

**ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОСТРАДИАЦИОННЫХ
ИЗМЕНЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЛОКАЛЬНОЙ
СОСУДИСТОЙ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ**

Л.М. Лобанок, Н.Г. Соловьёва*

Институт радиобиологии НАН Беларуси, г. Минск

Изучены пострadiационные изменения констрикторных эффектов ангиотензина II (Анг II) и ангиотензина I (Анг I) на изолированных препаратах грудной аорты молодых и старых крыс, подвергшихся воздействию γ -излучений в дозе 1 Гр (^{137}Cs , $9 \cdot 10^{-4}$ Гр/с). Установлено, что старение приводит к альтерации ангиотензиновых рецепторных структур, что проявляется в изменении их плотности и/или чувствительности к действию агонистов. С возрастом угнетается активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в стенке аорты и, как результат этого, снижаются уровень локального образования Анг II и вызываемое им сокращение. Ингибирующие влияния эндотелия на вазоконстрикторные эффекты Анг II и Анг I в онтогенезе не изменяются. Воздействие γ -излучений в дозе 1 Гр модифицирует функциональную активность локальной сосудистой ренин-ангиотензиновой системы (РАС): повышаются чувствительность и/или плотность ангиотензиновых рецепторов и активность АПФ, угнетаются дилататорные влияния эндотелия, главным образом за счет ослабления синтеза NO. Длительность пострadiационных нарушений функциональной активности локальной сосудистой РАС во многом определяется стадией онтогенетического развития облучаемого организма.

*Адресат для корреспонденции: 220141, Беларусь, г. Минск, ул. Академика Купревича, 2, Институт радиобиологии НАН; тел. (017) 64-63-80; e-mail: mishka@radbio.bas-net.by.

Ренин-ангиотензиновая система, ангиотензин II, ангиотензин I, эндотелий, аорта, пострадиационные нарушения, онтогенез.

Сосудистые нарушения являются основной причиной сокращения продолжительности жизни. В настоящее время отмечен значительный рост частоты сосудистых заболеваний в зонах, загрязненных радионуклидами, и причины этого роста не однозначны [1, 2]. Радиочувствительность организма в значительной мере определяется периодом его развития в онтогенезе [3]. В связи с этим исследования возрастных особенностей структуры, функции и регуляции сосудистой системы, ее пострадиационных нарушений на разных этапах онтогенетического развития являются необходимым условием для успешной разработки вопросов патогенеза и лечения сосудистых заболеваний, в том числе и лучевой этиологии.

Пострадиационная динамика функционального состояния сосудистой системы в значительной степени определяется изменениями механизмов регуляции. Важная роль в этом принадлежит модификации местных регуляторных факторов, в частности, локальной сосудистой ренин-ангиотензиновой системе (РАС), функциональные эффекты которой определяются действием ангиотензина II (Анг II) [4]. Анг II, стимулируя АТ1 ангиотензиновые рецепторы гладкомышечных клеток (ГМК) через G-протеины и связанные с ними вторичные мессенджерные системы вызывает увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , который, в свою очередь, инициирует процесс сокращения [5, 6]. В формировании вазоконстрикторных эффектов Анг II важное значение имеет эндотелий. Во-первых, эндотелиальные клетки экспрессируют ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), который трансформирует Анг I в Анг II [7]. Во-вторых, на поверхности эндотелиоцитов расположены специфические ангиотензиновые рецепторы, стимуляция которых запускает процесс образования и высвобождения эндотелиальных вазоконстрикторов, например, эндотелина [8, 9]. В-третьих, эндотелий за счет присущего ему базального и стимулируемого синтеза NO оказывает ингибирующее влияние на

формирование вазоконстрикторных эффектов Анг II [10]. Таким образом, нарушения в функционировании локальной сосудистой РАС могут приводить к дисфункциям во всем организме.

Учитывая вышеизложенное, была поставлена цель – изучить влияние ионизирующих γ -излучений в дозе 1 Гр на вазоконстрикторные эффекты ангиотензина II и I в различные возрастные периоды.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Исследования выполнены на 60 белых крысах-самках стадного разведения. Были сформированы две возрастные группы экспериментальных животных: молодые – 1-месячные и старые – 18-месячные. Крыс подвергали воздействию γ -излучения на установке ИГУР (^{137}Cs) в дозе 1 Гр с мощностью $9 \cdot 10^{-4}$ Гр/с. Длительность облучения составила 18 мин. Эксперименты проводили на 10-е и 30-е сутки пострadiационного периода. В качестве контроля использовали одновозрастных однополых животных. Объектом исследования являлись изолированные кольцевые сегменты нисходящей части грудной аорты с интактным эндотелием и деэндотелизованные.

У наркотизированных крыс (тиопентал натрия, 40 мг/кг) вскрывали грудную клетку и выделяли сердце с нисходящей частью грудной аорты. Выделенную аорту помещали в стеклянный сосуд с охлажденным до $5-7^{\circ}\text{C}$ физиологическим раствором Кребса (ммоль/л, NaCl 118; KCl 4,8; NaHCO_3 24; KH_2PO_4 1,2; MgSO_4 1,2; CaCl_2 2,5; D-глюкоза 11). Вырезали кольцевые сегменты шириной 2,5–3 мм, у половины из них удаляли эндотелий: в просвет сегмента вводили стеклянный капилляр и осторожно прокатывали его в течение 30–40 секунд по смоченной физиологическим раствором фильтровальной бумаге [11].

Приготовленные сосудистые препараты помещали в экспериментальную камеру с циркулирующим по замкнутому кругу физиологическим раствором ($95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$). Поддержание $\text{pH}=7,4$ осуществлялось путем дозированного поступления углекислоты через автоматический блок, управляемый pH -

метром ЭВ-74 (Беларусь). Из экспериментальной камеры раствор откачивался перистальтическим насосом типа Zalimp-304 (Польша). Кольцевые сегменты аорты одевали на два L-образных стальных стержня, один из которых был жестко фиксирован на основании камеры, другой – прикреплен к штоку датчика силы – механоэлектрическому преобразователю 6МХ-2Б (Россия). Сосудистые препараты растягивали с нагрузкой в 2 г, что обеспечивало развитие максимального сократительного ответа. В таком положении сосудистые сегменты в течении 30–45 мин адаптировались к условиям *in vitro*. Электрические сигналы от механотронов поступали через коммутирующее устройство на усилители биопотенциалов УБФ4-03 (Россия). Регистрацию сократительных реакций сегментов аорты проводили на самописце Н3030-4 (Россия) при скорости движения бумаги 0,2 мм/с.

