

УДК 537.312.54:[616.24+616.15]-018.1-092.9

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2026-23-1-11>

Радиационно-индуцированные изменения ткани легкого и размеров наночастиц крови крыс в ранний отдаленный период после облучения

Э. А. Надыров¹, И. Л. Кравцова¹, А. С. Пилотович², И. А. Челнокова²,
М. Н. Стародубцева^{1,2}

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Оценить влияние локального рентгеновского облучения грудной клетки на гистологическую картину легочной ткани и размерный профиль наночастиц крови у молодых крыс в ранний отдаленный период после облучения.

Материалы и методы. Однократное локальное облучение 6-месячных крыс линии Wistar проводили с использованием рентгеновского аппарата биологического назначения X-RAD 320 Precision X-ray Inc в дозах 0,1, 1 и 15 Гр. После 3-недельного постлучевого периода были измерены размеры наноразмерных частиц крови методом динамического рассеяния света; проведено гистологическое исследование легких крыс, необлученных и облученных в различных дозах.

Результаты. С ростом дозы облучения от 0,1 до 15,0 Гр нарастает интерстициальный отек с инфильтрацией лимфоцитами и нейтрофилами и с одновременным формированием интерстициальной пневмонии и бронхопневмонии (15 Гр), увеличивается соотношение строма/паренхима ($r_s = 0,365$; $p = 0,001$), в крови размеры наночастиц существенно увеличивались после облучения молодых крыс с дозой 15 Гр. Проведенный сравнительный анализ влияния ионизирующего излучения на крыс молодого и зрелого возраста выявил, что если молодой организм склонен к более острой, деструктивной воспалительной реакции, то организм в зрелом возрасте быстрее запускает механизмы хронического воспаления и фиброобразования, что в долгосрочной перспективе увеличивает вероятность тяжелой дыхательной недостаточности.

Заключение. Установлено, что возраст является критическим фактором, определяющим степень тяжести радиационного поражения легких. Полученные экспериментальные данные могут послужить теоретической базой для оценки радиационных повреждений с учетом возраста организма, способствующие минимизации рисков при лучевой терапии и различных радиоэкологических бедствиях.

Ключевые слова: рентгеновское излучение, молодые крысы, легкое, фиброз, старение, наночастицы крови

Вклад авторов: Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической и экспериментальной работ и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию для публикации.

Благодарность. Авторы выражают благодарность сотруднику государственного научного учреждения «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси» Е. А. Медведевой и лаборанту научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет» О. В. Гигс за техническую помощь в лабораторных исследованиях и работе с животными.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках ГПНИ «Природные ресурсы и окружающая среда», подпрограмма «Радиация и биологические системы», задание 3.01.2 «Разработать критерии оценки радиационно-индуцированных изменений ткани внутренней среды, основанной на анализе структуры и механических свойств клеточного компонента на моделях *in vitro* и *in vivo*».

Для цитирования: Надыров ЭА, Кравцова ИЛ, Пилотович АС, Челнокова ИА, Стародубцева МН. Радиационно-индуцированные изменения ткани легкого и размеров наночастиц крови крыс в ранний отдаленный период после облучения. Проблемы здоровья и экологии. 2026;23(1):93–103. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2026-23-1-11>

Radiation-induced changes in lung tissue and the size of rat blood nanoparticles in the early long-term period after irradiation

Eldar A. Nadyrov¹, Irina L. Kravtsova¹, Nastassia S. Pilotovich²,
Irina A. Chelnokova², Maria N. Starodubtseva^{1,2}

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To evaluate the effect of local chest X-ray irradiation on the histological picture of lung tissue and the size profile of blood nanoparticles in young rats in the early long-term period after irradiation.

Materials and methods. A single local irradiation of 6-month-old Wistar rats was performed using a biological X-ray machine X-RAD 320 Precision X-ray Inc at doses of 0.1, 1 and 15 Gy. After a 3-week post-radiation period, the sizes of nanoscale blood particles were measured by dynamic light scattering method; a histological examination of the rats' lungs, non-irradiated and irradiated, was performed.

Results. With increase of the absorbed dose from 0.1 to 15.0 Gy, interstitial edema increases with infiltration by lymphocytes and neutrophils, and with the simultaneous formation of interstitial pneumonia and bronchopneumonia (15 Gy), the stroma/parenchyma ratio increases ($r_s = 0.365$; $p = 0.001$), the size of nanoparticles in the blood increased significantly after irradiation of young rats with a dose of 15 Gy. A conducted comparative analysis of the effects of ionizing radiation on young and mature rats revealed that if a young organism is prone to a more acute, destructive inflammatory reaction, then the body in adulthood triggers the mechanisms of chronic inflammation and fibrosis faster, which in the long term increases the likelihood of severe respiratory failure.

Conclusion. It was found that age is a critical factor determining the severity of radiation damage to the lungs. The experimental data obtained can serve as a theoretical basis for assessing radiation damage, taking into account the age of the body, helping to minimize the risks of radiation therapy and various radioecological disasters.

Keywords: X-ray radiation, young rats, lung, fibrosis, aging, blood nanoparticles

Author contributions. All authors made significant contributions to the search, analytical and experimental work and preparation of the article, read and approved the final version for publication.

Acknowledgement. The authors express their gratitude to Medvedeva E. A., researcher of the Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, and Gigs O.B., laboratory assistant at the Research Laboratory of Gomel State Medical University, for technical assistance in laboratory research and work with animals.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out within the State Programme of Scientific Research "Natural Resources and Environment", Subprogram "Radiation and Biological Systems", Task 3.01.2 "To develop criteria for assessing the radiation-induced changes in tissues of the internal environment based on an analysis of the structural and mechanical properties of the cellular component using *in vitro* and *in vivo* models".

