

УДК: 616.092.19:612.119

ИЗМАЙЛОВ
Ильяс
Хамзевич

*Ассистент кафедры патологической
физиологии, кандидат медицинских
наук*

РОЛЬ КОНФОРМАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В МАКРОМОЛЕКУЛАХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ

Каждый из нас в своем вступительном слове может много рассказать о роли учителя.

Память учеников вечно хранит имена, открывшие им дорогу в жизнь. Человеческая память веками хранит имена ученых, поэтов, мыслителей и особенно людей, воспитавших не один десяток учеников и последователей, создавших научную школу, открывших направление исследований.

Идеи живут самостоятельной жизнью, они живы в учителях — вчерашних учениках, их учениках и, главное, в тех, кто придет за нами. Поэтому наша задача не только в том, чтобы сохранить, но и приумножить предназначенное нам.

В радиобиологии хорошо известна высокая чувствительность гемопоэтической ткани к ионизирующей радиации и другим видам излучения, в том числе электромагнитному. Кроме того, кроветворная ткань является критическим органом, нарушения в котором в значительной мере определяют наиболее существенные повреждения в организме. Между тем многие механизмы регуляции гемопоэза в этих условиях остаются неясными. Накопленный в последние годы фактический материал позволил сформулировать и значительно расширить концепцию о роли гемопоэза индуцирующего микроокружения в регуляции кроветворения в нормальных условиях и при экстремальных воздействиях на организм. Был выдвинут вопрос о природе факторов, обеспечивающих микроокружение кроветворных клеток. В этом

отношении представляется весьма логичным представление об участии в данных процессах метаболитов, образующихся в процессе жизнедеятельности и способных определять функциональную активность клеток и тканей [4]. Среди биологически активных веществ особое место занимают метаболиты полиненасыщенных жирных кислот — простагландины (ПГ), обладающие значительным спектром действия и рассматриваемые как локальные и, вместе с тем, дальноранговые регуляторы гемопоеза [1, 2].

Среди неизученных механизмов регуляции кровятворения особое внимание привлекают конформационные изменения клеточных макромолекул, выступающих в качестве акцептора факторов, определяющих специфические и неспецифические проявления реактивности клеток.

Между тем изменение конформационного состояния макромолекул кровятворных клеток может позволить объяснить механизм неблагоприятного влияния ионизирующего излучения.

Надо признать, что повреждающее действие облучения в высоких дозах, вследствие радиолиза химических связей, не позволяет полностью объяснить повреждающее действие облучения в малых дозах. Наиболее характерной чертой исследований в этом направлении является переход к изучению молекулярных механизмов функционирования специализированных мембранных структур, белка и ДНК синтезирующих мультиферментативных систем клетки с применением современных высокочувствительных радиоизотопных методов исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальная часть работы была выполнена на половозрелых линейных мышах-самцах линии СВА и BALB весом 16—24 грамма. Всего в работе использовано 745 линейных мышей.

Животных подвергали действию прерывистой гипоксической гипоксии в барокамере приточно-вытяжного типа (моделирование подъема на высоту 6,5 тысяч метров, 42,7 кПа) с обеспечением потока воздуха более 20 литров в минуту, плавным «подъемом» и «спуском».

Воздействие ионизирующего излучения в высоких дозах моделировали однократным облучением животных на установке ИГУР-1 в дозе 4 Грея (2 сГр в секунду, размах по дозе не более 5%).

При постановке радиологических экспериментов по оценке действия электромагнитного поля мышей облучали в дозах 5,1, 5,5, 5,9, 6,3 и 7 Гр_{ея}. Мышей содержали на рационе питания, определенном для лабораторных животных с соблюдением условий антисептики.

Для исследования малых доз ионизирующего излучения на культуре кроветворных клеток использовали портативную рентгеновскую установку (рабочий диапазон напряжения и тока — 70–75 кВ, 10 мА) в суммарной экспозиционной дозе 0,001, 0,04 и 0,06 Гр.