Для изучения состояния локальной сосудистой РАС осуществляли стимуляцию специфических ангиотензиновых рецепторов соответствующими агонистами Анг I и Анг II в возрастающих концентрациях ($1 \cdot 10^{-10}$ – $1 \cdot 10^{-6}$ моль/л; Sigma, USA). Вазоактивные агенты вводили непосредственно в циркулирующий перфузионный раствор.

Для характеристики биомеханической активности сосудистых препаратов регистрировали развиваемую силу изометрического сокращения при действии вазоконстрикторных агентов (мг) и определяли показатель ингибирующего влияния эндотелия на величину сократительных реакций как разницу силы сокращения деэндотелизованных и интактных сосудистых сегментов, и выражали в процентах от силы сокращения препаратов без эндотелия (%). Рассчитывали максимальную сократительную реакцию изолированных сегментов аорты на действие агонистов (R_{max} , мг) и концентрацию, вызывающую полумаксимальный эффект (EC_{50} , нмоль/л), используя программу ENZPACK.

Статистическую обработку проводили согласно общепринятым методам обработки экспериментальных результатов биологических исследований [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Воздействие Анг II и Анг I на изолированные сегменты аорты как с интактным эндотелием, так и деэндотелизованные вызывало доза-зависимые сократительные реакции во всех исследуемых возрастных группах. При этом как у молодых, так и у старых крыс удаление эндотелиального слоя приводило к повышению вазоконстрикторных эффектов данных пептидов (табл. 1). Полученные данные согласуются с результатами других исследований, свидетельствующими о том, что деэндотелизация значительно усиливает сократительные реакции, индуцируемые Анг [13]. Обусловлено это тем, что сосудистый эндотелий оказывает ингибирующее влияние на сократительные реакции ГМК, главным образом за счет синтеза и/или высвобождения NO [10].

Отмечены различия в вазоконстрикторных эффектах Анг II и Анг I. Во-первых, сократительные ответы сегментов аорты как молодых, так и старых животных при действии Анг I были меньше, чем при непосредственной стимуляции ангиотензиновых рецепторов Анг II (см. табл. 1). Во-вторых, не было выявлено возрастных различий в чувствительности ангиотензиновых рецепторов к Анг I. Значения EC_{50} на препаратах аорты молодых и старых крыс при действии этого пептида не различались, тогда как при действии Анг II данный показатель на интактных препаратах молодых и старых крыс составлял $70,1 \pm 6,4$ и $47,1 \pm 12,3$ ($p < 0,05$) и на деэндотелизованных – $63,4 \pm 6,6$ и $47,4 \pm 9,0$ нмоль/л ($p < 0,05$), соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о более высоком сродстве ангиотензиновых рецепторов к Анг II у старых животных по сравнению с молодыми. Повышение чувствительности сосудистой системы к действию Анг II с возрастом может являться компенсаторным фактором, способствующим поддержанию функционального состояния локальной сосудистой РАС на должном эффективном уровне [14–16].

Установлены возрастные особенности сократительных реакций изолированной грудной аорты при действии Анг II и Анг I: у старых крыс сократи-

тельные реакции сегментов аорты с эндотелием и деэндотелизованных при действии данных пептидов были ниже таковых у молодых особей (см. табл. 1). Выраженность возрастных изменений эффектов Анг I была значительно больше, чем эффектов Анг II: R_{max} интактных и деэндотелизованных препаратов старых крыс при действии Анг II была снижена на 30% и 23% по сравнению с таковой у молодых, тогда как при стимуляции Анг I – на 46% и 48%, соответственно. Известно, что сократительный ответ сосудов при стимуляции ангиотензиновых рецепторов Анг I отражает активность АПФ [7]. Таким образом, данные результаты свидетельствуют о более существенном снижении с возрастом функциональной активности АПФ по сравнению с альтерацией ангиотензиновых рецепторов.

Анализ показателей ингибирующего влияния эндотелия показал, что возраст не приводит к существенному изменению NO-зависимых дилататорных влияний на сократительные реакции ГМК при действии Анг II и Анг I. Кроме того, зависимость величины эффекта от концентрации агониста практически отсутствовала: значения эндотелиального ингибирующего влияния при всех исследуемых концентрациях Анг II и I, за исключением минимально эффективной, были практически одинаковы как у молодых, так и у старых особей. Можно предположить, что ингибирующие эндотелиальные влияния на вазоконстрикторные эффекты Анг, по-видимому, определяются спонтанным базальным высвобождением NO [17]. Однако имеются данные и о рецептор-опосредованной стимуляции высвобождения NO эндотелиальными клетками аорты крыс при действии Анг II, приводящей к повышению уровня гуанозин 3',5'-циклического монофосфата и активации NO-синтеза [18]. Вопросы вызваны ли снижения констрикторных эффектов Анг базальным высвобождением NO или же непосредственной стимуляцией эндотелиальных клеток данным пептидом до сих пор остается открытым.

