

13. Myrvik Q. N., Leake E. S., Fariss B. Studies on pulmonary alveolar macrophages from the normal rabbit: a technique to procure them in a high state of purity // J. Immunol. — 1961. — Vol. 86. — P. 128–136.

14. Shellito J., Kaltreider B. Heterogeneity of immunologic function among subfractions of normal rat alveolar macrophages // Am. Rev. Respir. Dis. — 1984. — Vol. 129. — P. 747–753.

Поступила 18.11.2005

УДК 599:591.04.539.1.047]:612.178.5+612.172.2

### ВЛИЯНИЕ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ РАЗЛИЧНОЙ МОЩНОСТИ НА ФОРМИРОВАНИЕ ГИПОТЕНЗИВНОЙ РЕАКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ КАРБАХОЛИНОМ

Д.Г. Сташкевич, В.А. Сюсюкин, Л.М. Лобанок, А.Д. Наумов

Институт радиобиологии НАН Беларуси

Изучены механизмы формирования гипотензивной реакции, вызванной карбахолином, после острого (1 и 6 Гр при мощности 0,064 Гр/мин) и хронического (1 Гр при мощности 0,011 мГр/мин) облучения. Выявлена двуцентровая модель протекания реакции. Суммарный уровень гипотензивной реакции у контрольных и опытных животных не различался. У облученных животных наблюдалось достоверное повышение чувствительности М-холинорецепторов сердца к карбахолину, особенно при поглощенной дозе 6 Гр.

**Ключевые слова:** Ионизирующее излучение, сердце, сосуды, гипотензивная реакция, М-холинорецептор, карбахолин.

### INFLUENCE OF IONIZING RADIATIONS OF VARIOUS POWER ON FORMATION OF HYPERTENSIVE REACTION CAUSED BY CARBACHOLINUM

D.G. Stashkevich, V.A. Siusiukin, L.M. Lobanok, A.D. Naumov

Institute of radiobiology NAS of Belarus

Mechanisms of formation of the hypotensive reaction that was caused by carbacholinum, after acute (1 and 6 Gy at power 0,064 Gy/minute) and chronic (1 Gy at power 0,011 mGy/minute) irradiating was observed. The two-centric model of reaction is revealed. The total level of hypotensive reaction at control and experienced animals did not differ. After irradiating authentic sensitivity enhancement of muscarinic cholinoreceptors of heart to carbacholine was observed, is especial at absorbed dose 6 Gy.

**Key words:** Ionizing radiation, heart, vessels, hypotensive reaction, muscarinic cholinoreceptor, carbacholinum.

После катастрофы на ЧАЭС у людей, проживающих на загрязненных территориях в Республике Беларусь, регистрировалось увеличение заболеваний сердечно-сосудистой системы [9, 10]. Рост первичных болезней среди детей с 1990 по 1994 гг. возрос в 2,5 раза за счет функциональных кардиопатий и гипотензивных состояний, однако сразу после аварии и до 1990 года преобладали гипертензии. У взрослого населения также увеличилось число болезней

системы кровообращения, но особенно у ликвидаторов [11]. Регуляция системы кровообращения осуществляется многоуровневой системой, в которой важное место принадлежит непрерывному взаимодействию гомеостатических центральных и периферических элементов [2]. Особая роль в гипотензивных реакциях принадлежит М-холинергическим механизмам регуляции. Нисходящие тормозные влияния с ядер блуждающего нерва увеличивают

длительность сердечного цикла и, тем самым, снижают артериальное давление в сосудистом русле [5, 6]. В этой связи представляется актуальным исследовать механизмы гипотензивных реакций после воздействия на организм ионизирующих излучений при различных поглощенных дозах и мощности облучения.

