

УДК 612.13/17.014.482

## ИОНИЗИРУЮЩЕЕ ИЗЛУЧЕНИЕ В МАЛЫХ ДОЗАХ КАК ФАКТОР РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПРЕДПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ СЕРДЦА И СОСУДОВ

Л.М. Лобанок<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, член-корр. НАН Беларуси;  
К.Я. Буланова<sup>2</sup>, к.б.н., доцент

1 – УО «Белорусский государственный медицинский университет»

2 – УО «Международный государственный экологический университет  
имени А.Д. Сахарова»

*Обобщены результаты исследований эффектов  $\gamma$ -облучения (0,25-1,0 Гр; 100-350 мР/ч) на биоэлектрическую активность кардиомиоцитов, биомеханическую функцию миокарда, сократительные и дилататорные реакции аорты, механизмы нейрогормонального контроля сердца и сосудов. Выявленный неспецифический характер эффектов малых доз, приводящий к функциональным изменениям в сердце и сосудах, может быть основой для возникновения предпатологических и патологических состояний.*

**Ключевые слова:** сердце, сосуды, сарколема кардиомиоцитов, ионизирующие излучения.

*The results of researches of the irradiation effects (0,25-1,0 Gr; 100-350 mR/ch) on bioelectric activity of cardiomyocytes, biomechanical function of a myocardium, contractive and dylatation aorta reactions, the mechanisms of membranes of neurohormone control of heart and vessels have been generalised. The revealed nonspecific character of effects of the small doses, leading to functional changes in heart and vessels, can be the basis for occurrence of prepathological and pathological conditions.*

**Key words:** heart, vessels, sarcolemma of cardiomyocytes, an ionising radiation.

Актуальность исследований влияния низкоинтенсивных ионизирующих излучений на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы определяется рядом причин. Во-первых, сердечно-сосудистая система включает органы и ткани с различной радиорезистентностью (сердце-сосуды, миокард-эндотелий), во-вторых, после аварии на ЧАЭС был отмечен значительный рост сердечно-сосудистых заболеваний среди населения и причины этого явления не получили однозначного толкования.

Проявление эффектов ионизирующих излучений на всех уровнях биологической организации (от молекулярного до целостного организма) обусловило необходимость проведения исследований на различных иерархически соподчиненных функциональных системах: целостном организме, изолированном сердце, препаратах миокарда и сосудов.

### Материалы и методы

Эксперименты проведены на крысах. Животных облучали  $\gamma$ -квантами в диапазоне доз от 0,25 до 1,0 Гр с различной мощностью: 100 мР/час – пролонгированное облучение, 350 Р/час – острое облучение.

### Результаты исследований и их обсуждение

Исследования, выполненные на целостном организме, не позволили обнаружить существенных изменений биоэлектрической активности, сократительной и насосной функции сердца, периферического сопротивления сосудов после облучения в

дозах 25, 50 и 100 сГр с различной мощностью. Исследования, проведенные на изолированных органах, тканях и клетках, выявили ряд биологических эффектов ионизирующей радиации в малых дозах. Микроэлектродные исследования кардиомиоцитов показали, что пролонгированное  $\gamma$ -облучение в дозе 1,0 Гр приводит к уменьшению амплитуды и длительности потенциалов действия (ПД) на всех уровнях реполяризации. Эти сдвиги свидетельствуют о снижении функциональной устойчивости биоэлектрической активности кардиомиоцитов и способствуют возникновению аритмий. Генерация электрических мембранных потенциалов определяется механизмами ионного транспорта. В известной степени эту связь характеризует зависимость длительности ПД от частоты стимуляции. При увеличении частоты длительность ПД кардиомиоцитов уменьшается, поскольку при возрастающей частотной нагрузке увеличивается внутриклеточная концентрация  $Ca^{2+}$ , что, в свою очередь, вызывает ускорение активации  $Ca^{2+}$ -зависимой калиевой проводимости и, соответственно, укорочение ПД. В кардиомиоцитах облученных животных эта зависимость отсутствует. После острого облучения нарушенные соотношения между частотой и длительностью ПД восстанавливаются спустя месяц, после пролонгированного – через 6 месяцев [6].

Выполненные на изолированном сердце и препаратах миокарда исследования позволили выявить у облученных в дозе 1,0 Гр животных уменьшение

максимальных скоростей нарастания и падения внутрижелудочкового давления, амплитуды укорочения миокарда, скоростей его сокращения и расслабления. После острого гамма-облучения изменения биомеханических показателей возникают в ближайшие сроки и выражены в большей степени, чем после пролонгированного. Однако нарушения, инициированные хроническими воздействиями радиации, сохраняются в сердечно-сосудистой системе длительное время [2] и определяются изменениями структурно-функциональных и регуляторных свойств клеточных мембран [1, 10]. В целом, пострадиационные перестройки в сердечно-сосудистой системе способны привести к развитию процессов дезадаптации.

