

**НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК БЕЛАРУСИ  
ГНУ «ИНСТИТУТ РАДИОБИОЛОГИИ»**

**УДК 612.171.014.482**

**Суворова Татьяна Анатольевна**

**РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В ПОСТРАДИАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ  
СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА И ТОНУСА КОРОНАРНЫХ  
СОСУДОВ**

**03.00.01- радиобиология**

**АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук**

**Гомель, 2006**

Работа выполнена в ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси»

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, **Лобанок Леонид Михайлович** (УО «Белорусский государственный медицинский университет», профессор кафедры нормальной физиологии)

**Официальные оппоненты:** доктор биологических наук, профессор **Ролевич Игорь Викторович** (УО «Белорусский национальный технический университет», профессор кафедры экологии).

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси **Висмонт Франтишек Иванович** (УО «Белорусский государственный медицинский университет», заведующий кафедрой патологической физиологии)

**Оппонирующая организация:** УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится «   » \_\_\_\_\_ 2006 г. в \_\_\_\_\_ час. на заседании совета по защите диссертаций Д. 01.35.01 при ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси» по адресу: 246007, г. Гомель, ул. Федюнинского, д.4, т. (0232) 57-07-06, 56-63-55, факс (0232) 570706, e-mail:irb@mail.gomel.by

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси».

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2006 г.

Ученый секретарь  
совета по защите диссертаций  
кандидат биологических наук

Н.И. Тимохина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы диссертации

Заболевания сердечно-сосудистой системы в настоящее время являются основной причиной сокращения продолжительности жизни. Частота их возникновения по-прежнему остается весьма высокой. В Республике Беларусь смертность от болезней системы кровообращения оказывает существенное влияние на продолжительность жизни, сокращая ее на 7,3 года у мужчин и на 6,6 года у женщин [Антипов В.В., 2001]. Данная проблема актуальна и в регионах с измененной радиоэкологической обстановкой после аварии на Чернобыльской АЭС, где отмечен рост заболеваний сердца и сосудов (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, атеросклероз, вегето-сосудистые дистонии, гипертензия) у населения [Гайдук В.И., 1998; Чиркин А.А., 1999; Аринчин А.Н., 2001]. Кроме того, частота возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них повышена у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС [Руссу М.Г., 1998; Klimov A.D., 2001, Суворова И. В., 2005].

Одной из важнейших регуляторных молекул является оксид азота (NO). Ряд экспериментальных работ посвящен изучению влияния ионизирующих излучений на регуляторные системы кровообращения [Воробьев Е.И., Степанов Р.П. 1985; Лукша Л.С., 1996]. Исследований пострадиационной модификации NO-опосредованных механизмов регуляции функции сердца и его кровоснабжения проведено мало, а что касается диапазона малых доз, то они и вовсе отсутствуют. В то же время изменения NO-ергической системы, дисфункция эндотелия на фоне сниженного антиоксидантного статуса облученного организма могут являться одной из основных причин возникновения и развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Значительная часть болезней сердца и сосудов сопряжена с гипоксическими и реоксигенационными повреждениями миокарда и коронарных сосудов, важную роль в которых играют изменения NO-гомеостаза. Гипер- или гипопродукция оксида азота в облученном организме может существенно усугублять или ослаблять протекание патологических процессов, связанных с реализацией гипоксических и реоксигенационных влияний на сердце.

Таким образом, изучение NO-опосредованной регуляции функционального состояния сердца и коронарных сосудов, периферических механизмов их нейрогуморального контроля после воздействия на организм ионизирующих излучений в относительно малых дозах представляет собой актуальную проблему современной радиобиологии и медицины. Исследование роли NO-зависимых механизмов в реализации эффектов гипоксии и реоксигенации на сердце и его сосуды важно для понимания общих закономерностей развития нарушений функционирования сердечно-сосудистой системы, в том числе и после воздействия на организм ионизирующей радиации.

### Связь работы с крупными научными программами

Диссертационная работа выполнена в рамках Государственной программы фундаментальных исследований на 1996-2000 г.г. – «Закономерности переноса натуральных и техногенных радионуклидов в биосфере, формирование дозовых нагрузок, биологические эффекты хронического действия радиации и повышение

радиоустойчивости организма (Малые дозы облучения)» по теме «Зависимость биологических эффектов ионизирующей радиации в малых дозах от функционального состояния нейрогуморальной регуляции организма» (№ ГР 19961866); Государственной программы фундаментальных исследований на 2001-2003 г.г. «Изучение механизмов действия ионизирующих излучений на живые организмы и процессов аккумуляции в них радионуклидов (Ионизирующие излучения)» по теме «Роль опосредованных оксидом азота механизмов регуляции в формировании пострadiационных изменений функционального состояния системы кровообращения» (№ ГР 20023796), а также по темам, финансируемым Фондом фундаментальных исследований Республики Беларусь – «Роль оксида азота в регуляции коронарного кровообращения при гипоксии и реоксигенации» (1999-2000 г.г., № ГР 19992860) и «Исследование влияния низкоинтенсивных ионизирующих излучений на функциональную устойчивость сердечно-сосудистой системы к действию повреждающих факторов и разработка новых методов повышения неспецифической резистентности организма» (2002-2003 г.г., № ГР 20023796).

### **Цель и задачи исследования**

Цель настоящей работы – определить роль оксида азота в регуляции сократительной функции сердца и тонуса коронарных сосудов при воздействии на организм гамма-излучения в относительно малых дозах.

Исходя из цели исследования были поставлены следующие задачи:

- выяснить роль базального синтеза оксида азота в регуляции сократительной функции сердца и тонуса коронарных сосудов при внешнем остром и пролонгированном облучении;
- оценить состояние NO-зависимых механизмов адренергической и холинергической регуляции функционального состояния сердца при воздействии на организм  $\gamma$ -излучения с различной мощностью дозы;
- изучить роль оксида азота в реализации эффектов гипоксии и реоксигенации на сократительную функцию сердца и состояние коронарных сосудов в пострadiационный период.

### **Объект и предмет исследования**

Объект исследования – изолированное сердце белых крыс-самок в возрасте 6-8 месяцев, подвергнутых острому и пролонгированному воздействиям  $\gamma$ -излучения в дозе 1 Гр. Предмет исследования – ритмическая и сократительная активности сердца, коронарный поток, адренергическая, холинергическая и NO-опосредованная регуляция сократительной функции сердца и тонуса коронарных сосудов при нормоксии, гипоксии и реоксигенации.

### **Гипотеза**

Воздействие ионизирующих излучений в относительно малых дозах приводит к NO-опосредованным изменениям функционального состояния миокарда и коронарных сосудов, их нейрогуморального контроля, в результате чего снижаются приспособительные возможности сердца, его устойчивость к действию других повреждающих факторов, в частности, к гипоксии и реоксигенации.

## **Методология и методы проведенного исследования**

Методология исследования основана на использовании классической модели изолированного сердца для оценки сократительной активности миокарда и тонуса коронарных сосудов, механизмов их нейрогуморальной регуляции, моделировании физиологических воздействий и создании экспериментальных патологических состояний. Применялись радиобиологические, физиологические и фармакологические методы исследования.

## **Научная новизна и значимость полученных результатов**

Впервые установлены пострадиационные изменения базального синтеза оксида азота и их роль в модификации сократительной функции сердца и тонуса коронарных сосудов у облученных животных.

Показано участие NO-зависимых механизмов в изменениях адренергической и холинергической регуляции функционального состояния сердца при остром и пролонгированном воздействии на организм  $\gamma$ -излучения в относительно малых дозах.

Выявлены особенности реализации эффектов гипоксии и реоксигенации на сократительную функцию миокарда и тонус коронарных сосудов после воздействия на организм ионизирующих излучений с различной мощностью дозы.

Определено значение NO-опосредованных механизмов в гипоксических и реоксигенационных изменениях функционального состояния сердца в пострадиационный период.

Результаты исследований расширяют существующие представления о роли оксида азота в изменениях функционального состояния сердца, его нейрогормональной регуляции при остром и пролонгированном облучении в относительно малых дозах, о механизмах возникновения предпатологических и патологических состояний в облученном организме.

## **Практическая значимость полученных результатов**

Результаты исследований свидетельствуют, что ионизирующие излучения в относительно малых дозах модифицируют механизмы адренергической, холинергической и NO-опосредованной регуляции сократительной функции сердца и тонуса коронарных сосудов, что может лежать в основе патогенеза пострадиационных вегето-сосудистых дистоний, протекающих по гипер- или гипотоническому типам, увеличения вероятности тромбообразования, снижения приспособительных возможностей сердца к действию гипоксии и других повреждающих факторов, в результате чего увеличивается риск возникновения предпатологических и патологических состояний (дисфункция эндотелия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда).

Разнонаправленная динамика изменений NO-зависимых механизмов регуляции при действии острого и пролонгированного облучения требует дифференцированного патогенетического подхода в терапии пострадиационных сердечно-сосудистых нарушений.

Полученные данные могут являться теоретическим и экспериментальным обоснованием для прогнозирования ранних и отдаленных эффектов радиационного

воздействия в относительно малых дозах, для разработки научно-обоснованных принципов повышения функциональной устойчивости облученного организма.