For citation: Nadyrov EA, Kravtsova IL, Pilotovich NS, Chelnokova IA, Starodubtseva MN. Radiation-induced changes in lung tissue and the size of rat blood nanoparticles in the early long-term period after irradiation. *Health and Ecology Issues*. 2026;23(1):93–103. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2025-22-4-11>

Введение

Радиационно-индуцированные повреждения ткани легкого были выявлены с первых попыток использования ионизирующего излучения в медицине [1]. Ионизирующее излучение вызывает нарушение структуры нуклеиновых кислот, белков и липидов, что приводит к нарушению клеточного цикла, изменению в свойствах и функциях как клеток нормальных тканей, так и раковых клеток. Принято выделять несколько стадий развития радиационно-индуцированных повреждений легких. Например, у человека выделяют следующие стадии: острую, латентную, эксудативную, промежуточную и фиброз. Первая

стадия, длящаяся в течение нескольких дней, проходит без видимых симптомов для пациента, но в течение этой стадии происходят важные воспалительные изменения в организме, включающие аккумуляцию иммунных клеток, апоптоз пневмоцитов 1-го типа, легочный отек и сосудистые изменения. В течение двух недель увеличивается синтез цитокинов, таких как TNF- α , IL-6, IL-1, bFGF, PDGF β . В течение 6–8 недель имеет место окислительная модификация молекулы ДНК, гипоксия, уменьшение реперфузии и повышение экспрессии TGF β -1. Происходят дистрофические изменения эпителиальных и эндотелиальных клеток, дисфункция ресничек и изме-

нение секреции бокаловидных клеток. Начиная с 3–12 недель проявляются симптомы пневмонита из-за дегенеративных изменений альвеолоцитов 2-го типа, коллапса альвеол, повреждения эндотелиальных клеток мелких кровеносных сосудов, микроваскулярного тромбоза, сужения капилляров, что приводит к развитию фиброза. Механизмы запуска развития фиброза до сих пор не полностью ясны и широко изучаются. Стадия развития фиброза начинается спустя 6–8 месяцев после облучения и может длиться у человека многие годы [1].

Исследования показывают, что примерно у 50 % пациентов с раком легких развивается пневмонит после лучевой терапии, и только у 16–28 % — фиброз [2, 3]. Многие факторы влияют на степень развития радиационных повреждений легких. Корреляция между вероятностью развития пневмонита и дозой облучения не является линейной. Вероятность резко возрастает после преодоления пороговой дозы. Так, повреждение ткани легких для человека наблюдается реже при дозе меньше 20 Гр и более вероятно — при дозах 30–40 Гр [1, 4, 5]. Считают, что пожилые пациенты с коморбидным фоном имеют более высокий риск повреждения легких после облучения в сравнении с молодыми пациентами [6, 7]. В биологической модели с использованием молодых крыс (моложе 6 месяцев) облучение легких гамма-излучением в дозе 15 Гр приводило к распаду ткани легкого (наблюдался пик клеток лаважа легкого) на 4-й неделе и развитию фиброза после 5-й недели после облучения [8, 9].

Одним из основных механизмов нецелевого (нетаргетного) действия радиации при локальном облучении является механизм с участием внеклеточных везикул. Ионизирующее излучение вызывает повышение секреции разными клетками экзосом, внеклеточных везикул размером от 30 до 120–150 нм, благодаря активации стресс-индуцированных сигнальных путей секреции экзосом в зависимости от типа излучения, дозы, времени, клеточного типа [10]. Экзосомы крови могут играть важную роль в развитии радиационно-индуцированных повреждений легких.

Несмотря на наличие достаточного числа научных исследований радиационно-индуцированных поражений легких, имеются ключевые пробелы в знаниях: низкая частота фиброза (только 16–28 % случаев после лучевой терапии), нелинейная зависимость от дозы (пороговые эффекты выше 20–30 Гр) и влияние факторов риска, таких как возраст и коморбидность [6, 7]. На моделях с крысами (Ward, 1993) показаны пневмонит и фиброз, но отсутствуют детальные данные о раннем отдаленном периоде (3–12 недель) и взаимосвязи с наночастицами крови (экзосомами), которые играют ключевую роль в нетаргет-

ных эффектах радиации [10]. Дополнительные экспериментальные исследования заполняют эти пробелы, прояснив механизмы развития фиброза, в том числе, с участием экзосом.

Цель исследования

Оценить влияние локального рентгеновского облучения грудной клетки (в дозах 0,1; 1 и 15 Гр) на структурную организацию легочной ткани и размерный профиль наночастиц крови у молодых крыс в ранний отдаленный период после облучения.

Материалы и методы

Животные. До начала эксперимента было получено одобрение комитета по этике учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» на проведение исследования (протокол № 2 от 24.03.2021). Все экспериментальные работы с лабораторными животными выполнялись в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными и правилами Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях, от 22 сентября 2010 г. Животные содержались в стационарных условиях вивария Института радиобиологии Национальной академии наук Беларуси на полноценном стандартном пищевом рационе и свободным доступом к воде, 12/12-часовом режиме освещения и темноты, согласно установленным нормам (рисунок 1А). Опыты проведены с участием крыс-самцов линии Wistar ($n = 14$), возраст животных — 6 месяцев на момент начала опыта.

Облучение животных. Однократное локальное облучение животных проводили с использованием рентгеновского аппарата биологического назначения X-RAD 320 Precision X-ray Inc (США) в дозах 0,1 Гр (3 особи), 1 Гр (3 особи), 15 Гр (4 особи) (напряжение на трубке — 50 кВ, сила тока — 12,5 мА, средняя мощность дозы — 2,57 сГр/мин, фильтр № 1 (2 мм Al), расстояние до объекта — 50 см). Животные предварительно седатировались и фиксировались на столике для облучения (рисунок 1Б). Облучению подвергали область грудной клетки животных. Контрольная группа была сформирована из 4 крыс, которые находились в тех же условиях, что и экспериментальная группа, но без воздействия рентгеновского излучения. Выведение животных из эксперимента осуществлялось через 21 день после воздействия рентгеновским излучением. На момент выведения из эксперимента не выявлено существенных различий веса животных среди групп, облученных в разных дозах: 394,1±78,4 г (контроль), 370,3±11,6 г (0,1 Гр), 384,5±60,2 г (1 Гр) и 310,8±31,4 г (15 Гр).



