

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ У ОПРОМІНЕНИХ ТА НЕОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ

С.С. Островська

Кафедра медичної біології, фармакогнозії та ботаніки (зав. каф. – проф. В.И.Гарець), ДЗ «Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України», м. Дніпропетровськ; «Інститут експериментальної радіології НАМН України (керівник – проф. В.В. Талько), ДЗ «Науковий центр радіаційної медицини АМН України, м. Київ.

EXPERIMENTAL ARTERIAL HYPERTENSION IN IRRADIATED AND NON-IRRADIATED RATS **S.S. Ostrovskaya**

SUMMARY

Kidney arterial hypertension in 3 months after irradiation with different doses was modelled in rats. The arterial pressure and pulse rate were measured. It has been shown that irradiation of rats within the range of doses of 0.5-5.0 Gy influences the cardiovascular system with a tendency of increase of the arterial pressure and pulse rate. After ischemization of the kidney, development of arterial hypertension is accelerated in proportion to the dose, causing development of its terminal stage having the effect of "hypertension decapitation" in the form of a decrease in the values of the systolic arterial pressure against high values of the diastolic one, with a decrease of the pulse rate and an increase in the animals' mortality.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ОБЛУЧЁННЫХ И НЕОБЛУЧЁННЫХ КРЫС

С.С. Островская

РЕЗЮМЕ

На крысах моделировали почечную артериальную гипертензию через 3 месяца после облучения разными дозами радиации. Определяли артериальное давление и частоту сердечных сокращений. Показано, что облучение крыс в интервале доз 0,5-5,0 Гр влияет на сердечно-сосудистую систему с тенденцией к повышению показателей артериального давления и частоты пульса. После ишемизации почки ускоряется, пропорционально дозе, развитие артериальной гипертензии, при этом наблюдается развитие её терминальной стадии с эффектом «обезглавливания гипертонии» в виде снижения показателей систолического артериального давления на фоне высоких цифр диастолического, с падением частоты пульса и увеличением смертности животных.

Ключові слова: іонізуюче випромінювання, ниркова артеріальна гіпертензія.

Вивчення впливу радіації на організм відбувається вже багато років, але є не досить дослідженими питання її впливу на тлі змодельованого патологічного процесу. Зважаючи на те, що однією з найбільш розповсюджених хвороб у світі є артеріальна гіпертензія (АГ) [3], яка лежить в основі розвитку інших серцево-судинних захворювань [1, 5.], метою нашого дослідження стало моделювання ниркової артеріальної гіпертензії (АГ) і вивчення її розвитку до та після дії випромінювання.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Загальне гамма-опромінювання здійснювали з використанням установки «Рокус» (Росія); джерело ^{60}Co , потужність експозиційної дози $4,3 \cdot 10^{-4}$ А/(кг·с), дози ІВ – 0,5; 1,0; 2,0; 2,5; 5,0 та 6,0 Гр.

Ішемію нирки моделювали шляхом стиснення лівої нирки гумовим кільцем [3]. Щурів розділили на 6 груп: 1-а група – щури без опромінювання і ішемізації нирки (лапаротомія – контроль 1), 2-а група – щури з ішемізованою ниркою, яких не опромінювали (контроль 2), 3-я, 4-а, 5-а, 6-а групи – щури, опромінені відповідно в дозах 0,5; 1,0; 2,0 і 5,0 Гр з

наступним (за 3 місяці після опромінювання) моделюванням ниркової ішемії. АТ у щурів всіх груп вимірювали електронним тонометром в основі хвоста: (систолический – АТС, діастолический – АТД) і частоту пульсу (ЧП) в різні терміни дослідження: вихідні дані до проведення будь-яких маніпуляцій (лапаротомії, ішемізації нирки, опромінювання), через 15 діб після операції реєстрували в усіх групах; через 3 місяці після опромінювання (перед ішемізацією) – в 3, 4, 5, 6 групах. Крім того, у щурів 2-ої і 3-ої групи показники реєстрували через 30, 35 і 45 діб після ішемізації нирки. В 3-6-й групах експериментальних тварин протягом 3-х місяців після опромінювання відзначалася загибель щурів. Проведений статистичний аналіз. Первинна обробка отриманих даних проводилася методами описової статистики з представленням результатів у вигляді кількості спостережень (n), середньої арифметичної (M), стандартного відхилення (SD), відносних показників. Порівняння статистичних характеристик в різних групах і в динаміці спостереження проводилось з використанням критеріїв: перевірка рівності дисперсій – за критерієм Фішера; оцінка вірогідності відмінно-

