## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

# ЛЬВІВСЬКИЙ національНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

# ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

##### Клес Оксана Володимирівна

УДК: 612.172.2.048.2:612.015.3]–084

**Функціонально-метаболічні особливості кардіо-васкулярної системи за дії різних рівнів іонізуючого випромінювання (експериментальне дослідження)**

14.03.03 – нормальна фізіологія

**Автореферат**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Львів – 2008

***Дисертацією є рукопис.***

***Робота виконана у Львівському національному медичному університеті***

***імені Данила Галицького МОЗ України.***

|  |  |
| --- | --- |
| ***Науковий керівник*** | доктор медичних наук, професор, член-кореспондент АМН України, заслужений діяч науки і техніки України,**Гжегоцький Мечислав Романович**,Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, ***завідувач кафедри нормальної фізіології*** |
| ***Офіційні опоненти:*** | ***доктор медичних наук, професор,****Ходоровський Георгій Іванович,****Буковинський державний медичний*** ***університет МОЗ України, м. Чернівці,******професор кафедри фізіології******доктор медичних наук, ст.н.сп.,****Шатило Валерій Броніславович,****Інститут геронтології АМН України, м. Київ,******провідний науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, завідувач відділенням терапії***  |

Захист відбудеться “ 25 “ \_червня\_ 2008 р. об 11 год на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.03 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 52).

З дисертацією можна ознайомитися у Науковій бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (79000, м. Львів, вул. Січових стрільців, 6).

Автореферат розісланий “ 23 “\_ травня 2008 року.

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради Томашова С.А.**

*ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ*

*Актуальність теми.* ***Широке застосування технологій, пов’язаних з використанням джерел іонізуючого випромінювання, зростання кількості людей, які працюють на підприємствах атомної енергетики і промисловості, актуалізують проблеми вивчення механізмів впливу радіаційного опромінення на організм людини. В останні роки велика увага приділяється дослідженню можливостей пострадіаційної адаптації міокарда, який традиційно вважали одним з найбільш радіорезистентних органів. Необхідність таких досліджень аргументується збільшенням захворюваності кардіоваскулярної системи, пов’язаної з віддаленими наслідками аварії на ЧАЕС, оскільки патогенез функціональних порушень серцево-судинної системи як при впливі високих рівнів іонізуючої радіації, так і ймовірність їх формування при дії малих доз радіації, не до кінця з’ясовані (Кузин А.М., 1991; Руднев М.И., 1994; Николенко В.Ю. и соавт., 1999; Рябухин Ю.С., 2000).***

Дія іонізуючого випромінювання, як і вплив будь-якого іншого екстремального чинника, призводить до розвитку комплексу неспецифічних та специфічних пристосувальних реакцій організму. Це універсально виявляється в зміні активності регуляторних систем, функціонування кардіоваскулярної системи, як однієї з найбільш чутливих до різної природи стресорних впливів (Баевский Р.М., Иванов Г.Г., 2000). На сьогодні інформативним методом оцінки серцево-судинного гомеостазу та гомеостазу автономної нервової системи (АНС) вважається аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР) (Михайлов В.М., 2000; Баевский Р.М., 2001; Коркушко О.В. 1991-2007; Шатило В.Б., 2004-2007). Водночас досліджень, присвячених визначенню критеріїв оцінки стану адаптаційно-компенсаторних реакцій на основі вивчення ВСР при дії різних доз та потужності іонізуючого випромінювання, практично не проводиться. Високу чутливість до іонізуючої радіації мають кров і кровотворні клітини, тому оцінка системи периферичної крові є адекватним тестом для динамічного контролю за станом пострадіаційної адаптації. Універсальною ланкою, з якою пов’язують радіаційний ефект, є система вільнорадикальних перекисних процесів (Барабой В.А., Сутковой Д.А., 1997; Власов А.П. и соавт., 2000). Радіаційно зумовлена індукція процесів ліпопероксидації (ЛПО), згідно думки деяких авторів, може стати основою широкого спектру порушень метаболізму, що призводить до виникнення дезадаптивних станів з прискоренням розвитку атеросклеротичних проявів та бластомогенного ефекту (Лебкова Н.П., 2000; Бычковская И.Б. и соавт., 2000; Кутузова А.Б. и соавт., 2002; Ковалёва Л.И. и соавт., 2004; Метляева Н.А., 2004).

