

# ДИССЕРТАЦИОННАЯ ОРБИТА

## МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА АДАПТАЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У МЫШЕЙ К ДЛИТЕЛЬНОМУ РАДИАЦИОННО-ХИМИЧЕСКОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

УДК 611.231,611.233,611.24,611.084-57.08

**Оганесян М.В.**

*Кафедра анатомии человека ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия*

## MORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF ADAPTATION OF RESPIRATORY ORGANS OF THE MICE TO THE LONGTERM RADIATION-CHEMICAL EXPOSURE IN THE RECOVERY PERIOD

Oganesyanyan MV

*First Moscow State Medical Sechenov University, Department of Human Anatomy, Moscow, Russia*

### Введение

Члены экипажа космических кораблей при длительных полетах неизбежно подвергаются низким воздействиям радиационного фона, что может привести к патологии [1, 2, 3, 4, 5]. В последние годы принципиально изменились представления о реакциях организма на воздействие радиации в низких дозах. В отличие от радиации в больших дозах, которая вызывает существенные клинические нарушения и может привести к гибели организма, облучение низкой интенсивности не является летальным, но способно модифицировать клеточные и тканевые процессы, что приводит к изменению многих жизненно важных функций [3, 6]. При этом риск проявления отрицательных последствий длительного действия ионизирующего излучения низкой интенсивности в дозах, считавшихся безопасными, до сих пор обстоятельно не изучался. По существующим представлениям [7, 8] радиационно-индуцированные изменения в иммунокомпетентных клетках являются одной из причин нарушения иммунного надзора и развития отдаленных последствий облучения.

В условиях влияния нескольких факторов (радиационных, химических) включаются резервные структурные механизмы, работающих по принципу адаптационных уровней [9, 10]. Повреждения наступают тогда, когда все механизмы защиты и адаптации задействованы, а резервы использованы. Известно, что дыхательные пути и легкие относятся к первичным защитным барьерам организма и являются одним из наиболее чувствительных и критических органов на ингаляционное действие химических веществ и внешнее  $\gamma$ -облучение, обеспечивают инактивацию вредных веществ и детоксикацию организма. В результате комбинированных травм всего организма (ионизирующее излучение, химическое воздействие), приводящих к повреждению иммунной

системы, вероятно, важную роль играет легочной иммунный ответ [2, 3, 4, 11]. В имеющихся немногочисленных экспериментальных исследованиях по моделированию изолированного и сочетанного воздействия радиационного и химического факторов космического полета [12, 13, 14] не проводились морфологические исследования структурных перестроек и адаптации трахеи, бронхов и легких при хроническом сочетанном радиационно-химическом воздействии в низких дозах. Предпринятые исследования на модели мышей в условиях космических летательных аппаратов представляются особенно важными для оценки адаптации и возможных последствий длительных космических полетов.

Целью работы является исследование морфологических изменений органов дыхания у мышей в восстановительном периоде после хронического сочетанного радиационно-химического воздействия низкой интенсивности.

### Материал и методы

Морфологические исследования органов дыхания в восстановительном периоде, длительностью 90 сут, были выполнены у 48 половозрелых мышей F1(CBA\*С57BL6), массой 20–23 г. Периоду восстановления предшествовали эксперименты, моделирующие комбинированное воздействие внешнего (10 кратного еженедельного, в утреннее время) фракционированного  $\gamma$ -облучения (70 сут) в суммарной дозе 500 сГр и ингаляционное воздействие смеси химических веществ (70 сут). Облучение в суммарной эффективной дозе 500 сГр соответствует дозе для человека около 120 сГр, с учетом коэффициента экстраполяции радиочувствительности мышей 3. Доза согласуется с расчетным уровнем суммарных среднетканевых эквивалентных доз для космонавтов при осуществлении межпланетного полета на Марс. Эксперименты проводили на стендовых базах ГНЦ РФ МБП РАН с  $\gamma$ -облучателем биологических объ-