стей середніх – за t-критерієм Стьюдента з поправкою Уелча; множинне порівняння – за параметричним дисперсійним аналізом (ANOVA) з попарним порівнянням за критеріями Ньюмана-Кейлса (Newman-Keuls) і Даннета (Dunnett). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Порівняльний аналіз вихідних показників гемодинаміки у тварин усіх виділених груп з використанням дисперсійного аналізу ANOVA і критеріїв Ньюмана-Кейлса і Даннета показав відсутність вірогідних розбіжностей між ними

(табл. 1.), що дозволило в подальшому розглядати як базові середні значення показників гемодинаміки, розраховані по всій вибірці експериментальних тварин ($n=120$).

Через 15 діб після лапаротомії в 1-й групі тварин (контроль 1) показники АТ і пульсу практично не відрізнялися ($p > 0,10$) від вихідних рівнів і відповідали таким у інтактних щурів. Цей факт означає, що сама по собі операція і зв'язана з нею стресова ситуація до цього терміну не має істотного впливу на гемодинаміку.

Таблиця 1

Вихідні дані показників гемодинаміки у лабораторних щурів на початку експериментів ($M \pm SD$)

Група тварин	n	АТС (мм рт.ст)	АТД (мм рт.ст.)	ПТ (мм рт.ст.)	Пульс (уд./хв.)
1 група (без опромінення і ішемії нирки)	10	115,4±12,8	76,9±8,9	38,4±3,1	73,9±4,1
2 група (ішемія нирки)	20	116,2±12,2	77,8±6,8	38,3±2,8	74,6±5,7
3 група (0,5 Гр + ішемія)	28	117,5±5,7	77,1±8,6	40,1±2,9	74,2±6,7
4 група (1,0 Гр + ішемія)	13	117,8±9,3	78,8±9,0	39,1±3,0	74,1±7,3
5 група (2,0 Гр + ішемія)	17	119,2±6,5	80,9±4,4	38,1±2,1	76,7±7,0
6 група (5,0 Гр + ішемія)	32	118,6±7,5	80,7±7,5	38,2±2,7	76,8±7,4
В цілому	120	117,7±9,8	78,9±9,7	38,8±2,7	75,3±7,9
p		0,826	0,349	0,089	0,526

Примітка. p – рівень значущості відмінностей між групами за ANOVA.

Смертність 3-6-й групах після опромінення в дозах 0,5; 1,0; 2,0 і 5,0 Гр складала відповідно 0,0%; 7,7%; 11,8% і 34,4%.

Дослідження впливу опромінення на показники гемодинаміки показало чітко виражену тенденцію до підвищення АТС, АТД, ЧП у всіх 4-х групах тварин, особливо при збільшенні дози радіації. Пульсовий тиск (ПТ) – різниця між систолічним і діастолічним тиском, вірогідно ($p < 0,05$) збільшувався після опромінення у дозах 1,0; 2,0; 5,0 Гр. Вірогідні відмінності всіх показників ($p < 0,05-0,01$) порівняно з контрольною групою тварин без опромінення відзначено при дозі 5,0 Гр. Про наявність прямої кореляції між підвищенням показників гемодинаміки і дозою опромінення свідчать вірогідні ($p < 0,01$) коефіцієнти кореляції: г доза/ АТС = 0,38;

г доза/ АТД = 0,44; г доза/ пульс = 0,41.

Модельовання нирково-ішемічної АГ сприяло погіршенню стану гемодинаміки і збільшенню летальності тварин. Через 15 діб після ішемізації нирки смертність у 2-6 групах складала відповідно 10,0%; 14,3%; 25,0%; 66,7% і 71,4%.