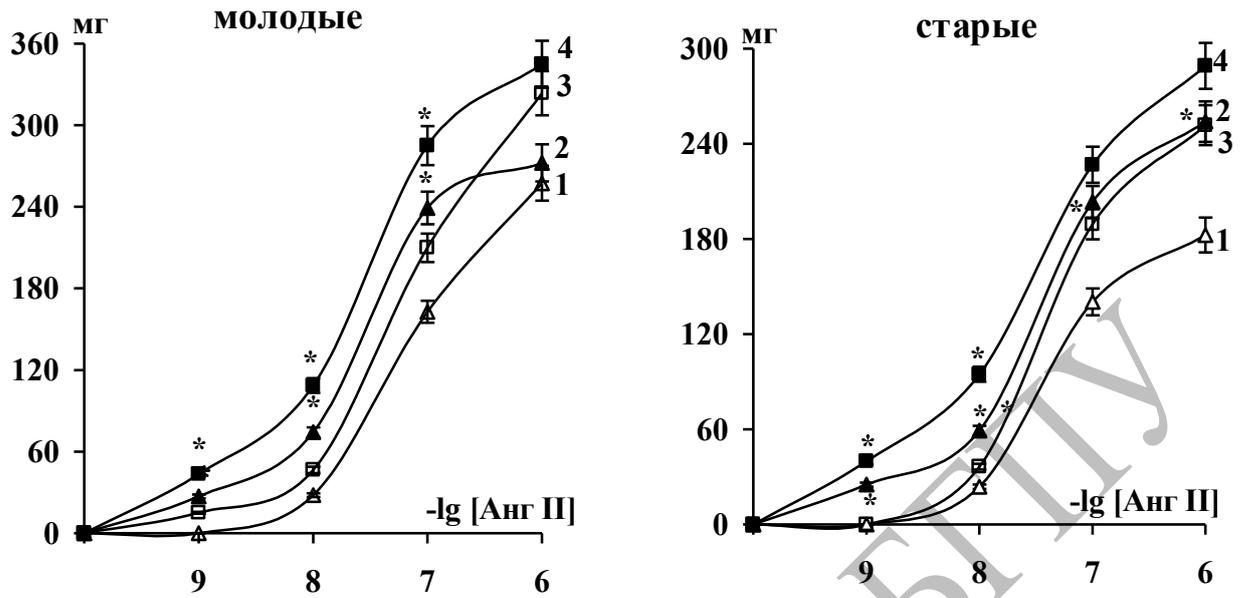
В целом, полученные результаты свидетельствуют, что функциональная активность локальной сосудистой РАС в значительной степени определяется стадией онтогенетического развития: в молодом организме она значительно

Таблица 1. Сила сокращений изолированных препаратов грудной аорты при стимуляции ангиотензиновых рецепторов ангиотензином II и ангиотензином I (мг)

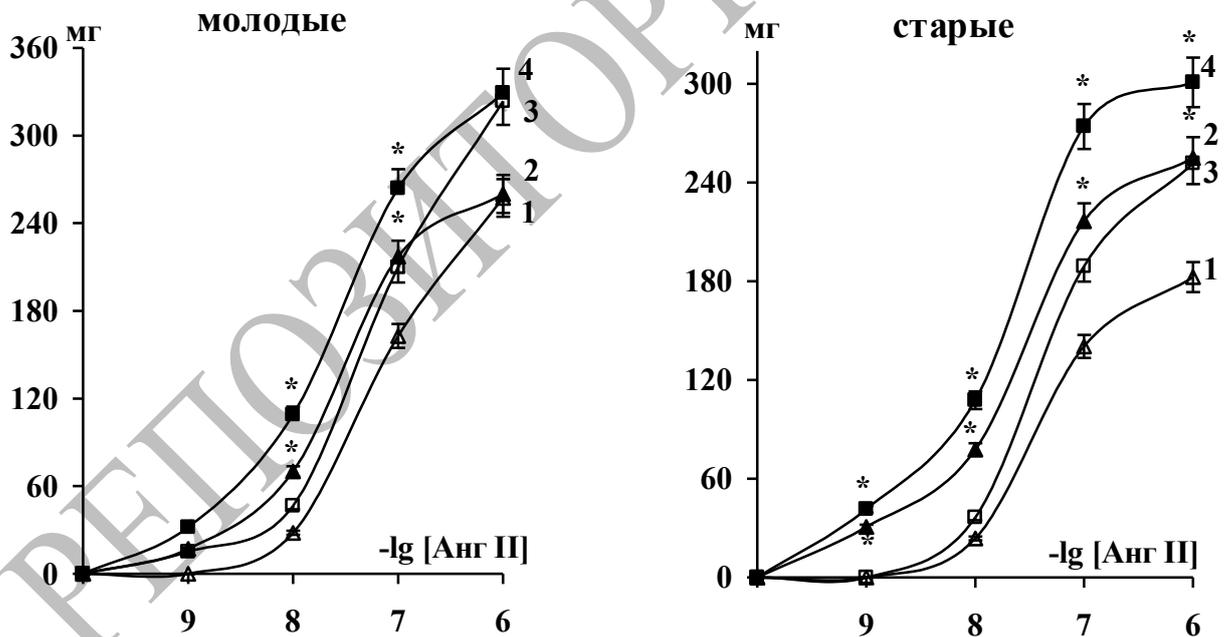
Возраст	концентрация ангиотензина II, моль/л				концентрация ангиотензина I, моль/л			
	10^{-9}	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}	10^{-9}	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}
Препараты с интактным эндотелием								
Молодые	0	28,0±9,8	162,8±23,3	257,3±20,6	0	21,0±8,7	131,5±17,9	185,7±20,7
Старые	0	23,7±5,4	140,4±19,9	182,5±27,9*	0	14,5±5,0	72,0±13,9*	102,9±19,8*
Деэндотелизованные препараты								
Молодые	15,1±6,4	46,5±3,8	209,9±22,1	323,6±29,6	0	37,5±10,5	181,5±18,1	256,6±22,6
Старые	0	36,5±2,5	189,2±18,2	251,7±23,1*	0	25,5±3,7	94,1±16,4*	137,8±18,8*

Примечание: * – различия достоверны по отношению к показателям молодых крыс ($p < 0,05$).