Основные результаты исследований и выводы, сделанные на их основе, применяются в учебном процессе на кафедрах нормальной и патологической физиологии Белорусского государственного медицинского университета, на кафедре экологической медицины и радиобиологии Международного экологического университета им. А.Д. Сахарова, а также могут быть использованы в учебном процессе других ВУЗов биологического и медицинского профиля.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. При внешнем воздействии  $\gamma$ -излучения в дозе 1 Гр наступают изменения NO-опосредованной регуляции сократительной функции сердца и тонуса коронарных сосудов белых крыс, зависящие от мощности дозы. Острое облучение ( $9 \cdot 10^{-4}$  Гр/с) приводит к снижению сократительной активности сердца и NO-опосредованному увеличению коронарного потока в ближайшие сроки пострадиационного периода. Для пролонгированного лучевого воздействия ( $2,8 \cdot 10^{-7}$  Гр/с) характерны отдаленные последствия, заключающиеся в ослаблении биомеханической функции сердца и снижении синтеза NO в коронарных сосудах.

2. Под влиянием ионизирующих излучений в относительно малых дозах адрено- и холинореактивность сердца и коронарных сосудов снижается. Характер NO-опосредованных изменений адренергической регуляции определяется мощностью  $\gamma$ -излучения: после острого облучения роль NO-зависимой компоненты адренергического контроля миокарда и коронарных сосудов возрастает, в ближайшие и отдаленные сроки после пролонгированного – снижается. Вне зависимости от мощности дозы воздействие  $\gamma$ -квантов приводит к ослаблению NO-опосредованных механизмов холинергической регуляции сердца.

3. Гипоксическая перфузия сердца приводит к NO-зависимому снижению тонуса коронарных сосудов. После острого облучения гипоксическая вазодилатация и реоксигенационные повреждения сердца увеличиваются. После пролонгированного радиационного воздействия в ответ на гипоксию уменьшение сократительной функции миокарда более выражено, NO-опосредованная дилатация коронарных сосудов отсутствует, постреоксигенационное восстановление всех функциональных характеристик сердца снижено.

### **Личный вклад соискателя**

Все результаты научных исследований, представленные в диссертации, получены автором.

### **Апробация результатов диссертации**

Результаты диссертационной работы были представлены и обсуждались на Международной конференции «Роль нейромедиаторов и регуляторных пептидов в процессах жизнедеятельности», посвященной 150-летию со дня рождения И. П. Павлова, Минск, 28-29 сентября 1999 г.; Международном симпозиуме «Актуальные проблемы дозиметрии» Минск, 27-29 октября 1999 г.; Международной научной конференции «Биологически активные соединения в регуляции метаболического гомеостаза», Гродно, 28-29 сентября 2000 г.; Республиканской научно-практической

конференции «Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования», Витебск, 16-17 ноября 2000 г., Конференции с международным участием «Функциональная роль монооксида азота и пуринов», Минск, 13-14 сентября 2001 г.; IV съезде по радиобиологическим исследованиям, Москва, 20-24 ноября 2001 г.; Научно-практической конференции молодых ученых «Фундаментальные и прикладные аспекты в радиобиологии и радиоэкологии», Минск, 23-24 апреля 2002 г.; II-й международной научно-практической конференции «Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования», Витебск, 23-24 мая 2002 г.; Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» Минск, 25-26 января 2005 г.; 5-ой международной научной конференции «Сахаровские чтения 2005 года: экологические проблемы XXI века», Минск, 20-21 мая 2005 г.; 14-м Международном симпозиуме по микродозиметрии «Ионизирующие излучения: молекулярные механизмы, клеточные эффекты и их последствия при оценке риска низкоуровневого облучения и радиационной терапии», Венеция, 13-18 ноября, 2005 г.; научной сессии БГМУ, Минск, 24 января 2006 г.

### **Опубликованность результатов**

Результаты исследований по теме диссертации опубликованы в 19 научных работах, из них: 6 статей в научных рецензируемых журналах (Республики Беларусь – 4, Российской Федерации – 1, дальнего зарубежья – 1), 11 статей в сборниках и материалах международных и республиканских научных конференций, симпозиумов и 2 тезисов докладов на международных конференциях. Общее количество страниц опубликованных материалов – 71.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, методической главы, 4-х глав результатов собственных исследований и их обсуждений, заключения, списка использованных источников, включающего 340 библиографических наименований, и списка собственных публикаций по теме диссертации. Полный объем диссертации составляет 151 страницу машинописного текста, содержит 12 таблиц и 23 рисунка, занимающих 30 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Исследования выполнены на изолированных по Лангендорфу сердцах 594 белых беспородных крыс-самок в возрасте 6–8 месяцев. Животных подвергали внешнему острому (мощность дозы  $9 \cdot 10^{-4}$  Гр/с) и пролонгированному (мощность дозы  $2,8 \cdot 10^{-7}$  Гр/с) облучению в дозе 1 Гр на установках, соответственно, ИГУР-1 и ГАММАРИД  $^{192}_{120}$ , с источником  $\gamma$ -излучения  $^{137}\text{Cs}$ . Эксперименты проводили на 3-и, 10-е, 30-е и 90-е сутки пострадиационного периода. В качестве контроля использовали одновозрастных однополых животных.

Измеряли и анализировали следующие параметры: частоту сердечных сокращений (ЧСС, сокр./мин.), внутрижелудочковое давление ( $P_{\text{max}}$ , мм рт.ст.),

скорости его нарастания и падения ( $\pm dP/dt_{\max}$  мм рт.ст./с), объемную скорость коронарного потока (ОСКП, мл/мин.).

При изучении роли NO в пострadiационных изменениях функционального состояния миокарда и коронарных сосудов использовали ингибитор синтеза NO метиловый эфир N<sup>o</sup>-нитро-L-аргинина (L-NAME,  $5 \times 10^{-6}$  М) и NO-донор нитропруссид Na ( $5 \times 10^{-6}$  М). При исследовании периферических механизмов нейрогормональной регуляции оценивали функциональный ответ изолированного сердца на стимуляцию M-холинорецепторов карбахолом (КХ,  $10^{-11}$ - $10^{-6}$  М) и адренорецепторов норадреналином (НА,  $10^{-9}$ - $10^{-5}$ М) в условиях интактного NO-синтеза и при его блокаде. Рассчитывали величину максимального ответа сердца на действие активных веществ ( $R_{\max}$ , %) и логарифм концентрации, вызывающей полумаксимальный эффект ( $\log EC_{50}$ ).

Гипоксию и реоксигенацию сердца моделировали заменой перфузионного оксигенированного раствора неоксигенированным, а затем вновь оксигенированным. Продолжительность гипоксических и реоксигенационных воздействий составляла 15 мин. При изучении роли NO-опосредованных механизмов в реализации эффектов гипоксии и реоксигенации в перфузионный раствор перед гипоксическим воздействием вводили блокатор NO-синтазы L-NAME ( $5 \times 10^{-6}$  М).

Статистическую обработку полученных экспериментальных результатов проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism (San Diego, California, USA) с использованием t-критерия Стьюдента или Two-way ANOVA.

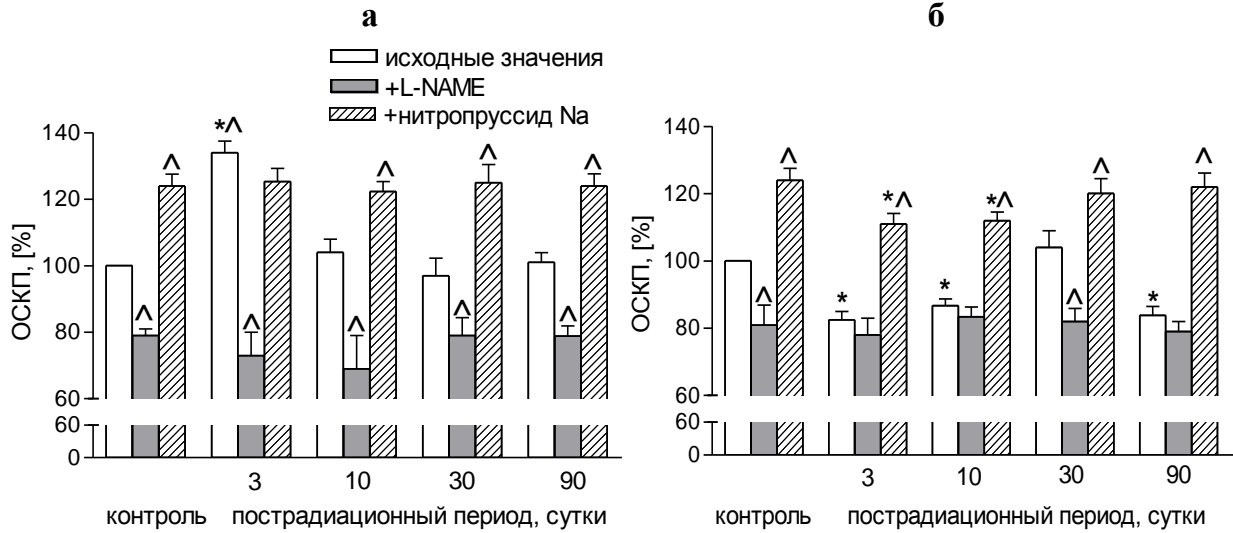
### **Роль базального синтеза оксида азота в пострadiационных изменениях сократительной функции миокарда и тонуса коронарных сосудов**

Воздействие  $\gamma$ -излучения в дозе 1 Гр не оказывало влияния на ЧСС, однако приводило к достоверным изменениям систолического давления в левом желудочке сердца, максимальных скоростей его нарастания и падения. Величины этих показателей были снижены на 3-и и 10-е сутки после острого облучения и на 90-е – после пролонгированного, что указывает на зависимость времени проявления эффектов от мощности дозы. Характер изменений коронарного потока также определялся интенсивностью облучения: значительный прирост ОСКП (30%) отмечен на 3-и сутки после острого радиационного воздействия (рис.1,а), в то время как в ближайшие сроки после пролонгированного – выявлено ее снижение в среднем на 15-20 %, с последующей нормализацией на 30-е и повторным уменьшением на 90-е сутки после облучения (рис.1,б).

