

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Є.М. Горбань,  
Н.В. Топольнікова,  
О.В. Под'яченко,  
М.В. Осипов

ДУ «Інститут геронтології  
ім. Д.Ф. Чеботарьова  
НАМН України», Київ

## Вікові особливості проявів метаболічного синдрому у тварин, що зазнали дії іонізуючого опромінення за умов гіпоксичного впливу

The age dependent characteristics of the metabolic syndrome manifestation in animals exposed to ionizing radiation in hypoxic conditions

**Цель работы:** Изучение влияния сочетания однократного рентгеновского облучения (R-облучения) в сублетальной дозе взрослых и старых крыс с одновременным гипоксическим воздействием (ГВ) на проявления ряда радиоиндуцированных изменений, характерных для метаболического синдрома (МС), в отсроченный период (30 дней) после облучения.

**Материалы и методы:** Опыты проведены на взрослых (6 мес.) и старых (24 мес.) крысах-самках линии Вистар трех групп по 12 особей в каждой: 1-я группа — контроль; 2-я группа — R-облучение в дозе 0,0129 Кл / кг (5 гр) (мощность дозы 0,00129 Кл/кг в минуту, продолжительность облучения — 10 мин); 3-я группа — облучение + ГВ (дыхание воздушной смесью, содержащей 10 об% O<sub>2</sub>, в течение 1 мин до облучения и в течение 10 мин в процессе лучевого воздействия). Животных брали в опыт через 30 сут. после облучения. Исследованы: уровни инсулина (Инс), глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) в плазме крови, расчетный показатель чувствительности тканей к Инс (индекс HOMA), уровни стабильных метаболитов оксида азота (NO) в плазме крови и тканях аорты и миокарда, уровень холестерина (ХС) в ткани печени и масса тела.

**Результаты:** Через 30 сут. после облучения у взрослых крыс выявлена тенденция к снижению уровня Инс в плазме крови, что может быть следствием длительной стимуляции инсулярного аппарата и возможного его истощения, и является предпосылкой к развитию сахарного диабета (СД) 1-го типа; повышение уровня HbA<sub>1c</sub> в крови, свидетельствующее о развитии гипергликемии в течение 30 сут. после облучения; снижение уровня стабильных метаболитов NO (NO<sub>2</sub>- и NO<sub>3</sub>-анионов) в плазме крови и ткани аорты и уровня NO<sub>2</sub>-анионов в ткани миокарда; повышение уровня ХС в ткани печени. У старых крыс выявлено повышение уровня глюкозы в плазме крови и инсулинорезистентности (ИР), что может быть предпосылкой к развитию СД 2-го типа; снижение уровня NO<sub>2</sub>-анионов в ткани аорты и тенденция к повышению массы тела. У взрослых облученных крыс ГВ предотвращало тенденцию к снижению уровня Инс и повышению уровня HbA<sub>1c</sub> в плазме крови; повышение уровня ХС в ткани печени и снижение уровня NO<sub>2</sub>-анионов в плазме крови, тканях аорты и миокарда; у старых облученных животных — повышение уровня глюкозы в плазме крови и ИР, снижение уровня NO<sub>2</sub>-анионов в ткани аорты и тенденцию к повышению массы тела.

**Выводы:** Установлена возможность предотвращения с помощью ГВ, сочетанного с R-облучением в сублетальной дозе, развития ряда проявлений радиоиндуцированного МС у взрослых и старых крыс. Предотвращение с помощью ГВ, сочетанного с облучением, ряда проявлений радиоиндуцированного МС у взрослых и старых животных свидетельствует о перспективности исследования возможности коррекции соответствующих нарушений, обусловленных воздействием ионизирующего излучения, у взрослых и пожилых людей.

**Ключевые слова:** ионизирующее излучение, гипоксическое воздействие, метаболический синдром, возрастные особенности.

**Objective:** To study the influence of combination a single x-ray irradiation at a sublethal dose of adult and old rats with simultaneous hypoxic exposure to a number of manifestations of radioinduced changes, typical for metabolic syndrome (MS), 30 days after ionizing irradiation.

**Material and Methods:** Male Wistar rats aged 6 and 24 months were used. The animals were divided into 3 groups: group 1 – controls; group 2 – x-ray exposure at a dose of 0.0129 C / kg (5 Gy) (dose rate 0.00129 C / kg per minute), irradiation time 10 min; group 3 - irradiation + hypoxic influence (breathing with air mixture containing 10 V% O<sub>2</sub> for 1 min before the exposure and 10 min during the exposure). The animals were under the observation for 30 days after the exposure.

Blood plasma level of insulin (Ins), glucose and glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), sensitivity of tissues to Ins (index HOMA), the levels of stable metabolites of nitric oxide (NO) in plasma and tissues of the aorta and myocardium, the level of cholesterol (CH) in the liver tissue and body weight were investigated.

