг, внутримышечно) и ксилазина (5 мг/кг, интраперитонеально). Исследование одобрено комиссией по биоэтическому контролю ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» (протокол №6 от 27.04.2023).

Методы исследования. В диссертационном исследовании использовали следующий комплекс методов: а) оценка оксидативного стресса, активности антиоксидантной системы, а также апоптотических процессов и клеточного стресса в почечной ткани (гомогенате) – концентрация малонового диальдегида (MDA), супероксиддисмутазы (SOD), глутатиона (GSH), каспазы-3 и p53; б) анализ сыворотки крови на уровне креатинина, азота мочевины, и С-реактивного белка, а также уровни цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α ; в) гистологический – окраска гематоксилином и эозином; г) морфометрический – количество поврежденных клубочков и почечных канальцев корковых нефрона с признаками вакуолизации, дистрофии и атрофии оценивали с использованием компьютерной программы анализа изображений Software DP-SOFT (LAP GmbH, Германия). Исследовали 40 случайно выбранных сосудистых клубочков в поле зрения при увеличении $\times 200$, и выражали их в процентах площади поражения: 0 – отсутствуют; 1 – слабые (<25%); 2 – умеренные (25–50%); 3 – тяжелые (>50%). Оценку очагового некроза клубочка и некробиотических изменений (некроза) эпителия проксимальных и дистальных канальцев нефрона проводили в баллах по следующим критериям: 0 – изменения отсутствуют; 1 – 1/3 площади поражения; 2 – 2/3 площади поражения; 3 – более 2/3 площади поражения; д) гистохимический – проводили анализ степень разрастания волокнистого компонента (фиброза интерстициальной ткани почки), окрашивая срезы трихромом по Массону. Оценку проводили с помощью компьютерной морфометрии, анализируя площадь и оптическую плотность окрашивания коллагеновых волокон. Выраженность фиброза оценивалась в баллах: 0 – отсутствие фиброза; 1 – слабая степень (0 – 0,3; <25% площади поражения); 2 – умеренная степень (0,3 – 0,6; 25 – 50% площади поражения); 3 – сильная степень (0,6 – 0,9; 50 – 75% площади поражения); 4 – выраженная степень (>0,9; >75% площади поражения); е) для оценки фрагментации ДНК в клетках клубочков и нефроцитах – TUNEL-метод; ж) иммуногистохимические реакции (Ki-67, каспазе-3, IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-4. Подсчет количества иммунопозитивных клеток проводили в 10 случайно выбранных полях зрения при увеличении $\times 400$ (в %). Количество воспалительных клеток после ИГХ-реакции с антителами к провоспалительным и противовоспалительным цитокинам определяли на 1 мм² методом, аналогичным морфометрической оценке количества других клеток. Микроскопический анализ выполнялся с использованием системы видеомикроскопии (микроскоп Leica DM2000, Германия; камера Leica ICC50 HD; компьютер Platrun LG); з) статистические методы с использованием компьютерной программы SPSS 12 for Windows statistical software package (IBM Analytics, США).

Для проверки выборки на нормальность распределения использовался Критерий Шапиро-Уилка. Для определения корреляции использовался Н-критерий Краскела-Уоллиса с апостериорным критерием Данна. Парные сравнения проведены при помощи U-теста Манна-Уитни.

Результаты исследования.

Оценка оксидативного стресса, активности антиоксидантной системы, апоптотических процессов и клеточного стресса в почечной ткани.

При облучении в гомогенатах почечной ткани было выявлено значительное увеличение уровня MDA в 3,1 раза и 7,3 раза соответственно по сравнению с контрольной группой. Одновременно с этим в группе III наблюдалось снижение концентрации SOD на 31,4 % и GSH на 28,2 %, что свидетельствует об истощении антиоксидантной защиты и высокой степени оксидативного стресса в почечной ткани (Таблица 1).

Таблица 1 – Оценка концентраций малонового диальдегида (MDA), супероксиддисмутазы (SOD) и глутатиона (GSH) в гомогената почечной ткани на 7-е сутки после облучения электронами в разных дозах и введения аскорбиновой кислоты

Группа	MDA, нМоль/мг белка	SOD, Ед/мг белка	GSH, мкМоль/мг белки
Контроль	11,2±0,3	63,9±4,6	11,2±0,6
Облучение (РОД) 2 Гр	34,6±2,7 ^a	53,4±3,1 ^a	9,4±0,5 ^a
Облучение (РОД) 8 Гр	79,5±4,2 ^b	42,1±2,2 ^b	8,1±0,3 ^b
Облучение (РОД) 2 Гр + АК	26,8±3,1 ^c	57,5±1,7 ^c	10,4±0,7 ^c
Облучение (РОД) 8 Гр + АК	38,8±2,1 ^d	48,8±3,6 ^d	9,1±0,3 ^d
Аскорбиновая кислота	10,4±0,4	59,8±2,8	12,8±0,8

^aконтроль и РОД 2 Гр (однократно); ^bконтроль и РОД 8 Гр (однократно); ^cРОД 2 Гр + АК и РОД 2 Гр (однократно); ^dРОД 8 Гр + АК и РОД 8 Гр (однократно); $p < 0,05$

Введение аскорбиновой кислоты перед облучением в IV и V группах привело к частичному снижению уровня MDA и стабилизации показателей SOD и GSH. В этих группах наблюдались незначительные изменения показателей MDA, SOD и GSH по сравнению с контрольными значениями. При оценке апоптотической активности в гомогенате почечной ткани у животных II и III группы наблюдалось существенное повышение концентрации апоптотических маркеров: каспазы-3 (в 3,3 и 5,1 раза) и p-53 (в 1,4 и 1,9 раза) относительно контрольных значений. Введение аскорбиновой кислоты в IV и V группах способствовало снижению уровней каспазы-3 и p-53 по сравнению с группами моно-облучения. В VI группе изменения уровней каспазы-3 и p-53 по сравнению с контрольной группой не были статистически значимыми (Таблица 2).