ектов ГОБО-60 с источником излучения  $^{137}\text{Cs}$ . Химическое воздействие осуществляли на герметичном испытательном стенде (УМБИ-1), оснащенном автономными системами жизнеобеспечения и динамической системой поддержания заданных концентраций ацетона, ацетальдегида и этанола (0,67–1,4; 0,86–1,75; 3,78–9,91 мг/м<sup>3</sup>) соответственно на уровне ПДКпк (предельно допустимые концентрации для пилотируемых космических аппаратов). В восстановительном периоде эвтаназию животных экспериментальных и контрольных групп проводили одновременно методом декапитации.

Морфологические исследования трахеи, бронхов, легких проводили на 27 и 90 сут восстановительного периода. Трахею, бронхи и легкие фиксировали в растворе «иммунофикс» (Bio-Optica), затем проводили по спиртам возрастающей концентрации и заливали в парафин. Для изучения микро топографии, морфологических изменений эпителия, желез и лимфоидных образований, соединительной ткани в стенках трахеи, бронхов и в легких срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, трихромом по Массону.

Морфометрическую оценку структурных компонентов трахеи, бронхов и легких проводили методом точечного счета [Авандилов Г.Г., 1990]. Полученные данные были обработаны с помощью Microsoft Excel 7 и Statistica 6.0 и проверены на нормальность распределения по критерию Колмогорова-Смирнова, после чего были применены методы параметрической (t-критерий Стьюдента) статистики.

#### Результаты и обсуждение

После прекращения хронического низкодозового радиационно-химического воздействия на 27 сут и 90 сут восстановительного периода по данным морфологического исследования органов дыхания животных эпителий слизистой оболочки трахеи и главных бронхов – кубический, базальная мембрана под эпителием была очагово-утолщенной (у мышей контрольных групп трахеи и главные бронхи были выстланы многорядным призматическим эпителием с тонкой базальной мембраной). В собственной пластинке слизистой оболочки выявлялись небольшие очаги фиброза, рассеянные диффузно, а также в виде очаговых скоплений лимфоциты, макрофаги и плазмциты (у мышей контрольных групп в соб-

ственной пластинке слизистой оболочки и в подслизистой основе выявлялась рыхлая волокнистая соединительная ткань с единичными диффузно-рассеянными лимфоцитами и макрофагами). Эпителий ацинусов желез, расположенных в собственной пластинке слизистой оболочки, был представлен преимущественно серозными клетками, в выводных протоках которых выявлялись эозинофильные массы слизи, единичные нейтрофилы. Вокруг желез определялись очаговые скопления лимфоцитов (у мышей контрольных групп железы трахеи и их ацинусы, единичные в препаратах, располагались между пластинами гиалинового хряща, выводные протоки слизистых желез были выстланы кубическим однорядным эпителием, вокруг них выявлялись скопления лимфоидных клеток).

Морфометрически активация иммунной системы организма на 27 сут восстановительного периода проявлялась в виде статистически значимого увеличения объемной доли лимфоидной ткани в стенках трахеи и внелегочных отделов главных бронхов в 2,9 раз, по сравнению с контрольной группой животных, и в 2,8 раз – в легких. Развитие инфильтратов в органах дыхания сопровождалось достоверным увеличением объемной доли желез (в 4,8 раза), фиброзной ткани вокруг хрящей, сосудов и желез (в 1,5 раза), количества сосудов в стенках трахеи и бронхов (в 1,3 раза) на фоне уменьшения доли рыхлой волокнистой соединительной ткани, по сравнению с контрольной группой животных (табл. 1). К 90 сут восстановительного периода прогрессировали морфологические изменения в стенках трахеи и бронхов и характеризовались увеличением объемной доли фиброзной ткани ( $P < 0,001$ ), желез ( $P < 0,001$ ), сосудов, по сравнению с морфологической картиной, наблюдаемой на 27 сут восстановительного периода и группой контроля. Строма стенок трахеи и бронхов была представлена в большей степени фиброзной соединительной тканью (увеличение в 2,8 раза по сравнению с контрольной группой), на фоне более выраженного уменьшения рыхлой волокнистой соединительной ткани. Очаги фиброза выявлялись в межхрящевых промежутках, вокруг желез, их выводных протоков, вокруг сосудов. Количество желез по сравнению с контрольной группой статистически значимо увеличилось в 8,7 раза, объемная доля сосудов в 1,9 раз (табл. 1). Объемная доля лимфоидной ткани в стенках трахеи и внелегочных отде-