А



Б

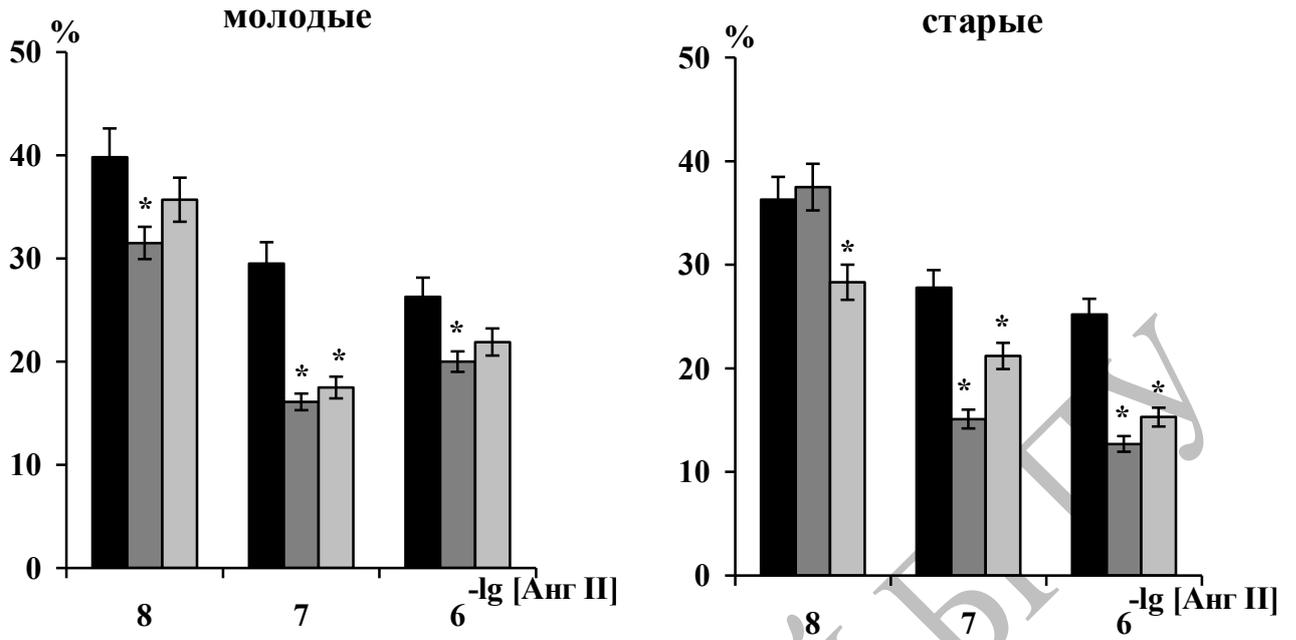


—△— 1 —▲— 2 —□— 3 —■— 4

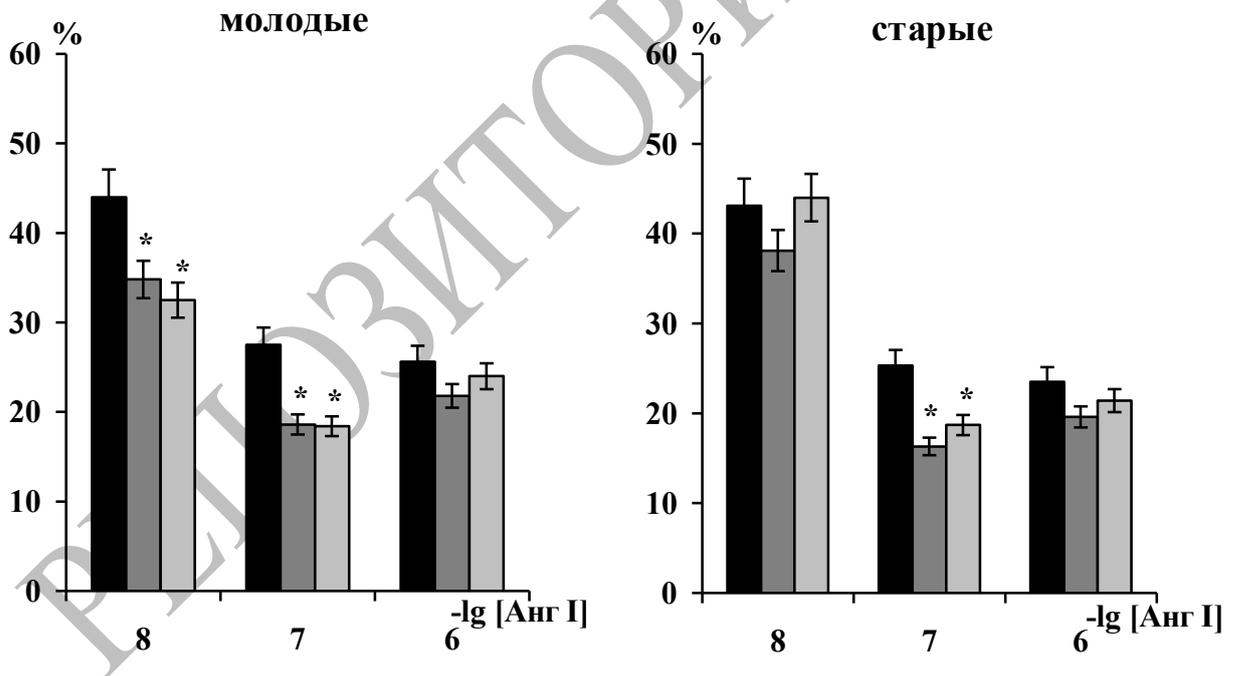
Рис.1. Пострадиационные изменения констрикторных эффектов ангиотензина II на изолированных препаратах грудной аорты крыс разного возраста
 А – 10-е сутки и Б – 30-е сутки пострадиационного периода; 1 – контроль, препараты с интактным эндотелием, 2 – препараты с интактным эндотелием облученных животных, 3 – контроль, деэндотелизованные препараты, 4 – деэндотелизованные препараты облученных животных.