Таблица 2 – Оценка уровней каспазы-3 и p-53 в гомогенате почечной ткани на 7-е сутки после облучения электронами в разных дозах и введения аскорбиновой кислоты

Группа	Каспаза-3, нг/мг	P53, нг/г
Контроль	1,8±0,3	19,1±1,2
Облучение (РОД) 2 Гр	6,2±0,6 ^a	28,5±0,7 ^a
Облучение (РОД) 8 Гр	9,3±0,9 ^a	37,6±2,2 ^a
Облучение (РОД) 2 Гр + АК	4,4±0,7 ^b	23,0±1,3 ^b
Облучение (РОД) 8 Гр + АК	6,8±0,8 ^b	32,4±1,9 ^b
Аскорбиновая кислота	1,5±0,2	18,6±0,9

^aконтроль и РОД 2 Гр (однократно), $p < 0,05$; ^bконтроль и РОД 8 Гр (однократно), $p < 0,05$; ^cРОД 2 Гр + АК и РОД 2 Гр (однократно), $p < 0,01$; ^dРОД 8 Гр + АК и РОД 8 Гр (однократно), $p < 0,01$

Анализ ключевых ренальных и воспалительных маркеров в сыворотке крови

Уровни креатинина в сыворотке крови II и III групп значительно увеличились по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,05$). В то же время, в IV и V группах эти изменения были менее выраженными ($p < 0,05$). В VI группе не было отмечено статистически достоверных изменений по сравнению с контрольной группой. Уровень азота мочевины был также выше после облучения, по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Уровня азота мочевины в IV и V группах были ниже по сравнению со II и III группами. В VI группе не было отмечено изменений измеряемых показателей по сравнению с контрольной группой. В ходе исследования также выявлено значительное увеличение уровня С-реактивного белка в крови у животных II и III групп по сравнению с контролем ($p < 0,05$). При предлучевом введении АК увеличение уровня СРБ было незначительным в IV и V группах. Отношение цистатина С к креатинину в сыворотке крови было выше во II и III группах по сравнению с контрольными значениями. В то же время в IV и V группах значение данного параметра было ниже относительно II и III групп. Уровни провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α в крови животных изменялись в зависимости от дозы облучения и предлучевого введения аскорбиновой кислоты. Во группе II и III группах было зафиксировано значительное увеличение уровня IL-1 β по сравнению с контрольными значениями, при этом особенно выраженное увеличение было зафиксировано в III-ей группе (в 3,2 раза). Предлучевое введение АК в IV и V группах статистически значимо снижало уровень IL-1 β по сравнению с группами, получившими только облучение ($p < 0,01$). В II и III группах уровень IL-6 в крови был значительно выше по сравнению с контролем – в 2,6 раза ($p < 0,05$) и 2,9 раза ($p < 0,05$) соответственно. Введение АК животным IV и V групп способствовало снижению концентрации IL-6 по сравнению с группами, получившими только облучение ($p < 0,05$ и $p < 0,01$). При определении концентрации TNF- α в крови также было обнаружено увеличение его уровня в группах моно-облучения по сравнению с контрольной группой (в 3,1 раза для II-ой группы ($p < 0,05$) и 5,3 раза для III группы ($p < 0,05$), соответственно). Введение АК животным IV и V групп статистически значимо снижало уровень TNF- α по сравнению с группами облучения без лечения ($p < 0,01$).

Гистологическое исследование. При световой микроскопии микропрепаратов почек крыс контрольной группы (интактные животные) наблюдали нормальную гистоархитектонику органа. При анализе образцов животных II и III групп наблюдали значительные морфологические изменения: уменьшение количества клубочков, расширение полости капсулы, дистрофические изменения и частичная атрофия эпителия отдельных канальцев нефрона, незначительный периваскулярный и парагломерулярный отек, клеточную воспалительную инфильтрацию интерстициальной ткани, обилие кровеносных сосудов. Эти изменения были особенно выражены в III-ей группе, где площадь поражения почки достигало 1/5 части органа, что указывает на высокую степень повреждения тканей под воздействием более высокой дозы облучения. При предлучевом введении аскорбиновой кислоты животным IV и V групп степень выраженности патоморфологических изменений была меньше по сравнению с образцами почек II и III групп. Степень дистрофических изменений, вакуолизации эпителиоцитов и воспалительной реакции интерстициальной ткани была снижена, что указывает на частичную защиту от радиационного повреждения благодаря введению аскорбиновой кислоты (Таблица 3) (Рисунок 1).