**Таблица.** Статистические показатели заболеваемости у взрослого, детского населения и подростков Российской Федерации, на 1000 соответствующего населения.

	Структурные компоненты, Р/р	Контр. группа	Опытная группа, 27 сут	Контр. группа	Опытная группа Гр. 90 сут
Трахея бронхи	Эпителий	12,63±0,47	13,1±0,50	11,7±0,39	14,3±0,52**
	Рыхлая волокнистая соединительная ткань	10,25±0,49	8,5±0,39*	13,8±0,45	8,1±0,47**
	Хрящи	10,41±0,50	9,4±0,56	12,6±0,61	11,2±0,93
	Сосуды	1,25±0,15	1,6±0,15	1,4±0,18	2,7±0,29**
	Железы	1,1±0,21	5,3±0,45**	1,0±0,14	8,7±0,29
	Фиброзная соединительная ткань	7,71±0,54	11,8±0,49**	6,9±0,45	18,6±0,72**
	Иммунокомпетентные клетки	4,2±0,48	12,5±0,56**	2,5±0,18	15,8±2,07**
Легкие	Лимфоидные узелки в легких	5,0±0,42	14,4±0,75**	2,2±0,26	16,1±1,03**

**Примечание:** \*\* – достоверность различий ( $p < 0,01$ ), \* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ).

лов главных бронхов увеличивалась в 6,3 раза ( $P < 0,001$ ), по сравнению с контрольной группой животных, и в 1,3 раза, по сравнению с 27 сутками восстановления.

При морфологическом исследовании легких у мышей контрольной группы респираторный отдел легких был равномерно воздушный, альвеолы были с тонкими межальвеолярными перегородками. Эпителий главных и долевого бронхов был однорядный кубический. В стенках бронхов 2–3 порядка деления и в респираторных бронхиолах выявлялись диффузно рассеянные лимфоидные элементы. Вокруг легочных вен определялись лимфоидные скопления из 1–5 рядов лимфоцитов. При морфометрии в легких экспериментальных животных на 27 сут восстановительного периода наблюдалось достоверное увеличение объемной доли лимфоидной ткани, по сравнению с контрольной группой животных, в 2,8 раза, а к 90 сут восстановительного периода – в 1,9 раза ( $P < 0,001$ ), по сравнению с контрольной группой.

Известно, что радиационные эффекты в организме обусловлены хроническим окислительным стрессом, увеличением производства активных форм кислорода, что приводит к перекисному окислению липидов, белков, а также к активации провоспалительных цитокинов, повреждению сосудов МЦР [14, 15]. Кроме того, клинические исследования действия малых доз излучения у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС позволяют предположить, что степень выраженности повреждения легких при облучении всего тела усугубляется системной травмой организма [14, 15].

