



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **80840** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61B 10/00
G01N 33/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 15058	(72) Винахідник(и): Гороть Ірина Василівна (UA), Ткаченко Михайло Миколайович (UA), Коцюруба Анатолій Вікторович (UA)
(22) Дата подання заявки: 28.12.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.06.2013	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.06.2013, Бюл.№ 11	

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ЗМІН СУДИННОЇ РЕАКТИВНОСТІ ЗА УМОВ ДІЇ НИЗЬКИХ ДОЗ РАДІАЦІЇ

(57) Реферат:

Спосіб оцінки змін судинної реактивності за умов дії низьких доз радіації включає застосування ендотелійзалежних та ендотелійнезалежних препаратів. Як ці препарати застосовують ацетилхолін йодиду та нітропрусид натрію.

U
80840
UA

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до радіаційної медицини (радіобіології), і може бути використана для оцінки змін судинної реактивності за умов дії низьких доз радіації.

Ендотелій - складний та багатофункціональний орган, який не просто утворює бар'єр між кров'ю та гладенькими м'язами судин, але діє і як модулятор функцій судин. Він є важливою ланкою формування та регуляції судинного тонуусу завдяки синтезу і вивільненню вазоактивних речовин. Ендотелій є найбільш радіочутливим елементом судинної стінки [2, 4, 6]. Одним з основних медіаторів судинної реактивності є оксид азоту (NO), який синтезується з L-аргініну трьома основними ізоформами NO-синтази (NOS): двома конститутивними - нейрональною (nNOS), ендотеліальною (eNOS) і індукційною (iNOS). Після відкриття системи NO стало зрозуміло, що не лише реактивні форми кисню (РФК: $O_2^{\cdot -}$, $^{\cdot}OH$, стабільний H_2O_2 та ін.), але і реактивні форми азоту (РФА: $^{\cdot}NO$, $^{\cdot}NO_2$, $ONOO^{\cdot -}$, стабільні $NO_2^{\cdot -}$ і $NO_3^{\cdot -}$ та ін.) можуть чинити вазоактивну (вазопротекторну, вазотоксичну, вазоконстрикторну чи вазодилаторну) дію в серцево-судинній системі [7,8]. Щодо ролі активних метаболітів кисню, то домінуюча концепція про виключно токсичну дію, останнім часом трансформувалася у їх токсичну дію при генерації у дозах, що перевищують фізіологічні, тоді як щодо останніх все очевидніше домінує думка, що вони виконують більш регуляторну, сигнальну функцію в серцево-судинній системі, в тому числі і щодо регуляції синтезу РФК і РФА. Ми вивчили певні біохімічні показники, що дозволяють судити про інтенсивність утворення як РФК, так і РФА у різних за радіочутливістю ліній мишей за умов постійного перебування у зоні відчуження (за хронічної дії низьких доз внутрішнього і зовнішнього β/γ - опромінення).

Найбільш близьким до способу, що заявляється, вибраний як прототип (3), є спосіб визначення зміни різних біохімічних показників на інтенсивність утворення як РФК, так і РФА у різних за радіочутливістю ліній мишей за умов постійного перебування у зоні відчуження (за хронічної дії низьких доз внутрішнього і зовнішнього β/γ - опромінення).

Недоліком цього способу є те, що він не дозволяє отримати достовірні дані про зміни судинної реактивності за умов дії низьких доз радіації

Задача корисної моделі полягає у дослідженні особливостей ендотелій залежного механізму судинної регуляції і метаболізму ендогенних рівнів реактивних форм кисню та азоту в аорті мишей ліній C57BL/6 і BALB/c в залежності від різної тривалості перебування у зоні відчуження.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який включає застосування ендотеліязалежних та ендотеліїнезалежних препаратів, згідно з корисною моделлю, як ці препарати застосовують ацетилхолін йодиду та нітропрусид натрію.

Дослідження проведено на мишах масою 20-22 г відносно радіочутливої лінії C57BL/6 і радіочутливої лінії BALB/c, які народилися і протягом усього свого життя перебували за умов зони відчуження (тварини знаходилися у віварії Інституту проблем безпеки атомних електростанцій НАН України, лабораторія експериментальної радіобіології і засобів радіозахисту, м. Чорнобиль). Контролем були 6 і 18 міс. тварини, що народилися і прожили своє життя за умов київського віварію за природного радіоактивного фону.