Электромагнитное воздействие осуществляли с использованием портативного аппарата для импульсной сложномодулированной электромагнитной терапии «Малахит-010 П», с интенсивностью электромагнитной индукции 10 мТл с неравномерностью показателя $\pm 5\%$ в диапазоне рабочих частот несущей частоты $F=3-120$ Гц и частотной модуляции в $F_m=0,03-1,20$ Гц.

В модельных экспериментах и на культуре кроветворных клеток воздействие ЭМП осуществлялось в специальных кюветах из оргстекла в условиях термостатирования (37°C) в течение 15 минут.

Влияние ПГ на гемопоэз в условиях ионизирующего излучения и гипоксии исследовалось путем внутрибрюшинного введения экзогенных ПГ A_2 , E_1 , E_2 , $F_{2\alpha}$ в дозе 350—400 мкг/100 г массы животного, что позволяло достичь 3—4-кратного увеличения концентрации их в крови.

В экспериментах исследовался морфологический состав крови и костного мозга по стандартным методикам. Исследование неэффективного эритро- и гранулоцитопоэза выполняли по методу Samson D., et al. [8], используя селективные метки: а — меченого по углероду во втором положении глицина (6,5 ТБк/ммоль), который преимущественно (80%) включается в гемоглобин, и б — общемеченого по углероду аденина, который преимущественно включается в клетки гранулоцитарно-макрофагального ряда [7].

Оценку синтетических параметров клетки проводили путем включения меченых радионуклидов в клетки и макромолекулы: 2- ^{14}C -тимидина (2090 ТБк/моль), метил- ^3H -тимидина (820 ТБк/моль), U- ^{14}C -аденина (10 ТБк/моль), дезокси-5- ^3H -цитидин-51-трифосфата (960 ТБк/моль), 2- ^{14}C -глицина (1780 ТБк/моль), DL-2- ^3H -лейцина (129 ТБк/моль).

С целью исследования прямого действия конформационных эффектов эйкозаноидов на макромолекулы были использованы две

системы фирмы Amersham: «Multiprime DNA labeling system» и «Translation».

Принцип работы «Multiprime DNA labeling system» состоит в построении на одонитевой ДНК-матрице высокометченой комплементарной цепи ДНК из гексануклеотидов, один из которых тритирован (в наших экспериментах цитидиновый), а длина меченой цепи зависит от количества добавленных нуклеотидов и протяженности одонитевых молекул ДНК.

Система «Translation» предусматривает использование ретикулоцитарного лизата, полученного из ретикулоцитов крови «фенилгидразиновых» кроликов, либо пшеничного — из зародышей пшеницы.

Для подсчета радиоактивности использовали жидкостный сцинтилляционный счетчик «Бета-2», имеющий стабильную эффективность счета по тритию 58% и по углероду 98%. Высокая эффективность достигалась индивидуальным подбором ФЭУ и использованием простого толуолового сцинтиллятора.

Полученные результаты обрабатывались методами вариационной статистики при помощи пакета прикладных программ: VIP-Professional и Excel 5,0 фирмы Microsoft на персональном компьютере Macintosh.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Последствия воздействия на организм ионизирующей радиации имеют выраженную фазность течения в зависимости от дозы облучения и вида животного. У мышей линии СВА при общем облучении (4 Гр) последствия поражения системы крови складываются из первого опустошения костного мозга (максимум на 3-и сутки), abortивного подъема (6-е—9-е сутки), второго опустошения (9-е—10-е сутки), восстановления (к 11-м суткам).

ПГ, с одной стороны, могут индуцировать репродуктивную гибель и гибель хромосомно поврежденных клеток, а с другой — активировать постлучевое восстановление кроветворения. Ранее было показано [3], что ингибция синтеза ПГ вызывает увеличение DL50/30 и числа КОЕс облученных животных, демонстрируя негативное влияние ПГ. Однако с этим может быть связано и антимуtagenное

действие ПГ [5], обусловленное ранней, дорепарационной интенсификацией клеточных процессов с последующим разрушением поврежденных клеток.