В системе интегративной регуляции процессов адаптации важную роль играют адренергические механизмы, влияния которых опосредуются через  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы. Микроэлектродные исследования показали, что длительность ПД при активации  $\alpha_1$ -адренорецепторов кардиомиоцитов облученных животных не изменяется; при активации этих же рецепторов миокарда облученных в дозе 1 Гр особой наступает её уменьшение. Амплитуда потенциалов действия клеток миокарда облученных животных при стимуляции  $\alpha$ -адренорецепторов, также изменяется в большей степени. Изменения амплитуды потенциалов в ответ на стимуляцию  $\beta$ -адренергических рецепторов в клетках миокарда опытных животных были значительно меньше, чем контрольных. Таким образом, радиационное воздействие приводит к снижению реакции кардиомиоцитов на стимуляцию  $\beta$ -адренорецепторов и, напротив, к повышению функционального ответа на стимуляцию  $\alpha$ -адренергических структур. Такой же направленности эффекты выявлены и при исследовании регуляции сократительной функции сердца.

Молекулярные механизмы изменения трансмембранной передачи катехоламиновых влияний на клетки миокарда связаны с функцией аденилатциклазной системы. Установлено, что при остром воздействии на организм ионизирующей радиации в миокарде повышается число  $\beta$ -адренергических рецепторов и активность аденилатциклазы, тогда как после пролонгированного внешнего облучения и под влиянием инкорпорированных радионуклидов наступают противоположные эффекты, сходные с изменениями, характерными для пред- и патологических состояний [3,4].

Внимание исследователей самых разных специальностей привлекает эндотелий, поскольку его роль чрезвычайно велика в регуляции тонуса сосудов, гемостаза, в адаптивных реакциях сердечно-сосудистой системы. Дилататорные реакции сосудистых сегментов на действие карбохолина у облученных животных существенно изменены и зависят от мощности и дозы облучения. После острого облучения наступает усиление дилататорных

реакций, после пролонгированного – снижение. Дилататорные эндотелий-независимые реакции аорты при стимуляции  $\beta$ -адренергических рецепторов изопrenalином также были существенно снижены. Концентрация изопrenalина, вызывающая полумаксимальный эффект, достоверно не изменялась, но величина максимального ответа была уменьшена.

У облученных животных также существенно изменялись и сократительные реакции, причем, направленность пострадиационных изменений также зависела от мощности дозы. После острого облучения сократительные реакции уменьшались, после пролонгированного – увеличивались. Учитывая тот факт, что во все сроки пострадиационного периода развиваемая сила сокращения деэндоотелизованными сосудами достоверно не отличалась от контрольных значений, можно полагать, что постлучевые изменения тонуса сосудов определяются особенностями модификации эндотелия. После острого облучения ингибирующее влияние эндотелия на сокращения гладко-мышечных клеток (ГМК) увеличивается, а после пролонгированного – уменьшается [5, 8].

Важная роль в регуляции сосудистого тонуса принадлежит ренин-ангиотензиновой системе. Воздействие низкоинтенсивных ионизирующих излучений вызывало усиление сократительной реакции аорты на ангиотензин 2 (Ang II). Сдвиг концентрационных кривых характеризовался уменьшением  $EC_{50}$  и увеличением  $R_{max}$ . Дополнительные исследования, проведенные на деэндоотелизованных сегментах, позволили выявить, что причиной модификации реакции сосудов на Ang II является снижение ингибирующего влияния эндотелия на ГМК [7].

При исследовании коронарных сосудов выявлено, что объемная скорость коронарного потока (ОСКП) после острого облучения в дозе 1 Гр увеличивается, а после пролонгированного – уменьшается. Блокада NO-синтазы вызывала значительное уменьшение ОСКП в сердце после острого облучения и практически не изменяла ее после пролонгированного облучения. Таким образом, увеличение ОСКП после острого облучения обусловлено усилением NO-ергических механизмов регуляции, а уменьшение ОСКП после пролонгированного облучения – их ослаблением [9].

Проведенные исследования позволяют заключить, что ионизирующие излучения в малых дозах, не вызывая существенных нарушений системной гемодинамики, модифицируют нейрогормональные механизмы регуляции сердца и сосудов. Результатом постлучевой перестройки регуляции является снижение приспособительных возможностей системы кровообращения к действию других повреждающих факторов. В частности, выявлены существенные особенности в реакциях сердца и сосудов облученных животных на действие стрес-

совых факторов, массивных доз катехоламинов, гипоксии. Так, при недостаточном обеспечении миокарда кислородом наступает уменьшение длительности потенциалов действия, что свидетельствует о снижении диапазона приспособительных реакций. В условиях гипоксии наступают нарушения ритма биоэлектрической активности. Если в клетках необлученных животных нарушения ритма регистрируются в 10% исследуемых препаратов, то после облучения – в 40%. При реоксигенации длительность ПД на всех уровнях реполяризации кардиомиоцитов контрольных особей увеличивается и достигает 70-80% исходных значений. Совершенно противоположная динамика наблюдается при реоксигенации миокарда облученных животных: длительность ПД на всех уровнях реполяризации еще больше уменьшается. То есть, способность к постгипоксическому восстановлению биоэлектрической активности клеток после облучения оказывается сниженной.