Таблица 3 – Морфологические изменения почки на 7-е сутки после облучения электронами в разных дозах и введения аскорбиновой кислоты

Группа	Воспаление	Атрофия	Вакуолизация	Дистрофия	Некроз
Контроль	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0 (0 – 1)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)
РОД 2 Гр	1 (0 – 1) ^a	1 (0 – 1) ^a	1,5 (1 – 2) ^a	1,5 (1 – 2) ^a	0 (0 – 1) ^a
РОД 8 Гр	1,5 (1 – 2) ^b	3 (2 – 3) ^b	3 (2 – 3) ^b	3 (2 – 3) ^b	2 (2 – 3) ^b
РОД 2 Гр + АК	1 (0 – 1) ^c	1 (0 – 1) ^c	1 (0 – 1) ^c	1 (0 – 1) ^c	0 (0 – 1) ^c
РОД 8 Гр + АК	1 (0 – 1) ^d	2 (2 – 2) ^d	1,5 (1 – 2) ^d	1,5 (1 – 2) ^d	1 (1 – 2) ^d
АК	0 (0 – 1)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)

* ^aконтроль и РОД 2 Гр (однократно); ^bконтроль и РОД 8 Гр (однократно); ^cРОД 2 Гр + аскорбиновая кислота и РОД 2 Гр (однократно); ^dРОД 8 Гр + аскорбиновая кислота и РОД 8 Гр (однократно); $p < 0,05$

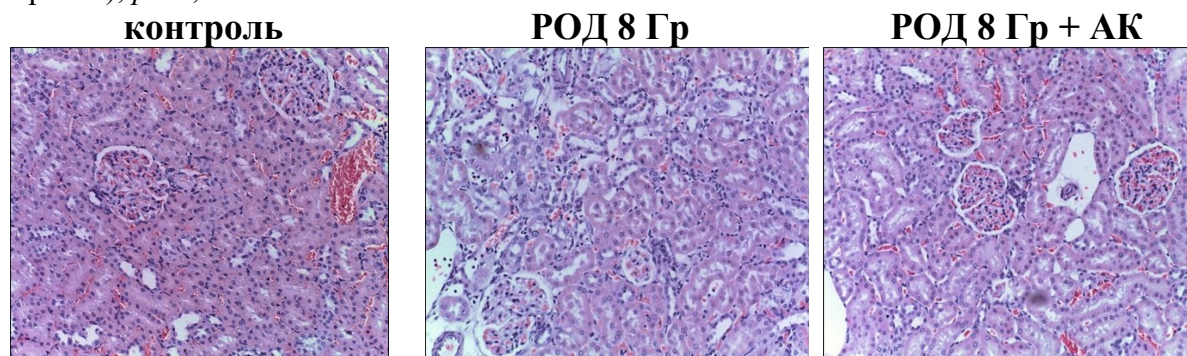


Рисунок 1 – Микропрепараты почки на 7-е сутки. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. $\times 200$

При исследовании микропрепаратов почек контрольной группы и группы моно-введения аскорбиновой кислоты не наблюдали каких-либо структурных изменений, в том числе признаков фиброзирования. В образцах почек II и III групп

наблюдались начальные фибротические изменения. В частности, в группе, где животных подвергали облучению в дозе 8 Гр, отмечали умеренное разрастание коллагеновых волокон и вокруг почечных телец, а также вокруг канальцев нефронов. Эти изменения сопровождалось небольшими очагами интерстициального отека и клеточной воспалительной инфильтрацией, что указывает на начальные признаки фиброзирования в ответ на радиационное воздействие. В группах с предлучевым введением аскорбиновой кислоты (IV и V группы) степень выраженности фибротических изменений была существенно снижена по сравнению с группами моно-облучения (II и III). Это проявлялось как в уменьшении количества коллагеновых волокон (окрашивание синего цвета в реакции трихромом по Массону), так и в снижении степени воспалительной инфильтрации и отека в интерстициальной ткани (Рисунок 2).

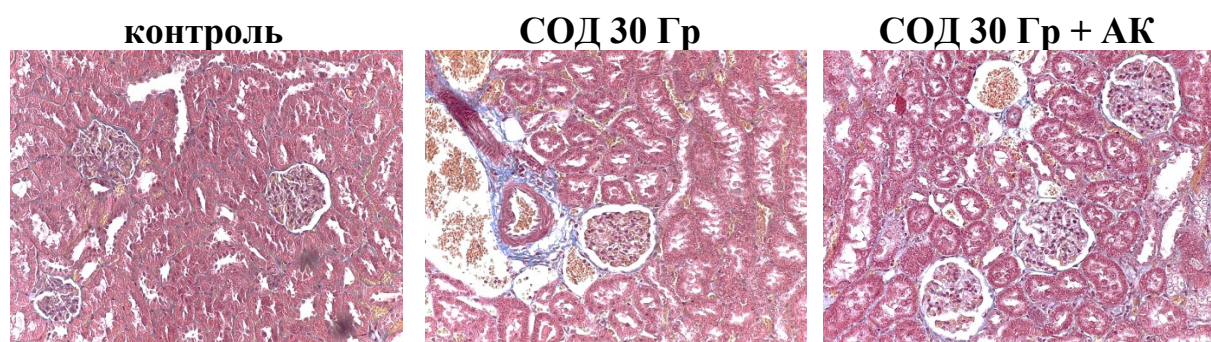


Рисунок 2 – Микропрепараты почки на 7 сутки. Окрашивание трихромом по Массону, волокна соединительной ткани окрашены в синий цвет, увелич. $\times 200$

Иммуногистохимическая оценка пролиферативно-апоптотического баланса в структурах почки после локального облучения электронами

В микропрепаратах почек II и III групп обнаружили значительное уменьшение количества Ki-67-позитивных эпителиоцитов в проксимальных и дистальных канальцах нефронов. Также наблюдали незначительное снижение числа Ki-67-позитивных клеток в клубочках, преимущественно в эндотелиоцитах клубочковой капиллярной сети, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). При предлучевом введении АК в IV и V группах наблюдали незначительное увеличение количества Ki-67-позитивных клеток в изучаемых структурах почки (эндотелии, подоцитах, мезангиоцитах и эпителиоцитах канальцев нефронов) по сравнению с препаратами II и III группами (Рисунок 3).