А



Б

Рисунок 1. Фотографии, иллюстрирующие условия содержания (А) и облучения (Б) животных
Figure 1. Photographs illustrating the conditions of keeping (A) and irradiation (B) of animals

Получение образцов ткани легкого и гистологические исследования. На фоне глубокого эфирного наркоза проводили реперфузию легкого физиологическим раствором. После удаления из организма легкие промывали дважды сбалансированным солевым раствором Хэнкса, помещали в 10%-ный забуференный формалин и оставляли при комнатных условиях. Далее образцы фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина и проводили по батарее спиртов с возрастающей концентрацией. Затем материал заливали в парафин и изготавливали серийные срезы толщиной 4–6 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Цифровой видеокamerой на базе микроскопа HumaScope Premium при увеличении окуляра $\times 10$ и объектива на $\times 10$, 40 проводили микрофотосъемку случайных полей зрения гистологических препаратов в промежуточных отделах верхних долей легких. Для оценки площади (%) воздухоносных путей (паренхима) и стромы использовали морфометрическую программу ImageG, в дальнейшем рассчитывали соотношение стромы/паренхима. Общее количество измерений показателей площадей составило для группы 0,1 Гр — 21, для 1,0 Гр — 21, для 15,0 Гр — 29 полей зрения микроскопа.

Измерение размера наноразмерных частиц крови. Размеры частиц плазмы крови оценивали с использованием BeNano 180 Zeta Pro (Bettersize Instruments Ltd., КНР) на основе измерения параметров динамического рассеяния света. Кровь отбирали из желудочка сердца шприцем, предва-

рительно обработанным антикоагулянтом, и вносили в пробирку с 3,2 % двузамещенного цитрата натрия, приготовленного на фосфатно-солевом буфере в соотношении 9:1. Плазму крови получали центрифугированием (22 °С, 3000 об./мин, 10 мин). Плазму хранили при 18 °С и размораживали непосредственно перед измерением. Определение размера наночастиц плазмы крови крыс проводили при 25 °С и угле 173°, используя в качестве диспергатора фосфатно-солевой буфер (рН 7,4). Для каждого образца крови проведено не менее 6 измерений. В анализ размеров наночастиц плазмы крови были включены данные распределения частиц по размерам с пиковыми значениями более 30 нм и менее 150 нм, что позволило удалить из анализа данные по агрегатам белков, липопротеинов низкой и высокой плотности, микросом и апоптотических тел. Среднее значение размеров наночастиц плазмы крови (экзосом) для каждой экспериментальной группы (необлученные и облученные в разных дозах) рассчитывались по формуле:

$$d_{cp} = \frac{d_1 A_1 + d_2 A_2 + \dots + d_n A_n}{A_1 + A_2 + \dots + A_n},$$

где d_{cp} — среднее значение размера частиц для экспериментальной группы животных;

d_i — пиковое значение размера частиц по кривым распределения частиц по размерам;

A_i — площадь, занимаемая пиком в общем распределении частиц по размерам.

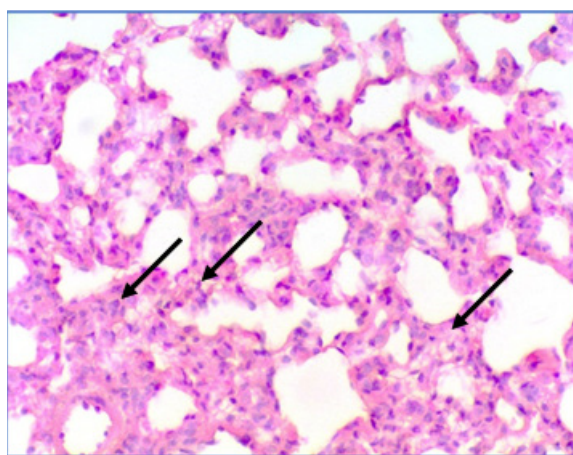
Данные для расчетов были сняты с BeNano 180 Zeta Pro как распределение частиц по гидродинамическому диаметру. Частиц на одно измерение — десятки тысяч, измерения на образец — не менее 8. При этом оценивается один из нескольких пиков на кривой распределения параметра в узком интервале значений как положение пика — среднее значение и ширина пика — стандартное отклонение. По полученным данным была возможна реализации только одного метода сравнения: t-критерия Стьюдента.

Статистический анализ данных. Статистический анализ опытных данных проводили с помощью пакета статистических программ SPSS 22.0, on-line статического калькулятора Statistical Kingdom и программы Origin Pro. Нормальность распределения числовых признаков проводили с использованием критерия Шапиро – Уилка. Результаты анализа представлены в виде среднего выборочного (M) и стандартной ошибки (SE) или

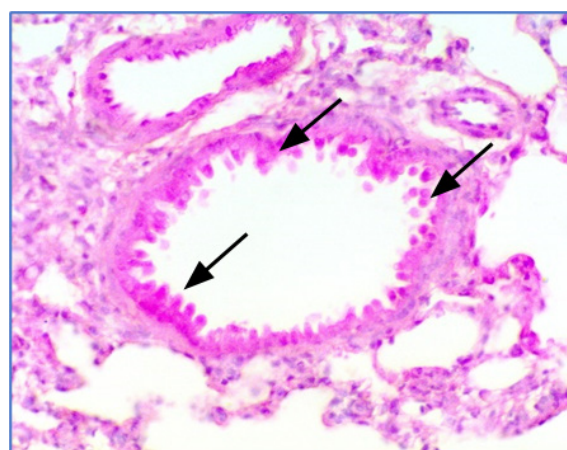
стандартного отклонения (SD) или медианы и границ интерквартильного интервала ($Me [LQ; UQ]$). Сравнение параметров разных выборок проводили с использованием критерия Краскела – Уоллиса с последующим множественным сравнением, t-критерия Стьюдента, корреляционный анализ — по Спирмену.