У цілому в літературі не виявлено результатів комплексного дослідження функціонально-метаболічних змін у кардіоваскулярній системі за умов дії різних рівнів радіації та їх ролі у визначенні типу постстресорної адаптації. Зважаючи на універсальну здатність інтервального гіпоксичного тренування (ІГТ) підвищувати функціонально-метаболічний резерв організму (Коваленко Е.А., 1993-2001; Меерсон Ф.З., 1993-2001; Гжегоцький М.Р. та співавт., 1995-2007; Ходоровський Г.І. та співавт., 2000-2006., Шатило В.Б. та співавт., 2002-2007), а також відсутність обґрунтованих показів до застосування помірних дозованих гіпоксичних впливів у радіобіології, актуальним є дослідження ефективності профілактичного використання методу ІГТ за умов радіаційного випромінювання.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради медичного факультету № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (ЛНМУ), протокол № 8 від 16 червня 2004 року, проблемною комісією „Фізіологія людини” на засіданні від 18 травня 2005 року, протокол № 67. Дисертаційна робота є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт кафедри нормальної фізіології ЛНМУ ”Оцінка адаптаційних можливостей функціонально-метаболічних систем організму з метою покращення діагностики ранніх донозологічних станів та підвищення ефективності їх профілактики та корекції” (№ державної реєстрації 0103U002369), “Дослідження критеріїв оцінки стану функціонально-метаболічних систем організму з метою виявлення їх адаптаційно-компенсаторних можливостей при зміні ендо- і екзоекологічних умов середовища” (№ державної реєстрації 0106U012661).

**Мета дослідження** полягала у порівняльній комплексній оцінці параметрів варіабельності серцевого ритму, гематологічних показників, особливостей вільнорадикального гомеостазу у міокарді, печінці та крові експериментальних тварин при дії різних рівнів іонізуючого випромінювання та в обґрунтуванні доцільності профілактичного застосування методу ІГТ за дії малих доз радіації.

**Завдання дослідження.**

1. Виявити особливості функціональної активності регуляторних систем експериментальних тварин на основі оцінки параметрів варіабельності серцевого ритму при дії малих (1Гр) та великих (10 Гр) доз радіації.
2. Дослідити зміни стану периферичної крові та гематологічних індексів за умов впливу різних рівнів іонізуючого випромінювання.
3. Вивчити особливості змін процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ) у крові, серці та печінці щурів за дії малих та великих доз радіації.
4. Проаналізувати ефект попереднього застосування ІГТ на гематологічні показники, параметри ВСР, вільнорадикального гомеостазу (системи ПОЛ-АОА) досліджуваних тканин контрольної групи щурів та дослідної серії тварин при дії радіації в дозі 1 Гр і обґрунтувати доцільність використання ІГТ за даних умов.
5. На основі комплексного аналізу отриманих результатів обґрунтувати критерії для визначення ступеня напруження та типу процесів пострадіаційної адаптації за дії різних доз іонізуючого випромінювання.

**Об’єкт дослідження**: механізми пристосувально-компенсаторних процесів у щурів за дії різних рівнів іонізуючого випромінювання.

**Предмет дослідження**: параметри варіабельності серцевого ритму, стан периферичної крові та гематологічні індекси, показники активності процесів ліпопероксидації (ЛПО), потужності антиоксидантного захисту в крові, серці та печінці експериментальних тварин при впливі малих та великих доз радіації, а також попереднього застосування методу ІГТ за дії малих доз радіації.