Миші лінії C57BL/6 характеризуються середньою чутливістю до радіації: для самців ЛД 50/30-6,5 Гр, для самок - 6,7 Гр. Миші лінії BALB/c чутливі до дії радіації: для самців ЛД 50/30<5,7 Гр, для самок - 5,85 Гр. Тварини цих ліній використовують практично у всіх медичних та біологічних дослідженнях, які проводяться на лінійних мишах, а також як еталон для порівняння з особливостями інших інбредних ліній в галузі екології та радіобіології [1]. Радіоактивне забруднення навколишнього середовища після аварії на Чорнобильській АЕС викликало підвищення рівня радіації на значних територіях України, особливо в зоні відчуження навколо станції. Тому проводилося дослідження кормів, які використовувалися для годування тварин, на радіоактивне забруднення. Встановлено, що цей показник (за β -активними радіонуклідами) для зерна, що постійно використовується, в середньому був - 1,550 Бк/кг. Зовнішній фон у місці розташування тварин дорівнював 23-30 мкР/год. Згідно з даними звіту ДСНПП "Екоцентр" (1998) про радіаційну ситуацію в зоні відчуження, на основі картографічної зйомки території м. Чорнобиля по розподілу ^{90}Sr , ^{137}Cs , $^{238-240}Pu$, ^{241}Am у шарі ґрунту 0-5 см від поверхні виявлено три зони з аномально високими рівнями вмісту вказаних радіонуклідів. Територія віварію потрапляє до центру однієї з таких зон. На ній вміст радіонуклідів $^{238-240}Pu$ коливається від 2 до 3 кБк/м², ^{241}Am від 4 до 6,6 кБк/м², ^{90}Sr від 100 до 180 кБк/м², ^{137}Cs від 200 до 510 кБк/м². Співвідношення вказаних радіонуклідів є наступним: ^{90}Sr -30 %, ^{137}Cs -68 %, ^{241}Am -0,3 %, $^{238-240}Pu$ -0,3 % [5].

Після декапітації у мишей вилучають грудну аорту. Далі її ретельно препарують під мікроскопом і нарізають на сегменти з урахуванням циркулярної орієнтації її гладенького м'язового шару (під кутом приблизно 45°). Ширина такого кільцевого сегменту не перевищувала

1 мм, маса становила 0,5-0,7 мг. Препарати поміщали в проточну термостатовану (35-36 °C) камеру, яка була заповнена буферним розчином Кребса такого складу (ммоль/л): NaCl-133,0; KCl-4,7; NaHCO₃-16,3; NaH₂PO₄-1,38; CaCl₂-2,5; MgCl₂-1,05; глюкоза - 7,8; тріс - 10,0; pH 7,4. У камері препарат піддавали пасивному розтягненню силою 1,6-1,8 мН і витримували в такому стані 30-60 хв. Скорочувальну активність гладеньких м'язів грудного відділу аорти реєстрували за допомогою механоелектричного перетворювача 6MX1C у режимі, що наближався до ізометричного. Активацію гладеньких м'язів здійснювали додаванням до буферного розчину норадреналіну (НА, 2·10⁻⁵ моль/л, "Sigma", США). Сталий рівень цього скорочення ("плато") приймали за 100 %. Від нього проводили розрахунки змін амплітуди розслаблення гладеньких м'язів (%) на ендотелійзалежний (ацетилхолін йодид, 10⁻⁵ моль/л, "Sigma", США) і ендотелійнезалежний (нітропрусид натрію, 10⁻⁴ моль/л, "Sigma", США) агоністи.

Агоніст мускаринових рецепторів ацетилхолін, як це добре відомо, завжди викликає розслаблення гладких м'язів судин людини і багатьох тварин за умов цілісного ендотелію. За нашими результатами на ізольованих кільцевих препаратах грудної аорти 6 міс. мишей лінії C57B1/6 контрольної групи амплітуда його дорівнювала 45,3±5,1 %, а мишей лінії BALB/c-41,0±4,3 % від заданого рівня активації. У 18 міс. тварин ліній C57B1/6 і BALB/c контрольної групи амплітуда розслаблення гладеньких м'язів аорти становила 21,1±4,0 % і 15,5±4,1 % відповідно від заданого рівня активації (схема 1). Це розслаблення зумовлено дією NO, що синтезується ендотелієм. Після вилучення ендотелію воно зникає або замість нього реєструється скорочення гладеньких м'язів. Різні нітросполуки також відомі як вазодилататори. Розслаблення гладеньких м'язів аорти 6 міс. мишей лінії C57B1/6 на нітропрусид натрію становило 100,8±10,1 %, мишей лінії BALB/c-109,5±9,3 %, а 18 міс. тварин - 90,8±6,3 % і 92,0±7,5 % відповідно від заданого рівня активації і навіть після механічної деендотелізації препаратів не зазнає змін [5]. Тобто, реакція гладеньких м'язів аорти на ацетилхолін є залежною від збереження структурної та функціональної організації ендотелію, а на нітропрусид натрію - незалежною. Ці загальноприйняті положення були використані нами для тестування функціональної активності ендотелію і аорти гладеньких м'язів мишей. Слід відзначити, що ми не спостерігали між тваринами одного віку, але різних ліній статистично достовірних відмінностей як між фізіологічними реакціями гладеньких м'язів аорти на ацетилхолін і нітропрусид натрію (Фіг. 1).

На ізольованих кільцевих препаратах грудної аорти 6-міс. відносно радіочутливих мишей із зони відчуження ацетилхолін в концентрації 10⁻⁵ моль/л (n=10) викликав розвиток трьох типів реакцій преактивованих норадреналіном гладеньких м'язів: 1) у 6-й дослідах (60 %) реєструвалося стійке скорочення гладеньких м'язів амплітудою від 17 до 83 % (в середньому воно дорівнювало 35,3±3,1 %); 2) в одному досліді (10 %) мало місце розслаблення гладеньких м'язів, амплітуда якого не перевищувала 20 % від рівня їх активації; 3) у 3-х дослідах (30 %) ніяких змін тонічного напруження гладеньких м'язів на цей агоніст не відбувалося (Фіг. 2).