Поэтому принципиально важным было исследование эффективной составляющей гемопоэза на этой модели в относительно ранние сроки развития заболевания на 3-и сутки (максимум первого опустошения) и 6-е сутки (начало abortивного подъема).

На 3-и и 6-е сутки облучения при введении ПГ А, Е, F изменения неэффективного гемопоэза (НЭГП) клеток эритроидного и грануломоноцитарного ростка, заключающееся в прогрессирующем снижении распада соответствующих клеток на 3-и сутки, в период максимального опустошения и усиления НЭГП на 6-е сутки после облучения, в период abortивного подъема. А учитывая возможность поврежденных (мутированных) клеток сохранять способность к клеточному делению и вызывать в будущем опухолевый процесс, увеличение показателя НЭГП при участии ПГ может рассматриваться как антимутагенное действие.

Кроме того, эффектом ПГ является выброс клеток из кроветворной и лимфоидной тканей в кровь, о чем свидетельствует морфологический состав крови (увеличение числа клеток за счет относительно молодых клеточных форм).

Установлено, что сосудистый эффект ПГ в зарегистрированных проявлениях выглядит превалирующим. В то же время цель, поставленная перед работой, требует детальной разработки вопроса о механизмах влияния ПГ на клеточном и молекулярном уровнях.

При воздействии на организм экстремальных факторов ПГ A_2 , E_1 , E_2 и $F_{2\alpha}$ в условиях кратковременной инкубации вызывают через 6 часов после нанесения повреждения и на интактных миелокарионитах индукцию синтетической активности грануломоноцитарных и эритроидных клеток, а также увеличение поступления ПГ в клетку и их связывания с органеллами, цитомембранами, ядрами и фильтрующимися молекулами (табл. 1).

Спустя 72 часа синтез индуцирующий эффект сохраняется для эритроидного ростка при гипоксии, но сменяется ингибцией при облучении. По прошествии 144 часов в условиях гипоксии синтетическая активность снижается и сохраняется на более высоком уровне при облучении. Уровень экзогенных ПГ, оказавшихся в клетках, снижается при гипоксии, и стабильно — при облучении.

Роль конформационных изменений в макромолекулах кровяных клеток при воздействии на организм экстремальных факторов

Таблица 1

Влияние гипоксической гипоксии и ионизирующего излучения на взаимодействие меченых ПГ с внутриклеточными структурами миеокариоцитов и их накопление в цитоплазме миеокариоцитов (в Бк/мг белка)

Введение в среду	Клеточные структуры	Интактные животные	6 часов после начала воздействия гипоксической гипоксии	6 часов после начала воздействия ионизирующей радиации
ПГ A ₂	Органеллы и цитомембраны	0,152±0,024	2,774±0,510*	1,018±0,332 *
	Ядра	0,079±0,018	0,316±0,050*	0,712±0,043 *
	Фильтрат	1,433±0,213	2,129±0,318 *	5,592±1,053 *
ПГ E ₁	Органеллы и цитомембраны	0,200±0,057	2,094±0,332 *	1,181±0,162 *
	Ядра	0,085±0,023	0,437±0,122 *	0,809±0,097 *
	Фильтрат	0,855±0,290	2,405±0,472 *	3,618±1,715 *
ПГ E ₂	Органеллы и цитомембраны	0,106±0,029	2,486±0,517 *	1,121±0,087 *
	Ядра	0,045±0,008	0,512±0,017 *	0,780±0,170*
	Фильтрат	1,083±0,480	2,222±0,178 *	4,542±0,971 *
ПГ F _{2a}	Органеллы и цитомембраны	0,171±0,021	2,672±0,063 *	1,155±0,186 *
	Ядра	0,053±0,018	0,570±0,031 *	0,847±0,301 *
	Фильтрат	0,777±0,135	2,881±0,264 *	0,619±0,501

* достоверность отличий ($P \leq 0,05$) показателей от соответствующего контроля (интактных животных).