РЕПОЗИТОРИЙ БГПУ

А



Б

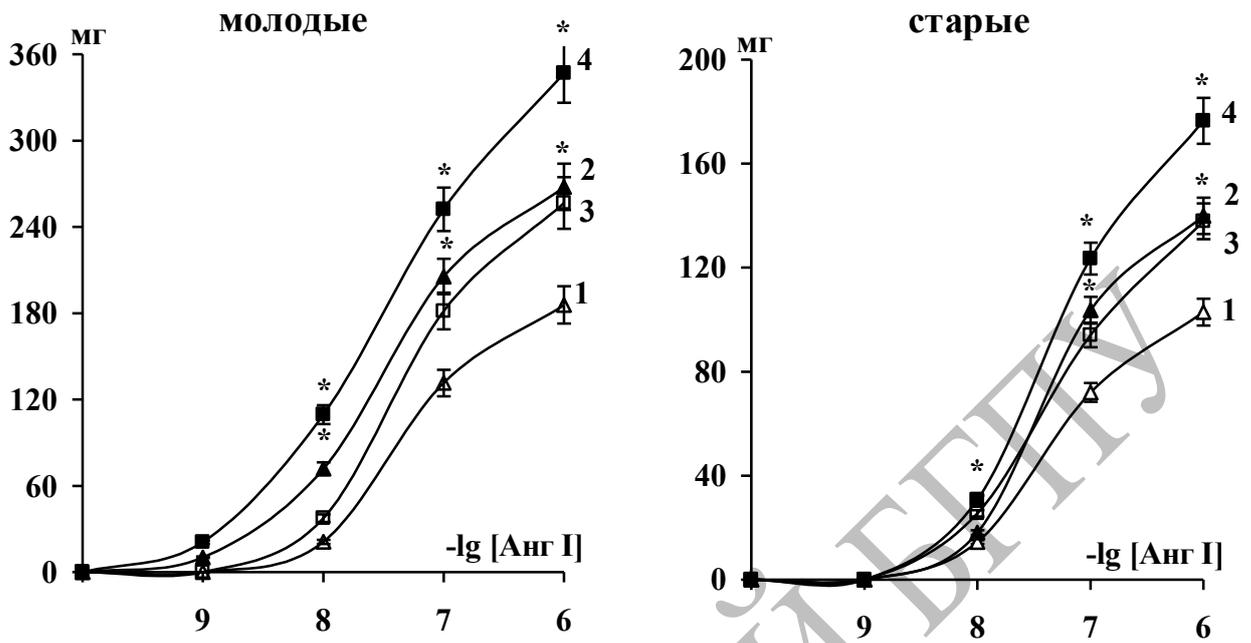


■ -1 ■ -2 ■ -3

Рис.2. Пострадиационные изменения ингибирующего влияния эндотелия на вазоконстрикторные эффекты ангиотензина II (А) и ангиотензина I (Б) на разных стадиях онтогенеза

1 – контроль, 2 – 10-е сутки пострадиационного периода, 3 – 30-е сутки пострадиационного периода.

А



Б

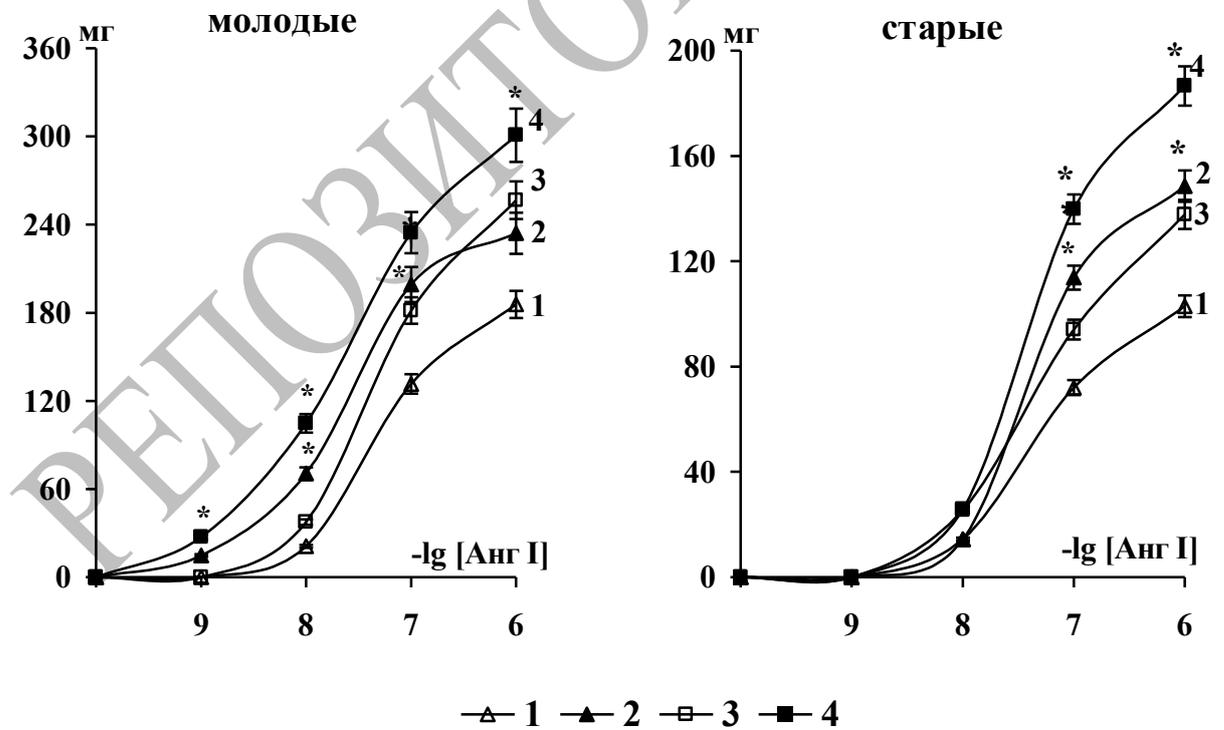


Рис.3. Возрастная пострadiационная модификация констрикторных эффектов ангиотензина I на изолированных препаратах грудной аорты крыс
 А – 10-е сутки и Б – 30-е сутки пострadiационного периода.
 Обозначения такие же как на рис.1.

выше. При старении существенно возрастает интенсивность свободно-радикальных процессов, и наиболее уязвимой мишенью их действия являются мембранные белки, что находит отражение в увеличении скорости их перекисного окисления и изменении функций [19, 20]. В итоге происходит снижение вазоконстрикторных эффектов Анг II и Анг I, связанное прежде всего с возрастной альтерацией специфических ангиотензиновых рецепторов и активности АПФ, а не с изменением синтеза и высвобождения эндотелиальных релаксирующих факторов, в частности NO.