На донор NO нітропрусид натрію (n=9) гладенькі м'язи грудної аорти також реагували по різному: 1) у 5-и дослідах (56 %) розвивалося типове розслаблення гладеньких м'язів, амплітуда якого варіювала від 26 до 105 %, а в середньому вона становила 55,9±4,2 %; 2) у 2-х дослідах (22 %) реєструвалося скорочення гладеньких м'язів амплітудою від 20 до 25 %; 3) у 2-х дослідах (22 %) змін тонічного напруження на цей агоніст не виявлено (Фіг. 3).

На схемах 2, 3 показано ендотелійзалежні (ацетилхолін йодид - АХ, 10⁻⁵ моль/л) і ендотелійнезалежні (нітропрусид натрію - НП, 10⁻⁴ моль/л) скорочувальні реакції преактивованих норадреналіном, (2·10⁻⁵ моль/л) ГМ ізольованих препаратів грудної аорти 6- (А) та 18-міс. (Б) мишей лінії C57B1/6 з зони відчуження. Стрілками вказано початок і кінець впливу досліджуваних агоністів. 1, 2, 3 - різні типи реакцій гладеньких м'язів на них. Розрив між кривими відповідає 10 хв.

Дослідження на 18-міс. мишах із зони відчуження показали, що гладенькі м'язи ізольованих кільцевих препаратах грудної аорти на ацетилхолін в концентрації 10⁻⁵ моль/л (n=8) реагують також неоднозначно, а саме: 1) у 2 дослідах (25 %) реєструвалося збільшення тонічного напруження гладеньких м'язів амплітудою 25-30 % і тривалістю 6 хв з подальшим відновленням заданого рівня їх активації; 2) в одному досліді тонічне напруження гладеньких м'язів збільшувалося майже на 40 % і змінювалося їх розслабленням амплітудою майже 30 %; 3) у 3-х дослідах (38 %) ацетилхолін викликав транзиторне, що тривало 1-4 хв, розслаблення гладеньких м'язів, після чого заданий рівень їх активації відновлювався; 4) у 2-х дослідах (25 %) змін тонічного напруження гладеньких м'язів на досліджуваний агоніст взагалі не відбувалося (Фіг. 1).

На нітропрусид натрію гладенькі м'язи грудної аорти у 100 % дослідів (n=8) реагували розслабленням. Амплітуда його сягала в окремих дослідах від 42 до 111 %, а, в середньому, становила 79,7±5,0 % (Фіг. 2, 3).

Раніше нами було показано, що у дорослих і старих мишей лінії BALB/c, які постійно перебували у зоні відчуження, взагалі відсутні ендотеліязалежні реакції розслаблення гладеньких м'язів грудної аорти на ацетилхолін йодид, що свідчить про ушкодження ендотеліальної функції. В той же час, ендотеліїнезалежні реакції розслаблення гладеньких м'язів на нітропрусид натрію у дорослих мишей цієї лінії ушкоджені частково, а у старих відтворюються у всіх дослідах.

Таким чином, внаслідок постійної дії низьких доз радіації ендотеліязалежне, а саме NO-залежне, розслаблення гладких м'язів аорти порушується у мишей різних ліній в різній мірі в залежності від тривалості дії радіації.

У таблиці 1 представлено визначення значення досліджених біохімічних показників, що характеризують окисний метаболізм у тварин контрольної та експериментальних груп, а у таблиці 2 представлено величини співвідношення між цими показниками, що характеризують зміни окисного метаболізму в аорті за умов коротко (6 міс.) та довготривалої (18 міс.) дії низьких доз радіації.

Дані представлені в табл. 1 і 2 вказують на те, що за тривалої дії низьких доз радіації має місце значна активація генерації РФК в ендотеліальних і гладеньком'язових клітинах аорти (як O_2^- , так і OH-радикалів). Основним джерелом РФК швидше за все можуть бути мітохондрії, позаяк рівні підвищення генерації O_2^- значно перевищують рівні підвищення пулів основних немітохондріальних оксидаз - ксантинооксидази (маркер - вміст сечової кислоти) і ліпідних оксидаз - ліпооксигенази (маркер - вміст LTC_4) і циклооксигенази (маркер - вміст TxB_2).

Швидкість генерації O_2^- (в мітохондріях) синхронно змінюється із рівнем пошкодження NO-залежного розслаблення аорти. Так, у мишей лінії C57BL/6 він складав 958±84 % по відношенню до контрольних значень, тоді як у мишей лінії BALB/c лише 247±32 % через 6 міс. перебування у зоні відчуження, а через 18 міс. рівні генерації " O_2^- " були однаково високими у мишей обох ліній - відповідно 675±97 % і 671±58 % відносно відповідного контролю (табл. 1).