Ингибирование синтеза оксида азота L-NAME снижало ЧСС и ОСКП. Величины этих изменений косвенно характеризуют уровень базального синтеза NO и его роль в регуляции функционального состояния сердца. В ближайшие сроки после острого облучения L-NAME оказывал более выраженное отрицательное хронотропное действие, уменьшал  $+dP/dt_{\max}$  и  $-dP/dt_{\max}$ , что не наблюдалось в контроле, а также более значительно снижал ОСКП, которая в условиях ингибирования NO-синтазы у необлученных и облученных животных достоверно не различалась (см. рис. 1,а). После пролонгированного облучения отрицательный хронотропный эффект L-NAME не изменялся. Влияние блокады синтеза NO на тонус коронарных сосудов на 3-и, 10-е и 90-е сутки пострadiационного периода полностью отсутствовало; на 30-е сутки эффект L-NAME на ОСКП не отличался от такового в



контроле (см. рис.1,б).



\* -различия достоверны по отношению к соответствующему контролю;

<sup>^</sup> -различия достоверны по отношению к исходным значениям ( $p < 0,05$ ).

Рис 1. Влияние L-NAME и нитропруссид Na на ОСКП в изолированном сердце крыс в различные сроки после острого (а) и пролонгированного (б) воздействий  $\gamma$ -излучения в дозе 1 Гр.

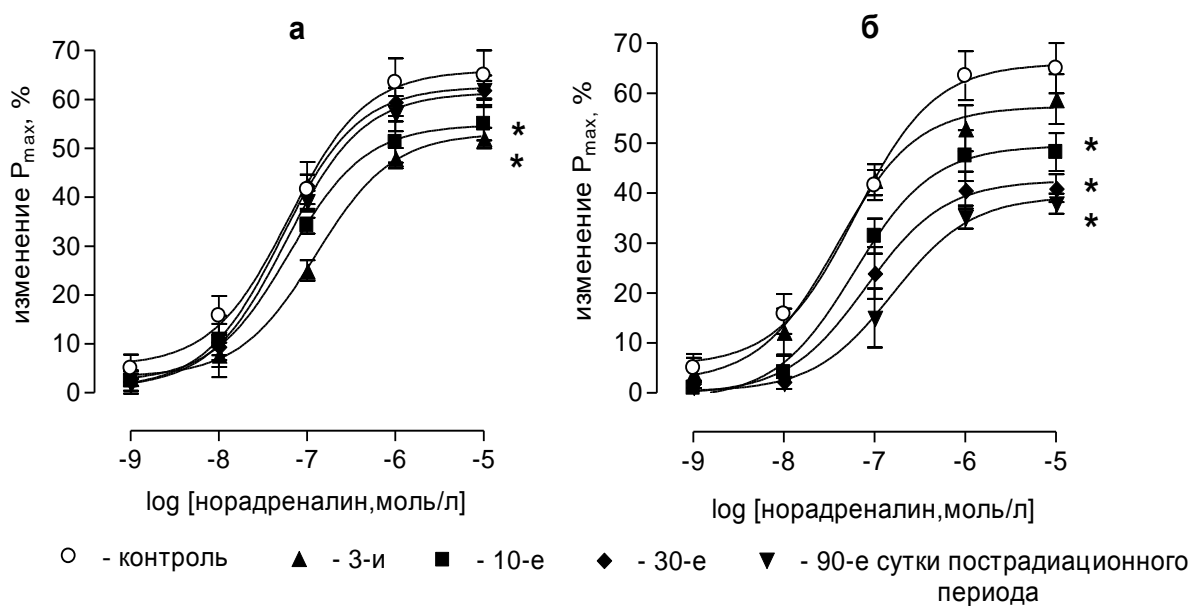
Поскольку пострadiационная NO-зависимая динамика коронарного потока может быть связана с изменением функционального ответа гладкомышечных клеток сосудов на действие оксида азота, были исследованы дилататорные эффекты NO-донора нитропруссид Na. После острого облучения ОСКП в условиях действия нитропруссид натрия ( $5 \times 10^{-6}$  М) не отличалась от таковой у контрольных животных (см. рис. 1,а). После пролонгированного облучения (3–10-е сутки) ОСКП при действии экзогенного NO была достоверно меньше таковой в контроле (см.рис.1,б).

Следовательно, повышение ОСКП на 3-и сутки после острого облучения не связано с модификацией функционального ответа гладкомышечных клеток сосудов сердца на действие оксида азота, а вызвано увеличением базального его синтеза. Эти изменения, по-видимому, представляют собой преходящий ответ данной регуляторной системы организма на радиационное воздействие и могут быть обусловлены активацией эндотелиальной NO-синтазы внутриклеточным  $Ca^{2+}$ , уровень которого значительно возрастает после радиационного воздействия за счет изменения в кальций-транспортных системах [Дворецкий А.И. и др., 1990]. В ближайшие сроки после пролонгированного облучения уменьшение коронарного потока обусловлено, по всей видимости, не только снижением способности эндотелиальных клеток синтезировать NO, но и преходящим ослаблением его эффектов на гладкие миоциты, а в отдаленные – нарушением синтеза монооксида азота или снижением его биодоступности.

#### Участие оксида азота в адренергической регуляции функционального состояния сердца в пострadiационный период

Стимуляция адренергических рецепторов сердца контрольных животных норадреналином (НА) вызывала возрастание ЧСС на 40 %, показателей инотропной функции –  $P_{max}$ ,  $+dP/dt_{max}$ ,  $-dP/dt_{max}$  на 65, 100 и 150 %, соответственно, а также

достоверное увеличение коронарного потока. После воздействия ионизирующего излучения в дозе 1 Гр функциональный ответ изолированного сердца на адренергическую стимуляцию снижался. При этом выраженность и длительность радиационно-индуцированных изменений определялась мощностью дозы облучения. После острого воздействия  $\gamma$ -квантов уменьшение положительных хроно- и инотропной (рис. 2,а) реакций сердца и прироста ОСКП на действие норадреналина отмечено в ближайшие сроки постлучевого периода. При этом на 3-и сутки после облучения отмечено увеличение концентрации НА, вызывающей полумаксимальный инотропный эффект ( $EC_{50}$ ), что указывает на снижение сродства адренорецепторов миокарда к агонисту. На 10-е сутки после острого облучения уменьшение максимальных хроно- и инотропной, а также сосудистой реакций на НА не было связано с изменением  $EC_{50}$ , что косвенно свидетельствует о снижении плотности адренорецепторных структур сердца без изменения их сродства к НА.



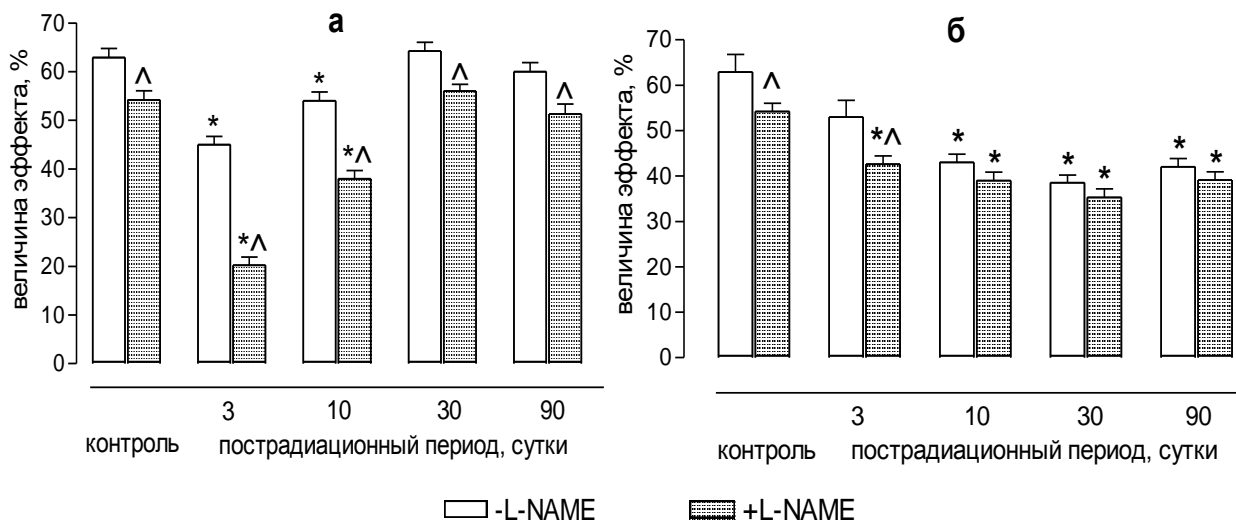
\* - различия достоверны по отношению к контролю ( $P < 0,0001$ , Two-way ANOVA).

Рис. 2. Динамика  $P_{max}$  изолированного сердца крыс при стимуляции адренорецепторов норадреналином в различные сроки после острого (а) и пролонгированного (б) облучения в дозе 1 Гр.