Воздействие ионизирующих излучений вызывает сосудистые нарушения, которые могут быть результатом как структурных повреждений, так и нарушений гуморальной регуляции функций сосудов, что приводит к снижению гомеостатической устойчивости системы и приспособительных возможностей организма в целом [21–23]. При этом Анг II может вызывать отягчающие эффекты за счет присущей ему митогенной активности, связанной с детерминацией клеточного числа. Индуцируемая Анг II через Ca^{2+} -зависимый механизм гипертрофия имеет важное значение в аномальном росте сосудистых ГМК после повреждения артерий и при некоторых формах гипертензии [24, 25]. Показана также достоверная связь между активностью РАС и интенсивностью стрессорного воздействия [26].

К 10-м суткам после воздействия γ -излучения в дозе 1 Гр функциональные ответы интактных и деэндотелизованных препаратов изолированной грудной аорты молодых крыс на действие Анг II возросли по сравнению с таковыми в контроле (рис. 1А). Отмечены существенные различия в усилении констрикторных реакций по мере увеличения содержания агониста в физиологическом растворе: величина прироста силы сокращения интактных и деэндотелизованных препаратов аорты при $1 \cdot 10^{-8}$ моль/л Анг II составила 165% и 132%, соответственно, в то время как при максимальной концентрации ($1 \cdot 10^{-6}$ моль/л) – 6% и 6%, соответственно. Данные особенности можно объяснить значительным увеличением в этот пострadiационный период сродства ангиотензиновых рецепторов к действию Анг II без изменения их плотности: EC_{50} интактных и деэндотелизованных препаратов аорты облу-

ченных животных составили $24,0 \pm 6,2$ и $19,9 \pm 4,4$, по сравнению с необлученными – $70,1 \pm 6,4$ и $63,4 \pm 6,6$ нмоль/л, соответственно ($p < 0,05$), тогда как показатели R_{\max} не различались. Важное значение в возникновении пострadiационных нарушений состояния артериальных сосудов имеет дисфункция эндотелиальных клеток, наступающая в пострadiационный период, в частности, изменения NO-опосредованных дилататорных механизмов [27–30]. В наших исследованиях об этом свидетельствовало значительное угнетение ингибирующих влияний эндотелия на сократимость сосудистых ГМК (рис. 2А), что может быть связано со снижением уровня экспрессии эндотелиальной NO-синтазы после воздействия γ -излучений [27–29]. Кроме того, прямое действие Анг II на сосудистую стенку способствует увеличению уровня активных форм кислорода ($\cdot O_2^-$ и H_2O_2), инактивирующих NO [31–34].

На 30-е сутки пострadiационного периода у молодых крыс сохранялась сходная тенденция изменения вазоконстрикторных эффектов Анг II, но уже в значительно меньшей степени: величина прироста силы сокращения интактных и деэндотелизованных препаратов аорты при $1 \cdot 10^{-7}$ моль/л Анг II составила 33% и 26%, соответственно (см. рис. 1Б). Ингибирующее влияние эндотелия приближалось к контрольным значениям (см. рис. 2А).

При старении организма формируется новый более низкий уровень активности PAC, ее надежность как регуляторной системы уменьшается [16, 35]. Возможно, поэтому пострadiационные функциональные нарушения локальной сосудистой PAC у старых крыс более выражены, чем у молодых (см. рис. 1А). Так, на 10-е сутки после воздействия γ -излучений в дозе 1 Гр максимальный сократительный ответ изолированных сегментов аорты старых крыс (R_{\max}), инициированный Анг II, увеличивался на 33% на интактных препаратах и на 14% на деэндотелизованных, в то время как у молодых данный показатель практически не изменялся. Различия в силе сокращения интактных и деэндотелизованных препаратов могут быть обусловлены изменениями вазоактивных свойств эндотелия – угнетением его дилататорных и усилением констрикторных влияний. О первом, свидетельствует значительное снижение ингибирующего влияния эндотелия, отмеченное в этот постра-

диационный период (см. рис. 2А). Второй механизм может быть связан не только с ростом чувствительности ангиотензиновых рецепторов к Анг II, но и, возможно, с активацией эндотелиновой вазопрессорной системы, поскольку известно, что Анг II стимулирует высвобождение из эндотелиоцитов эндотелина-1, который по своей вазоконстрикторной мощности превышает эффект Анг II в 100 раз [8, 9, 36].

Сократительные реакции сегментов аорты старых крыс в отличие от молодых спустя месяц после воздействия γ -излучения еще более возрастали (см. рис. 1Б). Отмечено увеличение чувствительности ангиотензиновых рецепторов к Анг II и их плотности. Так, на 30-е сутки постлучевого периода EC_{50} на интактных и деэндотелизованных препаратах аорты в опыте составили $21,7 \pm 5,5$ и $17,5 \pm 4,6$, тогда как в контроле – $47,1 \pm 12,3$ и $47,4 \pm 9,0$ нмоль/л, соответственно ($p < 0,05$). R_{max} увеличилась на интактных сосудистых сегментах на 36% и на 16% на деэндотелизованных. Показатели ингибирующего влияния эндотелия на сократимость ГМК оставались ниже контрольных (см. рис. 2А).

Выявленные возрастные особенности пострадиационных изменений связаны с онтогенетическими различиями в эффективности систем репарации ДНК, процессах свободнорадикального окисления. Известно, что с возрастом значительно снижается надежность антиоксидантных систем [37, 38, 21]. При дополнительном воздействии повреждающих факторов, в том числе и радиационного, это способствует развитию необратимых свободнорадикальных повреждений тканей и систем организма. В частности, после воздействия ионизирующего излучения у старых животных, в отличие от молодых, значительно снижается активность G-6-PD белка, известного своей высокой чувствительностью к окислительным процессам. Вместе с этим отмечается и существенное увеличение количества поврежденных клеточных белков: на 20–38% у молодых особей (5-месячных) и на 152–211% у старых (26-месячных) [39]. Однако, несмотря на высокую репаративную способность молодого организма, пострадиационные нарушения в дальнейшем могут служить причиной преждевременного его старения [40].