Пули стабільного H_2O_2 були підвищеними (на 218-220 %) відносно контролю у мишей обох ліній лише протягом тривалого перебування у зоні відчуження (18 міс.).

Рівні генерації OH-радикала за дії радіаційного фактору були високими у мишей обох ліній, але вища ступінь пошкодження ендотелію аорти супроводжувалась не вищими, а, навпаки, нижчими рівнями генерації цього радикала. Так, через 6 міс. швидкість генерації OH-радикала у мишей лінії C57BL/6 з більшими рівнями пошкодження складала 303±58 % відносно контролю, тоді у менш пошкодженному ендотелію аорти мишей лінії BALB/c-758±144 %. Через 18 міс. ці рівні складала відповідно 1159±172 % і 517±85 %, причому у мишей BALB/c з меншим рівнем генерації OH-радикала відмічали більшу ступінь пошкодження ендотелію (таблиця 1).

У таблиці 3 представлено визначення значення біохімічних показників, що характеризують синтез активних метаболітів оксиду азоту (РФА) в аорті мишей різного віку та за різною тривалістю дії низьких доз радіації у зоні відчуження, а в табл. 4 - величини визначених показників, що характеризують вікові особливості функціонування системи синтезу NO в контролі та за умов дії низьких доз радіації.

Окисний метаболізм L-аргініну (генерація РФА) в зоні відчуження за умов тривалої дії низьких доз радіації теж був підвищений, але в меншій мірі ніж генерація РФК. При цьому достовірно підвищувалися лише пули нітрозильованих білків (BMHT) - максимально (552±23 %) через 18 міс. у мишей лінії C57BL/6, тоді як у мишей радіочутливої лінії BALB/c нітрозильованих білків було дещо менше (355±84 % від рівня контролю), при цьому рівень пошкодження ендотелію у них, навпаки, був вищим. Аналогічно, у мишей лінії C57BL/6 через 6 місяців пули нітрозильованих білків були достовірно меншими (85±19 %) від таких у лінії BALB/c (151 ± 30 %), при цьому ступінь пошкодження ендотелію у них, навпаки, був більшим (таблиця 3). Отже, більшому рівню пошкодження ендотеліязалежних реакцій відповідає реципрочно менший рівень нітрозильовання білків, аналогічно як і менший рівень генерації OH-радикала.

Більші пошкодження ендотелію за дії радіації обумовлюються також більш значним зниженням пулів NO_2^- і нітрозильованого глутатіону і цистеїну (НМНТ). Враховуючи той факт, що основним місцем синтезу NO, як і O_2^- , є мітохондрії, можна припускати порушення цього процесу за дії радіації.

Цікаво, що спостерігається певна синхронна залежність між рівнем пошкодження ендотелію та пулами сечовини, основним джерелом синтезу якої в аорті є мітохондріальна аргіназа II, що конкурує з NO-синтазами за спільний субстрат - L-аргінін [10]. В даному разі, вочевидь, конкуренція теж може мати місце, але ми спостерігали синхронне зниження пулів і NO_2^- (маркер

- утворення NO), і сечовини (маркер активності аргінази). Так, при більш значному рівні пошкодження ендотелію (через 6 міс. у мишей лінії C57BL/6) спостерігали і більш значне пригнічення утворення NO₂ (в основному спонтанно при окисненні NO) і менше підвищення пулів сечовини (всього на 277±42 % проти 337±33 % у мишей лінії BALB/c) з меншим рівнем пошкодження ендотелію. Такі ж закономірності спостерігали і за тривалої дії радіаційного чинника (через 18 міс.) - при більшому пошкодженні ендотелію у мишей лінії BALB/c спостерігали і менші пули NO₂ (52±5 % проти 86±6 %). Отже, можна зробити припущення, що більшому рівню пошкодження ендотелію за умов тривалої дії низьких доз радіації відповідає менший рівень генерації NO [при цьому окисний метаболізм L-аргініну спрямований на утворення не NO, а пероксинітриту (ONOO⁻) за умов окисного стресу при одночасній генерації значних кількостей і NO, і O₂⁻] і менший рівень неокисного аргіназного метаболізму аргініну, про що свідчать пули сечовини.

Враховуючи, що як окисний процес генерації NO/ONOO⁻, так і неокисний процес утворення сечовини має місце в основному в мітохондріях ендотеліальних і гладеньком'язових клітин аорти (9), можна зробити припущення, що вазотоксична дія низьких доз радіації обумовлюється саме порушенням мітохондріального гомеостазу, а саме - підвищенням генерації в них 'O₂⁻ і OH-радикалів і, в меншій мірі, утворенням ONOO⁻, одночасно із пригніченням утворення в них NO і низькомолекулярних нітрозотіолів (в основному нітрозоглутатіону).