**Методи дослідження**. Поставлені завдання вирішувалися в умовах експерименту на статево зрілих щурах-самцях з використанням сучасних фізіологічних, біохімічних, математично-статистичних методів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше проведено порівняльний аналіз варіабельності серцевого ритму в щурів за дії різних доз радіації. Встановлено, що вплив першої фракції опромінення (0,5 Гр або 5 Гр) зумовлює помірну активацію симпатичних і парасимпатичних впливів. За дії іонізуючого випромінювання у сумарних дозах 1 Гр або 10 Гр зафіксовано зниження тонусу парасимпатичної нервової системи при активації симпатичної нервової системи, що більш істотно виражені під впливом великої дози.

На основі співставлення стану периферичної крові та гематологічних індексів встановлено, що дія різних рівнів іонізуючого випромінювання проявляється розвитком неповноцінної адаптації при різному ступені зниження вмісту лейкоцитів та індексу адаптації. Найбільш інформативними за цих умов виявились зміни таких гематологічних індексів як гранулоцитарно-агранулоцитарний, лімфоцитарно-гранулоцитарний, індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів, індекс співвідношення лімфоцитів та моноцитів.

Уперше проведено порівняльний аналіз функціонально-метаболічної активності в крові, тканинах міокарду та печінки за умов дії різних рівнів іонізуючого випромінювання. Параметри вільнорадикального гомеостазу (ступінь вираженості зсувів у системі ПОЛ-АОА) свідчать про специфічний характер змін у досліджуваних органах. Ефект дії великих доз радіації у всіх досліджуваних органах однотипно виражався пригніченням активності основних ензимів протиокисної дії. Доведено, що попереднє, щодо дії малих доз радіації, застосування методу ІГТ виявляється органоспецифічною мобілізацією системи антиоксидантного захисту у всіх тварин, відносно дії іонізуючого випромінювання, забезпечуючи вищий фон та ефективність пристосувальних реакцій у всіх досліджуваних органах. За показниками лейкограми встановлено, що ефект курсового ІГТ виявляється у розвитку фізіологічної адаптаційної реакції за типом підвищеної активації, на фоні якої при опроміненні у малій дозі розвивається неповноцінна адаптація з високим рівнем реактивності. Доведено, що помірна активація парасимпатичної нервової системи, зумовлена попереднім застосуванням методу ІГТ, запобігає дезадаптації, виявленій при дії малих доз радіації. Отримані результати розширюють уявлення про механізми перебігу пристосувальних реакцій за дії різних рівнів іонізуючого випромінювання та сприятимуть розвитку важливих напрямків нормальної фізіології – адаптаційної та екологічної.

**Практичне значення одержаних результатів.** Досліджувані параметри можуть бути використані в медико-біологічних дослідженнях як адекватні критерії оцінки типу адаптаційних реакцій. Отримані результати досліджень, стосовно попереднього застосування курсу ІГТ при дії малих доз радіації, можуть слугувати основою при розробці патогенетично обґрунтованих профілактично-лікувальних і реабілітаційних заходів для пацієнтів з патологією кардіоваскулярної системи; осіб, що працюють на підприємствах, пов’язаних із застосуванням джерел іонізуючого випромінювання. Матеріали дисертації можуть використовуватися як наукова та методологічна основа в пошуках та розробці критеріїв оцінки міри уражуючого впливу радіації, якості компенсаторних процесів, вибору засобів профілактики та корекції за умов дії іонізуючого випромінювання. Результати дисертаційної роботи впроваджені в науково-дослідну роботу Центральної науково-дослідної лабораторії ЛНМУ; навчальний лекційний курс кафедр нормальної фізіології: ЛНМУ, Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, Івано-Франківського медичного університету. На основі одержаних даних розроблено “Спосіб оцінки функціонального стану експериментальних тварин на основі аналізу варіабельності серцевого ритму”/ М.Р. Гжегоцький, Є.В. Сторчун, Л.В. Паніна, С.М. Ковальчук, О.В Клес, О.І. Терлецька, Ю.С.Петришин, О.Г Мисаковець /UA/; (Пат. № 29596 від 25.01.08, Бюл. № 2).