**Results:** Within 30 days after the exposure the adult rats demonstrated a tendency towards reduction of blood plasma Ins level which can result from prolonged stimulation of beta-cell apparatus and its possible depletion is a prerequisite for the development of type 1 diabetes mellitus (DM); increase of HbA<sub>1c</sub> levels, indicating development of hyperglycemia within 30 days after irradiation; reducing the levels of stable metabolites of NO (NO<sub>2</sub>- and NO<sub>3</sub>- anions) in the blood plasma and tissue of the aorta and the level of NO<sub>2</sub>-anions in the myocardial tissue; increase of CH level in the liver tissue. The old rats demonstrated increase in blood plasma glucose and insulinresistance (IR), that may be a prerequisite for the development of type 2 DM; lower levels of NO<sub>2</sub>-anions in aorta tissue and a tendency to increase of body weight. In exposed adult rats hypoxic influence prevented the tendency of reduction in Ins level and elevation of HbA<sub>1c</sub> level in blood plasma; increased of CH level in liver tissue and decreased levels of NO<sub>2</sub>-anions in blood plasma, tissues of the aorta and myocardium. In old irradiated animals, elevation of the level of glucose in blood plasma and IR, reduction of NO<sub>2</sub>-anions level in the tissue of the aorta and the tendency to increased body weight were observed.

**Conclusion:** Combined influence of hypoxia and x-ray irradiation of adult and old rats in sublethal dose can prevent a number of manifestations of radioinduced MS in animals of both age groups. Prevention by hypoxic exposure, combined with irradiation, of a number of manifestations of radioinduced MS in adult and old animals shows promising research opportunities of appropriate correction of violations, caused by the influence of ionizing radiation, in adult and old persons.

**Key words:** ionizing radiation, hypoxic effects, metabolic syndrome, age-related peculiarities

**Мета роботи:** Дослідження впливу поєднання одноразового ікс-опромінення в сублетальній дозі дорослих та старих щурів із одночасним гіпоксичним впливом (ГВ) на прояви ряду радіоіндукованих змін, характерних для метаболічного синдрому (МС), у віддалені терміни (30 діб) після дії іонізуючого опромінення.

**Матеріали і методи:** Досліди проведено на дорослих (6 міс.) і старих (24 міс.) щурах-самцях лінії Вістар трьох груп по 12 тварин у кожній: 1-ша група — контроль; 2-га група — ікс-опромінення в дозі 0,0129 Кл/кг (5 Гр) (потужність дози 0,00129 Кл/кг за хвилину, тривалість опромінювання — 10 хв); 3-тя група — опромінювання + ГВ (дихання повітряною сумішшю, що містить 10 об. %  $O_2$ , протягом 1 хв до опромінювання та впродовж 10 хв у процесі променевої дії). Тварин брали в дослід через 30 діб після опромінення. Досліджено: рівні інсуліну (Інс), глюкози та глікозильованого гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ ) у плазмі крові, розрахунковий показник чутливості тканин до Інс (індекс НОМА), рівні стабільних метаболітів оксиду азоту (NO) у плазмі крові та тканинах аорти і міокарда, рівень холестерину (ХС) у тканині печінки та масу тіла.

**Результати:** За 30 діб після опромінення у дорослих щурів виявлена тенденція до зниження рівня Інс у плазмі крові, що може бути наслідком тривалої стимуляції інсулярного апарату та його можливого виснаження і є передумовою розвитку цукрового діабету (ЦД) 1-го типу; підвищення рівня  $HbA_{1c}$  в крові, що свідчить про розвиток гіперглікемії протягом 30 діб після опромінення; зниження рівнів стабільних метаболітів NO ( $NO_2^-$  та  $NO_3^-$ -аніонів) у плазмі крові та тканині аорти і рівня  $NO_2^-$ -аніонів у тканині міокарда; підвищення рівня ХС у тканині печінки. У старих щурів виявлено підвищення рівня глюкози в плазмі крові та інсулінорезистентності (ІР), що може бути передумовою розвитку ЦД 2-го типу; зниження рівня  $NO_2^-$ -аніонів у тканині аорти та тенденцію до підвищення маси тіла. У дорослих опромінених щурів ГВ запобігав тенденції до зниження рівня Інс та підвищенню рівня  $HbA_{1c}$  у плазмі крові; підвищенню рівня ХС у тканині печінки та зниженню рівня  $NO_2^-$ -аніонів у плазмі крові, тканинах аорти та міокарда; у старих опромінених тварин він запобігав підвищенню рівня глюкози у плазмі крові та ІР, зниженню рівня  $NO_2^-$ -аніонів у тканині аорти та тенденції до підвищення маси тіла.

**Висновки:** Встановлена можливість запобігати за допомогою ГВ, поєднаного з ікс-опроміненням у сублетальній дозі, розвитку ряду проявів радіоіндукованого МС у дорослих і старих щурів. Запобігання за допомогою ГВ, поєднаного з опроміненням, ряду проявів радіоіндукованого МС у дорослих і старих тварин свідчить про перспективність дослідження можливості корекції відповідних порушень, зумовлених впливом іонізуючого випромінювання, в людей дорослого та похилого віку.

**Ключові слова:** іонізуюче випромінювання, гіпоксичний вплив, метаболічний синдром, вікові особливості.

Порушення деяких сторін метаболізму, виявлені у ліквідаторів аварії на Чорнобильській АЕС, підвищують ризик виникнення метаболічного синдрому (МС), серед ознак якого провідними є: а) інсулінорезистентність (ІР) з наступною компенсаторною гіперінсулінемією та порушенням толерантності організму до глюкози, б) дисліпопротеїнемія; в) патологія серцево-судинної системи [1, 2].