Одним из наиболее характерных эффектов гипоксии на миокард является увеличение ОСКП. Уже на 1-й минуте гипоксической перфузии объемная скорость коронарного потока значительно увеличивается. Затем на протяжении всего гипоксического воздействия она остается постоянной. У животных, которые подвергались пролонгированному воздействию  $\gamma$ -излучений, прирост ОСКП при гипоксии был значительно снижен: в контрольных экспериментах эта величина достигала 28%, а у облученных в различные сроки пострадиационного периода – 5-13%.

Несмотря на увеличение ОСКП, показатели сократительной функции сердца при гипоксии уменьшались. Причем, у контрольных животных при значительном увеличении ОСКП они уменьшались в большей степени, чем у подвергшихся пролонгированному воздействию  $\gamma$ -излучений. Таким образом, на изолированном сердце отмечаются те же эффекты, что и на кардиомиоцитах, а именно – снижение реакции на гипоксию у облученных животных.

Результаты наших исследований свидетельствуют, что гипоксическая вазодилатация является NO-зависимой. Так, если в контрольных исследованиях при гипоксии коронарный поток увеличивался до 30%, то в условиях блокады NO-синтазы – только на 7%. Что касается гипоксической вазодилатации коронарных сосудов облученных животных, то блокада NO-синтазы практически не оказывала эффекта на прирост коронарного потока при гипок-

сии после пролонгированного облучения. Эти результаты свидетельствуют, что пролонгированное воздействие  $\gamma$ -излучений приводит к ингибированию NO-ергических механизмов регуляции функционального состояния коронарных сосудов.

Реоксигенация снижает возросшую при гипоксии объемную скорость коронарного потока, причем до значений меньших, чем исходные. У контрольных животных ОСКП снижалась на 17% ниже исходного значения, а у облученных – на 28-30%. То есть, у облученных животных при реоксигенации коронарный поток снижается весьма существенно.

Таким образом, функциональный ответ сердца и сосудов облученного организма на повреждающие воздействия существенно отличается от функционального ответа необлученного организма.

#### Литература

1. Дворецкий А.И., Егорова Е.Г. // Радиобиология. - 1990. - Т. 30, № 5. - С. 688-690.
2. Лобанок Л.М., Антоненко А.Н. Биомеханическая функция сердца и ее адренергическая регуляция после длительного воздействия  $\gamma$ -излучения // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2000. - Т.40, № 3. - С. 245-249.
3. Лобанок Л.М., Буланова К.Я., Герасимович Н.В., Синелева М.В., Милютин А.А. // Модифицирующее влияние инкорпорированного  $^{137}\text{Cs}$  на механизмы адренергического контроля сократительной функции миокарда // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1994. - Т.34, № 4-5. - С651-656.
4. Лобанок Л.М., Буланова К.Я., Комар Е.С. Влияние низкоинтенсивных ионизирующих излучений на аденилатциклазную систему миокарда: возрастные особенности // Весці Нац. Акад. Навук Беларусі. Сер. Мед-біял.наук. – 2002. - № 3. - С. 6-21.
5. Лобанок Л.М., Лукша Н.П. Влияние гипоксии и аноксии на эндотелий-зависимые дилататорные реакции аорты крыс, подвергнутых воздействию низкоинтенсивных  $\gamma$ -излучений // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2002. - Т.42, № 5. - С. 510-514.
6. Лобанок Л.М., Малыхина А.П. Эффекты пролонгированного  $\gamma$ -облучения и гипоксии на биоэлектрическую активность клеток миокарда // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1998. - Т.38, № 2. - С. 201-206.
7. Лобанок Л.М., Соловьева Н.Н. Возрастные особенности пострадиационных изменений функциональной активности локальной сосудистой ренин-ангиотензиновой системы // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2003. - Т.43, № 4. - С.404-411.
8. Лукша Л.С., Лобанок Л.М. Дилататорные реакции аорты после пролонгированного  $\gamma$ -облучения // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1998. - Т. 38, № 5. - С. 510-515.
9. Суворова Т.А., Лобанок Л.М. Роль NO-опосредованных механизмов в пострадиационных изменениях нейрогормональной регуляции функции сердца и коронарного кровоснабжения // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. Труды II международной науч.-практич. конф., 23-24 мая 2002 г, Витебск. – 2002. - С. 132-135.
10. Хижняк С.В., Войццкий В.М., Кучеренко Н.Е. // Укр. биохим. журн. - 1991. - Т.63, № 3. - С. 113-117.

Поступила 08.04.09