Очевидно, эпителий трахеи, бронхов и легких, являясь первой мишенью для вдыхаемых веществ и радиации, после длительного хронического воздействия секретирует большое количество медиаторов, которые сигнализируют клетки иммунной системы и подлежащих тканей. Это вызывает миграцию иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих цитокины, хемокины, которые активируют фибробласты: макрофаг-воспалительный протеин-1 $\alpha$ , 1 $\beta$ , фактор некроза опухоли- $\alpha$ , фибронектин, интерлейкин-1, трансформирующий фактор роста  $\beta$ , увеличение уровня экспрессии гена хемокинов альвеолярных макрофагов, что приводит к развитию фиброза [11, 16, 17, 18]. Дизрегуляция баланса продукции хемокинов, цитокинов и факторов роста в облученной ткани может проявляться циклическими «волнами». Так называемый «вечный каскад» цитокинов был выдвинут в качестве гипотезы как решающий фактор в прогрессировании развития в ткани легких структурных изменений [19]. Колебания в экспрессии цитокинов, по-видимому, обусловлены переборами во взаимодействии между воспалительными клетками (лимфоцитами, макрофагами, плазмócитами), которые выработались в ответ на воздействие, и поврежденными клетками в микроокружении облучения, что приводит к компромиссу иммунного ответа [20, 21, 22]. Подобный механизм может объяснить развитие очагов фиброза и лимфоидных инфильтратов в стенках трахеи, бронхов и в легких в отдаленные сроки (90 сут) восстановительного периода после прекращения комбинированного радиационного и химического воздействия.

Наши морфологические данные согласуются с результатами С. J. Johnston et al. [4] при исследовании поздних эффектов радиации в легких у мышей C57BL/6J после облучения в диапазоне 0,5–10 Гр на

протяжении 6–18 мес. Авторы показали, что низкие дозы тотального облучения организма могут усиливать иммунный ответ за счет увеличения пролиферативного реактивного ответа Т-клеток (митогенной стимуляции), изменения высвобождения цитокинов, в частности, активация интерферона-гамма и выброс IL-2. Согласно L. Downing et al. [7] утолщение межальвеолярных перегородок и развитие посттрадиционной пневмонии у мышей C57BL/6 наблюдалось через 8 недель после воздействия радиации в дозе 2 Гр. Надо отметить, что все описанные в литературе низкодозовые воздействия радиации превышали нашу экспериментальную дозу 500 сГр, но даже и такая малая доза может приводить к существенным структурным перестройкам. Высокая экспрессия провоспалительных цитокинов TNF-альфа, интерлейкина (IL) -1 $\alpha/\beta$ , интерферона наблюдалась в легких после воздействия радиации в дозе 1Гр у мышей C57BL/6J и C3H/HeN [23]. При этом показано, что пусковым фактором, который оказывает фиброгенное действие при воздействии радиации, является трансформирующий фактор роста TGF- $\beta$ 1, который высвобождают эпителиальные клетки в трахее, бронхах и в легких. «Ключевой» цитокин TGF- $\beta$ 1 вызывает модуляцию легочных фибробластов в миофибробластов и способствует синтезу коллагена [18]. При низкодозовой радиации происходит повышенная экспрессия TGF- $\beta$ 1, так как цитокин очень чувствителен к ионизирующему излучению [18, 23, 24]. По данным J. Tian et al. [5] увеличение отложения коллагена в легких облученных животных свидетельствует о повышенной активации коллаген-продуцирующих клеток и внеклеточного матрикса, что может инициировать экспрессия генов матриксных металлопротеиназ (таких, как MMP-14 и MMP-15).

Образование лимфоидных инфильтратов, пролиферативные изменения альвеолярного эпителия и интерстициальный фиброз в легких (у мышей, крыс и хомяков) после хронического вдыхания аэрозольных частиц ультрадисперсного диоксида титана на уровне ПДК (0,5 мг/м<sup>3</sup>, 2,0 и 10 мг/м<sup>3</sup> при воздействии по 6 ч в день, в течение 13 недель экспериментально подтверждено в работах E.J. Mouron-Quiroz et al. [25]. Признаки хронического воспалительного процесса со склерозированием стенок бронхов и последующим прогрессированием процесса при экспозиции до 90 дней описаны при ингаляционном воздействии диоксида азота (в эксперименте на 120 крысах-самцах) уже на 60 сутки воздействия [26]. Инфильтративная реакция в легких с развитием фиброзной соединительной ткани наблюдалась при воздействии аэрозолей текстильных красок на крыс (10 мг/кг массы тела) по 6 часов в день в течение 4 недель [11]. Увеличение количества желез слизистой оболочки трахеи и бронхов к 90 сут восстановительного периода после воздействия, очевидно, можно объяснить следствием раздражающего действия химической смеси на парасимпатическую систему бронхиального дерева [27].