Важливим фактором при формуванні радіаційно-індукованої патології був вік потерпілих на період аварії. Чим молодше були ті, хто перебували в зоні Чорнобильської АЕС у 1986–1987 рр., тим швидше старішає їх організм у віддалені терміни. Іонізуюче опромінення (ІО) стрибкоподібно викликає множинні зрушення на різних рівнях біологічної організації, що прискорює розвиток вікових змін, сприяє формуванню патологічних станів і є фактором ризику розвитку так званих «звичайних» хвороб старості: атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, ожиріння, цукрового діабету (ЦД), метаболічної імунодепресії і т.ін. [3].

Тому велике значення має дослідження вікових змін проявів МС, зумовлених впливом ІО, а також пошук заходів, які ефективно запобігали їм або зменшували такі зміни.

Гіпоксичний вплив (ГВ) активує механізми адаптації, що приводить до підвищення стійкості організму до несприятливих чинників зовнішнього середовища [4]. Нами встановлена мож-

ливість шляхом поєднання опромінення в сублетальній дозі із одночасним ГВ запобігти розвитку ряду радіоіндукованих зрушень у дорослих і старих щурів у ранні терміни (2–3 доби) після рентгенівського опромінювання (ікс-опромінення), характерних для МС: зниженню толерантності організму до глюкози та змін величин показників перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у крові і тканині печінки дорослих та старих опромінених щурів, підвищенню рівня інсуліну (Інс) в крові та глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз у дорослих опромінених тварин, підвищенню ІР у старих опромінених щурів [5, 6].

Метою нашої роботи було дослідження впливу поєднання одноразового ікс-опромінення в сублетальній дозі дорослих та старих щурів із одночасним ГВ на прояви ряду радіоіндукованих змін, характерних для МС, у віддалені терміни (30 діб) після ІО.

## Методика дослідження

Досліди проведено на 18 дорослих (6 міс.) та 18 старих (24 міс.) щурах-самцях лінії Вістар, розподілених на 3 групи по 12 тварин у кожній (6 дорослих і 6 старих щурів). 1-ша група — контроль (інтактні тварини); 2-га група — піддані одноразовому ікс-опроміненню в сублетальній експозиційній дозі 0,00129 Кл/кг (5 Гр). Умови опромінювання: рентгенапарат РУМ-17; напруга на трубі — 170 кВ; сила струму — 12 мА; фільтр — 0,5 мм Cu і 1,0 мм Al; фокусна відстань — 45 см; потужність дози — 0,0129 Кл/кг за хв; тривалість опромінювання — 10 хв; 3-тя група — щури, піддані поєднаній дії ІО та ГВ — дихання повітряною сумішшю з вмістом кисню

10 об % протягом 1 хв до опромінювання та впродовж 10 хв у процесі променевого впливу.

Тварин забивали натще за допомогою цервікальної дислокації через 30 днів після дії ІО.

Було вивчено можливість ГВ запобігати виявленням радіаційно-зумовленим змінам величин досліджуваних показників. З цією метою в опромінені тварин було досліджено: рівні Інс, глюкози та глікозильованого гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ ) у плазмі крові, стан чутливості тканин до Інс за розрахунковим індексом НОМА, рівні стабільних метаболітів оксиду азоту (NO) у плазмі крові та тканинах аорти і міокарда, рівень холестерину (ХС) у тканині печінки та масу тіла.

Рівень Інс у плазмі крові визначали радіоімунологічним методом за допомогою набору IMMUNOTESH (Чехія).

Рівень глюкози в плазмі крові натще визначали глюкозооксидазним методом за допомогою набору «Філісіт діагностика» (Україна).

Для оцінки стану чутливості тканин до Інс використовували розрахунковий показник — індекс НОМА (homeostasis model assessment) [7].

$$\text{Індекс НОМА} = I \times G / 22,5,$$

де I — рівень Інс натще,

G — рівень глюкози у крові натще.

Чим вищий індекс НОМА, тим нижча чутливість тканин до Інс.

Рівень  $HbA_{1c}$  у крові визначали колориметричним методом за допомогою набору «Діабет-тест» (Україна).

Рівні стабільних метаболітів NO: нітрит ( $NO_2$ )- та нітрат ( $NO_3$ )-аніонів у плазмі крові та в гомогенатах аорти і міокарда визначали спектрофотометричним методом. Рівень  $NO_2$ -аніонів оцінювали спектрофотометрично з використанням реактиву Грісса (ТОВ «Хімлаборреактив», Київ) за методом Гріна [8]. Рівень  $NO_3$ -аніонів визначали після їх відновлення до  $NO_2$ -аніонів за допомогою «цинкового пилу» [9].

Рівень ХС у тканині печінки оцінювали спектрофотометричним методом за допомогою набору BioSystems (Іспанія).

Статистично результати досліджень опрацьовували із застосуванням непараметричного t-критерію Стьюдента [10].