Результаты и обсуждение

Радиационно-индуцированные гистологические изменения легкого молодых крыс после 3-недельного постлучевого периода. На 21-е сутки эксперимента при облучении лабораторных животных дозой 0,1 Гр в легких определялось: равномерное снижение воздушности, утолщение межальвеолярных перегородок в связи с интерстициальным отеком и слабовыраженной очаговой инфильтрацией лимфоцитами и нейтрофилами (рисунок 2А).



А



Б

Рисунок 2. Легкое крысы, доза 0,1 Гр:

А — снижение воздушности, утолщение межальвеолярных перегородок; Б — дегенерация и десквамация респираторного эпителия. Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: $\times 400$

Figure 2. Rat lung, dose 0.1 Gy:

A — decreased airiness, thickening of interalveolar septa; B — degeneration and desquamation of respiratory epithelium. Staining: hematoxylin and eosin. Magnification: $\times 400$

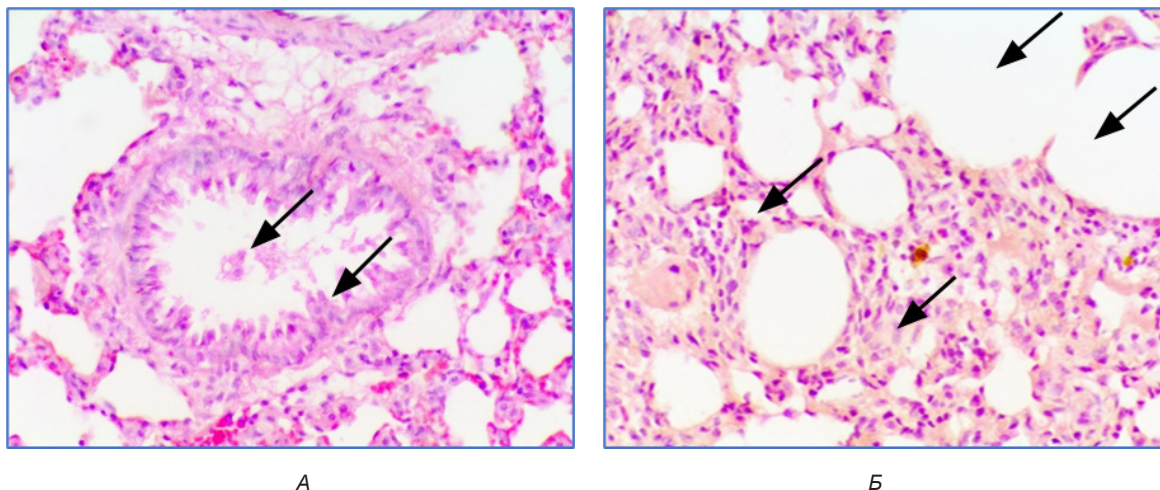
У отдельных животных отмечалось разрушение межальвеолярных перегородок. В средних и малых бронхах — дистрофические изменения респираторного эпителия, проявляющиеся в набухании клеток, вакуолизации их цитоплазмы, образовании цитоплазматических пузырьков, потере ресничек, гиперэозинофилии цитоплазмы. В бронхиолах наблюдалась десквамация эпителия от базальной мембраны (рисунок 2Б). У двух особей бронхи имели морфологические признаки панбронхита. Периваскулярно отмечался незначительный отек, увеличение количества фибробластов и межклеточного вещества, инфильтрация нейтрофилами и лимфоцитами.

В стенке сосудов, особенно артериальных, наблюдалось утолщение мышечной оболочки. У одного животного субплеврально сформировался очаг воспаления. В целом, морфологическая картина соответствовала реактивным изменениям в ответ на облучение, что проявлялось в виде утолщения межальвеолярных перегородок в связи с интерстициальным отеком и инфильтрацией лейкоцитами с очагами десквамации эпителия бронхов и бронхиол.

На 21-е сутки эксперимента после облучения лабораторных животных дозой 1,0 Гр изменения в тканях легких становятся более выраженными и затрагивают все структуры бронхиального де-

рева и респираторных отделов. Усиливается десквамация поврежденных эпителиальных клеток, выступающих бронхи и бронхиолы (рисунок 3А). Соединительная ткань стенок бронхов отечна,

волокнистые структуры разрыхлены. Происходит новообразование коллагеновых волокон за счет располагающихся здесь фибробластов.



А

Б

Рисунок 3. Легкое крысы, доза 1,0 Гр:

А — десквамация респираторного эпителия в малых бронхах; Б — утолщенные перегородки в интерстиции и эмфизема, резко расширенные альвеолы. Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: $\times 400$

Figure 3. Rat lung, dose 1.0 Gy:

A — desquamation of respiratory epithelium in small bronchi; B — thickened septa in the interstitium and emphysema, sharply dilated alveoli. Staining: hematoxylin and eosin. Magnification: $\times 400$

Увеличиваются количество и размеры перибронхиальных, периваскулярных и интерстициальных полиморфноклеточных инфильтратов в сравнении с предыдущей дозой облучения. Наблюдается снижение воздушности, продолжается увеличение толщины межальвеолярных перегородок. Утолщенные перегородки интерстициальной ткани чередуются с эмфизематозно измененными участками легких, представленными резко расширенными альвеолами (рисунок 3Б). Определяется десквамация альвеолоцитов 1-го типа и пролиферация альвеолоцитов 2-го типа. В отдельных участках легких в альвеолах накапливался богатый фибрином экссудат, увеличивается количество макрофагов, в том числе с пенистой цитоплазмой. Отмечается переполнение кровью капилляров, резкая дилатация лимфатических сосудов с явлениями лимфостаза, наличием отека жидкости в просветах отдельных альвеол и периваскулярных пространствах. В отдельных кровеносных сосудах наблюдается плазматическое пропитывание стенки, которое сопровождается набуханием, вакуолизацией и частичным слущиванием поврежденного эндотелия. Более выражены и распространены периваскулярные инфильтраты, содержащие лимфоциты и макрофаги, в сравнении с дозой 1,0 Гр. В целом, морфологическая картина соответствовала очаговой интерстициальной пневмонии.