Відмічено синхронну залежність між рівнями генерації 'OH-радикала, активністю аргіназного метаболізму L-аргініну і пошкодженням ендотелію. Позаяк відомо, що 'OH-радикал є одним із активаторів аргінази, меншим рівням генерації 'OH-радикала відповідають менші пули сечовини (а, отже, і активності аргінази), що супроводжується більш значним пошкодженням ендотелію. Враховуючи цей факт, а також більш значне зниження пулів NO₂⁻ при вищих рівнях пошкодження ендотелію, можна зробити припущення про активацію низькими дозами радіації процесу апоптозу в ендотеліальних клітинах, причому апоптозу в його класичному мітохондріальному варіанті, опосередкованому (ініційованому) відкриттям мітохондріальної пори її індукторами - РФК, а також зменшенням оксигенації L-аргініну за цих умов (табл. 4). Відомо, що відкриття пори пригнічується NO, але стимулюється ONOO⁻, а також, що потужним інгібітором пори є γ-аміномасляна кислота (ГАМК), яка синтезується у мітохондріях із продуктів аргіназного шляху - як із глутамату, так і путресцину, що утворюються із орнітину.

Отже, отримані дані передбачають можливість проапоптичної дії низьких доз радіації (за умов тривалої їх дії), внаслідок чого спостерігається практично повне знищення ендотелію, а отже і ендотелій залежного розслаблення. Біохімічними причинами проапоптичної дії низьких доз радіації може бути, з одного боку, стимуляція генерації РФК і ONOO⁻ в мітохондріях (індуктори відкриття пори і ініціатори апоптозу), а з іншого - пригнічення утворення NO і ГАМК (інгібітори відкриття пори).

За короткочасної (6 міс.) і тривалої (18 міс.) дії низьких доз радіації на мишей двох різних радіочутливих ліній, які постійно перебували у зоні відчуження, порушуються ендотеліальні реакції розслаблення ГМ грудної аорти на ацетилхолін.

Більшому рівню пошкодження ендотеліальних реакцій розслаблення ГМ грудної аорти за цих умов відповідає менший рівень синтезу NO і менший рівень окисного аргіназного метаболізму аргініну.

Зниження синтезу NO за умов постійної дії низьких доз обумовлюється підвищенням генерації реактивних форм кисню, а саме супероксидного і гідроксильного радикалів, основним джерелом утворення, яких можуть бути мітохондрії.

За умов постійної дії низьких доз радіації більшому рівню пошкодження ендотеліальних реакцій відповідає менший рівень нітрозилювання білків, аналогічно як і менший рівень генерації OH-радикала.

Таблиця 1

Особливості короткотривалої (6 міс.) і довготривалої (18 міс.) дії низьких доз радіації на визначені біохімічні показники, що характеризують окисний метаболізм в аорті мишей різних за радіочутливістю ліній ($M \pm m$; $n=10$)

№з/п	Визначений показник	Тривалість перебування у зоні відчуження, міс.	Миші лінії BALB/c	Миші лінії C57BIV6
1.	Швидкість генерації O_2^- , ум.од.	0(контроль - 6 міс.)	1,91±0,25	-
		0 (контроль-18 міс.)	2,46±0,34	-
		6	4,71±0,61*	18,3±1,6 ^{*/***}
		18	16,54±1,43 ^{*/**}	16,6±2,4*
2.	Швидкість генерації $\cdot OH$, ум.од.	0(контроль - 6 міс.)	0,36±0,04	-
		0(контроль -18 міс.)	0,46±0,07	-
		6	2,73±0,52*	1,09±0,21 ^{*/***}
		18	2,38±0,39*	5,33±0,79 ^{*/**/***}
3.	Вміст H_2O_2 , нмоль/мг білка	0(контроль - 6 міс.)	7,82±0,95	-
		0(контроль -18 міс.)	6,23±1,55	-
		6	13,8±1,2 *	11,9±2,1
		18	13,61±2,01 *	13,7±1,8 *
4.	Вміст сечової кислоти, нмоль/мг білка	0(контроль - 6 міс.)	0,91±0,11	-
		0 (контроль -18 міс.)	1,25±0,18	-
		6	5,47±0,71*	2,86±0,37 ^{*/***}
		18	2,06±0,28 ^{*/**}	2,57±0,35*
5.	Вміст LTC ₄ , нмоль/мг білка	0 (контроль - 6 міс.)	2,58±0,42	-
		0 (контроль -18 міс.)	4,05±1,25	-
		6	6,71±1,13 *	10,1±2,6 *
		18	9,41±1,65 *	3,12±0,73 ^{**/*}

№ з/п	Визначений показник	Тривалість перебування у зоні відчуження, міс.	Миші лінії BALB/c	Миші лінії C57BIV6
6.	Вміст TxV ₂ , нмоль/мг білка	0(контроль - 6 міс.)	2,11±0,32	-
		0 (контроль -18 міс.)	3,56±0,74	-
		6	5,92±1,36*	11,1±2,1 ^{*/***}
		18	13,11±2,43 ^{*/**}	4,66±0,51 ^{*/**/*}
7.	Вміст ДК, нг/мг білка	0 (контроль - 6 міс.)	7,63±0,95	-
		0 (контроль -18 міс.)	11,80±1,36	-
		6	27,82±3,58 *	13,6±3,2 ^{**}
		18	11,9±0,76 ^{**}	23,5±6,7 ^{*/***}
8.	Вміст МДА, нмоль/мг білка	0(контроль - 6 міс.)	5,24±0,92	-
		0 (контроль -18 міс.)	8,10±1,25	-
		6	25,76±2,42 *	12,9±1,2 ^{*/***}
		18	33,41±5,61*	8,37±1,09 ^{**/*}