**Особистий внесок здобувача.** Здобувач самостійно провела аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури за обраною темою, провела всі серії експериментальних досліджень, проаналізувала отримані результати, провела їх статистичне опрацювання та оформила у вигляді таблиць і рисунків, підготувала до друку наукові публікації. Планування основних напрямів досліджень, обговорення їх результатів, формулювання висновків, практичних рекомендацій у вигляді впроваджень та деклараційного патенту на корисну модель здійснено за участі наукового керівника – д.мед.н., проф., чл.-коресп. АМН України М. Р. Гжегоцького. Весь обсяг досліджень проведено на базі кафедри нормальної фізіології ЛНМУ імені Данила Галицького.

**Апробація результатів дисертації.** Апробація дисертації проведена на засіданні кафедри нормальної фізіології ЛНМУ 11 січня 2008 року, протокол № 5. Основні положення дисертації викладені на: І З’їзді фізіологів СНД (Сочі, Дагомис, 2005); XVII з’їзді Українського фізіологічного товариства з міжнародною участю, присвяченому 125-річчю з дня народження академіка О. О. Богомольця (Чернівці, 2006); І Європейському Конгресі „Anti-Aging Medicine” і 16 Конгресі „Menopause Andropause Anti-Aging” (Відень, Австрія, 2006); всеукраїнській науково-практичній конференції „Довкілля і здоров’я” (Тернопіль, 2007).

**Публікації.** Результати дисертації представлені в 13 публікаціях, в т.ч. у 7 статтях у фахових наукових виданнях (6 – рекомендованих ВАК України, 1 – в українському науковому часописі), 1 патенті України на корисну модель, 5 тезах у матеріалах конференцій та з’їздів (з них 3 – у зарубіжних виданнях).

**Структура та обсяг роботи.** Дисертація складається зі вступу, 3 розділів, висновків, списку використаних літературних джерел із 325 найменувань (205 кирилицею, 120 латиною), 6 додатків. Матеріали дисертаційної роботи викладені на 164 сторінках, ілюстровані 21 таблицею, 23 рисунками.

*ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ*

 **Матеріали та методи дослідження.** Дослідження виконані на 120 статево зрілих щурах-самцях масою 180-220 г. Утримання, годування та евтаназію лабораторних тварин (шляхом декапітації) проводили згідно із загальноприйнятими в експериментальній практиці методами відповідно з міжнародними вимогами щодо гуманного відношення до тварин. Напередодні досліду (за 16-18 год) тварин переводили на водну дієту. Забір крові та тканин проводився після забою тварин, через добу після останнього опромінення. Перед початком досліджень тварини були розділені за ступенем резистентності до гіпоксії шляхом підняття на „висоту” 11000 м у припливно-витяжній барокамері (швидкість 180 м/с), що відповідало барометричному тиску 165 мм рт. ст. (Березовський В.А. та співавт, 1978). Критерієм стійкості до нестачі кисню слугував час експозиції від моменту підняття на „висоту” 11000 м до появи другого агонального вдиху. Для експерименту відбирали низькорезистентних щурів (час перебування на умовній висоті – до 2 хв.).

 Тварини були розділені на групи: 1) контрольна – тварини, що утримувалися в однакових з дослідними щурами умовах віварію; 2) перша дослідна, тварини якої були опромінені двофракційно в сумарній поглинутій дозі 1 Гр (низька доза); 3) друга дослідна – двофракційне опромінення в сумарній поглинутій дозі 10 Гр (висока доза); 4) контрольні тварини, яким проводили курс ІГТ; 5) тварини, яким попередньо до дії радіації в сумарній дозі 1 Гр проводили курс ІГТ. Щурів дослідної групи опромінювали вранці телегаматерапевтичним пристроєм „Терагам” (джерело 60Со) при потужності дози 0,0393 Р/с і відстані „джерело-поверхня” 0,8 м. Поглинена сумарна доза – 1 Гр або 10 Гр. Тотальне опромінення здійснювали двофракційно (через день) у разовій дозі 0,5 Гр або 5 Гр, відповідно. Контрольні тварини зазнавали позірного опромінення (їх поміщали на певний час у клітки-фіксатори). ІГТ у відповідних групах починали проводити через 10 днів після тесту на чутливість до гострої гіпоксії. Умовне підняття на висоту під час тренування здійснювали ступінчасто за принципом Коваленко Е.А. (1993): I-ий день – на висоту 1000 м, II-ий – 2000 м і з III-го дня та в усі подальші – 3000 м. ІГТ проводили 10 днів по 5 сеансів щоденно в барокамері в режимі: десятихвилинна гіпоксія, перерва – 15 хвилин, швидкість „підняття на висоту” – 20 м/с.