### Заключение

Таким образом, длительное хроническое  $\gamma$ -облучение в суммарной дозе 500 сГр и ингаляционное воздействие смеси химических веществ в низких концентрациях у животных вызывает структурную перестройку в стенках трахеи, бронхов и в легких, которая на фоне репаративных процессов характеризовалась активацией иммуногенеза, увеличением количества желез, разрастанием фиброзной соединительной ткани, и явля-

ется результатом нарушения ремоделирования ткани легких и избыточной продукции коллагена. Активация иммунной системы к 90 сут восстановительного периода свидетельствует о развитии адаптации с напряжением компенсаторных резервов организма. Развитие

соединительной ткани, которое наблюдалось в большей степени в респираторных отделах легких у животных, свидетельствует о повышенном риске неблагоприятных отдаленных последствий низкодозового хронического воздействия факторов космического полета.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Яблоков А.В. Миф о безопасности малых доз радиации: Атомная мифология. М.: Центр экологической политики России, ООО «Проект-Ф»; 2002.
2. Буддаков Л.А., Калистратова В.С. Радиоактивное излучение и здоровье. М.: Информ-Атом; 2003.
3. Аклеев А.В. Реакция тканей на хроническое воздействие ионизирующего излучения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2009; 49 (1): 5.
4. Johnston C.J., Manning C., Hernady E., Reed C. et al. Effects of Total Body Irradiation on Late Lung: Hidden Dangers // Int J Radiat Biol. 2011; 87 (8). P. 902–913.
5. Tian J., Almeida C., Nagarajan D., Leal S.W., Wheeler K., Munley M., Blackstock W., Zhao W. The role of alveolar epithelium in radiation-induced lung injury. PLoS ONE. 2013; 8 (1): e53628.
6. Burlakova E.B., Konradov A.A., Maltseva E.X. Effect of supersmall doses of biologically active substances and low-intensity physical factors // Journal of Advances in Chemical Physics. 2003; 2 (2). P. 140–162.
7. Downing L., Sawarynski K.E., Li J., McGonagle M., Simsa M.D., Marples B. A simple quantitative method for assessing pulmonary damage after irradiation // Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2010; 117 (1). P. 27–32.
8. Ding NH, Li JJ, Sun LQ. Molecular mechanisms and treatment of radiation-induced lung fibrosis. Curr Drug Targets. 2013; 14: 1347–1356.
9. Агаджанян Н.А., Баевский Р.М., Берсенева А.П. Функциональные резервы организма и теория адаптации // Вестник восстановительной медицины. 2004; 3: 4–11
10. Ушаков И.Б., Сорокин О.Г. Механизмы работы организма как целостной системы // Технологии живых систем. 2010; 5: 14–22.
11. Toshinori Y. Pulmonary fibrosis in response to environmental cues and molecular targets involved in its pathogenesis // J Toxicol Pathol. 2011; 24 (1). P. 9–24.
12. Татаркин С.В., Шафиркин А.В., Мухамедиева Л.Н., Баранцева М.Ю., Иванова С.М. Характеристика адаптационных процессов у мышей при хроническом комбинированном воздействии радиации и химических веществ (ацетона, этанола, ацетальдегида), характерном для межпланетных полетов // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2012; 2 (21): 21–28.
