

© С. С. Островська

УДК 616. 648. 4:616. 61-005. 4:616. 12. -008. 331. 1

С. С. Островська

РОЗВИТОК АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ЩУРІВ ПІСЛЯ ДІЇ РАДІАЦІЇ І БЕТА КАРОТИНУ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпропетровськ)

«Інститут експериментальної радіології НАМН України, ДЗ «Науковий центр радіаційної медицини АМН України (м. Київ)

Дана робота є фрагментом наукової теми «Розвиток та морфофункціональний стан органів і тканин експериментальних тварин та людей в нормі, в онтогенезі під впливом зовнішніх чинників», № держ. реєстрації 0111U009598

Вступ. Задача пошуку біологічно активних речовин, що мають радіозахисні властивості, дотепер залишається актуальною. У зв'язку з цим великий практичний інтерес представляють радіопротекторні властивості каротиноїдів, зокрема, бета-каротину, який має виражені антиоксидантні й антиоксидантні властивості [1,2,5], що досить важливо для попередження й лікування наслідків радіації. При цьому не визначена радіопротекторна дія бета-каротину при моделюванні захворювань серцево-судинної системи.

Мета дослідження. Застосування бета-каротину для виявлення його впливу на гемодинаміку в опромінених щурів при моделюванні нирково-ішемічної артеріальної гіпертензії (АГ).

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проводили на 40 щурах лінії Вістар, розподілених на 4 групи: без опромінення (1-а і 2-а групи) і опромінені у дозі 0,5 Гр (3-а і 4-а групи). Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

В 1-й і 3-й групах щурам вводили перорально масляний розчин бета-каротину (вихідним служив фармакологічний препарат 0,1 % розчину бета-каротину в рослинній олії) по 1 мл (1 мг бета-каротину) 1 раз/добу натще за 5 днів до опромінення дозою 0,5 Гр і протягом 3-х наступних днів після опромінення. При розробці схеми введення бета-каротину керувалися вказівками методичних рекомендацій [1, 6] про те, що препарати, які підлягають тестуванню з лікувальною або профілактичною метою, як правило, застосовують декілька днів підряд до і після опромінення. Одноразову дозу препарату для щурів розраховували, виходячи з літературних даних про використання бета-каротину в експерименті з тваринами [1, 2, 6]. Загальне гамма-опромінення здійснювали з використанням установки «Рокус» (Росія), джерело – ^{60}Co , потужність експозиційної дози $4,3 \cdot 10^{-4}$ А/(кг·с), доза радіації – 0,5; Гр. Через 3 місяці після опромінення усім тваринам моделювали нирково-ішемічну АГ шляхом стиснення лівої нирки гумовим кільцем

[4]. Артеріальний тиск (АТ) і частоту пульсу (ЧП) вимірювали електронним тонометром в основі хвоста: (систоличний – АТС, діастолічний – АТД) через 15 і 35 діб після ішемізації нирки. Проведений статистичний аналіз: оцінка вірогідності відмінностей 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 $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Вихідні рівні показників гемодинаміки у всіх щурів (до опромінення і ішемізації нирки) були порівняними ($p > 0,10$ при всіх порівняннях за критерієм Стьюдента) з відповідними базовими значеннями (табл.). Результати дослідження свідчать про те, що введення рослинної олії істотно не впливає на динаміку АТ у щурів, незалежно від опромінення.

Через 15 і 35 діб після операції показники гемодинаміки у неопромінених щурів (2-а група) були порівняними ($p > 0,50$ при всіх порівняннях за критерієм Даннета) з аналогічними показниками у щурів контрольної групи з ішемією нирки без опромінення і додавання рослинної олії (табл., рис. 1 а).