На 21-е сутки эксперимента в легких лабо-

раторных крыс после облучения поглощенной дозой в 15,0 Гр наблюдались выраженные патологические изменения. В центральных и периферических отделах легких определялась очаговая интерстициальная пневмония и очаги сливной дольковой бронхопневмонии (50 % лабораторных животных) и панацинарная эмфизема (рисунок 4А).

В отдельных мелких бронхах имелись морфологические признаки хронического бронхита: десквамированный эпителий, скопления нейтрофилов, лимфоцитов и макрофагов в соединительной ткани. Кроме того, в просвете мелких бронхов формировались слизистые пробки, включающие десквамированный эпителий, слизь и нити фибрина. В бронхах и бронхиолах отмечалась дегенерация респираторного эпителия. Крупные и мелкие сосуды имели утолщенные стенки, участки липоматоза в адвентициальной оболочке (рисунок 4Б).

В сосудах микроциркуляторного русла наблюдалось полнокровие, в очагах интерстициальной пневмонии определялся гемосидероз (рисунок 5А, Б). В целом морфологическая картина легких соответствовала интерстициальной пневмонии с формированием межальвеолярного, периваскулярного и перибронхиального фиброза.

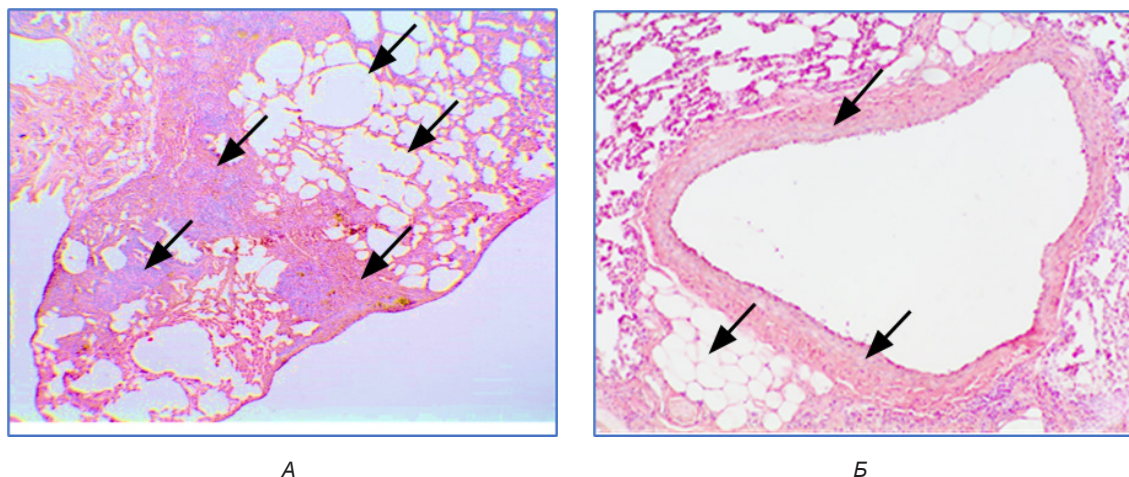


Рисунок 4. Легкое крысы, доза 15,0 Гр:
А — очаговая интерстициальная и сливная дольковая пневмония, панацинарная эмфизема; Б — утолщенная стенка артерии и липоматоз в адвентициальной оболочке. Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: $\times 100$
Figure 4. Rat lung, dose 15.0 Gy:
A — focal interstitial and confluent lobular pneumonia, panacinar emphysema; B — thickened arterial wall and lipomatosis in the adventitia. Staining: hematoxylin and eosin. Magnification: $\times 100$

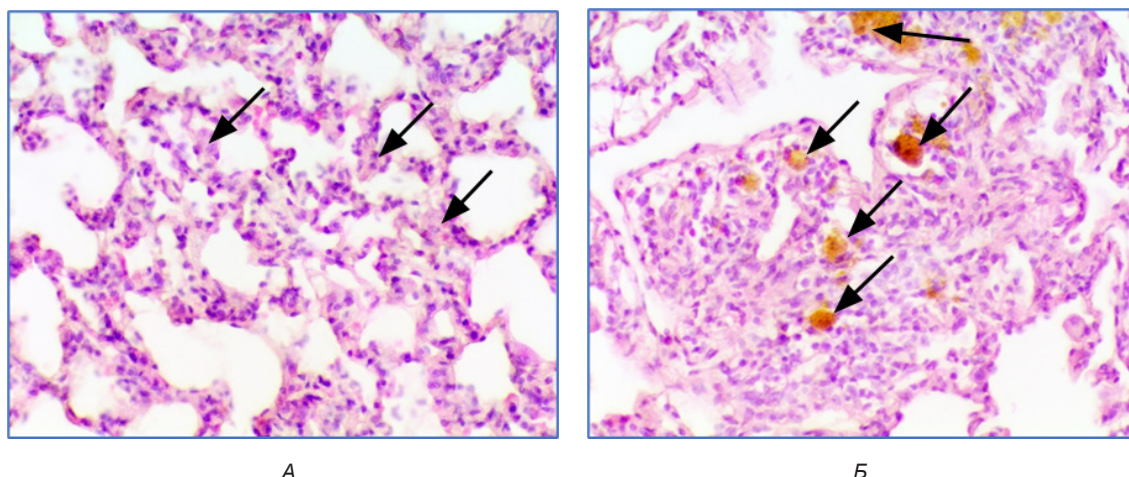


Рисунок 5. Легкое крысы, доза 15,0 Гр:
А — сосуды микроциркуляторного русла, полнокровие, периваскулярный отек; Б — гемосидероз.
Окраска: гематоксилином и эозином. Увеличение: $\times 400$
Figure 5. Rat lung, dose 15.0 Gy:
A — microcirculatory vessels, congestion, perivascular edema; B — hemosiderosis. Staining: hematoxylin and eosin. Magnification: $\times 400$

Количественная оценка площадей паренхимы (воздухоносных путей) и стромы легкого и их соотношений представлена в таблице 1.