У всіх щурів, що вижили до цього терміну, АТ суттєво ($p < 0,001$) збільшувався порівняно з вихідним рівнем. Причому темпи підвищення діастолічного тиску випереджали зростання АТС. Це в свою чергу призводило до швидкого ($p < 0,001$) зниження ПТ (рис.).

Зміни показників гемодинаміки через 15 діб після ішемізації нирки були більш вираженими у групах опромінених тварин у порівнянні з неопроміненими ($p < 0,01-0,001$) і залежали від отриманої

дозы опромінення в інтервалі 0,5-5,0 Гр. ($p < 0,001$ між групами за ANOVA). Максимальне підвищення АТС порівняно з базовим рівнем (у 1,9 рази) спостерігалось після опромінення в дозі 2,0 Гр, йому відповідав також максимально збільшений АТД – у 2,7 рази. Після опромінення в дозі 5,0 Гр, відзначалося менш виражене підвищення АТС, ніж після опромінення більш низькими дозами радіації ($p < 0,05-0,001$ при всіх попарних порівняннях за критерієм Ньюмана-Кейлса, крім дози 0,5 Гр). ПТ зменшувався до $27,8 \pm 2,5$ мм рт. ст. ($p < 0,001$, доза 0,5 Гр) і до $7,0 \pm 0,6$ мм рт. ст. ($p < 0,001$, доза 5,0 Гр). ЧП

вірогідно зростала тільки у неопромінених щурів і після опромінення в дозі 0,5 Гр. В інших випадках зі збільшенням дози опромінення вона знижувалася, аж до $45,5 \pm 1,4$ уд./хв. при дозі 5,0 Гр ($p < 0,001$).

Розглядаючи далі динаміку показників АТ і ЧП в щурів з нирковою ішемією без/ або з попереднім опроміненням у дозі 0,5 Гр, були відзначені наступні закономірності. Показники АТ у тварин 2-ої групи (ішемія нирки без опромінення) продовжували зростати до 45 доби після операції. До цього часу систолічний АТ зростав в 1,7 рази порівняно з базовим рівнем, а діастолічний – у 2,2 рази ($p < 0,001$).

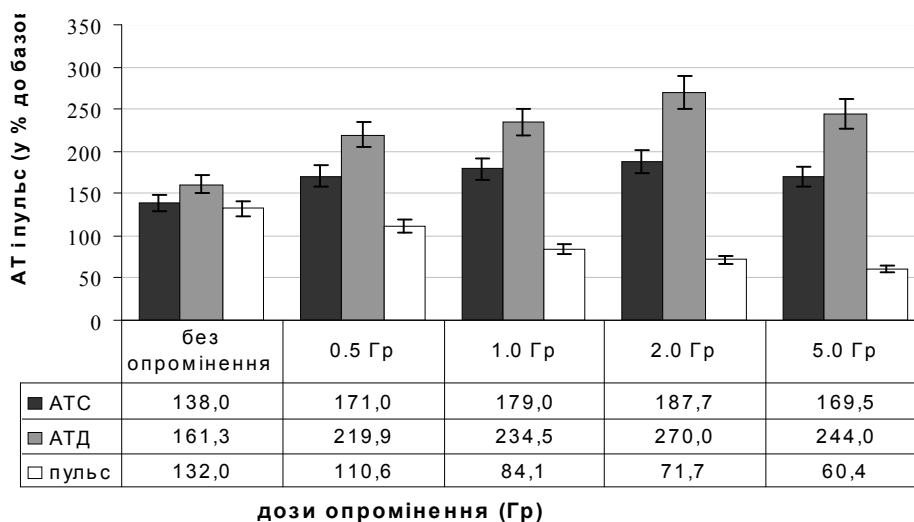


Рис. 1. Зміни показників гемодинаміки у неопромінених і опромінених щурів через 15 днів після моделювання ниркової артеріальної гіпертензії.