Подібні закономірності спостерігались при порівнянні показників гемодинаміки ($p > 0,10$ при всіх порівняннях за критерієм Даннета) в групах щурів з ішемією нирки, опромінених у дозі 0,5 Гр, з додаванням (4-а група) і без додавання рослинної олії (група 3 із I серії експериментів) (табл., рис. 1 б). Зокрема, через 15 діб після моделювання ниркової АГ визначалось суттєве ($p < 0,001$) зростання всіх показників, особливо АТД, в порівнянні з вихідним рівнем. Через 35 діб після операції на нирці в групах щурів без опромінення, АТС і АТД продовжували зростати, а частота пульсу – вірогідно знижувалась порівняно з 15 добою ($p < 0,01-0,001$) (рис. 1 а). В групах щурів, опромінених у дозі 0,5 Гр, через 35 діб після операції, навпаки, визначалась чітко виражена тенденція до зниження АТС ($p < 0,01-0,001$), при цьому АТД продовжував залишатися високим ($p > 0,10$) (рис. 1 б). Частота пульсу також закономірно знижувалась ($p < 0,01-0,001$). Додавання бета-каротину до харчового раціону тварин, які не піддавалися опроміненню, (1-а група) практично не вплинуло на характер динаміки показників АТ ($p > 0,10$ при всіх порівняннях за критерієм Стьюдента) у порівнянні з групою щурів з додаванням рослинної олії (2-а група) (табл., рис. 2 а). Як було описано вище, через 35 діб після ішемізації нирки визначалось збільшення АТС, АТД і

Показники гемодинаміки у лабораторних щурів на різних етапах експерименту (M ± SD)

Група тварин	Доба після ішемізації нирки	n	АТС (мм рт. ст)	АТД (мм рт. ст.)	Частота пульсу (уд. / хв.)
1	2	3	4	5	6
В цілому всі тварини	до опромінення та ішемії нирки	40	117,7±8,9	78,9±9,6	75,3±8,9
1 група (без опромінення + бета-каротин)	15 доба	10	165,1±4,0	128,2±6,1	92,4±2,9 ²
	35 доба	9	178,5±9,2	155,0±8,1	77,8±7,2
p	15-35 доба		<0,001	<0,001	<0,001
2 група (без опромінення + рослинна олія)	15 доба	10	162,8±7,0	126,9±6,8	99,0±2,1 ¹
	35 доба	9	176,5±8,1	152,0±8,1	76,1±3,1
p	15-35 доба		<0,001	<0,001	<0,001
3 група (опромінення 0,5 Гр + бета-каротин)	15 доба	10	190,0±8,0 ⁴	139,7±5,8 ⁴	74,3±1,5 ⁴
	35 доба	9	202,7±7,1 ⁴	151,5±7,2 ⁴	73,5±6,4
p	15-35 доба		<0,002	<0,001	>0,10
4 група (опромінення 0,5 Гр + рослинна олія)	15 доба	9	199,6±2,2 ³	175,6±2,6 ³	82,7±4,2 ³
	35 доба	8	188,0±4,4 ³	176,0±3,6 ³	72,9±7,1
p	15-35 доба		<0,001	>0,10	<0,01

Примітка: 1. p – рівень значущості різниці в динаміці (за критерієм Стьюдента); ^{1,2,3,4} – p<0,01-0,001 порівняно з відповідним періодом у 1, 2, 3, 4-й групі (за критерієм Стьюдента).