Таблица 2

**Гиперхромный эффект эйкозаноидов
при внесении непосредственно в раствор нативной ДНК**

Время после нагревания	5±4 мин		15±5 мин	
	размах	среднее	размах	среднее
Внесение в среду (ПГ - 10 ⁻⁸ М)				
ПГ А ₂	32,0-36,0	34,0±2,0	10,0-11,0	10,5±0,5
ПГ Е ₁	23,0-33,0	28,0±5,0	10,0-14,0	12,5±1,5
ПГ Е ₂	25,0-33,0	29,0±4,0	16,0-18,0	17,0±1,0
ПГ F _{2α}	10,0-36,0	23,0±13,0	10,0-15,0	12,5±2,5
Рс I ₂	25,0-27,0	26,0±1,0	6,0-7,0	6,5±0,5
Денатурирован- ная ДНК	40,0-42,8	41,4±1,4	40,0-43,0	41,1±1,5

В экспериментах на моделях бесклеточного синтеза ДНК и белка продемонстрировано, что действие эйкозаноидов заключается в стимуляции синтеза макромолекул, мало зависит от вида эйкозаноида, универсально — проявляется как в отношении нативной молекулы ДНК, так и аппарата трансляции. Стимулирующий эффект реализуется посредством взаимодействия эйкозаноидов с высокоаффинными сайтами связывания, локализующимися на ДНК предположительно в области аденин-тиминовых пар нуклеотидов, на рибосоме — в месте намотки РНК на белковую глобулу и в местах комплементарных связей РНК — РНК. Следствием связывания эйкозаноидов с высокоаффинными сайтами на макромолекулах является изменение конформационного состояния молекул. При этом в ДНК обнаруживается конформационный переход из В-формы в Z-конформацию, что проявляется ограниченным во времени эффектом гиперхромизма (табл. 2).

Роль конформационных изменений в макромолекулах кроветворных клеток при воздействии на организм экстремальных факторов

**Влияние ПГ на репликацию нативной ДНК (Бк/25 нг ДНК)
при наличии праймера в системе (табл. 3),
в условиях отсутствия праймера (табл. 4)**

Таблица 3

Состав среды	Время инкубации	
	2 часа	24 часа
Контроль (без ПГ)	51,27±6,15	250,76±14,30
ПГ E ₁	132,74±12,48 *	273,78±8,93
ПГ E ₂	155,82±4,33 *	247,57±26,59
ПГ F _{2a}	118,33±7,22 *	278,51±29,56

Таблица 4

Состав среды	Время инкубации	
	2 часа	24 часа
Контроль (без ПГ)	123,84±6,15	132,93±3,13
ПГ E ₁	147,17±5,79 *	670,49±14,59 *
ПГ E ₂	206,84±6,61 *	1722,81±70,34 *
ПГ F _{2a}	279,58±6,28 *	849,12±48,58 *

* достоверность показателя ($P \leq 0,05$) по отношению к соответствующему контролю.

При локальном плавлении создаются условия для присоединения к нити ДНК фермента — ДНК-полимеразы, вследствие чего происходит индукция репликации ДНК (табл. 3 и 4).

Аналогичным образом ПГ изменяют конформационное состояние белок синтезирующего комплекса посредством взаимодействия с высокоаффинными сайтами связывания на полирибонате. Доказательством важности этого взаимодействия служит высокая корреляционная связь между связыванием ПГ на полирибонате и интенсивностью синтеза белка (коэффициент корреляции равен 1,0, достоверность 100%).