Пролонгированное воздействие ионизирующей радиации приводило к ослаблению положительного хронотропного эффекта НА в среднем на 10 % на 30-е и 90-е сутки постлучевого периода ( $p=0,02$ ). НА-индуцированная положительная инотропная реакция миокарда (рис. 2,б) и дилататорная коронарных сосудов достоверно уменьшались начиная с 10-х суток постлучевого периода, причем выраженность функциональных сдвигов нарастала с увеличением времени после облучения, а максимальный эффект отмечен спустя 3 месяца. Для этого же периода было характерно выраженное увеличение  $EC_{50}$  (по инотропному ответу сердца на действие НА), что свидетельствует о десенситизации рецепторов, однако она наступала значительно позднее (90-е сутки), чем после острого облучения. Следует отметить, что изменения адренергической регуляции сердца после низкоинтенсивного воздействия  $\gamma$ -излучения были более выражены, чем после острого.

Стимуляция адренорецепторов в условиях блокады NO-синтазы вызывала менее выраженные положительные хроно- и инотропный эффекты, дилататорную реакцию коронарных сосудов. Модифицирующие влияния NO на хронотропные эффекты НА реализуются через стимуляцию  $\text{Na}^+$ -каналов в пейсмекерных клетках синоатриального узла сердца [Herring N. et al, 2001]; взаимоотношения между NO и адреноагонистами при их действии на сократительную активность миокарда являются достаточно сложными и зависят от концентрации как адреноагониста, так и NO [Massion et al, 2003]. В наших исследованиях физиологические концентрации NO были необходимы для полной реализации эффектов НА. Кроме того, НА, стимулируя  $\alpha_2$ -адренорецепторы эндотелиоцитов и увеличивая синтез NO, вносил определенный вклад в величину НА-индуцированного прироста ОСКП и таким образом опосредованно влиял на сократительную активность миокарда.

После острого облучения положительный хронотропный эффект НА в условиях ингибирования синтеза NO не изменялся, однако инотропная реакция миокарда снижалась более значительно. В частности, на 3-и и 10-е сутки пострадиационного периода максимальное развиваемое давление в левом желудочке сердца при действии НА ( $10^{-5}$  М) было на 20 и 15 %, соответственно, меньше, чем в условиях интактного NO-синтеза, в то время как у необлученных животных – на 10 % ( $p < 0,05$ ). Одновременно наступало увеличение NO-зависимой компоненты дилататорной реакции сосудов сердца на НА. В частности, на 3-и и 10-е сутки после облучения L-NAME снижал максимальную вазодилататорную реакцию на НА на 25 и 16 % соответственно, в то время как у необлученных особей – на 10 % ( $p < 0,05$ ) (рис.3,а).



\* – различия достоверны по отношению к соответствующему контролю;

^ – различия достоверны по отношению к условиям без L-NAME ( $p \leq 0,05$ ).

Рис. 3. Влияние стимуляции адренергических рецепторов НА ( $10^{-5}$  М) на ОСКП изолированного сердца крыс в условиях интактного NO-синтеза (-L-NAME) и блокады NO-синтазы (+L-NAME) в различные сроки после острого (а) и пролонгированного (б) облучения в дозе 1 Гр.

Изменения NO-опосредованных механизмов адренергического контроля сердца после пролонгированного облучения носили противоположную эффектам острого облучения направленность: отмечено снижение роли NO в реакции миокарда и коронарных сосудов на действие НА. В частности, ингибирование NO-синтазы не

оказывало влияния на динамику  $P_{\max}$  при действии НА в ближайшие сроки пострadiaционного периода, на 30-е сутки NO-зависимая компонента НА-индуцированной положительной инотропной реакции возрастала и не отличалась от таковой в контроле, повторное ее снижение отмечено в отдаленные сроки после облучения. NO-зависимые механизмы регуляции хронотропной реакции сердца на стимуляцию адренорецепторов в пострadiaционном периоде не изменялись. Начиная с 10-х суток пострadiaционного периода L-NAME не оказывал эффекта на прирост ОСКП при действии НА (рис. 3,б).

Уменьшение функционального ответа сердца на адренергическую стимуляцию, очевидно, носит неспецифический характер и выявлено при различных патологических состояниях сердца, гипертонической болезни, стрессе, старении [Brodde O.E., 1996]. В основе отмеченных процессов лежит уменьшение плотности адренергических рецепторных структур миокарда и их специфической чувствительности к агонистам, снижение гормонстимулируемой активности аденилатциклазы и, соответственно, синтеза цАМФ [Соболев А.С., 1987; Буланова К.Я., 1991]. После острого облучения отмечено преходящее возрастание роли NO в адренергической регуляции сердца. При этом монооксид азота может играть лимитирующую роль в развитии неспецифической стресс-реакции. При кратковременном действии стрессорных факторов (к которым ряд авторов относит и ионизирующие излучения) наблюдается увеличение продукции NO, что соответствует стадии мобилизации организма, в то время как снижение синтеза NO происходит при длительном истощающем стрессе [Манухина Е.Б., 2000].

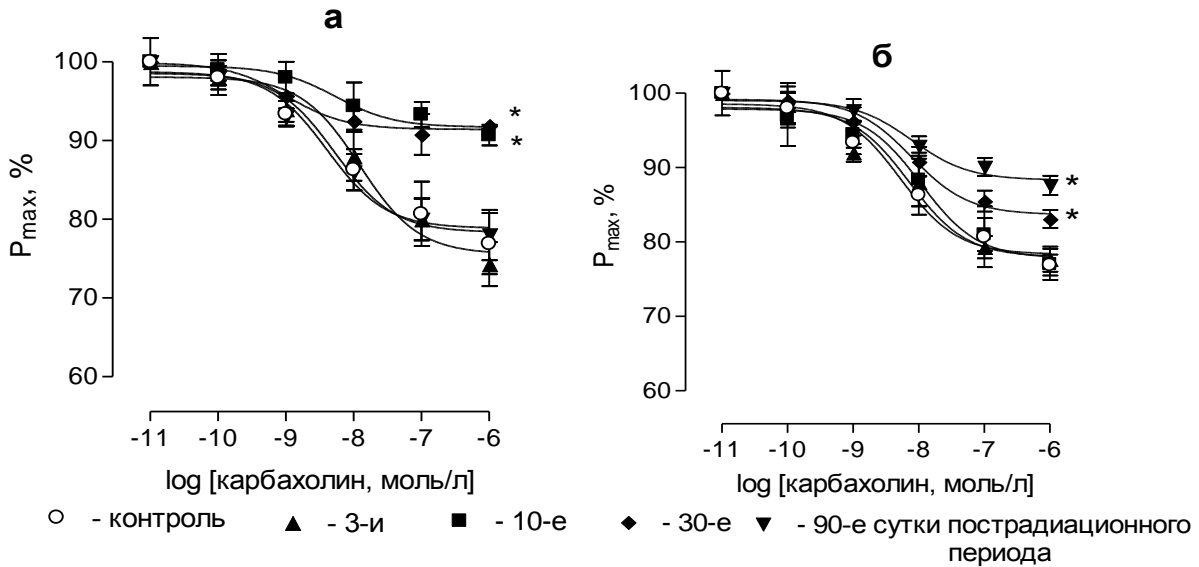
Наблюдаемые NO-зависимые эффекты воздействия низкоинтенсивных ионизирующих излучений могут быть связаны с истощением системы синтеза NO в течение длительного облучения, уменьшением его биодоступности, а также со снижением чувствительности гладкомышечных клеток коронарных сосудов к оксиду азота, повышением синтеза и высвобождения которого возможно на начальных этапах пролонгированного облучения. Ослабление периферических звеньев адренергической регуляции сердца, ее NO-опосредованной компоненты после пролонгированного радиационного воздействия свидетельствует о снижении функциональной устойчивости сердца и может приводить к недостаточному его кровоснабжению, снижению адаптационных возможностей.

### **Роль оксида азота в пострadiaционной модификации холинергической регуляции функционального состояния сердца**

У контрольных животных карбахолин (КХ) вызывал дозозависимое снижение ЧСС а также уменьшение скоростно-силовых характеристик его биомеханической функции и ОСКП вплоть до полной остановки сердца при концентрации препарата в растворе  $10^{-6}$  М. Облучение в дозе 1 Гр не изменяло хронотропную реакцию миокарда на стимуляцию М-холинорецепторов, однако снижало отрицательный инотропный эффект КХ на 10-е и 30-е сутки после острого и 30-е и 90-е сутки после пролонгированного воздействия  $\gamma$ -излучения (рис. 4). Ослабление максимальной инотропной реакции ( $R_{\max}$ ) миокарда на КХ после острого облучения сопровождалось снижением  $EC_{50}$ , что косвенно свидетельствует о повышении количества мускариновых рецепторных структур миокарда, находящихся в состоянии высокого

средства к агонисту. После пролонгированного лучевого воздействия изменений средства М-холинорецепторов сердца к КХ не выявлено.

Как после острого, так и после пролонгированного облучения на 3-и сутки наступало снижение функционального ответа коронарных сосудов на КХ, причем после пролонгированного радиационного воздействия ослабление максимальной реакции сопровождалось уменьшением средства холинергических рецепторных структур сосудов сердца к агонисту.