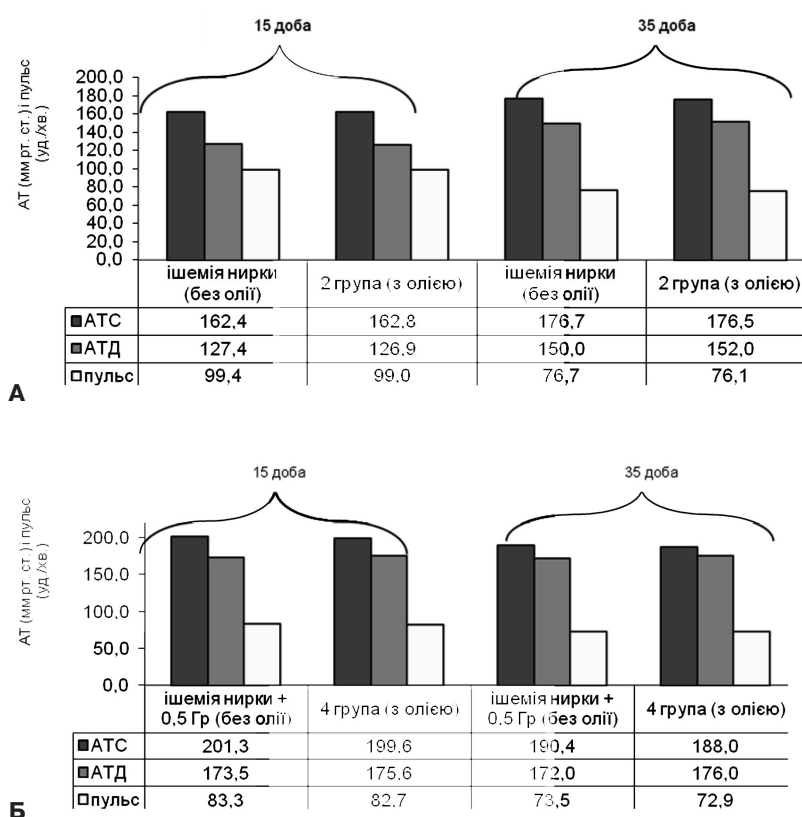


Рис. 1. Динаміка показників гемодинаміки у щурів з нирково-ішемічною артеріальною гіпертензією без або з додаванням рослинної олії: А – без опромінення, Б – з опроміненням у дозі 0,5 Гр.

зниження ЧП порівняно з попереднім терміном спостереження.

Більший ефект від застосування бета-каротину отримано в групах тварин після опромінення у дозі 0,5 Гр. Зокрема, через 15 днів після ішемізації нирки в 3-й групі щурів, яким до харчового раціону додавався бета-каротин, показники гемодинаміки збільшувались, як було показано вище, але меншою мірою, ніж у 4-й групі тварин з додаванням олії (p<0,01-0,001 між групами при всіх порівняннях) (табл., рис. 2 б). Особливо слід відзначити динаміку АТД, яке в 3-й групі збільшилось в 1,8 рази порівняно з вихідним рівнем до операції і опромінення, а в 4-й групі – в 2,2 рази.

Через 35 днів після ішемізації нирки в 3-й групі тварин АТС і АТД продовжували зростати порівняно з попереднім терміном спостереження (p<0,002), а пульс залишився незмінним (p>0,10). Водночас, при додаванні до раціону рослинної олії (4-а група) спостерігалось зниження АТС і ЧП (p<0,01 – 001), а АТД залишався високим (p>0,10) (табл., рис. 2 б). Смертність тварин на 35

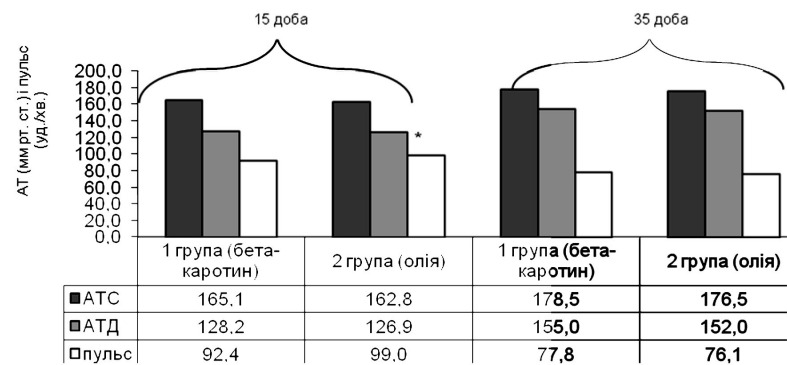
добу після операції становила в 3-й групі 10,0%, в 4-й групі – 20,0%.

Таким чином, отримані результати свідчать, що додавання бета-каротину до харчового раціону тварин до і після опромінення перешкоджає прискореному розвитку АГ після ішемізації нирки. Через 15 діб цей факт знаходить відображення в наявності менш високих показників АТ, через 35 діб – у відсутності ефекту зниження АТС на тлі високих показників АТД, характерного для її термінальної стадії, а також у відсутності прискореної смертності тварин, тобто тих феноменів, які мають місце у щурів, опромінених в дозі 0,5 Гр без додавання до раціону бета-каротину. Введення бета-каротину щурам до і після опромінення сприяє пропорційному наростанню АТС і АТД в період розвитку АГ, що свідчить про підвищення стійкості артерій серцево-судинної системи до дії радіації. Цей ефект знаходить також відображення в прогресуючому збільшенні АТС, що також свідчить про наявність активної скоротливої функції серцевого м'яза і про доброякісний розвиток АГ.