После воздействия γ -излучений в дозе 1 Гр отмечалось значительное увеличение активности АПФ у молодых животных, что проявлялось в усилении функционального ответа интактных и деэндотелизованных препаратов аорты при действии экзогенного Анг I на 10-е сутки постлучевого периода (рис. 3А). В этот срок отмечено снижение EC_{50} и увеличение R_{max} (соответственно, $30,0 \pm 2,5$ и $273,0 \pm 4,8$ на интактных и $25,8 \pm 7,5$ нмоль/л и $343,0 \pm 20,3$ мг на деэндотелизованных препаратах облученных животных по сравнению с $57,4 \pm 11,1$ и $199 \pm 8,9$ на интактных и $53,2 \pm 5,8$ нмоль/л и $272,0 \pm 6,8$ мг на деэндотелизованных сегментах контрольных животных), что свидетельствует о повышении плотности и сродства ангиотензиновых рецепторов к Анг I.

На 30-е сутки пострадиационного периода активность АПФ несколько снижалась, хотя общий уровень сократительных реакций оставался выше контрольных показателей: R_{max} препаратов с интактным эндотелием и деэндотелизованных при действии Анг I ($1 \cdot 10^{-6}$ моль/л) была выше таковой в контроле на 24% и 17%, соответственно (см. рис. 3Б).

Такое повышение активности АПФ в стенке аорты может усиливать уровень локально образованного Анг II, тем самым способствуя возникновению и/или обострению гипертензивных состояний, а также пролиферативным изменениям сосуда. Кроме того, повышение активности АПФ катализирует распад брадикинина с развитием его относительного дефицита. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых B_2 -рецепторов клеток эндотелия приводит к снижению синтеза эндотелиального фактора расслабления – NO и повышению тонуса ГМК сосудов [41]. Возможно, именно этим объясняется существенное снижение ингибирующего влияния эндотелия при действии Анг I в пострадиационный период (рис. 2Б).

У старых животных, воздействие γ -излучения также изменяло функциональное состояние локальной сосудистой РАС: на 10-е сутки пострадиационного периода увеличивалась трансформирующая активность АПФ как в эндотелиальных, так и ГМК аорты и уменьшалось дилататорное влияние NO (см. рис. 3А, рис. 2Б). Как результат этого отмечалось усиление констрикторных реакций интактных и деэндотелизованных сегментов изолированной

аорты в ответ на действие Анг II, образованного из экзогенного Анг I – на 35% на интактных препаратах и на 28% на деэндоотелизованных ($1 \cdot 10^{-6}$ моль/л).

Спустя месяц после облучения нарушения активности АПФ сохранялись. При этом пострадиационные изменения сократительных реакций, инициированных Анг I, также как и эффекты Анг II, усиливались по мере увеличения пострадиационного периода (см. рис. 3Б). У старых крыс воздействие ионизирующей радиации в отличие от молодых вызывало увеличение R_{\max} , тогда как показатели EC_{50} не изменялись.

Таким образом, вазоконстрикторные реакции на действие Анг II и Анг I представляют собой интегральный эффект стимуляции специфических ангиотензиновых рецепторов эндотелия и ГМК сосудов. Локальная сосудистая РАС подвергается значительной возрастной модификации: наступают изменения плотности и/или чувствительности ангиотензиновых рецепторов к действию агонистов, снижение трансформирующей активности АПФ в стенке аорты. Как результат этого, понижается уровень локально образованного Анг II и вызываемые им констрикторные реакции.

Воздействие γ -излучения в дозе 1 Гр приводит к изменению функций локальной РАС артериальных сосудов: усиливаются констрикторные эффекты Анг I и Анг II, за счет увеличения активности АПФ, изменения чувствительности и/или плотности ангиотензиновых рецепторных структур и модифицирующих влияний со стороны эндотелия – ослабления дилататорных и усиления констрикторных. Направленность пострадиационных изменений функциональной активности локальной сосудистой РАС не зависит от возраста, однако их продолжительность определяется стадией онтогенетического развития: у молодых происходит постепенная нормализация регуляторных механизмов, у старых – напротив, постлучевые эффекты нарастают и сохраняются более длительное время. Выявленные пострадиационные изменения снижают функциональную устойчивость артериальных сосудов и могут служить предпосылкой возникновения и/или отягощения различных патологических состояний сердечно-сосудистой системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Заплатников А.Л. Состояние сердечно-сосудистой системы и ее адаптационные возможности у детей из районов радиационного загрязнения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 1994.

Аринчин А.Н. Медико-экологические аспекты состояния сердечно-сосудистой системы у детей Беларуси (клинико-физиологические исследования): Автореф. дис. ... док-ра. мед. наук. Минск, 2001.

Stather J.W. // *Radiol. Prot. Bull.* 1990. V. 114. P. 4–7.

Luscher T.F., Vanhoutte P.M. The endothelium: modulator of cardiovascular function. Boca Raton, Fla.: CRC Press., 1990. P. 1–215.

Von Lutterotti N., Catenzaro D.F., Sealey J.F., Laragh J.H. // *Circulation.* 1994. V. 89. P. 458–470.

Ткачук В.А. // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 1998. Т. 84. № 10. С. 1006–1018.

Caldwell P.R.B., Seegal B.C., Hsu K.C. et al. // *Science.* 1976. V. 191. P. 1050–1051.

Emori T., Hirata Y., Ohta K. et al. // *Hypertension.* 1991. V. 18. P. 165–170.

Жарова Е.А., Горбачева О.Н., Насонова Е.Л., Карпов Ю.А. // *Тер. архив.* 1990. № 8. С. 140–143.

Leite R., Esteveao R., Resende A.C., Salgado M.C.O. // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1997. V. 30. № 5. P. 649–656.

Furchgott R.F., Zawadzki J.V. // *Nature.* 1980. V. 29. P. 373–376.

Рокицкий П.Ф. Биологическая статистика. Минск: Высшейш. школа, 1967. 328 с.

Egleme C., Cressier F., Wood J.M. // *Brit. J. Pharmacol.* 1990. V. 100. P. 237–400.

Фролькис В.В. // *Актуальные проблемы современной физиологии:* / Сб. науч. тр. Киев, 1986. С. 241–243.