 Аналіз варіабельності серцевого ритму проводили з використанням кореляційної ритмографії, варіаційної пульсометрії та спектрально-часових методів (Баевский Р.М. и соавт., 2001). Для цього здійснювали запис периферичного пульсу із застосуванням фотоплетизмографічного датчика неінвазивно на ненаркотизованих тваринах впродовж 5-ти хв. після стабілізації показників. Вимірювання тривалості серцевого циклу здійснювали за методом Гжегоцького М.Р. та співавт. (2007). Визначали показники варіаційної пульсометрії: моду (Mo), амплітуду моди (AMo), варіаційний розкид (MxDMn), на основі яких розраховували стрес-індекс (SI) або індекс напруження регуляторних систем; статистичні показники: стандартне відхилення повного масиву кардіоінтервалів (SDNN), квадратний корінь із суми різниць послідовного ряду кардіоінтервалів (RMSSD), коефіцієнт варіації повного масиву кардіоінтервалів (CV); показники спектрального аналізу: загальну потужність спектру (TP), потужність спектру в діапазоні низьких частот (0,015 – 0,25) Гц – LF, середніх частот (0,25 – 0,75) Гц – MF, високих частот (0,75 – 3,0) Гц – HF. Розраховували симпато-вагусний коефіцієнт MF/HF. Проводили аналіз скатерограм, що є графічною побудовою послідовних пар кардіоінтервалів у двохмірній координатній площині.

 Досліджували стан периферичної крові та проводили розрахунок гематологічних індексів (Радченко О.М., 2002, 2004). Для оцінки параметрів вільнорадикального гомеостазу спектрофотометрично визначали у крові, гомогенатах тканин серця та печінки вміст продуктів ліпопероксидації (ЛПО) – ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) (Тимирбулатов Р.А., Селезнёв Е.И., 1981) у модифікації (Мартынюк В.Б., Ковальчук С.Н., Тимочко М.Ф., Панасюк Е.Н., 1991), дієнових кон’югатів (ДК) (Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И., 1983); оцінювали стан системи антиоксидантного захисту за активністю основних ферментів протиокисної дії – супероксиддисмутази (СОД) (Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалёва Ж.В., 1990), глутатіонпероксидази (ГПО) (Моин В.М., 1986), каталази (КТ) (Королюк М.А., 1988), за загальною антиоксидантною активністю (ІАОА) (Мартынюк В.Б., Ковальчук С.Н., Тимочко М.Ф., Панасюк Е.Н., 1991), рівнем пероксидіндукованого гемолізу еритроцитів (ПГЕ) (Гжегоцький М.Р. та співавт., 2004).

Для оцінки загальної спрямованості змін параметрів вільнорадикального гомеостазу нами було введено інтегративний коефіцієнт *К=АОА/ПОЛ –* співвідношення добутку всіх параметрів антиоксидантного захисту (АОЗ) до інтенсивності процесів ПОЛ (при нормі *К* = 1,00 ± 0,02):

 ,

коли *Д* – параметри дослідних, *Контр* – контрольних серій.

 Для аналізу окисно-відновних процесів визначали концентрації та співвідношення молочної (Hohorst H.J.) та піровиноградної (Bucher I. et al.) кислот у крові, тканинах серця і печінки.