## Результати та їх обговорення

У дорослих щурів через 30 днів після ікс-опромінювання було виявлено виражену тенденцію

до зниження рівня Інс у плазмі крові (рис. 1). Це може бути передумовою до розвитку ЦД 1-го типу у дорослих тварин у віддалені терміни після дії ІО. Як було показано нашими попередніми дослідженнями, в ранні періоди (через 2 доби) після ікс-опромінення в зазначеній дозі мало місце вірогідне підвищення рівня Інс у плазмі крові порівняно з контролем [5]. Таким чином, тривала стимуляція інсулярного апарату прогностично несприятлива через можливість його виснаження і подальшого виникнення інсулінової недостатності.

У старих щурів не спостерігалось вірогідних змін рівня Інс у плазмі крові через 30 днів після опромінювання (див. рис. 1). При цьому рівень глюкози в плазмі крові дорослих щурів на цей момент не змінювався, а у старих вірогідно підвищувався (див. рис. 1). Це дозволяє зробити висновок про виражену передумову до розвитку радіаційно-індукованого ЦД у старих тварин у віддалені терміни після дії ІО.

Підвищення рівня глюкози в крові супроводжується активацією утворення різних сполук глюкози з білками. Рівень  $HbA_{1c}$  відображує середню концентрацію глюкози в організмі за останні 2–3 місяці, оскільки  $HbA_{1c}$ , що утворився, акумулюється всередині еритроцитів і зберігається протягом усього терміну їх життя [11]. Через 30 днів після опромінювання виявлено підвищення рівня  $HbA_{1c}$  у плазмі крові дорослих щурів, що свідчить про високий рівень гіперглікемії протягом 30 днів після опромінювання (рис. 2). У старих тварин не виявлено вірогідних змін значень даного показника.

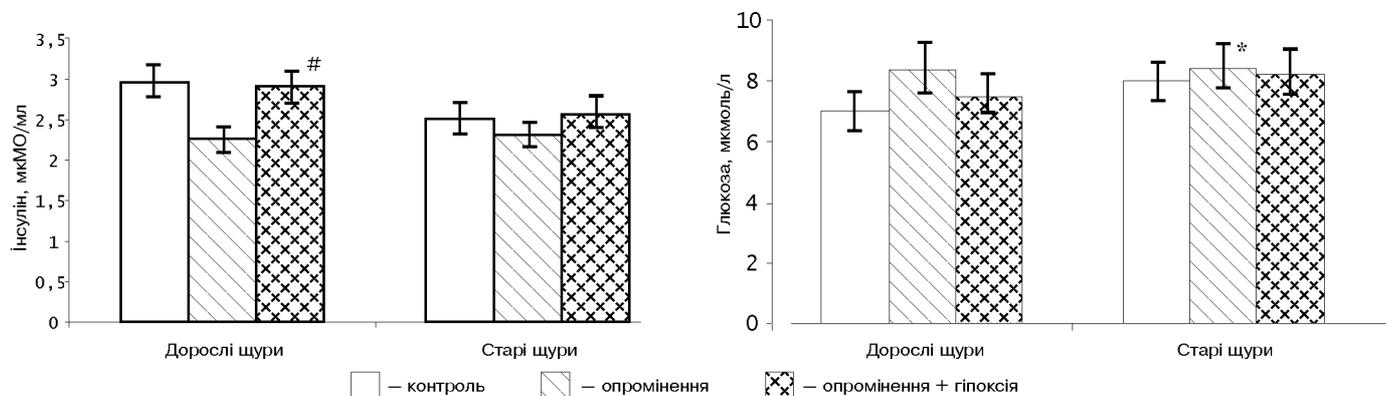


Рис. 1. Рівні інсуліну та глюкози в плазмі крові дорослих і старих щурів через 30 днів після ікс-опромінення та гіпоксичного впливу. Примітка: \* порівняно:  $p < 0,05$  — з контролем; # — з групою опромінювання.

Fig. 1. Insulin and glucose levels in plasma of adult and old rats 30 days after x-irradiation and hypoxia influence.

\* —  $p < 0.05$  compared to control; # —  $p < 0.05$  compared to x-irradiation group.