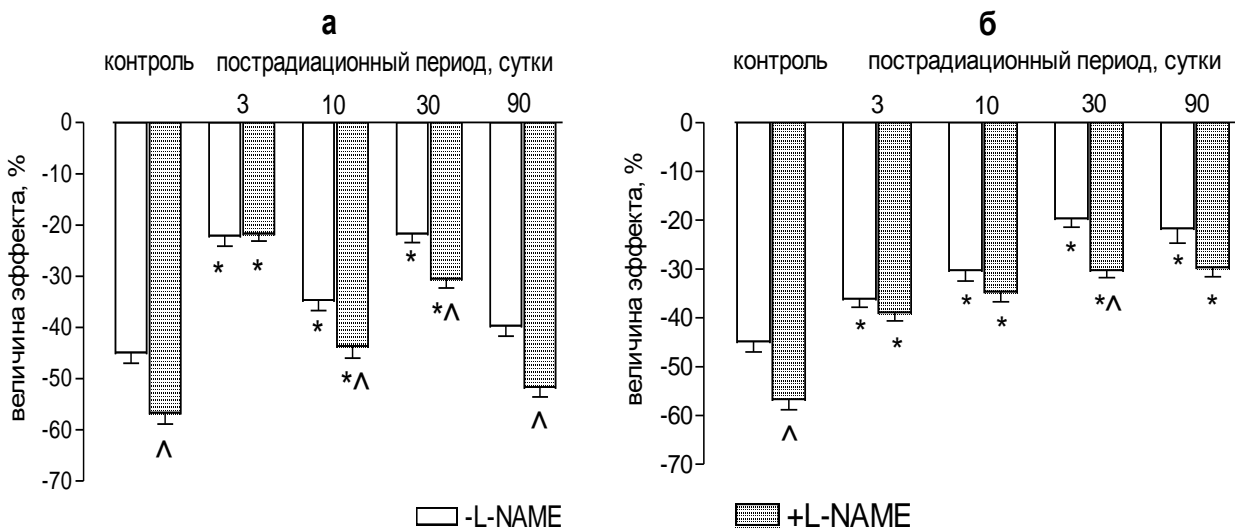
\* - различия достоверны по отношению к контролю ( $p < 0,0001$ , Two-way ANOVA).

Рис. 4. Динамика  $P_{max}$  изолированного сердца крыс при стимуляции холинорецепторов карбахолином в различные сроки после острого (а) и пролонгированного (б) облучения в дозе 1 Гр.

У контрольных животных в условиях блокады NO-синтеза отрицательный инотропный ответ сердца на холинергическую стимуляцию снижался. КХ-индуцированное уменьшение коронарного потока в этих условиях было более выражено, чем в условиях интактного NO-синтеза, что свидетельствует о существовании NO-зависимой вазодилаторной компоненты в общей констрикторной реакции коронарных сосудов крыс на стимуляцию М-холинорецепторов. После острого облучения (3-и сутки) отмечено ослабление NO-зависимой компоненты инотропной реакции миокарда на КХ. Кроме того, в это же время наступало резко выраженное уменьшение NO-зависимой составляющей в реакции коронарного сосудистого русла на КХ (рис. 5,а). Восстановление роли NO в реакции коронарных сосудов на КХ происходило к 10-м, а сократительного миокарда – к 30-м суткам после облучения.

Низкоинтенсивное радиационное воздействие также модифицировало NO-зависимые механизмы холинергической регуляции сердца. В частности, на 30-е сутки после облучения наступало уменьшение NO-зависимой компоненты инотропной реакции миокарда на стимуляцию М-холинорецепторов. Прирост отрицательной инотропной реакции на КХ в концентрации, вызывающей максимальный эффект, в условиях блокады NO-синтазы был меньше на 3-и (25%), 10-е (21%) сутки после облучения, не отличался от контроля на 30-е (40 %) и повторно снижался на 90-е (23%) ( $p < 0,05$ ). Дилаторный NO-опосредованный компонент реакции коронарных

сосудов при стимуляции М-холинорецепторов в ближайшие и отдаленные сроки после пролонгированного облучения был снижен практически до нуля (рис. 5,б).



\* – различия достоверны по отношению к соответствующему контролю;

Λ – различия достоверны по отношению к условиям без L-NAME ( $p \leq 0,05$ ).

Рис. 5. Влияние блокады NO-синтазы L-NAME на ОСКП изолированного сердца крыс при стимуляции М-холинергических рецепторов КХ ( $10^{-6}$  М) в различные сроки после острого (а) и пролонгированного (б) облучения в дозе 1 Гр.

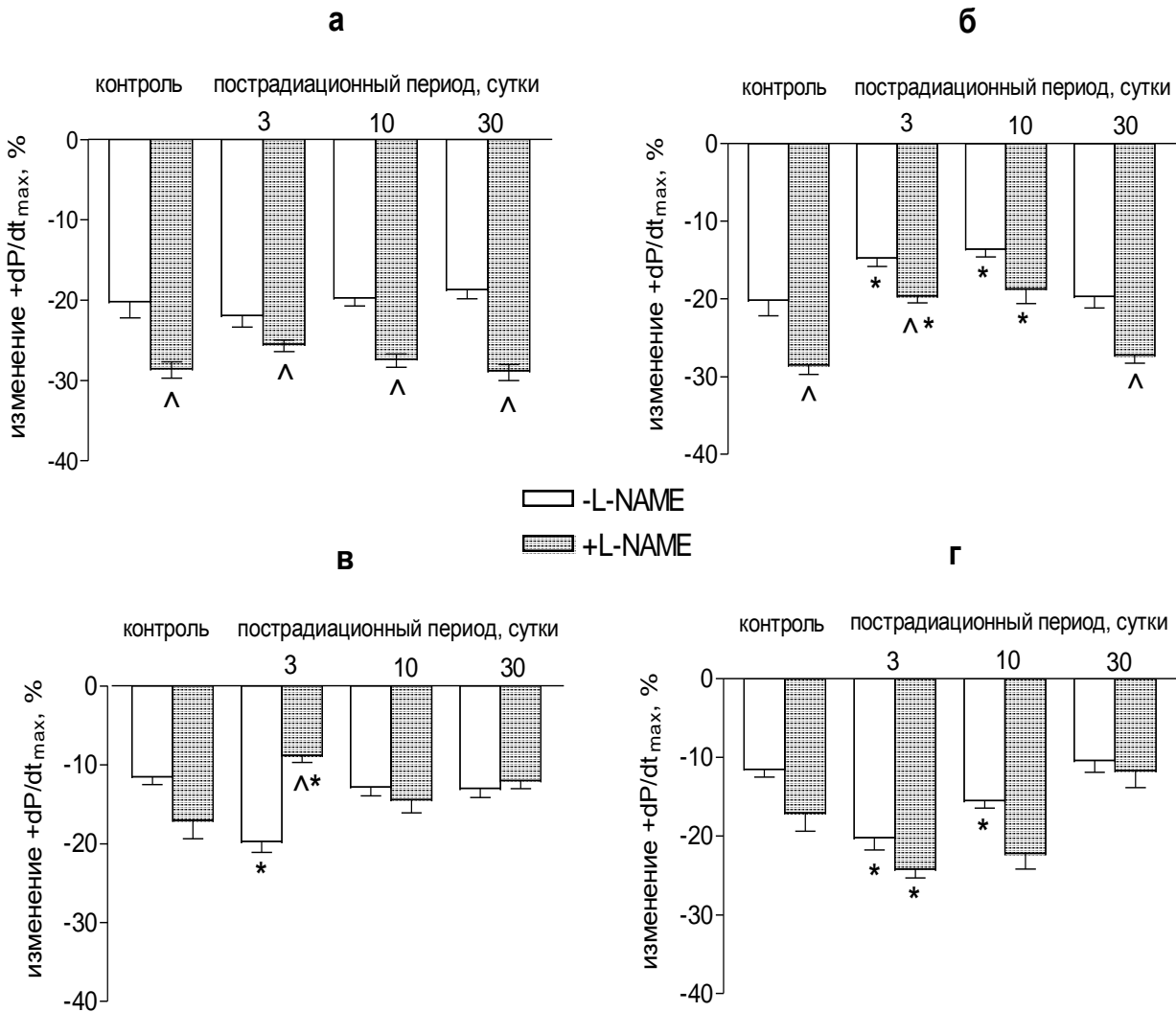
Таким образом, облучение  $\gamma$ -квантами в дозе 1,0 Гр ослабляет NO-зависимые механизмы холинергической регуляции сократительной функции сердца и тонуса коронарных сосудов. После острого воздействия ионизирующей радиации NO-опосредованные механизмы холинергического контроля сердца полностью восстанавливаются к 30-м суткам пострадиационного периода, после пролонгированного – динамика NO-зависимой компоненты холинергической регуляции миокарда и коронарных сосудов носит волнообразный характер, ее изменения отмечаются и в отдаленные сроки после облучения.

### **NO-зависимые механизмы действия гипоксии и реоксигенации на сократительную функцию миокарда и тонус коронарных сосудов у облученных животных**

Перфузия гипоксическим раствором изолированного сердца контрольных крыс приводила к уменьшению  $P_{\max}$ ,  $+dP/dt_{\max}$  и  $-dP/dt_{\max}$  на 19, 20 и 27%, соответственно ( $p < 0,05$ ); изменения ЧСС были недостоверны. После острого облучения динамика показателей биомеханической функции сердца при гипоксической перфузии не отличалась от таковой у контрольных животных. После пролонгированного радиационного воздействия отмечено меньшее снижение в ответ на гипоксию показателей сократительной функции сердца (рис. 6).