Изменение конформации биомембран имеет место при облучении клеток в малых дозах 0,001—0,06 Гр, интенсивность рентгеновского излучения и доза облучения были выбраны с расчетом, чтобы на одну клетку приходилось не более 1—2 треков пробогов электронов, что позволяет пренебрегать эффектами свободно радикального окисления. При этом взаимодействие ионизирующего излучения с тканью происходит вдоль треков электронов [6], передача энергии приводит к возникновению возбужденных атомов и способно вызвать множество конформационных изменений.

Эксперименты показали, что воздействие ионизирующего излучения в малых дозах (0,001—0,06 Гр) на клетки костного мозга достоверно уменьшало связывание биологически активных веществ (БАВ) — холестерина, дигомо-*g*-линоленовой кислоты (ДГЛК), адrenalина, арахидоновой кислоты, ПГ E_2 , $F_{2\alpha}$. Однотипное снижение связывания БАВ с клеточной мембраной миелокариоцитов отмечено при воздействии импульсного низкочастотного ЭМП, что вполне объяснимо, исходя из единой природы излучений (табл. 5 и 6).

При детальном исследовании механизма действия магнитного поля в условиях экспериментальной модели лучевой болезни были получены результаты, которые позволили оценить конформирующий эффект ЭМП в целом, сформировать представление об организме как диссипативной, иерархической и фрактальной системе.

Исследовалось изменение показателей синтеза под влиянием 30 различных АЧХ ЭМП (6 характеристик несущей частоты, $F = 3, 8, 24, 56, 80, 120$ Гц и 5 характеристик модулирующей частоты, $F_m = 0,11, 0,17, 0,40, 0,70, 1,20$ Гц). Установлено, что эффект воздействия ЭМП зависит от АЧХ электромагнитного поля, в условиях культуры клеток происходит значительное изменение синтетических ха-

Роль конформационных изменений в макромолекулах кровяных клеток при воздействии на организм экстремальных факторов

Таблица 5

Влияние ионизирующего излучения и сложномодулированного электромагнитного поля на связывание БАВ с клеточной мембраной миелокариоцитов и поступление тимидина в цитоплазму миелокариоцитов (в Бк/10⁶)

Воздействие	Включение ³ H-тимидина в клетку	³ H-холестерин	³ H-адреналин	³ H-арахидоновая кислота
Контроль	667,47±119,35	3058,76±202,21	2323,22±186,35	779,62±87,21
Облучение 0,001 Гр	293,02±31,12 *	1813,89±92,81 *	1583,09±98,21 *	468,41±52,23 *
Облучение 0,04 Гр	419,29±72,15 *	2452,79±70,71 *	1580,11±114,74 *	605,99±30,18 *
Облучение 0,06 Гр	380,38±63,68 *	1788,63±131,86 *	1386,69±103,79 *	480,29±33,18 *
Воздействие СМП (8/1,2Гц)	543,76±55,61	2478,08±144,81 *	2138,24±180,54	464,99±64,75 *
Облучение 0,001 Гр и СМП	227,58±48,84 *	1694,72±135,81 *	1675,79±220,80*	461,06±60,04 *
Облучение 0,04 Гр и СМП	382,31±59,79 *	3096,60±164,81	1876,39±147,53 *	830,35±92,92
Облучение 0,06 Гр и СМП	386,10±34,38 *	3108,87±275,87	2041,04±214,24	837,51±37,22
Гипоксия	603,15±104,76	3197,39±147,60	1953,69±122,00*	1257,25±117,96 *

* достоверность отличий ($P \leq 0,05$) показателей от соответствующего контроля у интактных животных

характеристик клеток, изменяются показатели проницаемости клеточной мембраны для предшественников синтеза ДНК и белка (тимидина и лейцина) и степень включения этих веществ в макромолекулы (рис. 1). Изменение синтетических показателей зависит от способности ЭМП с заданной АЧХ вступать в резонанс с собственными колебаниями макромолекул (ДНК, рибосом, ферментов и т. д.) и изменять конформацию.