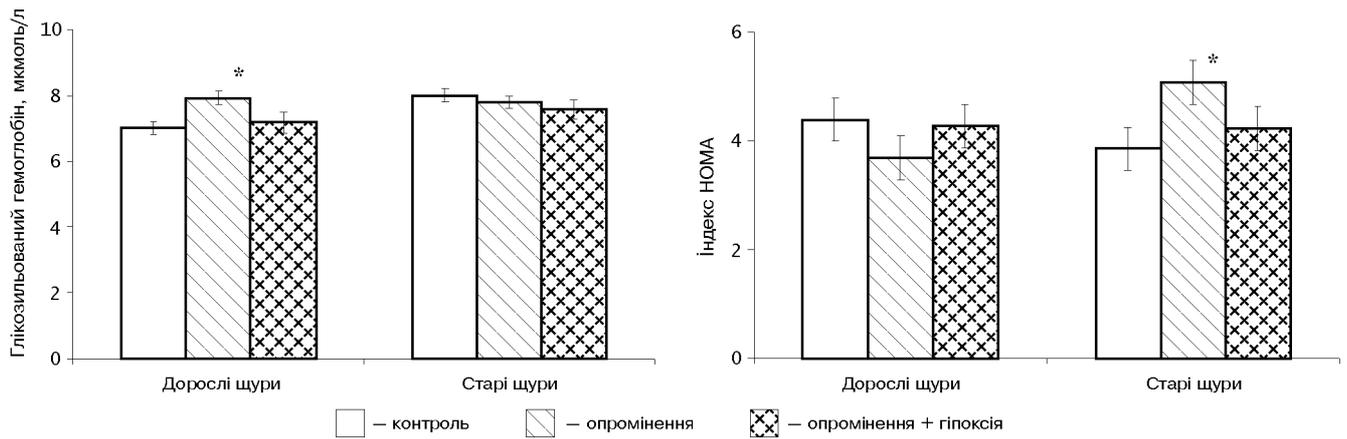


Рис. 2. Рівень глікозильованого гемоглобіну в плазмі крові та індекс оцінки інсулінорезистентності НОМА дорослих і старих щурів через 30 днів після ікс-опромінення та гіпоксичного впливу. Примітка: \* —  $p < 0,05$  порівняно з контролем.

Fig. 2. Glycosylated hemoglobin level in plasma and index of HOMA in adult and old rats 30 days after x-irradiation and hypoxia influence.

\* —  $p < 0.05$  compared to controls.

Можна було припустити, що підвищення рівня глюкози в крові старих щурів через 30 днів після опромінювання є наслідком зниження утилізації глюкози тканинами через підвищення ІР організму. Для визначення рівня ІР використовували непрямий метод оцінки ефективності дії ендогенного Інс in vivo за допомогою розрахункового індексу НОМА.

Дослідження показали, що у старих щурів, на відміну від дорослих, через 30 днів після опромінювання індекс НОМА підвищувався, що свідчить про підвищення ІР і передумовою розвитку ЦД 2-го типу (див. рис. 2). Індекс НОМА є інформативним при оцінці ІР за порушень вуглеводного обміну [7].

Припускають, що первинним дефектом, який лежить в основі розвитку ІР, може бути дисфункція ендотеліальних клітин судин [12]. У разі їх первинного дефекту порушується трансендотеліальний транспорт Інс до міжклітинного простору і можливий розвиток стану ІР. З усіх факторів, синтезованих ендотелієм, найістотніша роль у регуляції його основних функцій належить NO [13]. Саме NO регулює активність і послідовність «запуску» всіх інших біологічно-активних речовин, продукованих ендотелієм. І саме NO-продуктивна функція ендотелію виявляється найбільш уразливою через високу нестабільність молекули NO, що є за своєю природою вільним радикалом, особливо в умовах впливу ІО.

Через 30 днів після опромінювання у дорослих щурів вірогідно знижувалися рівні стабільних

метаболітів NO (NO<sub>2</sub>- та NO<sub>3</sub>-аніонів) у плазмі крові та тканині аорти порівняно з контролем (рис. 3). У плазмі крові старих опромінених щурів рівні стабільних метаболітів NO вірогідно не змінювалися порівняно з контролем, а в тканині аорти рівень NO<sub>2</sub>-аніонів порівняно з контролем вірогідно знижувався. У тканині міокарда дорослих щурів через 30 днів після опромінювання рівень величини цього показника порівняно з контролем вірогідно зменшувався (див. рис. 3), тоді як у опромінених щурів рівні стабільних метаболітів NO не відрізнялися від контролю.

Таким чином, ІО негативно вплинуло на рівні стабільних метаболітів NO у плазмі крові і тканині аорти, а також NO<sub>2</sub>-аніонів у тканині міокарда дорослих тварин, і тканині аорти у старих щурів.

На думку більшості дослідників, саме підвищення ІР є пусковим механізмом розвитку функціональних і біохімічних порушень, характерних для МС [14]. Одним з наслідків ІР є порушення жирового обміну, що остаточно може сприяти збільшенню маси тіла.

Через 30 днів після впливу опромінення вірогідні зміни маси тіла у дорослих щурів (рис. 4) були відсутні, тоді як у старих існувала тенденція до збільшення величини цього показника порівняно з контролем.

Рівень ХС у тканині печінки дорослих опромінених щурів підвищувався порівняно з контролем, що є проявом порушення ліпідного обміну і ознакою розвитку МС (див. рис. 4). Можливо,