#### **Материал и методы исследования**

В острых опытах на крысах в возрасте 6–8 месяцев в условиях автоматизированной системы управления физиологическим экспериментом под тиопенталовым наркозом изучали основные показатели центральной гемодинамики. Острое  $\gamma$ -облучение (1 и 6 Гр) проводили на установке «ИГУР-1» при мощности 0,064 Гр/мин, а пролонгированное (1 Гр) — на установке «ГАММАРИД» при мощности  $\approx 0,011$  мГр/мин. Для стимуляции М-холинорецепторов сердечно-сосудистой системы использовался раствор карбахолина в концентрации 5 мкг/мл, который вводился в течение 10 минут в бедренную вену инъектором со скоростью 0,0333 мкг/кг/с. Для анализа фармакокинетических показателей был применен метод Хилла [4]: рассчитывали максимальную гипотензивную реакцию ( $E_{\max}$ , %), чувствительность М-холино-рецепторов ( $S_{0,5}$ ) и коэффициент Хилла ( $h$ ).

При расчете длительности латентного периода на полиграмме откладывалась длительность введения вещества до начала появления видимой реакции (например, по изменению артериального давления) и между точками измерялось расстояние в мм, которое делится на скорость регистрации аналоговых функций (например, на 2,5 мм/с). Строилась кривая эффектов на введение биологически активных веществ от начала реакции (рис.), т.е. от пороговой концентрации препарата. При анализе экспериментальных данных по АД, ССМ и ДСЦ, полученных при непрерывном введении раствора карбахолина в яремную вену со скоростью 0,0333 мкг/кг/с, выявлена двуцентровая модель в изменении изученных параметров: сердечный и сосудистый компоненты (рис.).

#### **Результаты и их обсуждение**

Реакция сердечно-сосудистой системы при непрерывном введении раствора карбахолина в кровеносное русло характеризовалась снижением интегрального арте-

риального давления, инотропной и хронотропной функций сердца. При анализе экспериментальных данных выявлена двуцентровая кривая изменения артериального давления, у контрольных животных значительное достоверное уменьшение артериального давления (на 38,6%) регистрировалось в начальном периоде введения агониста, что обусловлено активацией М-холинорецепторов сосудов, а в дальнейшем — рецепторов сердца (рис. А). Вклад сердечного компонента в формировании гипотензии у контрольных крыс был примерно в 3,6 раза меньшим, чем сосудистого. Чувствительность М-холинорецепторов сосудов была в 8,4 раза большей, чем рецепторов сердца и характеризовалась высокой положительной кооперативностью (табл.). Действительно, известно, что рецепторы гладких мышц и мышц сердца отличаются по чувствительности к агонистам и антагонистам. Мускарин в 3–15 раз оказывает большее влияние на сосуды, чем на сердце [8].

Суммарный уровень гипотензивной реакции, связанный с активацией М-холинорецепторов сердца и сосудов, существенно не отличался у контрольных и облученных животных, однако вклад сердечного компонента в ее развитие у облученных особей был меньшим и особенно после облучения в дозе 6 Гр. Так, в контроле он составил 27,5%, после острого облучения в дозе 1 Гр — 14,5, а в дозе 6 Гр — 5,5% (рис. А, Б, Г). Этим можно объяснить достоверное уменьшение систолического объема на 22%, удельного кровоснабжения тканей — на 30,5% и превалирование сосудистого компонента над сердечным в регуляции артериального давления после облучения в дозе 6 Гр (табл.).