Таблица 6

Влияние ионизирующего излучения и сложномодулированного электромагнитного поля на связывание БАВ с клеточной мембраной миелокарицитов и поступление тимидина в цитоплазму миелокарицитов (в Бк/10⁶)

Воздействие	Включение ³ H-тимидина в клетку	³ H-холестерин	³ H-адреналин	³ H-арахидоновая кислота
Контроль	667,47±119,35	1266,80±104,73	105,00±20,69	58,97±11,95
Облучение 0,001 Гр	293,02±31,12 *	692,21±54,00*	53,55±8,59 *	36,96±8,94 *
Облучение 0,04 Гр	419,29±72,15 *	849,71±65,95 *	57,71±19,00*	43,64±13,72
Облучение 0,06 Гр	380,38±63,68 *	579,86±118,58 *	57,87±6,17 *	39,03±7,46 *
Воздействие СМП (8/1,2 Гц)	543,76±55,61	671,01±84,00*	82,88±17,34	64,69±17,99
Облучение 0,001 Гр и СМП	227,58±48,84 *	729,75±43,54 *	55,84±6,87 *	37,39±3,99 *
Облучение 0,04 Гр и СМП	382,31±59,79 *	1295,17±69,03	100,13±22,41	59,31±19,74
Облучение 0,06 Гр и СМП	386,10±34,38	1436,86±131,47	67,44±9,26 *	54,32±11,73
Гипоксия	603,15±104,76	1681,10±177,47 *	133,90±85,92	73,69±15,92

* достоверность отличий ($P \leq 0,05$) показателей от соответствующего контроля у интактных животных

Следует отметить, что макромолекулы способны взаимодействовать с окружающими молекулами (субстрата или БАВ), меняя параметры осцилляции, что при явлении резонанса создает условия для «избирательности» макромолекулы в отношении характеристик магнитного поля. Этот эффект наблюдался в условиях компенсаторной реакции при лучевой болезни, при которой были выявлены различ-

Роль конформационных изменений в макромолекулах кроветворных клеток при воздействии на организм экстремальных факторов

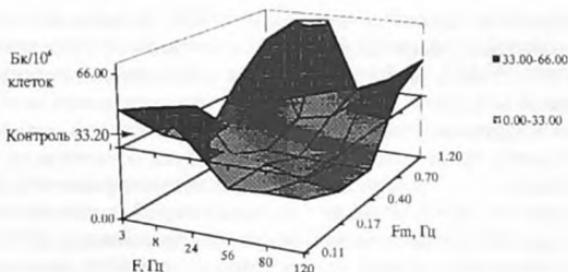


Рис. 1. Зависимость синтеза белка в миелокариocyтах в условиях культуры клеток при воздействии различных частотных характеристик ЭМП. Включение ^3H -лейцина в белок в $\text{Bk}/10^6$ клеток

ные типы своеобразных «окон», с определенной АЧХ ЭМП и обладающих различными параметрами в отношении синтеза макромолекул и проницаемости клеточной мембраны. Важным является то, что выявленные «окна» (17 из 19) приходятся на 3, 7, 9, 21 сутки (4 из 7 суток наблюдения: 1, 2, 3, 7, 9, 14, 21 сутки) — периоды, предшествующие либо завершающие ключевые этапы лучевой болезни.

На молекулярном уровне это свойство тесно связано со способностью макромолекулы изменять свою конформацию в результате теплового движения частей молекулы, изменение конформации будет наблюдаться всякий раз при флуктуации электронной плотности в молекуле, например, в результате образования комплекса с лигандом.