Распределение каспаза-3-позитивных клеток варьировало в зависимости от экспериментальной группы и локализации изучаемых структур. В микропрепаратах почек животных II и III групп обнаружили значительное увеличение количества каспаза-3-позитивных эпителиоцитов в проксимальных и дистальных канальцах нефронов, а также в эндотелии клубочковой капиллярной сети по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Подоциты висцерального листка капсулы оставались каспаза-3-негативными. Доля каспаза-3-позитивных клеток в эпителии петли нефрона и собирательных протоках также была повышена, особенно в образцах III группы. В IV-ой и V-ой группах фиксировали статистически значимое снижение количества каспаза-3-позитивных клеток в изучаемых структурах почек

по сравнению со II и III группами ($p < 0,05$). При сравнении количества каспаза-3-позитивных клеток в эпителии петли нефрона и собирательных протоках между группами предлучевого введения аскорбиновой кислоты и монооблучения также были обнаружены статистически значимые различия при $p < 0,05$ (Рисунок 3).

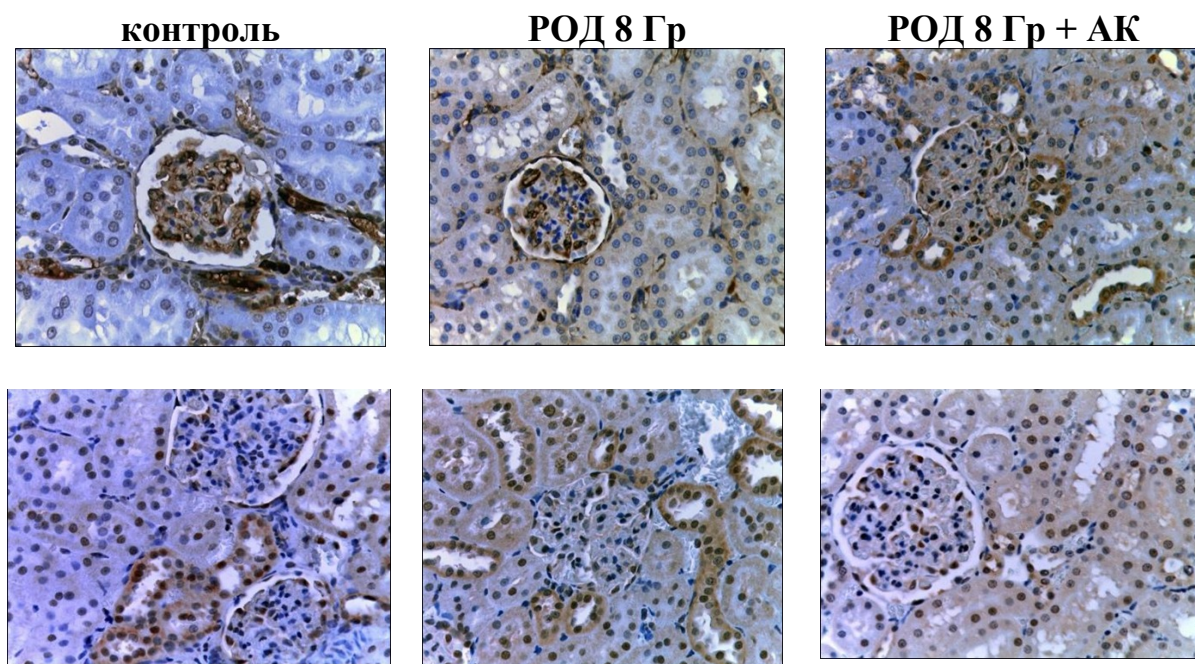


Рисунок 3 – Микропрепараты почки на 7-е сутки. Иммуногистохимическая реакция с антителами к Ki-67 (сверху) и Caspase-3 (снизу); докрашивание ядер – гематоксилином; увелич. $\times 400$

TUNEL исследование почки после локального облучения электронами и при введении аскорбиновой кислоты

Окрашивание TUNEL выявило специфическое накопление поврежденных клеток в структурах почек, включая эндотелиальные клетки клубочковой капиллярной сети и эпителиоциты канальцев нефрона, что было особенно заметно в проксимальных и дистальных, по сравнению с образцами контрольной группы. В микропрепаратах почек животных II и III групп наблюдали значительное увеличение количества TUNEL-позитивных клеток, свидетельствующее о повышении фрагментации ДНК, после облучения в дозах 2 Гр и 8 Гр. Эти изменения были наиболее выражены в III группе (РОД 8 Гр), где доля TUNEL-позитивных клеток была наибольшей, что указывает на дозозависимое усиление клеточной гибели в структурах почки по мере увеличения дозы облучения ($p < 0,05$). В группах с предлучевым введением аскорбиновой кислоты наблюдали снижение числа TUNEL-позитивных клеток по сравнению с группами монооблучения (II и III группы) (Рисунок 4).

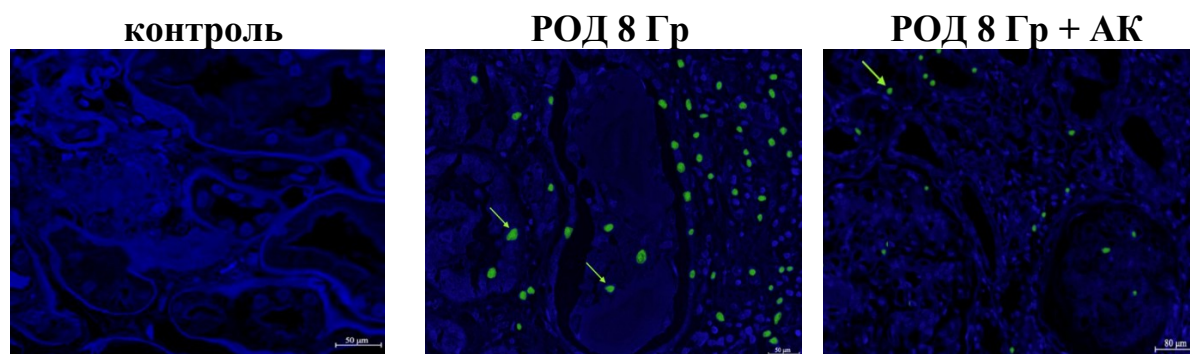


Рисунок 4 – TUNEL-окрашивание микропрепаратов почки на 7-е сутки: TUNEL-позитивные клетки (зеленое свечение ядер, стрелка); DAPI – ядра (синие свечение); увелич. $\times 100$