Одной из наиболее характерных реакций сердца на гипоксию является увеличение коронарного потока. У контрольных животных ОСКП при гипоксии возрастала на 28 %, у опытных на 3-и сутки после острого облучения достоверно больше – на 37 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 7,а). В ближайшие сроки после пролонгированного воздействия  $\gamma$ -квантов реакция коронарных сосудов на гипоксию характеризовалась полным отсутствием прироста ОСКП. К 30-м суткам ОСКП в условиях гипоксии

возрастала на 13%, что, однако, в 2 раза меньше величины гипоксической дилатации коронарных сосудов необлученных особей (рис.7,б).



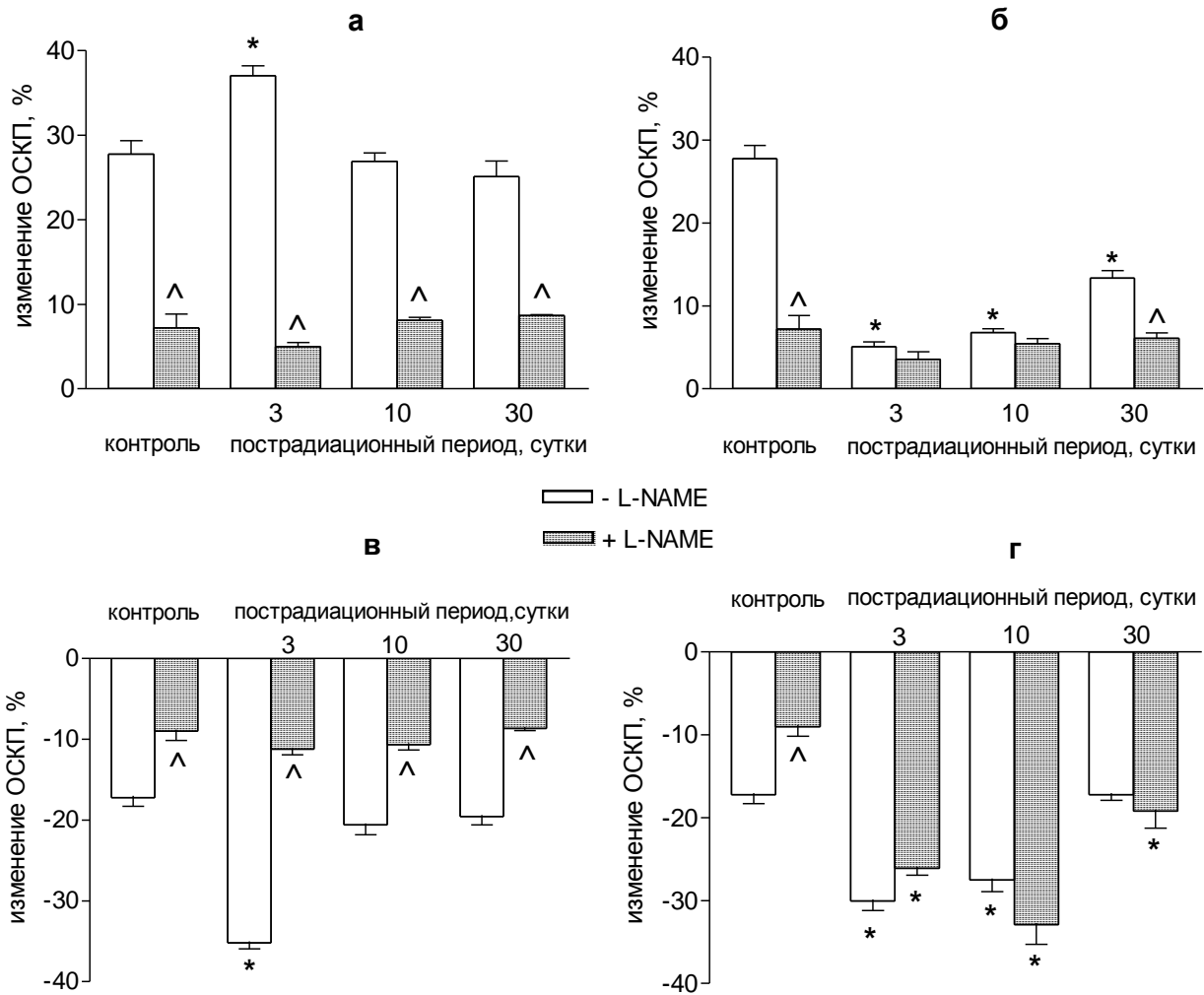
\*- различия достоверны по отношению к контролю;

^ - различия достоверны по отношению к условиям без L-NAME ( $p \leq 0,05$ ).

Рис. 6. Изменения  $+dP/dt_{max}$  при гипоксии (а, б) и реоксигенации (в, г) изолированного сердца крыс в условиях интактного NO-синтеза (-L-NAME) и блокады NO-синтазы (+L-NAME) в различные сроки после острого (а, в) и пролонгированного (б, г) воздействия ионизирующих излучений в дозе 1 Гр.

Результаты исследования показали, что изменения функционального состояния сердца и коронарных сосудов при гипоксии в значительной степени определяются NO-опосредованными механизмами. Эксперименты, проведенные с применением каталазы, позволили исключить участие пероксида водорода в модификации функционального состояния сердца в условиях недостаточного кислородного обеспечения. Гипоксический прирост объемной скорости коронарного потока носил NO-зависимый характер, поскольку гипоксическая вазодилатация существенно снижалась в условиях блокады синтеза NO. Как у контрольных, так и у опытных животных после острого облучения в дозе 1 Гр прирост ОСКП в ответ на гипоксическую перфузию в условиях блокады NO-синтазы L-NAME был значительно уменьшен и составлял около 7–10% ( $p < 0,05$ ), а падение сократительной функции

сердца при гипоксии в условиях блокады синтеза NO, напротив, было больше, о чем свидетельствует более значительное уменьшение  $P_{\max}$ ,  $+dP/dt_{\max}$  и  $-dP/dt_{\max}$  (см. рис. 6,а и 7,а).



\* – различия достоверны по отношению к соответствующему контролю;

<sup>^</sup> – различия достоверны по отношению к условиям без L-NAME, ( $p < 0.05$ ).

Рис. 7. Изменения ОСКП при гипоксии (а, б) и реоксигенации (в, г) изолированного сердца крыс в условиях интактного NO-синтеза (-L-NAME) и блокады NO-синтазы (+L-NAME) в различные сроки после острого (а, в) и пролонгированного (б, г) воздействия ионизирующих излучений в дозе 1 Гр.

На 3-и и 10-е сутки после пролонгированного облучения L-NAME практически не оказывал влияния на динамику ОСКП при гипоксии и только к 30-м суткам уменьшал гипоксический прирост ОСКП на 7 % ( $p < 0,05$ ), тогда как в контрольных исследованиях – на 20% (см. рис. 7,б). Снижение сократительной функции миокарда при гипоксии в условиях блокады NO-синтазы после пролонгированного облучения также было более выраженным (см. рис. 6,б).

Выявлены пострадиационные особенности динамики сократительной функции миокарда и коронарного потока при реоксигенации сердца. В частности, у контрольных животных максимальное внутрижелудочковое давление, скорости его



нарастания и падения при реоксигенации сердца возрастали, но оставались ниже догипоксических на 10-15 %; объемная скорость коронарного потока при этом уменьшалась до значений ниже исходных на 17 %. Реоксигенация сердца крыс, подвергнутых острому облучению (3-и сутки пострадиационного периода), практически не увеличивала показатели сократительной активности миокарда – их относительные значения оставались значительно меньше догипоксических (на 20 %); объемная скорость коронарного потока у этих животных уменьшалась более значительно, чем у контрольных – на 35 % ниже исходной (см. рис. 6,в; 7,в).

При реоксигенации сердца животных, подвергнутых пролонгированному облучению (3-и–10-е сутки пострадиационного периода)  $P_{\max}$ ,  $+dP/dt_{\max}$  и  $-dP/dt_{\max}$  оставались уменьшенными на 20-25 %, а ОСКП снижалась до значений меньше догипоксических в среднем на 30 %. (рис.6,г;7,г)

В условиях блокады синтеза NO L-NAME наступало значительно меньшее реоксигенационное снижение коронарного потока. Причем, если у контрольных животных разница в уменьшении ОСКП без и в условиях блокады NO-синтеза составила 8%, то у опытных особей на 3-и сутки после острого облучения – 24% (см. рис. 7,в). L-NAME не оказывал влияния на динамику биомеханических характеристик сердца при реоксигенации у контрольных особей, однако значительно снижал повреждающие эффекты реоксигенации у облученных животных. В частности, если  $+dP/dt_{\max}$  на 3-и сутки после острого облучения при реоксигенации сердца без L-NAME была снижена на 20 %, то в условиях блокады NO-синтазы – на 9 % (см. рис.6,в). После пролонгированного облучения блокада NO-синтазы не оказывала влияния на динамику функциональных показателей сердца при реоксигенации: как и в условиях интактного синтеза NO ОСКП, показатели сократительной активности миокарда оставались сниженными, причем на 3-и и 10-е сутки после облучения в большей степени, чем в контрольных исследованиях (см. рис. 6,г; 7,г).

