

М.М. Ткаченко, А.В. Коцюруба, В.Ф. Сагач

## Судинна реактивність та метаболізм кисню і азоту за умов дії низьких доз радіації

 Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, кафедра радіології та радіаційної медицини  
 Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, відділ фізіології кровообігу

**Ключові слова:** аорта, ендотелій, реактивні форми кисню, низькі дози радіації, оксид азоту

**Н**адмірний рівень реактивних форм кисню в клітині може виступати як пошкоджуючий фактор, що порушує структуру та функціонування внутрішньоклітинних компонентів, включаючи ДНК. Все це супроводжується розвитком патологічних станів. Дисфункція судинного ендотелію є одним з провідних факторів патогенезу хвороб серця та судин. Основними проявами цієї дисфункції є порушення біодоступу оксиду азоту (NO), а саме пригнічення експресії/активації ендотеліальної NO-синтази і зниження синтезу NO, зменшення на поверхні ендотеліальних клітин щільності рецепторів, активація яких за фізіологічних умов приводить до утворення NO; нестача субстратів чи коферментів для синтезу NO; підвищення деградації NO перед досягненням місця його дії (при взаємодії з супероксидним радикалом, що є одним з продуктів оксидативного стресу); підвищення виробництва ендотеліальними клітинами ендотеліну-1 та інших вазоконстрикторних речовин; порушення цілісності ендотелію та виникнення ділянок, які не мають ендотеліального шару.

**Мета роботи** полягала у дослідженні ендотеліюзалежного механізму судинної реактивності та метаболізму реактивних форм кисню та азоту в аорті і серці за умов дії хронічного  $\gamma$ -опромінення сумарною дозою до 0,5 Зв.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведено на препаратах аорти та серця мишей лінії BALB/c. Використано мишей-самців масою 20-22 г: I група (контроль) – 9 тварини, II – тварини, які з трьохмісячного віку протягом 6 міс постійно перебували в клітках з плоскими джерелами іонізуючого опромінення (тварини народилися і протягом усього свого життя знаходилися в лабораторії експериментальної радіобіології і засобів радіозахисту Інституту безпеки атомних електростанцій НАН України, м. Чорнобиль). Спектр  $\gamma$ -поля опромінення мишей лінії BALB/c визначали за допомогою спектрометричної системи ВТІ Microspec-2 фірми "Bubble Technology Industries Inc" (Канада). Накопичена доза опромінення, яку вимірювали приладом МКС-0,1р на висоті 10 см над поверхнею джерела, становила 430,1 мЗв за 187 діб експозиції.

У гомогенатах аорти та серця мишей визначали рівень активних метаболітів азоту (нітрит-NO<sub>2</sub><sup>-</sup> та нітрат-NO<sub>3</sub><sup>-</sup> іонів), реактивних форм кисню, продуктів неферментативного (дієнові кон'югати – ДК, малоновий діальдегід – МД) та ферментативного окислення ліпідів (тромбоксан В<sub>2</sub> – ТхВ<sub>2</sub>, лейкотриєн С<sub>4</sub> – LTC<sub>4</sub>), низькомолекулярних водорозчинних антиоксидантів (сечова кислота, сечовина).

Дані оброблені статистично з використанням комп'ютерних програм.

**Результати та їх обговорення.** У мишей лінії BALB/c, які за наслідками опромінення отримали сумарну дозу 0,43 Зв, порушуються не тільки залежні, а і незалежні від ендотелію вазодилаторні реакції. Це свідчить про глибокі функціональні ушкодження скорочувального апарату судин і значно збільшує ризик розвитку вазоспастичних реакцій.

Низькі дози радіації, отримані протягом тривалого часу, викликають в серцево-судинній системі окисний стрес, що супроводжується значним підвищенням активності систем, які генерують активні метаболіти кисню.

За дії низьких доз радіації відбувається інтенсивний гідроліз мембранних фосфоліпідів фосфоліпазою А<sub>2</sub>, на що вказує підвищення рівнів ейкозаноїдів (LTC<sub>4</sub> та ТхВ<sub>2</sub>), які утворюються за дії ліпідних оксидаз одночасно із генерацією  $\cdot\text{O}_2^-$ .

Високий рівень  $\cdot\text{O}_2^-$  може утворюватися також за дії низьких доз радіації в ксантинооксидазному шляху одночасно із сечовою кислотою, яка чинить двояку дію: з одного боку, вона є сильним водорозчинним антиоксидантом за рахунок зв'язування пероксинітриду (ONOO<sup>-</sup>) та гідроксильного радикалу, з іншого - проявляє токсичну дію, що дало підстави вважати підвищення її рівня одним із основних маркерів серцево-судинної патології.  $\cdot\text{OH}$  радикал за умов дії низьких доз радіації утворюється не лише за рахунок радіолізу води, як це має місце за дії високих доз, а також за двома (NO-залежним та NO-незалежним) шляхами. NO-незалежний шлях полягає в вільнорадикальному перетворенні H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> за наявності іонів заліза, тоді як NO-залежний шлях - за рахунок розпаду ONOO<sup>-</sup>, причому, в цьому шляху генерується два потужні ініціатори процесу перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) –  $\cdot\text{OH}$  та  $\cdot\text{NO}_2$ . Підтвердженням активної генерації  $\cdot\text{OH}$  та  $\cdot\text{NO}_2$  за дії низьких доз радіації є значне підвищення продуктів ПОЛ (ДК та МДА) в органах серцево-судинної системи.

Низькі дози радіації, отримані протягом тривалого часу, спричиняють значні зміни в пулах стабільних метаболітів NO, що може бути причиною порушення NO-залежних фізіологічних функцій як серця, так і аорти. Значне зниження рівня нітриду та нітрозотіолів за цих умов може приводити до окисного стресу. Високі рівні одночасної генерації  $\cdot\text{O}_2^-$  та NO, зв'язуючись, можуть приводити до утворення ONOO<sup>-</sup>. Доказом цього є низькі рівні нітриду, який утворюється спонтанно при наявності молекулярного кисню, на фоні або підвищених, або контрольних рівнів нітрату, який в основному утворюється при деградації пероксинітриду, тобто при високому рівні супероксидного аніону.