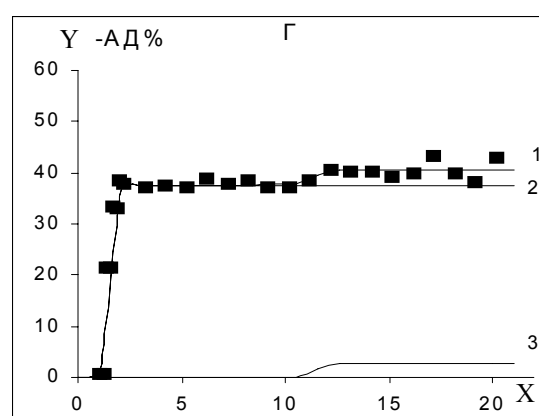
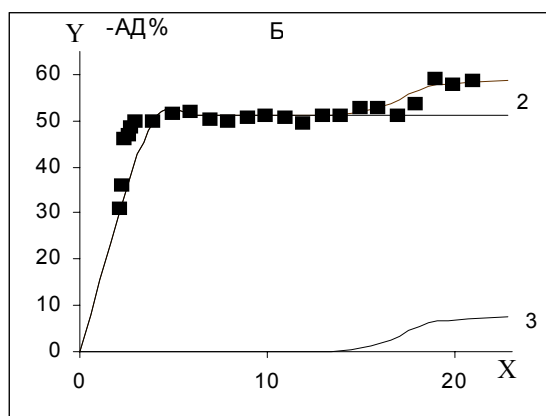
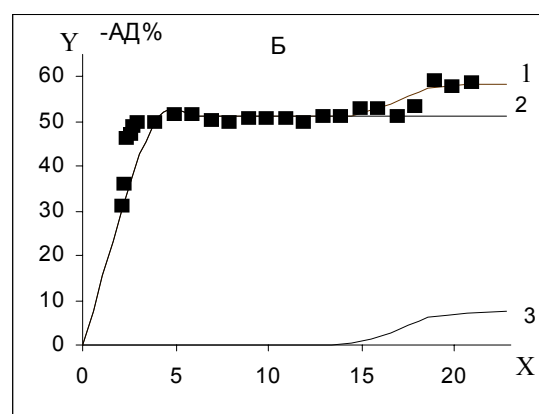
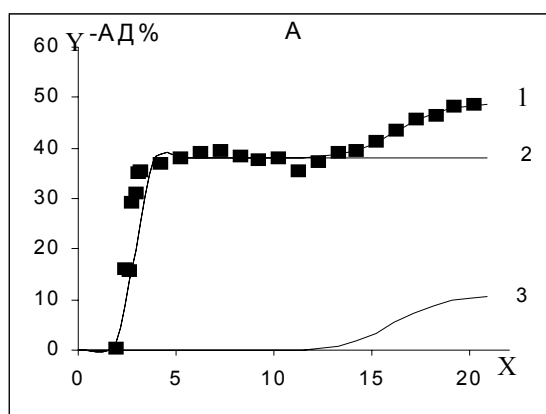
У облученных особей наблюдалось достоверное повышение чувствительности М-холинорецепторов сердца к карбахолину и особенно при поглощенной дозе 6 Гр, которое сопровождалось укорочением латентного периода с 67,1 до 37,4 с. Если в контроле показатель  $S_{0,5}$  равнялся 21,2 мкг/кг, то после 6 Гр облучения — 3,0. При этом коэффициент Хилла снизился с 15,9 до 3,3. В контроле чувствительность М-холинорецепторов сосудов была выше, чем сердца, у облученных в дозе 6 Гр. она была одинаковой.

Таблица

**Основные показатели формирования гипотензивной реакции  
на введение карбахолина за счет сосудистого и сердечного компонентов**

Серия	ЛП, с	E <sub>max</sub> , %	S <sub>05</sub> , мкг/кг	h
Сосудистый механизм				
Контроль	67,1±7,9	38,6±3,4	2,53±0,31	21,6±9,78
Острое облучение 1 Гр	56,5±13,3	50,9±3,9*	1,95±0,46	6,2±2,26
Хроническое облучение	31,6±3,5*	38,7±3,3+	1,48±0,22*	8,8±2,75
Острое облучение 6 Гр	37,4±8,5*	42,9±3,8	2,04±0,84	7,1±2,85
Сердечный механизм				
Контроль	—	14,7±4,1	21,2±2,86	15,9±9,52
Острое облучение 1 Гр	—	8,7±3,5	11,5±1,68*	0,7±0,30
Хроническое облучение	—	9,8±2,8	10,1±2,44*	11,9±2,44+
Острое облучение 6 Гр	—	2,5±1,3*	3,0±2,05*+	3,3±2,90

Примечание: \* — достоверные различия ( $P \leq 0,05$ ) по сравнению с контролем и + — острым облучением в дозе 1 Гр.



**Рис.** Формирование гипотензивной реакции на карбахолин у крыс после внешнего  $\gamma$ -облучения. А — контроль, Б — острое облучение 1 Гр, В — хроническое облучение 1 Гр, Г — острое облучение 6 Гр. Ось X — концентрация карбахолина, мкг/кг, 1 — экспериментальная кривая, 2 — теоретическая кривая, характеризующая сосудистый компонент, 3 — теоретическая кривая, характеризующая сердечный компонент.