Иммуногистохимическая оценка воспалительной реакции в почке после локального облучения электронами и при введении аскорбиновой кислоты

При иммуногистохимической оценке микропрепаратов почек II и III групп наблюдали увеличение числа клеток, экспрессирующих IL-1 β , IL-6 и TNF- α . Это увеличение было особенно выражено в эндотелии клубочковой капиллярной сети и незначительно в эпителии проксимальных и дистальных канальцев нефрона, а также в наружном листке капсулы клубочка. В IV и V группах было выявлено значительное снижение уровня экспрессии провоспалительных маркеров, таких как IL-1 β , IL-6 и TNF- α , в эндотелиальных клетках клубочковой капиллярной сети и эпителии почечных канальцах. Количественные показатели воспалительной активности в этих группах были значительно ниже по сравнению со значениями II и III групп ($p < 0,05$ и $p < 0,01$, соответственно), что подтверждает потенциальный защитный эффект аскорбиновой кислоты в предотвращении радиационно-индуцированного воспаления.

При иммуногистохимическом исследовании противовоспалительных цитокинов микропрепаратов почек выраженная экспрессия IL-10 и IL-4 наблюдалась в эндотелии клубочковой капиллярной сети и в большинстве иммунных клетках интерстициальной ткани, преимущественно в корковом веществе почки. В то же время эпителий проксимальных и дистальных канальцев нефронов оставался иммунонегативным. Количество позитивных иммунных клеток, экспрессирующих IL-10 и IL-4, увеличивалось в образцах почек групп с предлучевым введением аскорбиновой кислоты ($p < 0,01$), что свидетельствует о снижении воспалительной реакции при использовании антиоксидантной защиты. Несмотря на повышение уровня противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 в почке после облучения, этот эффект, вероятно, обусловлен реакцией на общий стресс и повреждение тканей, вызванные облучением, а не целенаправленной противовоспалительной реакцией и может свидетельствовать о попытке организма смягчить воспалительный ответ и восстановить гомеостаз. Предлучевое введение аскорбиновой кислоты привело к значительному снижению уровня провоспалительных цитокинов и повышению противовоспалительных цитокинов, что указывает на ее протективный эффект (Рисунок 5).

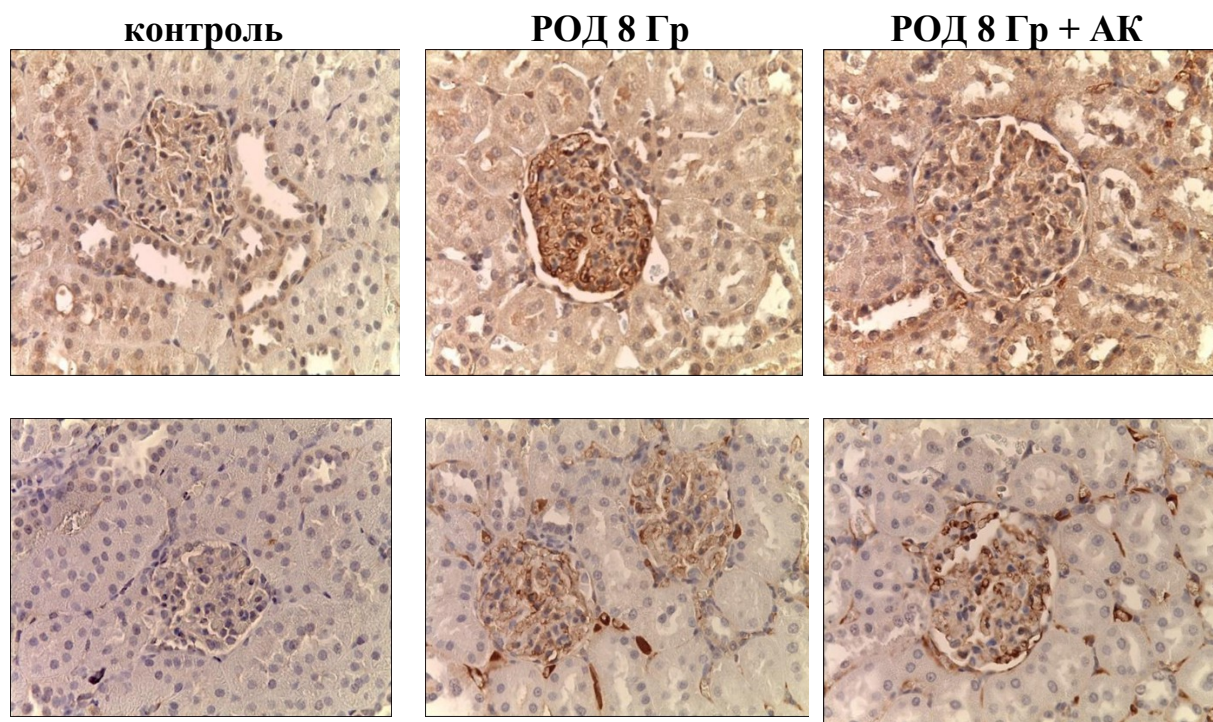


Рисунок 5 – Микропрепараты почки на 7-е сутки. Иммуногистохимические реакции с антителами к IL-1 β (сверху) и IL-10 (снизу); докрасивание ядер – гематоксилином; увелич. $\times 400$

Таким образом, облучение почек электронами в любой дозе приводит к активации как про- (IL-1 β , IL-6, TNF- α), так и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов, что указывает на комплексный характер воспалительной реакции в ответ на радиационное повреждение тканей.