Действие ЭМП исследовалось в системе бесклеточного синтеза ДНК. В эксперименте были использованы 3 ранее использованные частотные характеристики ЭМП (8/1,20, 24/1,20, 120/1,20 Гц), действие которых на клетку в отношении синтеза ДНК позволило расположить их в порядке возрастания: 8/1,20 (6,42 $\text{Bk}/10^6$ клеток) — 120/1,20 (7,99 $\text{Bk}/10^6$ клеток) — 24/1,20 (8,23 $\text{Bk}/10^6$ клеток) Гц. Воздействие ЭМП в тех же режимах в условиях бесклеточной системы расположило их иначе: 26870,50 $\text{Bk}/\text{нг}$ ДНК (24/1,20 Гц) — 35868,00 $\text{Bk}/\text{нг}$ ДНК (120/1,20 Гц) — 68621,67 $\text{Bk}/\text{нг}$ ДНК (8/1,20 Гц), а все данные достоверно отличались от контроля (42478,25 $\text{Bk}/\text{нг}$ ДНК). Разные эффекты ЭМП в различных системах свидетельствуют о различных частотах колебаний, имеющихся в культуре, и бесклеточной системе осцилляторов.

Таким образом, точкой приложения ЭМП являются электронно-конформационные взаимодействия, а конечный эффект зависит не только от АЧХ ЭМП, но и от состояния исследуемой системы.

Выявленный механизм действия ЭМП обуславливает особенности процессов восстановления повреждения при острой лучевой болезни на системном уровне, которая имеет особую, отличную от прочих заболеваний фазность течения. ЭМП будет стимулировать процессы, преобладающие на каждой фазе течения острой лучевой болезни. Поэтому суммарный терапевтический эффект от применения ЭМП будет зависеть от конкретных сроков проводимой терапии после облучения.

Радиобиологические эксперименты подтвердили, что после облучения животных в дозе 5,5 Гр, если в целях терапии применяли ЭМП (АЧХ 8/1,20 Гц) только в первые трое суток (1, 2, 3 сутки), число выживших мышей сокращалось на 10—15%, в течение 1—30 суток после облучения выжило на 15% больше мышей, а при терапии с четвертых суток после облучения (4—30 сутки) — выжило на 25% больше мышей по сравнению с контролем (рис. 2). Полученный результат свидетельствует о том, что ЭМП может быть поставлено в один ряд с факторами, оказывающими модулирующее воздействие на общепфизиологические процессы, независимо от направленности физиологического процесса.

Модулирующий эффект переменного импульсного ЭМП в равной степени свойственен и другим формам информационного воздействия. На роль информационного воздействия претендуют и химические ве-

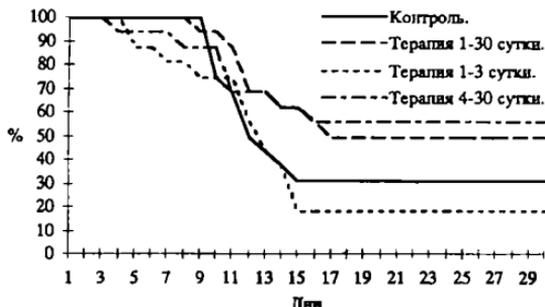


Рис. 2. Выживаемость мышей при дозе облучения в 5,5 Гр и терапевтическом воздействии ЭМП с частотой 8/1,2 Гц в различные сроки после острого облучения. По оси абсцисс — количество дней после облучения; по оси ординат — процент мышей, оставшихся в живых

щества, находящиеся в одной среде с макромолекулами, способные взаимодействовать с макромолекулой, изменяя ее конформацию и/или стабилизировать макромолекулу в выбранной конформационной структуре.

Выводы

1. При действии экстремальных факторов на организм происходит изменение конформации макромолекул в миелокариocyтах. Экстремальные воздействия меняют конформационное состояние макромолекул как генетического аппарата клетки, белок синтезирующих систем, мембранных структур, так и ассоциированных с ними рецепторов и ферментов.

2. В механизмах регенерации крови при действии экстремальных факторов важная роль принадлежит веществам, изменяющим конформацию макромолекул кроветворных клеток — простагландинам (ПГ). В условиях воздействия ионизирующего излучения эффект ПГ проявляется в виде ускорения восстановления клеточности костного мозга и более раннем восстановлении показателей периферической крови. При действии гипоксии ПГ также ускоряют время индукции эритропоэза, снижается неэффективный эритропоэз, обуславливая рост количества эритроцитов в периферической крови.