Таблиця 2

Короткочасна (6 міс.) і довготривала (18 міс.) дія низьких доз радіації на розраховані біохімічні показники, що характеризують окисний метаболізм в аорті мишей різних ліній ($M \pm m$; $n=10$)

№ п/п	Розрахований показник	Тривалість перебування у зоні відчуження, міс.	Миші лінії BALB/c	Миші лінії C57BL/6
1.	Відношення TxB_2 / LTC_4 , од.	0(контроль -6 міс.)	0,82±0,05	-
		0(контроль -18 міс.)	0,88±0,06	-
		6	0,88±0,07	1,1±0,09
		18	1,39±0,11	1,49±0,13
2.	Відношення МДА/ (TxB_2 + LTC_4), од.	0(контроль -6 міс.)	1,12±0,08	-
		0(контроль -18 міс.)	1,06±0,07	-
		6	2,04±0,26*	0,61±0,09**/***
		18	1,48±0,18	1,08±0,13
3.	Частка O_2 в сумі ($O_2^- + \cdot OH$), %	0(контроль -6 міс.)	84,14±14,28	-
		0 (контроль-18 міс.)	83,96±13,89	-
		6	63,31±10,07	94,38±19,51
		18	87,4±15,22	75,7±18,02
4	Частка OH в сумі ($\cdot O_2^- + \cdot OH$), %	0 (контроль -6 міс.)	15,86±2,84	-
		0 (контроль-18 міс.)	16,04±1,95	-
		6	36,69±6,51*	5,62±0,71**/***
		18	12,6±2,18**	24,3±3,96**/***
5	Частка ДК в сумі (ДК+МДА), %	0(контроль -6 міс.)	59,28±8,19	-
		0(контроль -18 міс.)	59,30±8,43	-
		6	51,92±7,95	51,32±6,02
		18	26,26±3,66*/**	73,74±9,18***

№ п/п	Розрахований показник	Тривалість перебування у зоні відчуження, міс.	Миші лінії BALB/c	Миші лінії C57B1V6
6.	Частка МДА в сумі (ДК+МДА), %	0(контроль -6 міс.)	40,72±6,14	-
		0(контроль -18 міс.)	40,70±5,68	-
		6	48,08±7,12	48,68±9,22
		18	73,74±11,56*	26,26±5,1**
7.	Частка LTC_4 в сумі (LTC_4 + TxB_2), %	0(контроль -6 міс.)	55,01±10,64	-
		0 (контроль-18 міс.)	53,22±7,08	-
		6	53,12±8,12	47,64±7,43
		18	41,79±6,95	40,1±5,36
8.	Частка TxB_2 в сумі (LTC_4 + TxB_2), %	0 (контроль -6 міс.)	44,99±6,54	-
		0 (контроль-18 міс.)	46,78±5,83	-
		6	46,86±8,12	52,36±8,82
		18	58,21±9,08	59,9±7,95
9.	Сума ейкозаноїдів (LTC_4 + TxB_2), нмоль/мг білка	0(контроль -6 міс.)	4,69±0,74	-
		0 (контроль-18 міс.)	7,61±1,99	-
		6	12,63±2,49*	21,2±4,7**/***
		18	22,52±4,08*/**	7,78±1,24**/***
10.	Сума продуктів ПОЛ (ДК+МДА), ум.од.	0(контроль -6 міс.)	12,87±1,87	-
		0(контроль -18 міс.)	19,90±2,61	-
		6	53,58±6,0 *	26,50±4,4***
		18	45,31±6,37*	31,87±7,79

Таблиця 3

Короткочасна (6 міс.) і довготривала (18 міс.) дія низьких доз радіації на визначені біохімічні показники, що характеризують систему синтезу оксиду азоту в аорті мишей різних ліній ($M \pm m$; $n=10$)

№ п/п	Визначений показник	Тривалість перебування у зоні відчуження, міс.	Миші лінії BALB/c	Миші лінії C57BL/6
1.	Вміст NO_2^- , нмоль/мг білка	0(контроль -6 міс.)	190,84±22,52	-
		0(контроль-18 міс.)	105,2±18,3**	-
		6	54,57±5,9 *	32,94±8,07 *
		18	54,48±4,84 *	90,3±5,9**/**
2.	Вміст NO_3^- , нмоль/мг білка	0(контроль -6 міс.)	9,73±1,42	-
		0(контроль-18 міс.)	11,51±1,56	-
		6	10,21±2,01	11,5±0,5
		18	9,11±1,31	14,6±2,7
3.	Вміст НМНТ, нмоль/мг білка	0(контроль -6 міс.)	114,5±16,4	-
		0(контроль-18 міс.)	82,25±11,93	-
		6	62,2±13,8*	30,6±3,8 ****
		18	74,9±11,6	41,6±6,2 *
4.	Вміст ВМНТ, нмоль/мг білка	0(контроль -6 міс.)	1527,1±179,1	-
		0(контроль-18 міс.)	1726,4±161,3	-
		6	2300,2±454,5	1300,6±298,1
		18	6129,1±1462,1	9527,5±399,8
5.	Вміст сечовини, нмоль/мг білка	0(контроль -6 міс.)	12,0±1,5	-
		0(контроль-18 міс.)	36,8±4,5**	-
		6	40,44±1,56 *	33,24±5,04*
		18	16,68±1,92**/**	48,84±9,84**/**