Итоги выполнения диссертационной работы

Проведенная комплексная работа продемонстрировала дозозависимый характер морфологических изменений структур почек при однократном локальном облучении электронами. Однократное облучение в разовых очаговых дозах 2 Гр и 8 Гр приводит к морфологическим изменениям структур почки, таких как отек, расширение капсулы клубочка, дистрофические изменения эндотелия клубочковой капиллярной сети и выраженные дистрофические изменения эпителия проксимальных и дистальных канальцев нефрона. Кроме того, молекулярно-биологические изменения проявлялись уменьшением количества клубочков, дистрофическими изменениями и частичной атрофией эпителия проксимальных и дистальных канальцев нефрона; уменьшением количества Ki-67-позитивных эндотелиоцитов клубочковой капиллярной сети и эпителиоцитов проксимального и дистального почечных канальцев на фоне увеличения в этих клетках каспазы-3; клеточной воспалительной инфильтрацией, разрастанием волокнистого компонента, обилием кровеносных сосудов. Обнаруженные изменения были более выражены при РОД 8 Гр. При TUNEL исследовании выявлено увеличение количества разрывов ДНК, возникших вследствие клеточной гибели эндотелия клубочков и эпителиоцитов проксимальных и дистальных канальцев нефрона после локального однократного облучения электронами, особенно в РОД 8 Гр. Показано,

что локальное облучение электронами в дозе 2 Гр и дозе 8 Гр структур почки приводит к увеличению концентрации креатинина, азота мочевины, С-реактивного белка и цистатин-С-креатининового соотношения, особенно в РОД 8 Гр. При иммуноферментном анализе гомогената почки после однократного локального облучения электронами в дозах 2 Гр и 8 Гр обнаружено повышение концентрации малонового диальдегида и понижение уровня супероксиддисмутазы и глутатиона.

В то же время, предлучевое введение аскорбиновой кислоты за 60 минут до начала облучения показало способность значительного снижения этих повреждений, что подчеркивает ее радиопротекторные свойства и потенциальную эффективность в предотвращении радиационно-индуцированных изменений в почках, проявляющихся выраженным снижением уровня оксидативного стресса, воспалительных реакций и апоптоза в структурах почек. Кроме того, предлучевое введение аскорбиновой кислоты проявляет протективное действие снижением степени выраженности поражения сосудистых клубочков и нефроцитов (Рисунок 6).

Перспективы развития темы диссертационной работы

Перспективным в дальнейшем является проведением исследований, посвященных изучению воздействия электронами в режиме фракционирования; подбор более высоких доз облучения, как РОД, так и СОД; анализ поздних постлучевых осложнений; разработка методов радиопротекции; проведение молекулярно-генетических исследований для раскрытия молекул сигналинга в структурах почки, прежде всего со стороны сосудистого клубочка и нефроцитов. Полученные результаты могут быть базовыми при проведении параклинических испытаний. Обнаруженные радиопротекторные свойства аскорбиновой кислоты могут быть и далее изучены с диагностической и профилактической целью в онкологии онкоморфологии.