3. При поступлении ПГ в миелокариocyты они связываются с генетическим аппаратом клетки, в результате которого происходит конформационный переход двунитевой молекулы ДНК и изменение синтетических параметров клетки. Ограниченное число свободы в отношении изменения конформации макромолекул (В-Z-конформации ДНК, структурной подвижности комплекса рибосома-мРНК), приводит к утрате специфичности воздействия ПГ.

4. В условиях индукции гемопоэза при экстремальных воздействиях на организм в миелокариocyтах, вследствие колебаний электронной плотности макромолекул, возможно случайное динамическое изменение их конформации с последующей фиксацией нового конформационного состояния на относительно длительный срок путем взаимодействия макромолекулы с имеющимся в среде лигандом.

5. Воздействие ЭМП на кроветворные клетки определяется выраженным конформирующим эффектом, которое способно возмущать электронную плотность макромолекул (ДНК, рибосом, ферментов, рецепторов), изменять параметры билипидного слоя мембран. Результатом такого воздействия является появление модулирующего эффекта ЭМП в отно-

шении протекающих физиологических процессов. Направление модулирующего эффекта будет зависеть от интенсивности протекающих процессов в клетке (будут ингибироваться интенсивно протекающие процессы и стимулироваться процессы, активность которых снижается).

6. Воздействие ионизирующего излучения в малых дозах (до 0,06 Гр) и ЭМП мощностью индукции до 10 мТл способно изменять фазовое состояние билипидного слоя мембраны и конформацию ассоциированных с мембраной клетки макромолекул, что проявляется изменением показателей неспецифического связывания биологически активных веществ с клеточной мембраной.

7. Воздействие ЭМП после облучения ускоряет репаративные процессы в кровяной ткани. В этих условиях ЭМП снижает патологический эффект облучения путем индукции гибели поврежденных клеток, что может обуславливать антимуtagenный эффект и стимулировать восстановительные реакции сохранившихся клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Макеев О.Г., Коротков А.В., Ясырева И.В.* Механизм простагландин-опосредованной регуляции гемопоэза. // Тезисы докл. IV Всес. съезда патофизиологов. — Кишинев, 1989. — Т. 3. — С. 1246.
2. *Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф.* Регуляция гемопоэза. // М.: Медицина. — 1987. — 272 с.
3. *Скловская И.Э., Жаворонков Л.П., Дубовик Б.В.* Влияние ингибирования биосинтеза простагландинов на состояние гемопоэза облученных мышей. // Радиобиология. — 1984. — Т. 24. — № 1. — С. 56—59.
4. *Ястребов А.П., Юшков Б.Г., Большаков В.Н.* Регуляция гемопоэза при воздействии на организм экстремальных факторов. // Свердловск: УрО АН СССР. — 1988. — 152 с.
5. *Das U.N., Ramadevi G., Rao K.P., Rao M.S.* Prostaglandins and their precursors can modify genetic damage induced by gamma-radiation and benzo(A)pyrene. // Prostaglandins. — 1985. — V. 29. — N. 6. — P. 911—920.
6. *Gofman Jon W., M.D., Ph.D.* Radiation-induced cancer from low-dose exposure: an independent analysis. // Committee for Nuclear Responsibility, Inc. — 1990.
7. *Osogoe B., Yanagi M.* The use of (¹⁴C) adenine for autoradiographic labelling of blood monocytes and their precursor cells in bone marrow of rats. // Acta histochem. et cytochem. — 1987. — V. 20. — N. 1. — P. 1—8.
8. *Samson D., Titerpae J., Crowne H.A.* Simple in vitro method for the assesment of ineffective erythropoiesis. // Blood. — 1981. — V. 58. — N. 4. — P. 782—787.