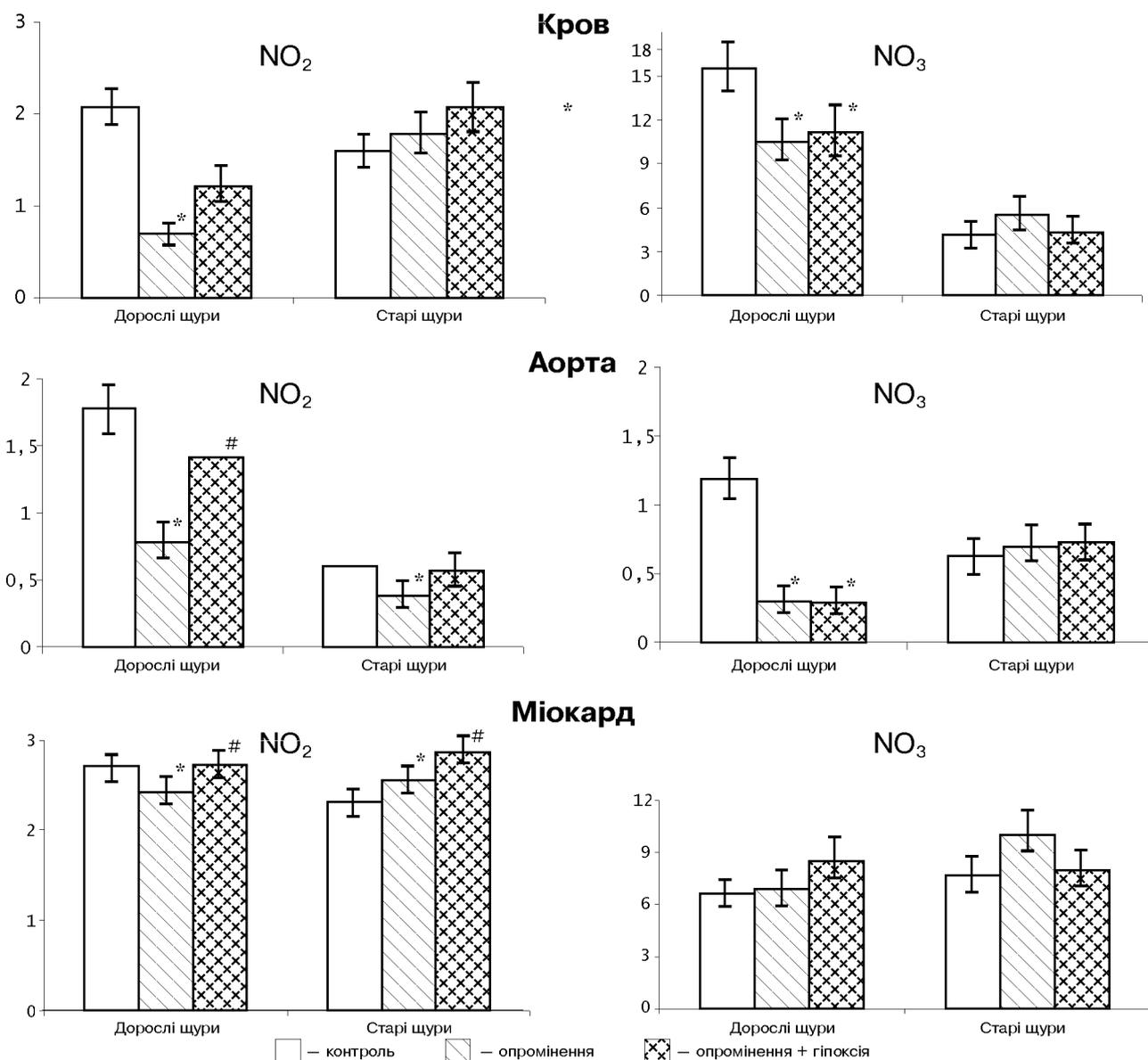


Рис. 3. Рівень NO<sub>2</sub>- та NO<sub>3</sub>-аніонів у крові й тканинах аорти і міокарда дорослих та старих щурів через 30 днів після ікс-опромінення та гіпоксичного впливу.

Примітка: \* —  $p < 0,05$  порівняно з контролем; # — з опроміненням.

Fig. 3. Levels of NO<sub>2</sub>- and NO<sub>3</sub>-anions in plasma and in tissues of the aorta and heart of adult and old rats 30 days after x-irradiation and hypoxia influence.

\* —  $p < 0.05$  compared to controls; # —  $p < 0.05$  compared to x-irradiation group.

причиною такого підвищення рівня ХС є радіаційно-індукована активація процесів ПОЛ у тканині печінки [5]. В результаті оксидативного стресу можуть розвиватися некроз і апоптоз гепатоцитів, жирова дистрофія печінкової тканини.

Таким чином, через 30 днів після ікс-опромінення в сублетальній дозі у дорослих щурів існує тенденція до зниження рівня Інсу в крові, що може бути наслідком тривалої стимуляції інсулярного апарату і його можливого виснаження, що є передумовою розвитку ЦД 1-го типу. До того ж

рівень НbA<sub>1c</sub> в крові підвищувався, що свідчить про розвиток гіперглікемії протягом 1 міс. після опромінювання; рівень глюкози в крові не відрізнявся від контролю, а кількість стабільних метаболітів NO у крові та тканинах аорти і міокарда знижувалася; вірогідно зростав рівень ХС у тканині печінки. У старих опромінених щурів підвищувалися рівень глюкози в крові та ІР організму (за індексом НОМА), що може бути передумовою появи ЦД 2-го типу, знижувався рівень NO<sub>2</sub>-аніонів у тканині аорти, існувала тенденція до підвищення маси тіла.