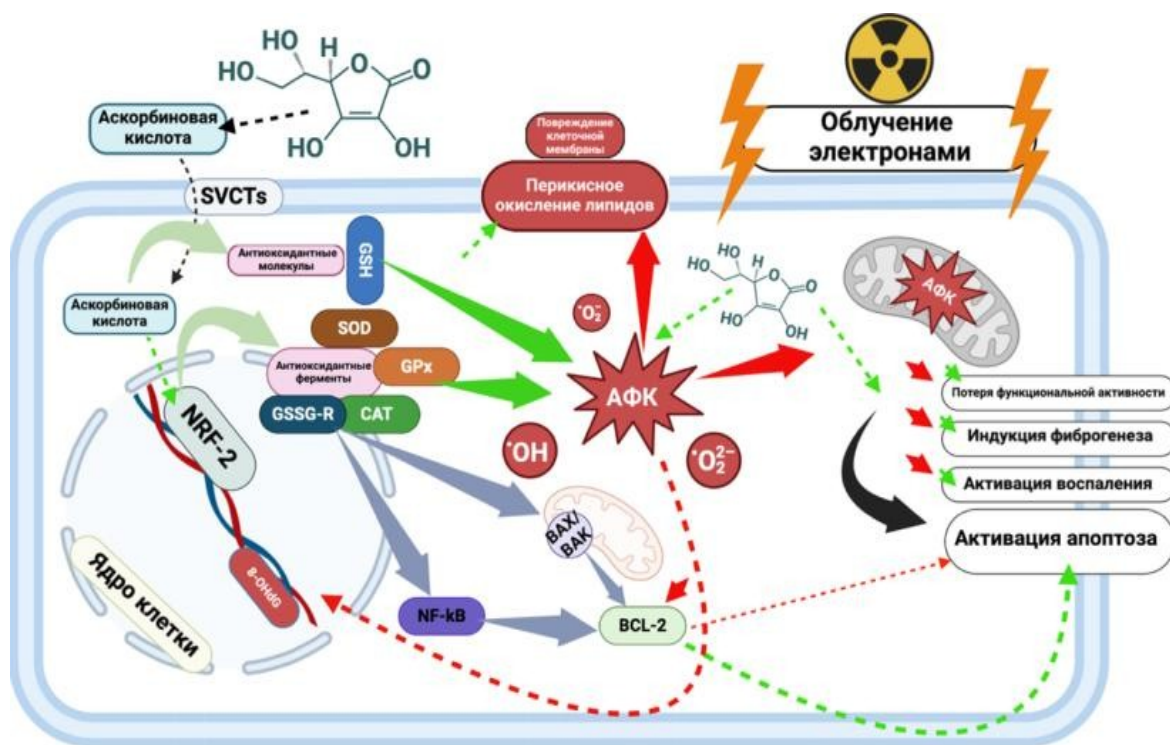


Рисунок 6 – Схема защитного действия аскорбиновой кислоты при радиационно-индуцированных повреждениях почки: механизмы антиоксидантной и противовоспалительной активности.

Таким образом, полученные данные подчеркивают необходимость дальнейших исследований, направленных на оптимизацию дозировки, режимов введения и комбинаций АК с другими антиоксидантами и радиопротекторами. Дополнительные исследования позволят более глубоко понять механизмы ее действия и подтвердить ее эффективность в клинической практике. В перспективе АК может быть включена в клинические рекомендации по защите здоровых тканей при радиотерапии, что поможет улучшить результаты лечения и минимизировать побочные эффекты радиационного воздействия на организм.

ВЫВОДЫ

1. Воздействие электронами в РОД 8 Гр, в отличие от РОД 2 Гр, характеризуется выраженными морфологическими изменениями: атрофия (3/2 – 3), вакуолизация (3/2 – 3) или дистрофия эпителия канальцев нефрона (3/2 – 3); некробиотические изменения (2/2 – 3); воспаление (1,5/1 – 2). Площадь поражения почки при этом достигает 1/5. Аскорбиновая кислота способствует снижению степени выраженности радиационно-индуцированной нефропатии, в том числе после воздействия электронами в РОД 8 Гр: атрофия (2/2 – 2), вакуолизация (2/1 – 1,5), дистрофия эпителия канальцев нефрона (2/1 – 1,5); некробиотические изменения (2/1 – 1); воспаление (1/0 – 1).

2. Однократное локальное облучение почки электронами в дозе 2 Гр и 8 Гр привело к статистически значимым изменениям уровней концентрации некоторых биохимических маркеров сыворотки крови: увеличение креатинина (2 Гр – $0,563 \pm 0,015$ мг/дл; 8 Гр – $0,641 \pm 0,024$ мг/дл), азота мочевины (2 Гр – $18,56 \pm 0,38$ мг/дл; 8 Гр – $22,1 \pm 0,13$ мг/дл), С-реактивного белка (2 Гр – $2,81 \pm 0,029$ мг/л; 8 Гр – $3,54 \pm$

0,21 мг/л) и цистатин-С-креатининового соотношения (2 Гр – $6,15 \pm 0,07$ нг/мл/мг/дл; 8 Гр – $7,18 \pm 0,1$ нг/мл/мг/дл). Предлучевое введение аскорбиновой кислоты статистически снижало уровень концентрации данных маркеров (относительно групп облучения), обеспечивая частичную защиту структур почки от радиационного повреждения.

3. Однократное локальное облучение почки электронами в дозе 2 Гр и дозе 8 Гр приводит к окислительному стрессу, характеризующегося повышением уровня малонового диальдегида (MDA; 2 Гр – $34,6 \pm 2,7$ нмоль/мг белка, 8 Гр – $79,5 \pm 4,2$ нмоль/мг белка), снижением активности супероксиддисмутазы (SOD; 2 Гр – $53,4 \pm 3,1$ Ед/мг белка, 8 Гр – $42,1 \pm 2,2$ Ед/мг белка) и уровня глутатиона (GSH; 2 Гр – $9,4 \pm 0,5$ мкмоль/мг белка, 8 Гр – $8,1 \pm 0,3$ мкмоль/мг белка), повышением маркеров апоптоза – каспазы-3 (2 Гр – $6,2 \pm 0,6$ нг/мг, 8 Гр – $9,3 \pm 0,9$ нг/мг) и p53 (2 Гр – $28,5 \pm 0,7$ нг/г, 8 Гр – $37,6 \pm 2,2$ нг/г). Аскорбиновая кислота способна усиливать систему естественной эндогенной антиоксидативной защиты, приводя к сбалансированию значений изучаемых маркеров.

4. Однократное локальное облучение почки электронами в РОД 8 Гр приводит к снижению количества Ki-67-позитивных клеток – на 23,3 % (в клубочках), 45,3 % (в проксимальных и дистальных канальцах нефронов), 18,1 % (в петле нефрона и собирательных протоках) и увеличению количества каспаза-3-позитивных клеток – на 41,2 % (в клубочках), 59,8 % (в проксимальных и дистальных канальцах нефронов), 17,2 % (в петле нефрона и собирательных протоках). Выраженность изменений пролиферативно-апоптотического соотношения прямо пропорционально дозе облучения. Аскорбиновая кислота обеспечивает пролиферативно-апоптотический баланс.

5. Однократное локальное облучение почки электронами в дозе 2 Гр и дозе 8 Гр, оцененное с помощью TUNEL метода, указывает на увеличение количества TUNEL-позитивных клеток в структурах почки (2 Гр – 7 ± 3 клетки; 8 Гр – 23 ± 5 клеток). Введение аскорбиновой кислоты способствовало значительному снижению количества TUNEL-позитивных клеток (2 Гр – 3 ± 2 клетки; 8 Гр – 12 ± 4 клеток), что подтверждает ее репаративный потенциал, поддерживающий клеточный гомеостаз и защищающий ДНК от радиационно-индуцированной фрагментации.