Таблица 1. Площади воздухоносных путей (паренхима) и стромы легкого и их соотношение
Table 1. Areas of airways (parenchyma) and lung stroma, and their ratio

Группа	Паренхима (%)	Строма (%)
1 (0,1 Гр)	43,73 \pm 10,27	56,26 \pm 10,27
2 (1,0 Гр)	39,75 \pm 10,51	60,24 \pm 10,51
3 (15,0 Гр)	32,93 [27,04; 38,39]	67,07 [62,18; 72,95]
р-величина	$p_{1,2} = 0,299$ $p_{1,3} = 0,002$ $p_{2,3} = 0,026$	$p_{1,2} = 0,299$ $p_{1,3} = 0,002$ $p_{2,3} = 0,026$

Примечание. Данные представлены как $M \pm SE$ и $Me [LQ; UQ]$.
Note: Data are presented as $M \pm Se$ and $Me [LQ; UQ]$.

Как видно из данных таблицы 1, площадь паренхимы постепенно снижалась с ростом дозы облучения, стромы — возрастала, соответственно соотношение строма/паренхима уменьшалась с ростом дозы облучения. При этом различия были статистически значимы при сравнении 1-й и 3-й группы ($p = 0,002$) и 2-й и 3-й группы. Анализ

показал положительную корреляционную связь между соотношением объемов стромы и паренхимы в легком и поглощенной дозой: с ростом дозы облучения увеличивалось соотношение строма/паренхима ($r_s = 0,365$; $p = 0,001$) (таблица 1, рисунок 6А).

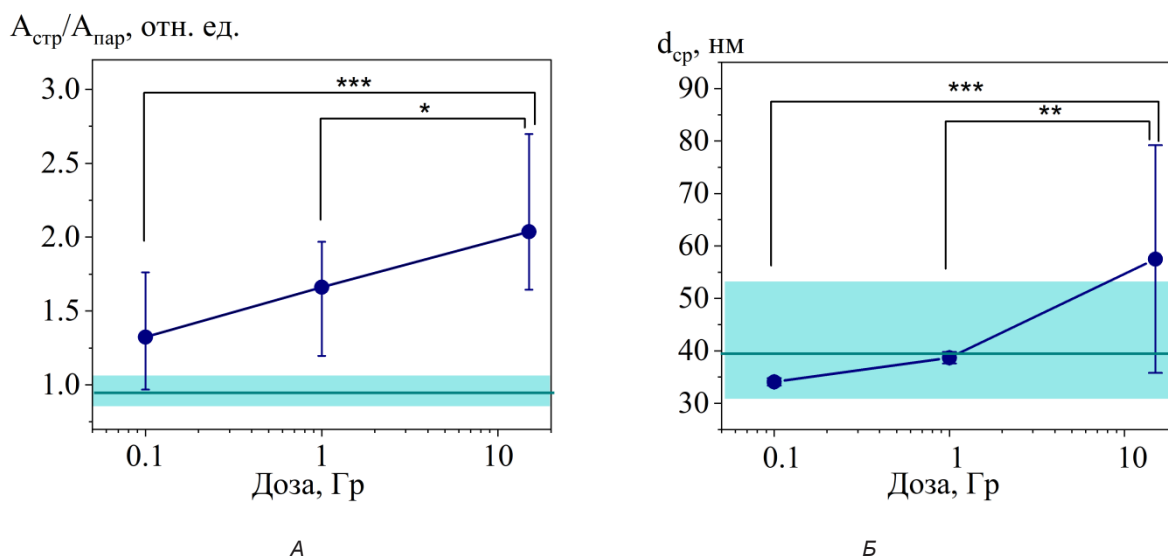


Рисунок 6. Радиационно-индуцированные изменения соотношения стромы и паренхимы ($A_{стр}/A_{пар}$) в ткани легкого и размеров наночастиц крови (d).

Данные представлены как $Me [LQ; UQ]$, критерий Краскела – Уоллисса с множественным сравнением (А): * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$; $M \pm SD$, t -критерий Стьюдента (Б): ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Figure 6. Radiation-induced changes in the stroma-to-parenchyma ratio (A_{st}/A_{par}) in lung tissue and blood nanoparticle sizes (d). Data are presented as $Me [LQ; UQ]$, Kruskal-Wallis multiple comparison test (A): * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$; $M \pm SD$, Student's t -test (B): ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Полученные результаты свидетельствуют, что с ростом дозы облучения от 0,1 до 15,0 Гр нарастает интерстициальный отек с инфильтрацией лимфоцитами и нейтрофилами и с одновременным формированием интерстициальной пневмонии и бронхопневмонии (15 Гр). Как следствие, у лабораторных животных развивается хроническая дыхательная недостаточность.

Изменения размеров наночастиц крови у молодых крыс после облучения и 3-недельного постлучевого периода. Размеры наночастиц плазмы крови крыс, оцененные методом динамического светорассеяния, для контрольных животных составили $39,7 \pm 9,6$ нм, что соответствует размерам экзосом, оцененных для крови 14-месячных крыс в более ранней работе [11]. В крови облученных животных размеры этих наночастиц существенно увеличивались после облучения молодых крыс с дозой 15 Гр и 3-недельного постлучевого периода ($57,5 \pm 21,7$ нм, $p < 0,01$ в сравнении с контролем, t -критерий) (рисунок 6Б).

Заключение

В настоящем исследовании представлены результаты гистологического анализа ткани лег-

кого и размеров наночастиц плазмы крови молодых крыс. По своему возрасту 6-месячная крыса соответствует примерно 18-летнему человеку [12]. В ранней работе мы исследовали действие рентгеновского излучения на область грудной клетки более зрелых крыс, возраст которых составил 14 месяцев на момент включения их в эксперимент [11]. Возраст 14 месяцев у крыс — это стадия зрелости организма, что в сравнении с человеческой жизнью соответствует 35–37 годам. Представляется интересным сравнительный анализ действия ионизирующего излучения при одних условиях на крыс разного возраста.