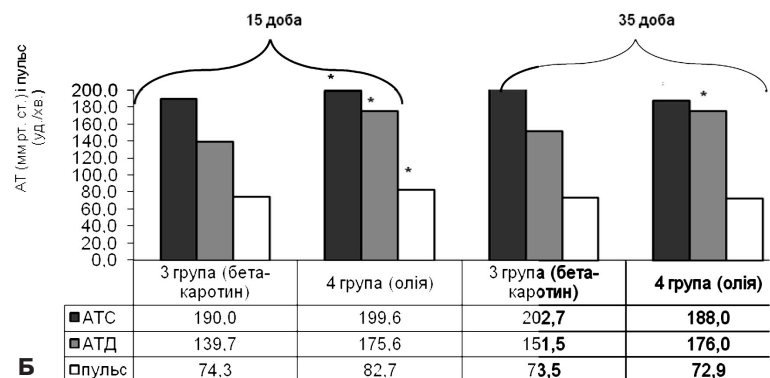
Оскільки провідним механізмом біологічної дії радіації є дестабілізація клітинних мембран, що пов'язана з утворенням продуктів перекисного окиснення ліпідів і впливає на скоротливість гладком'язових клітин артерій [3], можна припустити, що бета-каротин з його вираженими антиоксидантними властивостями [2, 3, 6] підвищує адаптаційну здібність цих клітин до опромінення. В цьому ефекті полягає, очевидно, один з найважливіших механізмів модифікації бета-каротином дії іонізуючого випромінювання на серцево-судинну систему тварин і людей.

Висновки.

1. Застосування бета-каротину протягом 5 діб до опромінення та 3 діб після опромінення сприяє



А



Б

Рис. 2. Динаміка показників гемодинаміки у щурів з нирково-ішемічною артеріальною гіпертензією з додаванням бета-каротину або орослинної олії: **А** – без опромінення, **Б** – з опроміненням у дозі 0,5 Гр; * – $p < 0,01-0,001$ порівняно з аналогічним показником у щурів з додаванням бета-каротину.

більш доброякісному розвитку артеріальної гіпертензії і зниженню смертності опромінених щурів.

2. При додаванні в раціон щурів бета-каротину не спостерігається зниження показників АТС відносно АТД, що свідчить про збереження скоротливої здатності міокарда при моделюванні АГ після опромінення.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження спрямовані на вивчення сумісної дії опромінення і важких металів при ішемізації нирки.

Література

1. Експериментальне вивчення протизапальної дії бета каротину і кверцетину / А. С. Стенько, Г. М. Стрижова, В. В. Братуш [та ін.] // Доп. НАН України. – 2000. – № 5. – С. 169–172.
2. Колисник М. І. Вплив каротиноїдів на стан системи антиоксидантного захисту головного мозку щурів при отруєнні тетрахлоретаном / М. І. Колисник // Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія. – 2007. – № 3. – С. 62–66.
3. Клес О. В. Порівняльна характеристика параметрів вільнорадикального гомеостазу тканин серця, печінки та крові за дії різних рівнів радіації / О. В. Клес, М. Р. Гжегоцький // Буковинський мед. вісник. – 2007. – № 4. – С. 101–104.
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. Задорожная // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1971. – № 9. – С. 100–102.
5. Murray D. Radiobiology of systemic radiation therapy / D. Murray, A. J. Mc Ewan // Cancer. Biother. Radiopharm. – 2007. – № 22. – P. 11–23.
6. Supplementation with fruit and vegetable soups and beverages increases plasma carotenoid concentrations but does not alter markers of oxidative stress or cardiovascular risk factors / E. Paterson, M. H. Gordon, C. Niwat [et al.] // J. Nutr. – 2006. – Vol. 136, № 11. – P. 2849–2855.

УДК 616. 648. 4:616. 61-005. 4:616. 12. -008. 331. 1

РОЗВИТОК АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ЩУРІВ ПІСЛЯ ДІЇ РАДІАЦІЇ І БЕТА КАРОТИНУ

Островська С. С.

Резюме. На щурах самцях вивчали показники артеріального тиску і частоти пульсу після дії іонізуючого випромінювання в дозі 0,5 Гр та бета каротину, який давали натще Здоби до опромінення та 5 діб після його впливу. Через 3 місяці після опромінення моделювали ниркову артеріальну гіпертензію і в динаміці спостерігали її розвиток. Показано, що бета каротин навіть при нетривалій дії, позитивно впливає на показники артеріального тиску, запобігає розвитку злоякісної форми артеріальної гіпертензії, знижує смертність тварин.