Таблиця 4

Короткочасна (6 міс.) і довготривала (18 міс.) дія низьких доз радіації на розраховані біохімічні показники, що характеризують систему синтезу оксиду азоту в аорті мишей різних ліній ($M \pm m$; $n=10$)

№ п/п	Розрахований показник	Тривалість перебування у зоні відчуження, міс.	Миші лінії BALB/c	Миші лінії C57BL/6
1.	Частка NO_2^- в сумі ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$), %	0(контроль - 6 міс.)	1,92±0,15	-
		0 (контроль-18 міс.)	0,91±0,11**	-
		6	0,53±0,08 *	0,29±0,04****
		18	0,59±0,07	0,61±0,09**
2	Частка NO_2^- в сумі ($\text{NO}_2^- + \text{НМНТ} + \text{ВМНТ}$), %	0(контроль - 6 міс.)	10,41±1,13	-
		0(контроль -18 міс.)	5,76±0,42**	-
		6	6,14±0,76*	2,33±0,17****
		18	0,87±0,15**/**	0,93±0,15**/**
3	Частка НМНТ в сумі ($\text{NO}_2^- + \text{НМНТ} + \text{ВМНТ}$), %	0(контроль - 6 міс.)	6,25±0,47	-
		0(контроль -18 міс.)	4,51±0,36	-
		6	2,47±0,36 *	5,70±0,42***
		18	1,2±0,17**/**	0,43±0,06**/**
4	Частка ВМНТ в сумі ($\text{NO}_2^- + \text{НМНТ} + \text{ВМНТ}$), %	0(контроль - 6 міс.)	83,33±7,19	-
		0(контроль-18 міс.)	94,66±15,24	-
		6	91,39±15,08	92,0±15,21
		18	97,93±6,39	98,63±9,6
5	Сума нітрозотіолів (НМНТ+ВМНТ), нмоль/мг білка	0(контроль - 6 міс.)	1641,6±195,5	-
		0(контроль -18 міс.)	1808,7±173,2	-
		6	2362,4±468,3	1331,2±301,9
		18	6204,0±1473,7**/**	9569,1±405,8**/**

Продовження таблиці 4

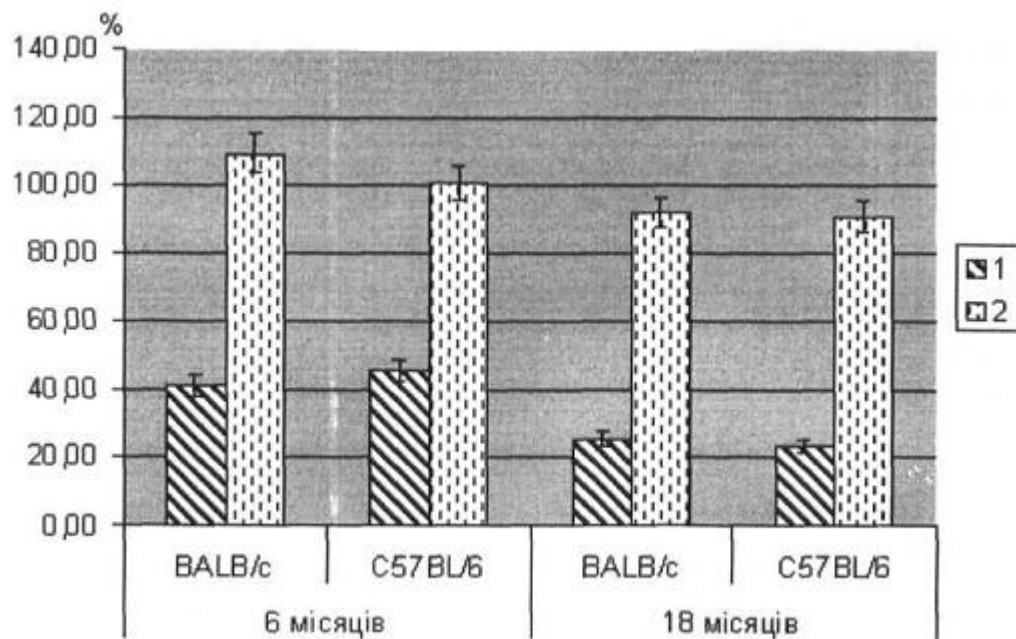
№ п/п	Розрахований показник	Тривалість перебування у зоні відчуження, міс.	Миші лінії BALB/c	Миші лінії C57BL/6
6.	Індекс оксигенації, ум.од.	0(контроль - 6 міс.)	8,75±1.30	-
		0(контроль-18 міс.)	2,18±0,12**	-
		6	0,38±0,07 *	0,23±0,04 *
		18	0,51±0,09*	0,47±0,09