13. Гераскин С.А., Дикарев В.Г., Удалова А.А., Дикарева Н.С. Влияние комбинированного действия ионизирующего излучения и солей тяжелых металлов на частоту хромосомных aberrаций в листовых меристемах ярового ячменя // Генетика. 1996; 32 (2): 282–287.
14. Поровский Я.В. Клинико-функциональные особенности заболеваний внутренних органов у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующего излучения. Авт. Дисс. Д.м.н. Томск. 2014.
15. Pietrofesa R.A., Turowski J.B. Chronic oxidative stress and radiation – induced late normal tissue injury: a review. // J BMC Cancer 2004; 80 (4), P. 251–259.
16. Knight D.A., Holgate S.T. The airway epithelium: structural and functional properties in health and disease // Respirology. 2003; 8. P. 432–446.
17. Henderson R.F. Use of bronchoalveolar lavage to detect respiratory tract toxicity of inhaled material // Exp. Toxicol. Pathol. 2005; 57 (suppl 1). P. 155–159
18. Strieter R.M., Gomperts B.N., Keane M.P. The role of CXC chemokines in pulmonary fibrosis // J. Clin. Invest. 2007; 111. P. 549–556.
19. Rubin P., Johnston C.J., Williams J.P., McDonald S., et al. A perpetual cascade of cytokines post-irradiation lead to pulmonary fibrosis. Int J Rad Oncol Biol Phys 1995; 33: 99.
20. Schae D, McBride, W.H. Linkes between innate immunity and normal tissue radiobiology. Radiation Research. 2010; 173: 406–417.
21. Анисимова Н.Ю., Должикова М.Ю., Кокушков Д.В., Борисова Т.В., Чикилева И.О., Сокурченко С.И., Киселевский М.В., Караулов А.В. Особенности цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой в стадии обострения // Сеченовский Вестник. 2011; 1 (3)–2 (4): 26–29.
22. Владимирский Е.В., Кирьянова Т.В., Бабушкина Г.Д., Кирьянова Н.В. Комплексное лечение больных бронхиальной астмой с использованием низкоинтенсивного динамически изменяющегося магнитного поля // Вестник восстановительной медицины. 2010; 6 (40): 59–62.
23. Hong J.H., Chiang C. S., Tsao C.Y., Lin P.Y., McBride W.H., Wu C.J. Rapid induction of cytokine gene expression in the lung after single and fractionated doses of radiation // Int. J. Radiat. Biol. 1999; 75. P. 1421–1427.
24. Eunhee S., Adriana Bedoya et al. Radiation-induced lung injury in vivo: Expression of transforming growth factor - $\beta$  precedes fibrosis // Inflammation. 1996; 20 (4). P. 339–352.
25. Moyron-Quiroz J.E., Rangel-Moreno J., Kusser K., Hartson L., Sprague F., Goodrich S., Woodland D.L., Lund F.E., Randall T.D. Role of inducible bronchus associated lymphoid tissue (i-BALT) in respiratory immunity. Nat Med 2004; 10. P. 927–934.
26. Bermudez E. Mangum JB, Wong BA, Asgharian B, Hext PM, Warheit DB, Everitt JI: Pulmonary responses of mice, rats and hamsters to subchronic inhalation of ultrafine titanium dioxide particles // Toxicol Sci. 2004; 77 (2). P. 347–357.
27. Бабанов С.А., Аверина О.М. Диагностика, лечение и профилактика профессиональных заболеваний легких // Русский медицинский журнал. 2012; 20 (6): 306–312.