 Цифрові результати всіх вимірювань підлягали варіаційно-статистичній обробці за t-критерієм Стьюдента. Розраховували середньоарифметичне значення (M), стандартну похибку (m), коефіцієнт вірогідності (p) з використанням програми STATISTICA.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ та їх обговорення**

**Вплив різних доз іонізуючого випромінювання на варіабельність серцевого ритму.** Кардіоваскулярна система є чутливим індикатором пристосувальних реакцій організму до стресу, індукованого чинниками різної природи, в тому числі радіацією. Основна інформація про регуляторні механізми серцево-судинної системи різних рівнів, включаючи метаболічний, гуморальний, нейрогенний, виявляється у змінах діяльності серця, а саме в показниках варіабельності серцевого ритму. Тому для з’ясування стану функціональної активності регуляторних систем нами був проведений порівняльний аналіз параметрів ВСР у експериментальних тварин у відповідь на дію двофракційного іонізуючого випромінювання у сумарній дозі 1 Гр та 10 Гр. ВСР у щурів визначали до дії радіації (контроль), після першої (відповідно, 0,5 Гр або 5 Гр) та другої фракцій опромінення (сумарна доза 1 Гр або 10 Гр).

Після першої фракції опромінення (0,5 Гр) у щурів зростає ЧСС, істотно зменшується варіаційний розкид MxDMn, збільшується стрес-індекс (SI) (на 41%), зростає показник симпато-вагусного співвідношення (МF/HF) (табл. 1). Це свідчить про активацію симпатичної нервової системи (СНС), тонус якої у цих тварин є високим і в стані спокою.

*Таблиця 1*

# Показники варіабельності серцевого ритму при дії радіації

# у загальній дозі 1 Гр (M ± m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | Контроль (до опромінення), **n=10**  | Опроміненняу дозі 0,5 Гр, **n=10**  | Опроміненняу дозі 1 Гр,**n=10**  |
| ***ЧСС, уд./хв*** | 406,6±12,7 | 482,6±17,3\* | 468,4±16,3\* |
| ***Mо, с*** | 0,153±0,007 | 0,157±0,009 | 0,145±0,008 |
| ***АМо, %*** | 36,2±2,6 | 35,7±2,9 | 42,1±3,1\*● |
| ***MxDMn, с*** | 0,156±0,011 | 0,119±0,010\* | 0,119±0,010\* |
| ***SDNN, с*** | 0,029±0,001 | 0,038±0,003\* | 0,026±0,002● |
| ***CV, %*** | 18,8±1,7 | 29,8±2,3\* | 20,8±2,3● |
| RMSSD, с | 0,038±0,002 | 0,040±0,003 | 0,031±0,003\*● |
| ***TP, с2*** | 1,285±0,052 | 1,422±0,067\* | 0,788±0,060\*● |
| ***МF/HF*** | 1,07±0,01 | 1,44±0,06\* | 1,12±0,02● |

Примітка: \* – вірогідність (р < 0,05) відносно контролю;

● – вірогідність (р < 0,05) відносно першої фракції опромінення

Скатерограми щурів до опромінення характеризуються наявністю одного скупчення точок овальної форми на бісектрисі, що відповідає нормі (рис.1). На кореляційній ритмограмі дослідних тварин з’являються, окрім основного, додаткові скупчення точок поза бісектрисою, що свідчить про аритмічність серцевих скорочень у щурів після опромінення у дозі 0,5 або 1 Гр.

Водночас, у щурів за дії опромінення у сумарній дозі 0,5 Гр спостерігається збільшення показників, що характеризують парасимпатичний тонус. Серед статистичних (часових) показників ВСР за дії 0,5 Гр показовим є підвищення SDNN, Сv, зростання яких корелює зі збільшенням загальної потужності спектру (TP), що також пов’язують з підвищенням парасимпатичного впливу (див. табл. 1).

|  |  |
| --- | --- |
| А. Контроль (до опромінення)  | B. Після опромінення в загальній дозі 1 Гр |
| Scatterogram | Scatterogram |

Рис. 1. Типові приклади зареєстрованих скатерограм тварин до (А) і після (В) опромінення у сумарній дозі 1 Гр

Таким чином, після першої фракції опромінення у дозі 0,5 Гр у щурів спостерігається незначне одночасне посилення активності симпатичного і парасимпатичного (ПСНС) відділів нервової системи, що розцінюється нами як стан мобілізаційної активації.