Таким образом, усиление синтеза NO при гипоксии, с одной стороны, является одним из механизмов усиления коронарного потока, с другой – играет значительную роль в развитии реоксигенационных повреждений сердца, его ингибирование способствует лучшему восстановлению нарушенных функций. Защитные эффекты блокады NO-синтазы значительно выражены при гипоксии-реоксигенации сердца животных, подвергнутых острому облучению и полностью отсутствуют после пролонгированного радиационного воздействия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Внешнее воздействие ионизирующего излучения в дозе 1 Гр вызывает изменения NO-опосредованной регуляции сократительной функции сердца и тонуса коронарных сосудов белых крыс. Характер и время возникновения пострадиационных изменений зависят от мощности дозы облучения. После острого лучевого воздействия снижение сократительной активности сердца и увеличение базального синтеза NO в коронарных сосудах развиваются в ближайшие сроки пострадиационного периода (3-и–10-е сутки). Для пролонгированного радиационного воздействия характерно развитие отдаленных последствий (90-е сутки), проявляющихся в ослаблении биомеханической функции сердца и избирательном нарушении синтеза NO в эндотелии коронарных сосудов [2-А, 5 А, 14-А, 18-А, 19-А].

2. Общее облучение модифицирует адренергическую регуляцию функционального состояния сердца. После острого радиационного воздействия снижение реакции миокарда и коронарных сосудов на стимуляцию адренергических рецепторов норадреналином отмечается в ближайшие сроки с последующим ее восстановлением к 30-м суткам постлучевого периода. Пролонгированное воздействие  $\gamma$ -излучения приводит к ослаблению адренергического контроля сердца начиная с 10-х суток, а максимальный эффект наступает спустя 3 месяца после облучения [4-А, 8-А, 13-А, 17-А].

3. Направленность, выраженность и длительность радиационно-индуцированных изменений NO-зависимых механизмов адренергической регуляции функции миокарда и коронарных сосудов определяется мощностью  $\gamma$ -излучения. В ближайшие сроки после острого облучения происходит усиление NO-опосредованной компоненты адренергического контроля функции сердца, в ближайшие и отдаленные сроки после пролонгированного – снижение; выявленные изменения более выражены после острого, чем после пролонгированного лучевого воздействия [4-А, 7-А, 11-А, 13-А, 17-А].

4. Воздействие ионизирующего излучения приводит к снижению реакции сердца на стимуляцию холинергических рецепторов карбахолом на 10-е и 30-е сутки после острого и 30-е и 90-е сутки после пролонгированного облучения. Острое радиационное воздействие вызывает значительные преходящие изменения реакции изолированного сердца на действие карбахолина, тогда как эффекты пролонгированного облучения нарастают во времени и наиболее выражены в отдаленные сроки пострадиационного периода [4-А, 5-А, 12-А, 13-А, 15-А, 19-А].

5. Роль NO-зависимых механизмов в холинергической регуляции функционального состояния сердца в пострадиационный период снижается. Вне зависимости от мощности дозы данные изменения развиваются в ближайшие сроки пострадиационного периода (3-и сутки). После острого облучения NO-опосредованные механизмы холинергической регуляции сердца полностью восстанавливаются к 30-м суткам, после пролонгированного – снижение NO-зависимой компоненты холинергического контроля миокарда и коронарных сосудов отмечено в отдаленные сроки после радиационного воздействия (90-е сутки) [4-А, 5-А, 9-А, 11-А, 13-А, 15-А, 19-А].

6. Увеличение объемной скорости коронарного потока при гипоксии миокарда носит NO-зависимый характер, а ингибирование синтеза оксида азота способствует лучшему постреоксигенационному восстановлению тонуса коронарных сосудов. В ближайшие сроки после острого облучения гипоксический прирост объемной скорости коронарного потока и реоксигенационные повреждения сердца увеличиваются. После пролонгированного радиационного воздействия в ответ на гипоксию наступает более выраженное снижение сократительной функции миокарда, NO-опосредованная дилатация коронарных сосудов отсутствует, постреоксигенационное восстановление всех функциональных характеристик сердца снижено. Роль NO-опосредованных механизмов в действии гипоксии и реоксигенации на функциональное состояние сердца животных после острого облучения возрастает, у животных, подвергшихся пролонгированному воздействию радиации, напротив, уменьшается [1-А, 6-А, 10-А, 16-А].

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи в рецензируемых научных журналах

- 1-А. Лобанок Л.М., Суворова Т.А. Влияние блокады NO-синтазы на функциональное состояние изолированного сердца крыс при гипоксии и реоксигенации // Весці НАН Беларусі. Сер. біял. навук. – 2000.–№3. – С. 96-98.
- 2-А. Антоненко А.Н., Суворова Т.А. Роль NO в реализации кардиотропных эффектов АДФ // Весці НАН Беларусі. Сер. біял. навук. – 2000.–№4. – С. 62-64.
- 3-А. Лобанок Л.М., Антоненко А.Н., Суворова Т.А. Роль NO-опосредованных механизмов в серотонинергической регуляции сократительной функции сердца и коронарного потока // Весці НАН Беларусі. Сер. біял. навук. – 2002.– №3. – С. 73-75.
- 4-А. Лобанок Л.М., Суворова Т.А. Роль NO-опосредованных механизмов в пострадиационных изменениях нейрогормональной регуляции функции сердца // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2004.– Т. 44, № 3. – С. 312-318.
- 5-А. Suvorova T., Luksha L.S., Lobanok L.M. The effects of acute and chronic radiation on endothelium- and NO-dependent vascular reactivity // Cellular and Molecular Biology. – 2005. – Vol. 51. – P. 321-327.
- 6-А. Суворова Т.А., Лобанок Л.М. NO-опосредованные механизмы влияния гипоксии и реоксигенации на функциональное состояние сердца в пострадиационный период – Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2005.–№3. – С. 82-89.

### Статьи в сборниках научных работ

- 7-А. Суворова Т.А. Лукша Л.С., Лобанок Л.М. Роль NO в модификации функциональной активности изолированного сердца при действии норадреналина // Роль нейромедиаторов и регуляторных пептидов в процессах жизнедеятельности: Сб. материалов конф., посвященной 150-летию со дня рождения И.П. Павлова / Ред. В.Н. Гурин, В.А. Кульчицкий, В.Н. Никандров и др. – Минск: Полибиг, 1999. – С. 212-213.
- 8-А. Суворова Т.А., Буланова К.Я., Лобанок Л.М. Роль оксида азота в модификации функциональной активности изолированного сердца при действии норадреналина: влияние острого  $\gamma$ -облучения в малых дозах // Актуальные проблемы дозиметрии: материалы междунар. симпоз., Минск, 27-29 октября 1999 г. – Минск, 1999. – С. 117-120.
- 9-А. Суворова Т.А., Лобанок Л.М. Функциональный ответ сердца на стимуляцию М-холинорецепторов в условиях блокады NO-синтазы // Биологически активные соединения в регуляции метаболического гомеостаза: Материалы междунар. научн. конф., Гродно, 28-29 сентября 2000 г. – Гродно, 2000. – С.223-225.
- 10-А. Лобанок Л.М., Суворова Т.А. Влияние L-NAME и каталазы на функциональное состояние изолированного сердца крыс при гипоксии и реоксигенации // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: Тр. респ. научн.-практич. конф., Витебск, 16-17 ноября 2000 г. – Витебск, 2000. – С. 99-102.
- 11-А. Суворова Т.А., Лобанок Л.М. Функциональный ответ изолированного сердца на стимуляцию адрено- и холинорецепторов в условиях блокады NO-синтазы // Функциональная роль монооксида азота и пуринов: Сб. ст. / Научн. ред. В.Н. Гурин. – Минск: Бизнесофсет, 2001. – С. 175-177.

- 12-А. Суворова Т.А. Роль NO-опосредованных механизмов в пострадиационных изменениях холинергической регуляции коронарного потока и сократительной функции сердца // *Фундаментальные и прикладные проблемы радиобиологии и радиозэкологии: Сб. материалов научн.-практич. конф. молодых ученых, Минск, 23-24 апреля 2002 г. – Минск, 2002. – С. 201-204.*
- 13-А. 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: Тр. II-ой научно-практич. конф., Витебск, 23-24 мая 2002 г. – Витебск, 2002. – С. 132-136.*
- 14-А. Антоненко А.Н., Суворова Т.А. Особенности эффектов АДФ на сократительную функцию сердца и коронарный поток при блокаде синтеза NO // *Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: Тр. II-ой научн.-практич. конф., Витебск, 23-24 мая 2002 г. – Витебск, 2002. – С. 68-71.*
- 15-А. Суворова Т.А. NO-зависимые механизмы холинергического контроля функционального состояния сердца после пролонгированного  $\gamma$ -облучения в дозе 1 Гр // *Актуальные проблемы медицины: Сб. материалов республиканской научно-практич. конф., Минск, 25-26 января 2005 г. – Минск, 2005. – Т.2. – С.286-290.*
- 16-А. Суворова Т.А., Лобанок Л.М. NO-опосредованные механизмы действия гипоксии и реоксигенации на функциональное состояние сердца в пострадиационный период // *Сахаровские чтения 2005 года: экологические проблемы XXI века: материалы 5-ой междунар. научн. конф., Минск, 20-21 мая 2005 г. – Минск, 2005. – Ч.1. – С. 159-160.*
- 17-А. Суворова Т.А., Лобанок Л.М. Роль NO в механизмах адренергической регуляции сердца после пролонгированного воздействия  $\gamma$ -излучений в дозе 1 Гр // *Сахаровские чтения 2005 года: экологические проблемы XXI века: материалы 5-ой междунар. научн. конф., Минск, 20-21 мая 2005 г. – Минск, 2005. – Ч.1. – С. 161-162.*