При дозе облучения в 0,1 Гр разница между возрастными группами достаточно хорошо выражена. Легкие молодых (6 месяцев) животных имеют реакцию, близкую к пороговой. В то же время легкие зрелых (14 месяцев) животных отвечают более выраженной патологической реакцией (деструкция межальвеолярных перегородок, дистрофия и десквамация бронхиального эпителия). Низкая доза 0,1 Гр является субклинической для молодого организма, но превышает порог чувствительности для зрелого организма, у которого уже есть возрастные изменения и снижены ком-

пенсаторные возможности. У более возрастных животных наблюдается не просто усиление тех же процессов, что и у молодых, а появление новых, более тяжелых компонентов повреждения.

При дозе облучения в 1,0 Гр легкие 14-месячных животных демонстрируют значительно более тяжелую и комплексную патологическую реакцию по сравнению с 6-месячными. У молодых (6 месяцев) животных изменения носят в основном воспалительно-деструктивный характер (бронхит, мелкоочаговая эмфизема, очаговая пневмония). У старших (14 месяцев) животных к этим процессам добавляются пролиферативно-склеротические изменения (активное новообразование коллагена, утолщение перегородок), что указывает на начало пострадиационного фиброза. У молодых животных патологические процессы носят очаговый характер, в то время как у старших он становится диффузным, затрагивая все отделы легкого.

При дозе облучения в 15,0 Гр обе возрастные группы имеют обширные патологические изменения. Однако их характер отличается. У молодых (6 месяцев) животных патология имеет более острый, деструктивный и экссудативный характер (абсцедирование, гиалиновые мембраны, разрывы альвеолярных стенок, кровоизлияния). Это свидетельствует о выраженной реакции на высокую дозу облучения. У 14-месячных животных реактивные изменения носят хронический и пролиферативно-склеротический характер (утолщение сосудистых стенок, хронический бронхит, признаки гемосидероза). Организм реагирует в рамках возрастных ограничений, с акцентом на фиброз и ремоделирование тканей. Такое явление, как липоматоз, проявляется по-разному: у молодых животных он возникает в самой легочной ткани как следствие резкого нарушения метаболизма, а у зрелых — в сосудистых оболочках, что более типично для возрастных изменений и хронических процессов.

У зрелых крыс прослеживалось увеличение степени фиброза с увеличением дозы облучения с 0,1 до 15 Гр [11]. У молодых крыс не обнаружено качественных изменений состава легочной ткани, соответствующих проявлению фиброза выше второй степени, оцененной с использованием полуколичественной шкалы фиброза по гистологическим образцам ткани легкого. При этом в модели молодых крыс увеличение размеров наночастиц крови наблюдается в ответ на облучение в большой дозе (15 Гр). Для более старших крыс похожее по величине увеличение размеров наночастиц имело место уже при более низкой дозе — 0,1 Гр [11].

Фиброз, как известно, является результатом комплекса клеточных и молекулярных процессов,

требующих скоординированной коммуникации между несколькими типами клеток, с включением большого разнообразия межклеточных сигнальных путей. Участниками этой сложной коммуникации между клетками являются внеклеточные везикулы, такие как экзосомы [13]. Внеклеточные везикулы, высвобождаемые клетками при стрессе, вызванном ионизирующим излучением, несут в себе содержимое, которое вызывает патологические изменения в клетках-мишенях. Внеклеточные везикулы крови после локального облучения организма могут способствовать фиброзу даже в отдаленных от места первичного облучения областях организма. Различные сигнальные пути вовлекаются в развитие и прогрессирование фиброза, например TGF- β , WNT/ β -катенин, PI3K/AKT и YAP/TAZ. Эти сигнальные пути стимулируют активацию фибробластов, трансформацию их миофибробласты, эпителиально-мезенхимальный и эндотелий-мезенхимальный переходы. Исследования показывают, что внеклеточные везикулы содержат микроРНК, белки и липиды, которые влияют на поведение фибробластов, иммунную сигнализацию и архитектуру тканей [14]. Увеличение размеров наночастиц крови после облучения более старших по возрасту крыс при дозе 0,1 Гр могут свидетельствовать об активации профибротических процессов к концу 3-недельного постлучевого периода, что также может иметь место при высокой дозе (15 Гр) для молодых крыс, в то время как после облучения более старых крыс в дозе 1 или 15 Гр к 3-недельному постлучевому периоду стадия инициации фиброза (подготовка условий для перехода фибробластов в миофибробласты), вероятно, уже была пройдена, о чем может свидетельствовать увеличение жесткости фибробластов в области ядра для облученных в этих дозах крыс, выявленное методом атомно-силовой микроскопии [15].

В нашем исследовании возраст является критическим фактором, определяющим степень тяжести радиационного поражения легких. Причем различия наблюдаются между молодым и зрелым организмом, т. е. организмом, только вступающим в ранний период старения. Молодой организм склонен к более острой, деструктивной воспалительной реакции, в то время как организм в зрелом возрасте быстрее запускает механизмы хронического воспаления и фиброобразования, что в долгосрочной перспективе увеличивает вероятность тяжелой дыхательной недостаточности.

Полученные экспериментальные данные могут послужить теоретической базой для оценки радиационных повреждений *in vivo*, а также разработки мероприятий по минимизации рисков

при лучевой терапии. Кроме того, исследование фокусируется на критериях радиационно-индуцированных изменений соединительной ткани

(соотношение строма/паренхима, фиброз), что имеет значение для разработки более эффективных методов терапий фиброза.