ПТ, навпаки, зменшувався до $19,8 \pm 2,6$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). ЧП зростала до 15 доби після операції, а з 30 доби почала знижуватися і становила на 45 добу – $68,2 \pm 2,4$ уд./хв. У тварин 3-ої групи (опромінення в дозі 0,5 Гр) через 15 - 35 днів після ішемізації нирки АТ був вірогідно ($p < 0,001$) вище, ніж у 2-ї групі, особливо АТД. Максимальне збільшення параметрів спостерігалось через 30 днів, коли АТС збільшувався в 1,8 рази, АТД – у 2,4 рази порівняно з базовим рівнем, потім АТС мав тенденцію до зниження, що призводило до зменшення ПТ через 45 днів до $5,9 \pm 0,1$ мм рт. ст. ($p < 0,001$ порівняно з базовим рівнем). ЧП до 30 доби – зростала, потім стала знижуватися, через 45 днів – до $48,5 \pm 4,2$ уд./хв. ($p < 0,001$). Загальна смертність тварин через 45 днів після ішемізації нирки склала в 2-й групі 20,0%, у 3-й групі – 39,3%.

Відомо, що феномен зниження АТС в період розвитку АГ є характерним для її термінальної стадії і позначається в клініці як «знеголовлювання гіпертонії» [2], що супроводжується падінням пульсу, яке свідчить про зниження скоротливої здатності міокарда [3, 5, 6]. Настання термінальної стадії АГ у щурів з нирковою ішемією, опромінених в інтервалі доз 0,5-5,0 Гр, підтверджується також прогресуючим

зниженням значень ПТ і смертністю тварин, яка також збільшується пропорційно дозі опромінення. Прискорений розвиток АГ після односторонньої ішемізації нирки у опромінених щурів можна трактувати як результат пошкодження опроміненням нирок і органів серцево-судинної системи. Подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення цих процесів з додатковим навантаженням щурів солями важких металів.

ВИСНОВКИ

1. У неопромінених щурів після ішемізації нирки розвивається АГ ниркової етіології. У динаміці спостережень верхні і нижні показники АТ прогресивно збільшуються.

2. Опромінення щурів в інтервалі доз 0,5-5,0 Гр пропорційно дозі впливає на серцево-судинну систему з тенденцією до підвищення показників АТ і ЧП, після ішемізації нирки прискорює, пропорційно дозі, розвиток АГ, при цьому прискорюється настання її термінальної стадії з ефектом «знеголовлювання гіпертонії», з падінням частоти пульсу як результату зниження скоротливої функції міокарда і збільшенням смертності тварин.

3. Вихідні підвищені рівні АТ і ЧП є факторами

ризик розвитку ниркової АГ після опромінення і її зляканої форми після ішемізації нирки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бузунов В. О. Оцінка ризику виникнення ішемічної хвороби серця і гіпертонічної хвороби в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС / В. О. Бузунов, П. А. Федірко, Н. І. Стрій // Укр. кардіол. журнал. – 2005. – № 6. – С. 101–105.

2. Карапата А.П. Диагностический справочник терапевта. – К. : Здоров'я, 1979. – 205с.

3. О कोरोков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов. Т. 7. Диагностика болезней сердца и сосудов / О कोरोков А. Н. – М.: Мед. лит., 2003. – 416 с.

4. Руднев М. И. Влияние экспериментальной почечной гипертензии на течение беременности и на морфологические изменения в органах беременных животных и их плодов / М. И. Руднев, Т. Д. За-

дорожная // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1971. – № 9. – С. 100–102.

5. Хвороби системи кровообігу / І. М. Хомазюк, Е. В. Курсіна, Ж. М. Злагогорська [та ін.] // Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції / за ред. О. Ф. Возіанова, В. Г. Бебешка, Д. А. Базики. – К.: ДІА, 2007. – С. 224–249.

6. A Systematic Review of Epidemiological Associations between Low and Moderate Doses of Ionizing Radiation and Late Cardiovascular Effects, and Their Possible Mechanisms / M. P. Little, E. J. Tawn, I. Tzoulaki [et al.] // Radiat. Res. – 2008. – Vol. 169, N 1. – P. 99–109.

7. Dose-rate dependent effects of ionizing radiation on vascular reactivity / T. Suvorava, L. Luksha, K. Y. Bulanova [et al.] // Radiat. Prot. Dosimetry. – 2006. – Vol. 122, N 1-4. – P. 543–545.