Оценивая влияние различных доз облучения на формирование гипотензивной реакции на карбахолин, следует отметить, что при длительном хроническом облучении более выражен эффект, связанный с повышением чувствительности М-холинорецепторов сосудов и сердца (табл.). Можно предполагать, что пролонгированное облучение снижает в большей мере, чем однократное интенсивное репаративные процессы, связанные с рециклированием рецепторов. В этом можно убедиться при сравнении действия разных поглощенных доз одной и той же интенсивности (рис., Б и Г).

### Заключение

Реакция сердечно-сосудистой системы при непрерывном введении раствора карбахолина в кровеносное русло характеризуется снижением интегрального артериального давления, инотропной и хронотропной функций сердца, двуцентральной кривой изменения артериального давления, характеризующей функциональность сердечного и сосудистого компонентов. У облученных особей, особенно после хронического облучения, наблюдается достоверное снижение количества М-холинорецепторов в сердце и сосудах, однако их чувствительность повышается. Полученные результаты согласуются с данными, свидетельствующими об увеличении микровязкости липидов клеток аорты и уменьшение  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортной функции мембран при повышении сродства  $\text{Ca}^{2+}$ -насоса к кальцию, что приводит к накоплению этих ионов внутри клеток и активации  $\text{K}^{+}$ -насоса, приводящего к выходу  $\text{K}^{+}$  из клеток. При облучении также снижается стимулирующий эффект ацетилхолина на активный транспорт  $\text{K}^{+}$  [1, 3, 7]. Снижение функциональных возможностей гипотензивных механизмов при воздействии ионизирующих излучений может существенно повышать артериальное давление на длительное время.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Арнсдорф М.Ф. Кабельные свойства и проведение потенциала действия. Возбудимость, ис-

точники и стоки // Физиология и патофизиология сердца: Сб.ст. В 2т. / Под ред. Н. Сперелакиса. — М.: Мир, 1990. — Т. 1. — С. 166–184.

2. Вицлеб Э. Функции сосудистой системы. Физиология : В 4-х томах. / Пер. с англ. Под редакцией Р. Шмидта и Г. Тевса. — М: Мир, 1986. — Т. 3. — С. 101–190.

3. Древаль В.И. Влияние АТФ и ионизирующего излучения на структуру плазматических мембран // Биополимеры и клетка. — 1992. — Т. 8. — № 1. — С. 78–82.

4. Комиссаров И.В. Механизмы химической чувствительности синаптических мембран. — Киев: Наукова думка, 1986. — 240 с.

5. Лебедев В.П. Бульбарно-спинальный уровень нервной регуляции сосудов // Физиология кровообращения. Регуляция кровообращения. — Л.: Наука, 1986. — С. 230–271.

6. Лиманский Ю.П. Интегративные механизмы ствола головного мозга // Частная физиология нервной системы. Руководство по физиологии. — Л.: Наука, 1983. — С. 61–111.

7. Малыхина А.П., Петрашевская Н.Н., Лобанок Л.М. Модификация электрофизиологических характеристик миоцитов правого предсердия при гипоксии и реоксигенации // Вестник БГУ. — 1996. — № 1. — С. 38–40.

8. Морман Д. Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы. — СПб.: Питер, 2000. — С. 161–178.

9. Моцик К.В., Скальшченко А.П., Савина Н.И. Основные показатели здоровья населения Гомельской и Могилевской областей БССР: Мед.-демограф. справочник.-Минск, 1990.-Вып.1.-119 с.

10. Остапенко В.А. Оценка пострадиационных нарушений при хроническом действии радиации и поиск средств их коррекции. Отчет НИР, № 19983522. — Мн., 1999. — 101 с.

11. Экологические, медико-биологические и социально-экономические последствия катастрофы на ЧАЭС в Белоруссии / Под редакцией. акад. Конопки Е.Ф., проф. Ролевича И.В. Мн.: Министерство по чрезвычайным ситуациям и защите населения от последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС Республики Беларусь, Институт радиобиологии Академии наук Беларуси, 1996. — 280 с.

Поступила 01.11.2005