Після другої фракції опромінення (сумарна поглинута доза 1 Гр) відмічено більш виражену активацію СНС, порівняно з першою дозою, про що свідчать вищі значення стрес-індексу, збільшення АМо, чого не спостерігалося при дії радіації у дозі 0,5 Гр. Проте, на відміну від дії першої дози радіації, спостерігаються протилежні зміни показників, що характеризують тонус ПСНС. Встановлено зменшення SDNN, щодо вихідного рівня і стосовно першої фракції опромінення (див. табл.1). Це корелює з істотним зменшенням ТР при зниженні потужності у всіх частотах, найбільш вираженому в діапазоні високо-частотних коливань. Таким чином, двофракційне опромінення у загальній дозі 1 Гр зумовлює стан напруження, що характеризується зниженням вагусної активності з одночасним підвищенням симпатичної активності. При двофракційному опроміненні в дозі 10 Гр спостерігається підвищення тонусу симпатичної нервової системи, більш виражене порівняно із впливом двофракційного опромінення у малій дозі 1 Гр, і щодо разового опромінення у дозі 5 Гр (табл.2). Водночас спостерігається зниження впливу парасимпатичної нервової системи, на відміну від підвищення активності цього відділу АНС при дозі 5 Гр. При дії великої дози радіації відмічено більш значне, ніж при сумарній дозі 1Гр, пригнічення тонусу ПСНС, що є ознакою дезадаптації більш вираженого ступеня. Отже, зміни параметрів ВСР при двофракційному опроміненні у сумарних дозах 1 Гр або 10 Гр мають дозозалежний характер. Помірна активація парасимпатичних і гуморально-метаболічних впливів при мобілізації центрального контуру регуляції у відповідь на першу дозу радіації (5 Гр) призводить до значного напруження регуляторних систем при наступній фракції опромінення.

# *Таблиця 2*

# Показники варіабельності серцевого ритму при дії радіації

# у загальній дозі 10 Гр (M±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | Контроль (до опромінення), **n=10** | Опроміненняу дозі 5 Гр,**n=10** | Опроміненняу дозі 10 Гр, **n=10** |
| ЧСС, уд./хв | 416,6±14,5 | 493,1±18,3\* | 360,4±17,4\*• |
| Mо, с | 0,151±0,006 | 0,156±0,011 | 0,167±0,006\* |
| АМо, % | 38,4±2,6 | 34,5±2,9 | 53,8±3,6\*• |
| MxDMn, с | 0,153±0,005 | 0,147±0,010 | 0,137±0,007\* |
| SDNN, с | 0,032±0,002 | 0,040±0,003\* | 0,020±0,002\*• |
| CV, % | 22,3±1,9 | 32,9±3,1\* | 12,7±1,3\*• |
| RMSSD, с | 0,035±0,003 | 0,046±0,004\* | 0,022±0,002\*• |
| TP, с2 | 1,164±0,112 | 1,590±0,131\* | 0,526±0,031\*• |
| МF/HF | 1,10±0,06 | 1,25±0,07\* | 1,37±0,03\*• |