#### REFERENCES:

1. Yablokov A.V. [The myth of the safety of low-dose radiation: Atomic mythology] M.: Centr ohkologicheskoy politiki Rossii, OOO «Proekt-f». 2002: 145.
2. Buldakov L.A., Kalistratova V.S. Radioaktivnoe izluchenie i zdorov'e [Radioactive radiation and health]. M.: Inform-Atom, 2003: 165.
3. Akleev A.B. Reakciya tkanej na hronicheskoe vozdejstvie ioniziruyushchego izlucheniya [Tissue response to chronic exposure to ionizing radiation] // Radiacionnaya Biologiya. Radioehkologiya. 2009, 49 (1): 5.
4. Johnston C.J., Manning C., Hernady E., Reed C. Effects of total body irradiation on late lung: hidden dangers // Int J Radiat Biol. 2011. 87 (8). P. 902–913.
5. Tian J., Almeida C., Nagarajan D., Leal S.W., Wheeler K., Munley M., Blackstock W., Zhao W. The role of alveolar epithelium in radiation-induced lung injury. PLoS ONE. 2013; 8 (1): E53628.
6. Burlakova E.B., Konradov A.A., Maltseva E.X. Effect of supersmall doses of biologically active substances and low-intensity physical factors // Journal of Advances in Chemical physics. 2003. V.2. N2. P. 140–162.
7. Downing L., Sawarynski K.E., Li J., McGonagall M., Simsa M.D., Marples B. A simple quantitative method for assessing pulmonary damage after irradiation // Journal OF Cancer Research and Clinical Oncology. 2010; 117 (1). P. 27–32.
8. Ding NH, Li JJ, Sun LQ. Molecular mechanisms and treatment of radiation-induced lung fibrosis. Curr Drug Targets 2013; 14: 1347–1356.
9. Agadzhanyan N.A., Baevskij R.M., Berseneva A.P. [Functional reserves of the body and the theory of adaptation]. Vestnik Vosstanovitel'noj Mediciny. 2004; 3: 4–11.
10. Ushakov I.B., Sorokin O.G. [Mechanisms of the body as an integrated system] // Tekhnologii Zhivyh Sistem. 2010; 5: 14–22.
11. Toshinori Y. Pulmonary fibrosis in response to environmental cues and molecular targets involved in its pathogenesis // J. Toxicol. Pathol. 2011; 24 (1). P. 9–24.
12. Tatarkin S.V., Shafirkin A.V., Muhamedieva L.N., Baranceva M.YU. Ivanova S.M. [Characteristics of adaptation processes in mice at chronic combined effects of radiation and chemicals (acetone, ethanol, acetaldehyde), specific for interplanetary missions] // Aviakosmicheskaya i Ehkologicheskaya Medicina. 2012; 2 (21): 21–28.
13. Geras'kin S.A., Dikarev V.G., Udalova A.A., Dikareva N.S. [Effect of combined action of ionizing radiation and salts of heavy metals on the frequency of chromosomal aberrations in the leaf meristem spring barley] // Genetika. 1996; 32 (2): 282–287.
14. Porovskij YA.V. [Clinical and functional features of diseases organs of persons exposed to low doses ionizing radiation]. Avt. diss. d.m.n. Tomsk. 2014.