6. Однократное локальное облучение почки электронами в дозе 2 Гр и дозе 8 Гр приводит к повышению концентрации провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β (2 Гр – $57,2 \pm 1,8$ пг/мл, 8 Гр – $94,3 \pm 8,7$ пг/мл), ИЛ-6 (2 Гр – $96,7 \pm 4,6$ пг/мл, 8 Гр – $109,0 \pm 7,7$ пг/мл), и ФНО- α (2 Гр – $67,4 \pm 7,9$ пг/мл, 8 Гр – $116,5 \pm 16,9$ пг/мл) и компенсаторному повышению противовоспалительного ИЛ-10 (2 Гр – $22,6 \pm 2,0$ пг/мл, 8 Гр – $35,7 \pm 3,1$ пг/мл) в сыворотке крови. Введение аскорбиновой кислоты способствует поддержанию баланса концентрации цитокинов в сыворотке крови, что отражает ее модулирующее воздействие на воспалительный ответ.

7. Однократное локальное облучение почки электронами в дозе 2 Гр и дозе 8 Гр приводит к увеличению количества ИЛ-1- (2 Гр – увеличение в 4,5 раза; 8 Гр – в 18,2 раза), ИЛ-6 (2 Гр – в 4,0 раза; 8 Гр – в 13,7 раза), TNF- α -позитивных клеток (2 Гр – в 3,6 раза; 8 Гр – в 11,3 раза) и компенсаторному повышению количества ИЛ-10- (2 Гр – увеличение в 2,4 раза; 8 Гр – в 2,7 раза), ИЛ-4-позитивных клеток (2 Гр – увеличение в 1,8 раза; 8 Гр – в 2,4 раза). Аскорбиновой кислоты обеспечивает

баланс про- и противовоспалительных цитокинов преимущественно в сосудистых клубочках почки.

8. Однократное локальное облучение почки электронами в дозе 8 Гр активирует фиброгенез, характеризующийся разрастанием коллагеновых волокон (усиление интенсивности окрашивания трихромом по Массону) в интерстициальной ткани. Предлучевое введение аскорбиновой кислоты способствует замедлению разрастания волокон в почке, что снижает степень фиброзирования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В радиобиологической, онкологической и урологической практике при назначении электронотерапии следует учитывать дозозависимое развитие радиационно-индуцированного фиброза с целью возможной его протекции и профилактики, а морфологическая оценка постлучевого состояния гломерулярного аппарата почки может быть использована в работе врача-патологоанатома.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Демяшкин Г.А., **Урусханова Ж.Э.**, Корякин С.Н., Паршенков М.А., Дубовая Т.К., Родионова Г.М., Щекин В.И., Ивченко Ю.В., Ионова О.В. Особенности пролиферации и апоптоза в клетках сосудистых клубочков и нефроцитов после локального облучения электронами и введения аскорбиновой кислоты // Морфология. - 2024. - Т. 162. - №1. - С. 16-30.

2. Роль цитокинов и апоптоза после введения аскорбиновой кислоты в модели острой лучевой нефропатии / Паршенков М. А., Корякин С. Н., **Урусханова Ж. Э.**, Петрусевич Д. А., Сквородко П. П., Анурова М. Н., Родионова Г. М., Миронцев А. В., Ростовская В. В., Джандарова Т. И., Демяшкин Г. А. // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2024. – Т. 14. – № 2. – С. 26-39.

3. Koryakin S.N., Petrushin K.C., Parshenkov M.A., **Uruskhanova Z.E.** et al. Kidney morphofunctional features after ascorbic acid administration in a model of acute radiation nephropathy // RUDN Journal of Medicine. - 2024. - Vol. 28. - N. 3. - P. 301-310.

4. Demyashkin, G.; Koryakin, S.; Parshenkov, M.; Skovorodko, P.; Vadyukhin, M.; **Uruskhanova, Z.**; Stepanova, Y.; Shchekin, V.; Mirontsev, A.; Rostovskaya, V.; et al. Morphofunctional features of glomeruli and nephrons after exposure to electrons at different doses: oxidative stress, inflammation, apoptosis. Curr. Issues Mol. Biol. 2024, 46, 12608-12632.

5. Паршенков М. А. Потенциал аскорбиновой кислоты в протекции острого лучевого повреждения / Паршенков М.А., **Урусханова Ж.Э.**, Якименко В.А., Угурчиева Д.И., Муртазалиева З.М., Пугачева Е.Н. //VII Международный форум онкологии и радиотерапии «Ради жизни», сборник материалов. Москва, 2024: С.81.

6. Паршенков М. А. Потенциал аскорбиновой кислоты в протекции острого лучевого повреждения почки [Электронный ресурс]: сборник тезисов докладов на конференции. / М.А. Паршенков, Ж.Э. Урусханова // Научный диалог: естественные науки – Чебоксары: Центр научного сотрудничества «Интерактив плюс». Режим доступа: https://interactive-plus.ru/ru/article/563267/discussion_platform

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АК – аскорбиновая кислота

АФК – активные формы кислорода

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИИ – ионизирующее излучение

ИЛ – интерлейкин,

п. зр. св. микр. – в поле зрения

светового микроскопа

РНК – рибонуклеиновая кислота

РОД – разовая очаговая доза

MDA – малоновый диальдегид

SOD – супероксиддисмутаза (англ. superoxide dismutase)

SSB – одностранные разрывы ДНК (англ. single-strand breaks)