Ключові слова: радіація, бета каротин, артеріальна гіпертензія.

УДК 616. 648. 4:616. 61-005. 4:616. 12. -008. 331. 1

РАЗВИТИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У КРЫС ПОСЛЕ ДЕЙСТВИЯ РАДИАЦИИ И БЕТА КАРОТИНА

Островская С. С.

Резюме. На крысах самцах изучали показатели артериального давления и частоты пульса после действия ионизирующего излучения в дозе 0,5 Гр и бета каротина, который давали натощак Зсуток до облучения и 5 суток после его влияния. Через 3 месяца после облучения моделировали почечную артериальную гипертензию и в динамике наблюдали ее развитие. Показано, что бета каротин, даже при непродолжительном действии, положительно влияет на показатели артериального давления, предотвращает развитие злокачественной формы артериальной гипертензии, снижает смертность животных.

Ключевые слова: радиация, бета каротин, артериальная гипертензия.

UDC 616. 648. 4:616. 61-005. 4:616. 12. -008. 331. 1

Development of Arterial Hypertension in Rats after Exposure to Radiation and Beta Carotene

Ostrovskaya S. S.

Abstract. Introduction. Problem of finding biologically active substances with radio-protective properties still remains relevant. In this regard, radio-protective properties of carotenoids including beta-carotene with its expressed antitoxic and antioxidant properties are of great interest; this is very important in prevention and treatment of radiation consequences. Therewith, radio-protective effect of beta-carotene in modeling of diseases of the cardiovascular system has not been studied.

The purpose of the study. The use of beta-carotene to identify its effects on hemodynamics in irradiated rats in modeling of renal ischemic hypertension (AH).

Object and methods. The study was conducted on male rats, Wistar line, divided into 4 groups: without exposure to radiation (first and second groups) and irradiated rats in the dose of 0.5 Gy (3rd and 4th groups). Rats of the 1st and 3rd groups were administered orally oil solution of beta-carotene once daily on an empty stomach 5 days before irradiation with the dose of 0.5 Gy and for 3 consecutive days after irradiation. The total gamma-irradiation was performed using the unit «Rokus» (Russia), source – ^{60}Co , exposure dose $4,3 \cdot 10^{-4} \text{ A} / (\text{kg} \cdot \text{s})$, dose of radiation – 0.5 Gy. 3 months after irradiation ischemic renal hypertension by compressing the left kidney with a rubber ring was simulated in all rats. Blood pressure (BP) and pulse rate (PR) were measured with electronic tonometer at the base of the tail, (systolic – SBP, diastolic – DBP) 15 and 35 days after ischemization of kidney. Mortality of animals was recorded. Statistical analysis was performed.

Results and discussion. The results indicate that the addition of beta-carotene to the diet of animals before and after exposure to irradiation prevents accelerated development of hypertension after renal ischemization. 15 days later this fact is reflected in reduced levels of blood pressure, 35 days later – absence of effect of decrease of ABP against high levels of DBP which is characteristic to its final stages as well as in the absence of rapid death of animals, i. e. those phenomena that occur in rats exposed to the dose of 0.5 Gy without added beta-carotene to the diet. Introduction of beta-carotene to rats before and after irradiation promotes proportional rise of SBP and DBP during the development of hypertension, which indicates increased resistance of arteries of the cardiovascular system to radiation action. This effect is also reflected in the progressive increase of SBP, indicating presence of active contractile function of cardiac muscle and the development of benign hypertension. As the leading mechanism of biological effect of radiation is destabilization of cell membranes, associated with the formation of products of lipid peroxidation and impact on contractility of smooth muscle cells of arteries, one may suggest that beta-carotene with its pronounced antioxidant properties increases adaptive ability of these cells to irradiation.

Conclusions. The use of beta-carotene during 5 days before irradiation and 3 days after exposure contributes to more favorable development of hypertension and reduces mortality of irradiated rats. With beta-carotene added to the diet of rats, there is no decrease of parameters of SBP regarding DBP; this testifies to preservation of contractile myocardial ability in modeling of hypertension after exposure.

Key words: radiation, beta-carotene, arterial hypertension.

Рецензент – проф. Цебржинський І. О.

Стаття надійшла 28. 10. 2013 р.