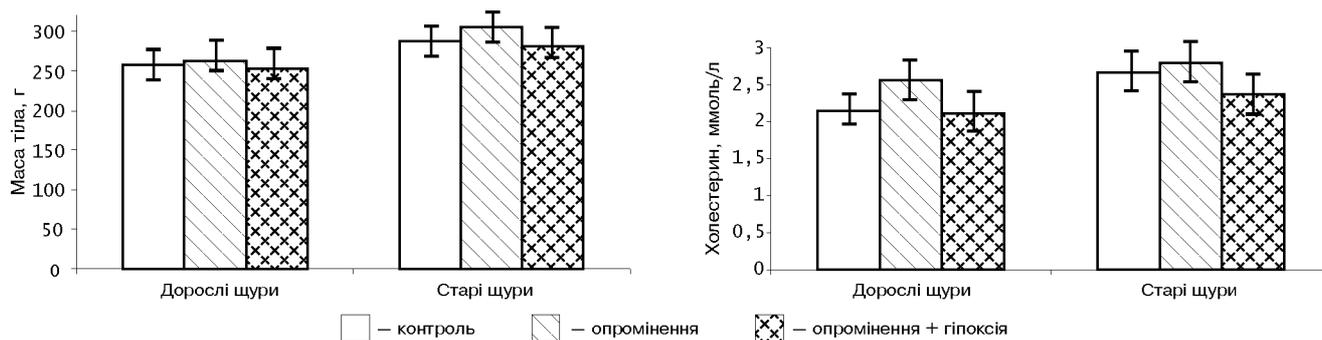


Рис. 4. Маса тіла та рівень холестерину в тканині печінки дорослих і старих щурів через 30 днів після ікс-опромінення та гіпоксичного впливу.

Примітка: \* —  $p < 0,05$  порівняно з контролем; # — з групою опромінювання.

Fig. 4. Body weight and cholesterol level in the liver tissue of adult and old rats 30 days after x-irradiation and hypoxia influence. \* —  $p < 0.05$  compared to controls; # —  $p < 0.05$  compared to x-irradiation group.

До опромінення та в його процесі ГВ запобігав виникненню тенденції до зниження рівня Інс та зростання  $\text{HbA}_{1c}$  у плазмі крові дорослих щурів через 30 днів після ікс-опромінення в сублетальній дозі та суттєво не впливав на значення вказаних показників у старих опромінених тварин (див. рис. 1, 2).

Підвищенню рівня глюкози в крові та збільшенню ІР запобігав ГВ, що оцінювалося за індексом НОМА, у старих щурів через 30 днів після ікс-опромінення, та істотно не впливав на величини зазначених показників у дорослих опромінених тварин (див. рис. 1, 2).

Отримані результати можуть пояснюватися тим, що ГВ активує генетичний апарат клітин, зокрема, приводить до підвищення експресії GLUT1, що регулює транспорт глюкози, та до експресії ORP150 (кисень-регульованого протейну), який сприяє зниженню ІР [15, 16]. За даними літератури, ГВ діє через механізми гормонально-медіаторних реакцій, рецепторний апарат та активність ферментів енергетичного обміну [17].

Гіпоксичний вплив запобігав зниженню рівня  $\text{NO}_2$ -аніонів у плазмі крові дорослих опромінених щурів (див. рис. 3). Рівень  $\text{NO}_3$ -аніонів у плазмі крові дорослих щурів через 30 днів після поєднання опромінення і ГВ до і в процесі опромінювання залишався зниженим порівняно з контролем і вірогідно не відрізнявся від значень даного показника в групі опромінених тварин. ГВ не призводив до вірогідних змін рівнів стабільних метаболітів  $\text{NO}$  в плазмі крові старих опромінених щурів.

Гіпоксичний вплив попереджував зниження рівня  $\text{NO}_2$ -аніонів у тканині аорти опромінених щурів обох вікових груп (див. рис. 3). Рівень  $\text{NO}_3$ -аніонів у тканині аорти дорослих опромінених щурів, підданих ГВ, залишався зниженим порівняно з контролем, вірогідно не відрізняючись від величин зазначеного показника в групі опромінених тварин. Вірогідних змін рівня  $\text{NO}_3$ -аніонів у тканині аорти старих опромінених щурів, підданих ГВ, порівняно з контролем та групою опромінених тварин, не знайдено (див. рис. 3).

Гіпоксичний вплив запобігав зниженню рівня  $\text{NO}_2$ -аніонів у тканині серця дорослих опромінених щурів (див. рис. 3). Рівень  $\text{NO}_2$ -аніонів у тканині серця старих опромінених щурів, підданих ГВ, вірогідно підвищувався як порівняно з контролем, так і порівняно з групою опромінених тварин. Виявлена тенденція до підвищення рівня  $\text{NO}_3$ -аніонів в тканині серця дорослих опромінених щурів, підданих ГВ, порівняно з контролем. Не виявлено вірогідних змін рівня  $\text{NO}_3$ -аніонів в тканині серця старих опромінених щурів, підданих ГВ, як порівняно з контролем, так і з групою опромінених тварин (див. рис. 3).

Таким чином, ГВ запобігав зниженню рівня  $\text{NO}_2$ -аніонів у крові, тканинах аорти та серця у дорослих і в тканині аорти старих опромінених щурів. У тканині серця останніх, після впливу ГВ рівень  $\text{NO}_2$ -аніонів підвищувався порівняно з контролем.

За даними літератури, саме стимуляція продукції  $\text{NO}$  лежить в основі специфічної судинорозширювальної дії гіпоксії [17].  $\text{NO}$  попереджує

проліферацію гладеньких м'язів судин, гальмує вироблення адгезивних молекул, перешкоджає розвитку спазму в судинах, що проявляється, зокрема, і гепатопротекторним ефектом.