#### **Тезисы докладов**

- 18-А. Лобанок Л.М., Лукша Н.П., Суворова Т.А., Тарарук Т.А. NO-опосредованная регуляция функционального состояния системы кровообращения в пострадиационный период // *IV съезд по радиобиологическим исследованиям (радиобиология, радиозэкология, радиационная безопасность): Тез. докл., Москва, 20-24 ноября 2001 г. – Москва: Изд-во Росс. универ. дружбы народов, 2001. – Т.1 – С.16.*
- 19-А. Suvorava T., Luksha L., Lobanok L.M. The effects of acute and chronic radiation on endothelium- and NO-dependent vascular reactivity // *Ionising radiation quality, molecular mechanisms, cellular effects, and their consequences for low level risk assessment and radiation therapy: Proceedings of 14<sup>th</sup> international symposium on microdosimetry, Venezia, November 13-18, 2005. – Venezia, 2005. – L. 8.*

## РЕЗЮМЕ

**Суворова Татьяна Анатольевна**

### **Роль оксида азота в пострадиационных изменениях сократительной функции сердца и тонуса коронарных сосудов**

**Ключевые слова:** ионизирующее излучение, малые дозы, мощность дозы, сердце, коронарные сосуды, оксид азота, гипоксия, реоксигенация

**Объект исследования:** изолированное сердце белых крыс, подвергнутых острому и пролонгированному воздействиям  $\gamma$ -излучения.

**Предмет исследования:** ритмическая и сократительная активности сердца, коронарный поток, адренергическая, холинергическая и NO-опосредованная регуляция функции сердца и тонуса коронарных сосудов.

**Цель работы:** определить роль оксида азота в регуляции сократительной функции сердца и тонуса коронарных сосудов при воздействии на организм  $\gamma$ -излучения в относительно малых дозах с различной мощностью, гипоксии и реоксигенации.

**Методы исследования:** радиобиологические, физиологические, фармакологические.

**Полученные результаты и их новизна:** Впервые выявлена роль базального синтеза NO в изменениях функционального состояния сердца при внешнем воздействии на организм  $\gamma$ -излучения с различной мощностью в дозе 1 Гр. Определены NO-опосредованные механизмы развития ранних и поздних эффектов облучения на адрен- и холинергическую регуляцию сердца и коронарных сосудов. Охарактеризовано участие NO в гипоксических и реоксигенационных изменениях коронарного потока и сократительной активности сердца. Впервые установлено возрастание роли NO-зависимых механизмов влияния гипоксии и реоксигенации на сердце в ближайшие сроки после острого облучения и ее уменьшение после пролонгированного воздействия ионизирующей радиации. Полученные данные свидетельствуют о снижении приспособительных возможностей сердца облученных животных к действию повреждающих факторов нерадиационной природы, что расширяет существующие представления о механизмах возникновения предпатологических и патологических состояний в пострадиационный период.

**Степень использования и рекомендации по использованию:** Материалы исследований целесообразно применять для прогнозирования ранних и поздних эффектов радиационного воздействия в относительно малых дозах, для разработки новых способов профилактики и коррекции постлучевых изменений состояния сердечно-сосудистой системы, при определении научно-обоснованных принципов повышения радиорезистентности организма.

**Область применения:** радиобиология, радиационная медицина, кардиология, патологическая физиология, теоретические курсы по физиологии, экологической медицине и радиобиологии в ВУЗах медико-биологического профиля.

**РЭЗІЮМЭ****Суво́рава Та́ццяна Анато́льеўна****Ро́ля аксі́ду азо́ту ў паслярады́яцыйных змяне́ннях скарача́льнай функцы́і сэрца і то́нусу кара́нарных сасудаў**

**Ключавыя словы:** іанізуючыя выпраменьванні, малыя дозы, магутнасць дозы, сэрца, каранарныя сасуды, аксід азоту, гіпаксія, рэаксігенацыя

**Аб’ект даследавання:** ізаляванае сэрца белых пацукоў пасля вострага і пралангіраванага ўздзеяння  $\gamma$ -выпраменьвання.

**Прадмет даследавання:** рытмічная і скарачальная актыўнасці сэрца, каранарны паток, адрэнергічная, халінергічная і NO-апасрэдаваная рэгуляцыя функцыі сэрца і тонусу каранарных сасудаў пры нармаксіі, гіпаксіі і рэаксігенацыі.

**Мэта работы:** вызначыць ролю аксіду азоту ў рэгуляцыі скарачальнай функцыі сэрца і тонусу каранарных сасудаў пры ўздзеянні на арганізм  $\gamma$ -выпраменьвання ў адносна малых дозах з рознай магутнасцю, гіпаксіі і рэаксігенацыі.

**Метады даследавання:** радыебіялагічныя, фізіялагічныя, фармакалагічныя.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна:** Упершыню выяўлена роля базальнага сінтазу аксіду азоту ў змяненнях функцыянальнага стану сэрца пры знешнім уздзеянні на арганізм  $\gamma$ -выпраменьвання з рознай магутнасцю ў дозе 1 Гр. Вызначаны NO-апасрэдаваныя механізмы развіцця ранніх і позніх эфектаў абпраменьвання на адрэн- і халінергічную рэгуляцыю сэрца і каранарных сасудаў. Ахарактарызаваны ўдзел NO у гіпаксічных і рэаксігенацыйных змяненнях каранарнага патоку і скарачальнай актыўнасці сэрца. Упершыню ўстаноўлена ўзрастанне ролі NO-залежных механізмаў уплыву гіпаксіі і рэаксігенацыі на сэрца ў бліжэйшыя тэрміны пасля вострага абпраменьвання і яе змяншэнне пасля пралангіраванага ўздзеяння іанізуючай радыяцыі. Атрыманыя данныя сведчаць аб зніжэнні пасля абпраменьвання прыспасабляльных магчымасцей сэрца да уплыву пашкоджваючых фактараў нерадыяцыйнай прыроды, што пашырае існуючыя ўяўленні пра механізмы ўзнікнення прадпаталагічных і паталагічных станаў у паслярадыяцыйны перыяд.

**Ступень выкарыстання:** Матэрыялы даследаванняў мэтазгодна выкарыстоўваць пры прагназаванні ранніх і позніх эфектаў радыяцыйнага ўздзеяння ў адносна малых дозах, пры распрацоўцы новых спосабаў прафілактыцы і карэкцыі паслялучавых змяненняў стану сардэчна-сасудзістай сістэмы, пры вызначэнні навукова-абгрунтаваных прынцыпаў павышэння радыерэзістэнтнасці арганізма.

**Галіна выкарыстання:** радыебіялогія, радыяцыйная медыцына, кардыялогія, паталагічная фізіялогія, тэарэтычныя курсы па фізіялогіі, экалагічнай медыцыне і радыебіялогіі у ВНУ медыка-біялагічнага профілю.

**SUMMARY****Suvorava Tatsiana Anatol'euna****Role of nitric oxide in postradiational changes of heart contractile function and tone of coronary vessels**

**Key words:** ionizing radiation, low doses, dose rate, heart, coronary vessels, nitric oxide, hypoxia, reoxygenation.

**Object of research:** isolated heart of the white rats after acute and prolonged  $\gamma$ -radiation exposure.

**Subject of research:** rhythmic and contractile heart activities, coronary flow, adrenergic, cholinergic and NO-mediated regulation of heart function and tone of coronary vessels.

**Objective of research:** to determine the role of nitric oxide in regulation of heart contractile function and tone of coronary vessels after influence on the organism  $\gamma$ -radiation in relatively low doses with different dose-rate, hypoxia and reoxygenation.

**Methods used:** radiobiological, physiological, pharmacological.

**Results obtained and their novelty:** It has been shown for the first time that basal NO-synthesis plays an important role in changes of heart functional state after external 1 Gy  $\gamma$ -irradiation of the organism with different dose rate. NO-mediated mechanisms of early and late effects of irradiation on adren- and cholinergic regulation of the heart and coronary vessels have been determined. It has been shown that NO is involved in hypoxic and reoxygenation changes of coronary flow and heart contractility. The increase of the role of NO-dependent mechanisms of heart hypoxia and reoxygenation in early terms after acute irradiation has been firstly specified while its decrease has been found after prolonged influence of ionizing radiation. The data obtained serve as the evidence of the decreased adaptive potential of the heart of irradiated animals to the damaging action of non-radioactive factors and broaden existing conceptions about the mechanisms for the development of prepathological and pathological states in postradiational period.

**Ways of and recommendations on application:** It is advisable to use the results of the study for the prognosis of early and late effects of irradiation in relatively low doses, for the development of new preventive techniques and methods of correction of postradiational changes in cardiovascular system as well as for determining scientifically grounded principles of increasing the radioresistance of the organism.

**Field of application:** radiobiology, radiation medicine, cardiology, pathophysiology, theoretical courses of physiology, ecological medicine and radiobiology in higher biomedical schools.

Научное издание

СУВОРОВА  
Татьяна Анатольевна

**РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В ПОСТРАДИАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ  
СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА И ТОНУСА КОРОНАРНЫХ  
СОСУДОВ**

Подписано в печать ..... Формат 60x84/16. Бумага офсетная  
Усл. печ. л. Тираж экз. Заказ №  
Отпечатано