Фролькис В.В., Безруков В.В., Кульчицкий О.К. Старение и экспериментальная возрастная патология сердечно-сосудистой системы. Киев: Наук. думка, 1994. 248 с.

Коркушко О.В., Асинова М.И., Ершова Г.С. // Кардиология. 1985. Т. 2. № 6. С. 33–36.

Лобанок Л.М., Соловьева Н.Г. // Весці НАН Беларусі. Сер. мед.-біял. навук. 2001. № 2. С. 10–16.

Pueyo M.E., Arnal J-F., Rami J., Michel J-B. // Am. J. Physiol. 1998. V. 274. P. C214–C220.

Анисимов В.Н., Арутюнян А.В., Опарина Т.И. и др. // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1999. Т. 85. № 4. С 502–507.

Кольтовер В.К. // Успехи геронтологии. 1998. № 2. С 37–42.

Ariyan S., Krizek T.J. // *McCarthy J.G. Plastic. Surgery.* V. 6. Philadelphia: Sanders, 1990. P. 831–848.

Beckman K.B., Ames B.N. // J. Physiol. Rev. 1998. V. 78. P. 547–581.

Барабой В.А., Олейник С.А. // Радиц. биология. Радиоэкология. 1999. № 4. С. 438–443.

Schwartz S.M., Campbell G.R., Campbell J.H. // Circ. Res. 1986. V. 58. P. 427–429.

Nagano M., Higaki J., Mikami H., Ogihara T. // Blood. Press. Suppl. 1994. V. 5. P. 130–133.

Agyilera G. // J. Steroid Biochem. Mol. 1993. V. 45. P. 147–151.

Menendez J.C., Casanova D., Amado J.A. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1998. V. 41. P. 905–913.

Bourlier V., Diserbo M., Joyeux M. et al. // Brit. J. Pharmacol. 1998. V. 123. P. 1168–1172.

Sugihara T., Hattori Y., Yamamoto Y. et al. // Circulation. 1999. V. 100. P. 635–641.

Лукша Л.С., Соловьева Н.Г. // Весці НАН Беларусі. Сер. біял. навук. 2000. № 1. С. 74–76.

Touyz R.M., Schiffrin E.L. // Hypertension. 1999. V. 34. P. 976–982.

Touyz R.M., Schiffrin E.L. // J. Pharmacol. Rev. 2000. V. 52. № 4. P. 639–672.

Oskarsson H.J., Heistad D.D. // Circulation. 1997. V. 95. P. 557–559.

Griendling K.K., Miniere C.A., Ollereshaw J.D., Alexander R.W. // Circ. Res. 1994. V. 74. P. 1141–1148.

Азиза С.А. // Актуальные проблемы современной физиологии: / Сб. науч. тр. Киев, 1986. С. 133.

Masaki T. // Annu. Rev. Pharmacol. 1995. V. 35. P. 235–255.

Agarwal S., Sohal R.S. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1993. V. 194. P. 1203–1206.

Azhar S., Cao L., Raeven E. // J. Clin. Invest. 1995. V. 96. P. 1414–1424.

Conconi M., Szweda L.I., Levine R.L. et al // Arch. Biochem. Biophys. 1996. V. 331. P. 232–240.

Gajdusek C., Onoda K., London S. et al. // J. Cell. Physiol. 2001. V. 188. P. 8–23.

Ванхутте П.М. // Кардиология. 1996. № 11. С. 71–79.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОСТРАДИАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЛОКАЛЬНОЙ СОСУДИСТОЙ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ

Л.М. Лобанок, Н.Г. Соловьёва

Институт радиобиологии НАН Беларуси, г. Минск

Изучены пострadiационные изменения констрикторных эффектов ангиотензина II (Анг II) и ангиотензина I (Анг I) на изолированных препаратах грудной аорты молодых и старых крыс, подвергшихся воздействию γ -излучений в дозе 1 Гр (^{137}Cs , $9 \cdot 10^{-4}$ Гр/с). Установлено, что старение приводит к альтерации ангиотензиновых рецепторных структур, что проявляется в изменении их плотности и/или чувствительности к действию агонистов. С возрастом угнетается активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в стенке аорты и, как результат этого, снижаются уровень локального образования Анг II и вызываемое им сокращение. Ингибирующие влияния эндотелия на вазоконстрикторные эффекты Анг II и Анг I в онтогенезе не изменяются. Воздействие γ -излучений в дозе 1 Гр модифицирует функциональную активность локальной сосудистой ренин-ангиотензиновой системы (РАС): повышаются чувствительность и/или плотность ангиотензиновых рецепторов и активность АПФ, угнетаются дилататорные влияния эндотелия, главным образом за счет ослабления синтеза NO. Длительность пострadiационных нарушений функциональной активности локальной сосудистой РАС во многом определяется стадией онтогенетического развития облучаемого организма.

**AGE-DEPENDENT FEATURES OF POSTRADIATED CHANGES OF
FUNCTIONAL ACTIVITY OF LOCAL
VASCULAR RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM**

L.M. Lobanok, N.G. Solovyeva

*Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk,
220141 Belarus; e-mail: mishka@radbio.bas-net.by*

Were investigated the postradiation changes of constriction effects of angiotensin II (Ang II) and angiotensin I (Ang I) on isolated preparations of thoracic aorta young and old rats which underwent γ -irradiation in dose 1 Gy (^{137}Cs , 9×10^{-4} Gy/s). It has been established, that the aging leads to the alteration of angiotensin receptors, which appears as change of their density and/or sensitivity to action of agonists. With increase of age the activity angiotensin-converting enzyme (ACE) in the wall of aorta is oppressed, and as a result, are reduced the level of local formation of Ang II and the constriction caused by it. The inhibitory influence of endothelium on vasoconstriction effects of Ang II and Ang I in ontogenesis does not change. The influence γ -radiations in dose 1 Gy modifies functional activity of local vascular renin-angiotensin system (RAS): rise the sensitivity and/or density of angiotensin receptors and the activity of ACE, are oppressed the dilatation influences of endothelium, mainly for account of easing the synthesis of NO. The duration of postradiated infringements of functional activity of local vascular RAS in many respects are determined by the stage of ontogenic development of irradiated organism.