Через 30 днів після опромінювання виявлено запобігання тенденції до підвищення маси тіла у старих щурів, підданих ГВ до і в процесі опромінювання (рис. 4).

Гіпоксичний вплив запобігав підвищенню рівня ХС у тканині печінки дорослих щурів у зазначений термін після ікс-опромінення (див. рис. 4). Ймовірно, це є наслідком зниження активації процесів ПОЛ у тканині печінки опромінених тварин, підданих дії ГВ [5].

Таким чином, нами встановлено, що ГВ у поєднанні з процесом опромінювання у дорослих щурів запобігав тенденції до зниження рівня Інс та підвищенню рівня  $HbA_{1c}$  у плазмі крові, ХС у тканині печінки та  $NO_2$ -аніонів у плазмі крові, тканинах аорти та серця; у старих тварин — запобігав підвищенню рівня глюкози в крові та ІР, що оцінювалось за індексом НОМА, тенденції до підвищення маси тіла та зниження рівня  $NO_2$ -аніонів у тканині аорти. У тканині серця старих опромінених щурів, підданих ГВ, порівняно з контролем підвищувався рівень  $NO_2$ -аніонів.

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено можливість запобігання за допомогою ГВ, поєднаного з ікс-опроміненням у сублетальній дозі, розвитку ряду проявів радіоіндукованого МС у щурів обох вікових груп.

2. У дорослих опромінених тварин ГВ запобігав тенденції до зниження рівня Інс та підвищенню рівнів  $HbA_{1c}$  у плазмі крові, ХС у тканині печінки, а також зниженню рівня  $NO_2$ -аніонів у плазмі крові, тканинах аорти й серця.

3. У старих опромінених тварин ГВ запобігав підвищенню рівня глюкози у плазмі крові та ІР, тенденції до підвищення маси тіла та зниженню рівня  $NO_2$ -аніонів у тканині аорти.

4. Запобігання за допомогою ГВ, поєднаного з опромінюванням, ряду проявів радіоіндукованого МС у дорослих і старих тварин свідчить про перспективність дослідження можливості корекції відповідних порушень, обумовлених впливом ІО, в людей дорослого та похилого віку.

## Література

1. Статистичний довідник. Показники здоров'я і надання допомоги населенню України, що постраждало внаслідок аварії на ЧАЕС. – К.: МОЗ України, Мінчорнобиль України. – 1999. – 400 с.
2. Зуєва Н.А., Коваленко А.Н., Ефимов А.С., Тронько Н.Д. / *Ионизирующая радиация и инсулинорезистентность* – К.: Здоров'я, 2004. – 198 с.
3. Коваленко А.Н., Коваленко В.В. / *Системные радиационные синдромы*. – Николаев: Изд-во НГТУ им. Петра Могилы, 2008. – 248 с.
4. Березовський В.А., Горбань Є.М., Левашов М.І. та ін. / *Технологія підвищення резистентності організму за допомогою гіпокситерапії: метод. рекомендації МОЗ України*. – К., 2000. – 24 с.
5. Горбань Є.М., Топольнікова Н.В., Осипов М.В. // УРЖ. – 2010. – Т. XVIII, вип. 4. – С. 446–452.
6. Патент № 59419, Україна, МПК А61Н 31/02, G01N 33/48. Спосіб запобігання розвитку інсулінорезистентності організму при дії іонізуючого опромінення / Горбань Є.М., Топольнікова Н.В., Осипов М.В.; заявник і патентовласник ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України». Заяв. № u2010 14049; заявл. 25.11.2010; опубл. 10.05.2011, Бюл. № 9. – 4 с.
7. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. // *Diabetol.* – 1985. – Vol. 28. – P. 412–419.
8. Green L.C., Wagner D.A., Glogowski J. et al. // *Analyt. Biochem.* – 1982. – Vol. 126. – P. 131–138.
9. Орлова Е.А. // *Укр. журн. екстрем. мед.* – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 79–82.
10. Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. / *Методы обработки медицинской информации*. – К.: Вища шк., 1991. – 271 с.
11. Лихоносова А.П., Лихоносов Н.П., Кузнецова О.Г. // *Международ. эндокринолог. журн.* – 2010. – Т.30, № 6. – С.23–32.
12. Шестакова М. В. // *Русск. мед. журн.* – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 88–90.
13. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. – М.: Гэотар-Медиа, 2011. – 376 с.
14. Загайко А.Л., Вороніна Л.М., Стрельченко К.В. / *Метаболічний синдром: механізми розвитку та перспективи антиоксидантної терапії*. – Харків: Видав. НФаУ «Золоті сторінки», 2007. – 215 с.
15. Takagi H., King G.L., Aiello L.P. // *Diabet.* – 1998. – Vol. 47, № 9. – P. 1480–1488.
16. Kentaro Ozawa. // *Ibid.* – 2005. – Vol. 54. – P. 657–663.
17. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Іщук В.О. та ін. *Застосування гіпоксичних тренувань в геріатричній практиці. Метод. рекомендації АМН та МОЗ України*. – К., 2008. – 24 с.

Надходження до редакції: 26.07.2011.

Прийнято: 14.11.2011.

Адреса для листування:  
Горбань Євген Миколайович,  
вул. Софіївська, 16/16, кв. 25, Київ, 01001, Україна