Список литературы / References

1. Rahi MS, Parekh J, Pednekar P, Parmar G, Abraham S, Nasir S, Subramaniyam R, Jeyashanmugaraja GP, Gunasekaran K. Radiation-Induced Lung Injury—Current Perspectives and Management. *Clin Pract*. 2021;11(3):410-429. DOI: <https://doi.org/10.3390/clinpract11030056>
2. Zhou Y, Yang X, Liu H, Luo W, Liu H, Lv T, et al. Value of [⁶⁸Ga] Ga-FAPI-04 imaging in the diagnosis of renal fibrosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(11):3493-3501. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05343-x>
3. Chen Z, Wu Z, Ning W. Advances in molecular mechanisms and treatment of radiation-induced pulmonary fibrosis. *Transl Oncol*. 2019;12(1):162-169. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2018.09.009>
4. Barriger RB, Forquer JA, Brabham JG, Andolino DL, Shapiro RH, Henderson MA, et al. A dose-volume analysis of radiation pneumonitis in non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82:457-462. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.08.056>
5. Taghian AG, Assaad SI, Niemierko A, Kuter I, Younger J, Schoenthaler R, Roche M, Powell SN. Risk of pneumonitis in breast cancer patients treated with radiation therapy and combination chemotherapy with paclitaxel. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:1806-1811. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/93.23.1806>
6. Kimura T, Togami T, Takashima H, Nishiyama Y, Ohkawa M, Nagata Y. Radiation pneumonitis in patients with lung and mediastinal tumours: A retrospective study of risk factors focused on pulmonary emphysema. *Br J Radiol*. 2012;85(1010):135-141. DOI: <https://doi.org/10.1259/bjr/32629867>
7. Jin H, Tucker SL, Liu HH, Wei X, Yom SS, Wang S, Komaki R, Chen Y, Martel MK, Mohan R et al. Dose-volume thresholds and smoking status for the risk of treatment-related pneumonitis in inoperable non-small cell lung cancer treated with definitive radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2009;91(3):427-432. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.09.009>
8. Ward HE, Kemsley L, Davies L, Holecek M, Berend N. The Effect of Steroids on Radiation-Induced Lung Disease in the Rat Radiation. *Research*. 1993;136(1):22-28.
9. Gurley LR, London JE, Tietjen GL, van der Kogel AJ, Dethloff LA, Lehnert BE. Lung hyperpermeability and changes in biochemical constituents in bronchoalveolar lavage fluids following X irradiation of the thorax. *Radiat. Res*. 1993;134(2):151-159.
10. Kadhim M, Cagatay ST, Elbakrawy EM. Non-targeted effects of radiation: a personal perspective on the role of exosomes in an evolving paradigm. *Int J Radiat Biol*. 2022;98(3):410-420. DOI: <https://doi.org/10.1080/09553002.2021.1980630>
11. Надыров ЭА, Кравцова ИЛ, Шклярва АН, Стародубцева МН. Интегральные взаимосвязи параметров соединительной ткани при реакции организма крыс на локальное облучение верхней половины туловища. *Проблемы здоровья и экологии*. 2024;21(4):103-112. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-11>
12. Nadyrov E.A., Kravtsova I.L., Shklyarova N.M., Starodubtseva M.N. Integrated interrelations of connective tissue parameters during the rats' body response to local irradiation. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(4):103-112. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-4-11>
13. Andreollo NA, Santos EF, Araújo MR, Lopes LR. Rat's age versus human's age: what is the relationship? *Arq Bras Cir Dig*. 2012;25(1):49-51. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0102-67202012000100011>
14. Henderson NC, Rieder F, Wynn TA. Fibrosis: from mechanisms to medicines. *Nature*. 2020;587(7835):555-566. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2938-9>
15. Nija RJ, Niithya TG. Pulmonary fibrosis and exosomes: pathways to treatment. *Mol Biol Rep*. 2025;52(1):749. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-025-10855-y>
16. Шклярва АН, Стародубцева МН. АСМ-анализ неоднородности механических свойств поверхности фибробластов после радиационного воздействия Вещи Национальной академіі навук Беларусі. *Серія фізико-технічних наук*. 2025;70(3):198-208. DOI: <https://doi.org/10.29235/1561-8358-2025-70-3-198-208>
17. Shklyarova AN, Starodubtseva MN. ASM analysis of the heterogeneity of mechanical properties of fibroblast surfaces after radiation exposure. Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. *Series of Physical and Technical Sciences*. 2025;70(3):198-208. DOI: <https://doi.org/10.29235/1561-8358-2025-70-3-198-208>

Информация об авторе / Information about the authors

Надыров Эльдар Аркадьевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0896-5611>

e-mail: nadyrov2006@rambler.ru

Кравцова Ирина Леонидовна, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5038-9670>

e-mail: iuri_shpakovski@mail.ru

Пилотович Анастасия Станиславовна, младший научный сотрудник лаборатории устойчивости биологических систем, ГНУ «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8226-6843>

e-mail: ms.pilotovich@list.ru

Eldar A. Nadyrov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Histology, Cytology and Embryology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0896-5611>

e-mail: nadyrov2006@rambler.ru

Irina L. Kravtsova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5038-9670>

e-mail: iuri_shpakovski@mail.ru

Nastassia S. Pilotovich, Junior Researcher at the Laboratory of Biological Systems Stability, Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8226-6843>

e-mail: ms.pilotovich@list.ru

Челнокова Ирина Александровна, научный сотрудник лаборатории устойчивости биологических систем, ГНУ «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6812-753X>

e-mail: irenachelnokova@gmail.com

Стародубцева Мария Николаевна, д.б.н., доцент, профессор кафедры медицинской и биологической физики, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; главный научный сотрудник лаборатории устойчивости биологических систем, ГНУ «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8516-0884>

e-mail: marysta@mail.ru

Irina A. Chelnokova, Researcher at the Laboratory of Biological Systems Stability, Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6812-753X>

e-mail: irenachelnokova@gmail.com

Maria N. Starodubtseva, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Professor at the Department of Medical and Biological Physics, Gomel State Medical University, Chief Researcher at the Laboratory of Stability of Biological Systems, Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8516-0884>

e-mail: marysta@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Надыров Эльдар Аркадьевич

e-mail: nadyrov2006@rambler.ru

Eldar A. Nadyrov

e-mail: nadyrov2006@rambler.ru

Поступила в редакцию / Received 09.01.2026

Поступила после рецензирования / Accepted 31.01.2026

Принята к публикации / Revised 18.02.2026