Джерела інформації:

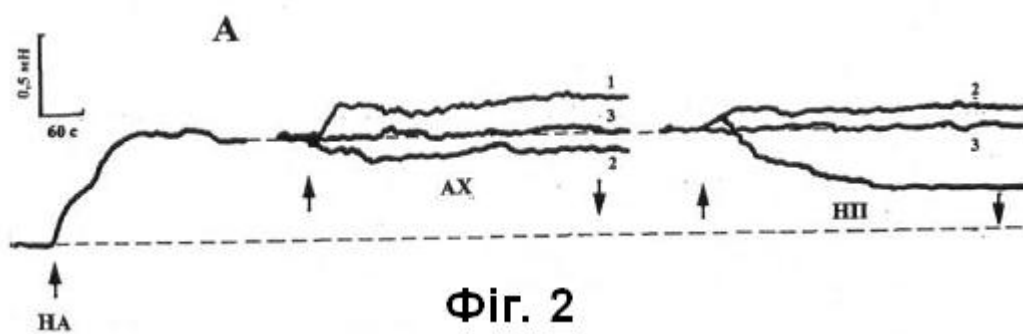
1. Бландова З.К., Душкин В.А., Малашенко А.М., Шмидт Е.Ф. Линии лабораторных животных для медико-биологических исследований. - М.: Наука, 1983.-189 с.
- 5 2. Воробьев Е.И., Степанов Р.П. Ионизирующие излучения и кровеносные сосуды. - М.: Энергоатомиздат, 1985. - 296 с.
3. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Хмара Н.Ф. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов // Лаб. дело. - 1988. - № 2. - С. 60-64.
- 10 4. Мойбенко О.О., Сагач В.Ф., Ткаченко М.М., Коркушко О.В., Безруков В.В., Кульчицкий О.К., Стефанов О.В., Соловйов А.І., Мала Л.Т., Фролькіс В.В. Фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань // Фізіол. журн.-2004. - 50, № 1. - С. 11 -30.
- 5 5. Ткаченко М.М., Сагач В.Ф., Базілюк О.В., Коцюрuba А.В., Поперека Г.М., Степаненко Л.Г., Сенюк О.Ф. Вікові особливості змін скорочувальних судинних реакцій і вміст вільних радикалів кисню та метаболітів оксиду азоту у мишей лінії BALB/c за умов перебування у зоні відчуження // Фізіол. журнал.-2005. - 51, № 3. - С. 32-41.
- 15 6. Ткаченко М.Н., Коцюрuba А.В., Базілюк О.В., Таланов С.А., Поперека Г.М., Сенюк О.Ф., Сагач В.Ф. Сосудистая реактивность и метаболизм реактивных форм кислорода и азота при действии низких доз радиации // Радиационная биология. Радиоэкология. - 2009. - 49, № 4. - С. 462-472.
- 20 7. Фролькіс В.В., Безруков В.В., Кульчицкий О.К. Старение и экспериментальная патология сердечно-сосудистой системы. - К.: Наук, думка, 1994. - 248 с.
8. Basaga H.S. Biochemical aspects of free radicals // Cell. Biol.-1990. - 68, № 5. - P. 989-998.
- 25 9. Beckman J.S., Beckman J.W., Chen J., Marshall P.A., Freeman B.A. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-1990. - 87, № 7. - P. 1620-1624.
- 10 10. Durante W., Johnson F.K., Johnson A.J. Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. - 2007. - 34, № 9.- P. 906-911.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

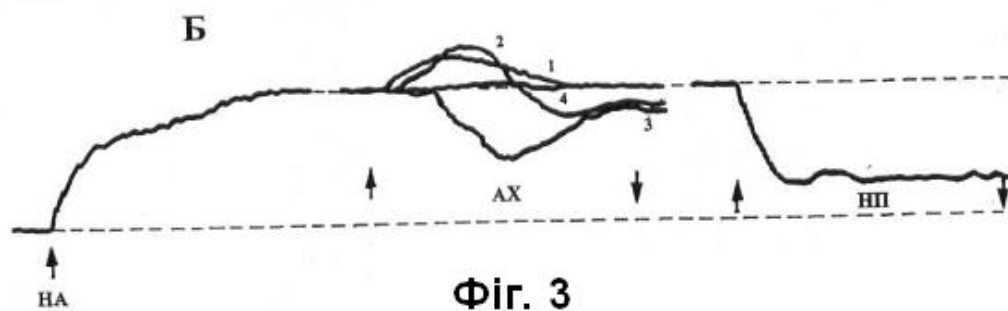
- Спосіб оцінки змін судинної реактивності за умов дії низьких доз радіації, що включає застосування ендотелійзалежних та ендотелійнезалежних препаратів, який **відрізняється** тим, що як ці препарати застосовують ацетилхолін йодиду та нітропрусид натрію.



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601