15. Pietrofesa R.A., Turowski J.B. Chronic oxidative stress and radiation-induced late normal tissue injury: a review. *J BMC Cancer* 2004; 80 (4), P. 251–259.
16. Knight D.A., Holgate S.T. The airway epithelium: structural and functional properties in health and disease // *Respirology*. 2003; 8. P. 432–446.
17. Henderson R.F. Use of bronchoalveolar lavage to detect respiratory tract toxicity of inhaled material // *Exp. Toxicol. Pathol.* 2005. P. 155–159.
18. Strieter R.M., Gomperts B.N., Keane M.P. The role of cxc chemokins in pulmonary fibrosis // *J. Clin. Invest.* 2007; 111. P. 549–556.
19. Rubin P., Johnston C.J., Williams J.P., McDonald S. A perpetual cascade of cytokines post-irradiation lead to pulmonary fibrosis. *Int J Rad Oncolbiophys* 1995; 33: 99.
20. Schaeue D, McBride, W.H. Links between innate immunity and normal tissue radiobiology. *Radiation Research*. 2010; 173: 406–417.
21. Anisimova N.YU., Dolzhikova M.YU., Kokushkov D.V., Borisova T.V., Chikileva I.O., Sokurenko S.I., Kiselevskij M.V., Karaulov A.V. [Features of cytokine profile in patients with bronchial asthma in the acute stage] // *Sechenovskij Vestnik*. 2011; 1(3)–2(4): 26–29.
22. Vladimirovskij E.V., Kir'yanova T.V., Babushkina G.D., Kir'yanova N.V. [Complex treatment of patients with bronchial asthma by using low-intensity dynamically changing magnetic field] // *Vestnik Vosstanovitel'noj Mediciny*. 2010; 6 (40): 59–62.
23. Hong J.H., Chiang C. S., Tsao C.Y., Lin P.Y., McBride W.H., Wu C.J. Rapid induction of cytokine gene expression in the lung after single and fractionated doses of radiation // *Int. J. Radiat. Biol.* 1999; 75. P. 1421–1427.
24. Eunhee S., Bedoya A., Lee H., Chin E., Saunders W., Kim S., Danielpour D., Remick DG., Yin S., Kulich, T R. Radiation-induced lung injury in vivo: expression of transforming growth factor- $\beta$  precedes fibrosis // *Inflammation*. 1996; 20 (4). P. 339–352.
25. Moyron-Quiroz JE, Rangel-Moreno J, Kusser K, Hartson L, Sprague F, Goodrich S, Woodland DL, Lund FE, Randall TD. Role of inducible bronchus associated lymphoid tissue (I-BALT) in respiratory immunity. *Nat med*. 2004 (10). P. 927–934.
26. Bermudez E. Mangum JB, Wong BA, Asgharian B, Hext PM, Warheit DB, Everitt JI: Pulmonary responses of mice, rats and hamsters to subchronic inhalation of ultrafine titanium dioxide particles // *Toxicol Sci*. 2004; 77 (2). P. 347–357.
27. Babanov S.A., Averina O.M. [Diagnosis, treatment and prevention of occupational lung disease] // *Russkij Medicinskij Zhurnal*. 2012; 20 (6): 306–312.

---



---

## РЕЗЮМЕ

Важнейшими задачами современной медицины являются решение проблем сохранения и укрепления здоровья граждан. Существенную часть в решении этих задач занимают методы реабилитации в травматологии и ортопедии, позволяющие человеку продлить период активного образа жизни даже в случае возникновения органических патологий или травм костных тканей, вызывающих ограничение его двигательной активности. К числу таких методов необходимо отнести и физиотерапевтические, результаты внедрения которых, по данным клинических исследований, повышают регенеративную функцию костной ткани, увеличивают сроки ремиссии после проведенного комплексного лечения. Эффективность разработок и применения таких методов во многом определяется организационно-экономическими формами организации исследований и внедрения их в клиническую практику.

**Ключевые слова:** травматология, реабилитация, магнитотерапия, электростимуляция, костная ткань, пьезоэффект, жидкие кристаллы, сегнетоэлектрики, организационно-экономическая эффективность, кластер.

## ABSTRACT

Among most important tasks of modern medicine are the solution to the problems of preserving and strengthening the health of citizens. An essential part in solving these problems occupy rehabilitation methods in traumatology and orthopedics, allow a person to prolong the active life, even in the event of an organic pathology or bone injury, causing restriction of its motor activity. Among these methods, it is necessary to include physical therapy, implementation of which, according to clinical studies, increases the regenerative function of bone tissue, as well as increase the periods of remission after complex treatment. The effectiveness of development and application of these methods is largely determined by organizational and economic forms of organization studies and their introduction into clinical practice.

**Keywords:** traumatology, rehabilitation, magnetic therapy, electrical stimulation, bone, piezoelectric, liquid crystals, ferroelectrics, organizational and economic efficiency, cluster.

---



---

### Контакты:

**Оганесян М.В.** E-mail: Marine-Oganesyanyan@mail.ru