Примітка: \* - вірогідність (р < 0,05) відносно контролю

● - вірогідність (р < 0,05) відносно першої фракції опромінення

**Порівняльна характеристика параметрів вільнорадикального гомеостазу тканин серця, печінки та крові щурів за дії різних рівнів іонізуючого випромінювання.** Зважаючи на роль кардіоваскулярної системи в підтриманні кисневого гомеостазу, важливим є вивчення метаболічних змін при порушеннях регулювання серця за умов пострадіаційної адаптації. У міокарді, попри високу резистентність цього органу до дії радіації, у зв’язку з потужним окисним метаболізмом, існує висока ймовірність індукції вільнорадикальних перекисних перетворень. Завданням наступного етапу досліджень було провести порівняльну комплексну оцінку параметрів системи про- та антиоксидантних реакцій у міокарді, печінці та крові експериментальних тварин за дії різних рівнів іонізуючого випромінювання. Судячи з отриманих результатів, дія радіації супроводжувалася достовірним наростанням рівня ліпопероксидації у всіх досліджуваних середовищах за дії обох доз радіації, що мало однак органну специфіку (рис. 2). Водночас істотною відміною при дії іонізуючого випромінювання різної потужності була фонова активність ферментів антиокисної дії. Зокрема, внаслідок впливу малої дози опромінення у крові ферментативний антиоксидантний захист реалізувався за рахунок мобілізації каталази. Дія високої дози виявлялася пригніченням активності всіх ензимів антиокисної дії. У тканині печінки дія малої дози на тлі найвищого рівня продуктів ліпопероксидації (зростання на 98,8 %) зумовлювала практично однаковий ступінь активації всіх досліджуваних ферментів. Такий хід обмінних перетворень, очевидно, зумовлений специфічною детоксикаційною та гомеостатуючою функціями гепатоцитів. Дія ж високої дози радіації різко зменшує активність всіх досліджуваних ензимів антиоксидантної дії, вірогідно знижує значення показника загальної антиоксидантної активності. Активність каталази і СОД зменшувалася проти норми майже втричі, ГПО – у 2 рази. При цьому вміст продуктів ПОЛ збільшувався стосовно контролю в 2,2 рази.



Рис. 2. Зміни показників ПОЛ та системи АОЗ у крові, тканинах серця та печінки щурів при дії різних доз іонізуючого випромінювання, щодо контролю (100 %). Примітка: \* – вірогідність відносно контролю (р < 0,05).

У тканині міокарду при опроміненні дозою 1 Гр на тлі незначного наростання вмісту продуктів ліпопероксидації відстежено істотне зниження СОД-активності та індукцію ГПО. Необхідно зазначити, що навіть незначні зсуви у вмісті продуктів ліпопероксидації в тканині міокарда модулюють істотні зміни у активності ферментів антиоксидантної дії. Дія високої дози виявляється дещо вищим ступенем ініціації перекисних процесів. Водночас вірогідним є зменшення потужності всіх аналізованих складових антиоксидантного захисту. Проте на противагу тканинам крові та печінки, пригнічення активності ферментів антиокисної дії в міокарді має найменшу ступінь вираженості (найбільш вираженим, щодо малої дози, є зменшення активності ГПО). Отримані нами результати узгоджуються з даними дослідників, згідно яких опромінення щурів навіть у дозі 0,5 Гр вже в перші години пострадіаційного періоду спричиняє структурно-обмінні зміни, особливо в мембранних структурах серцевого м’язу та радіорезистентного ендотелію капілярів тканини серця (Лебкова Н.П., 1976; Бычковская И.Б. и соавт., 2000; Коротько С.С. и соавт., 2001; Кутузова А.Б. и соавт., 2002). Ці зміни, що мають спочатку характер функціональних, з часом формують органічні порушення, які можуть стати передумовою виникнення соматичних патологій. У цілому, зважаючи на роль антиоксидантної системи як однієї з найважливіших стрес-лімітуючих ланок, виснаження антиоксидантного резерву є особливо істотним для переходу компенсаторних процесів у деструктивні з формуванням дезадаптаційних станів.

**Оцінка адаптивних реакцій за станом периферичної крові та гематологічними індексами у експериментальних тварин при різних доз іонізуючого випромінювання.** Метою наступного фрагменту роботи було визначення типів адаптивних реакцій організму у відповідь на дію радіації в різних дозах на основі показників периферичної крові і гематологічних індексів, а також виявлення серед них найбільш інформативних за даних умов. За даними літератури на основі реакцій гемопоезу, а в основному лейкопоезу, в комплексі зі станом імунокомпетентних органів, надниркових залоз, розрізняють такі типи адаптивних реакцій як орієнтування, активація (спокійна і підвищена), переактивація, неповноцінна адаптація, стрес (Радченко О.М., 2002, 2004). Нами проведено визначення показників крові та обчислення гематологічних індексів (Радченко О.М., 2002, 2004). Внаслідок опромінення в загальній дозі 1 Гр і 10 Гр виявлено істотні зміни стану периферичної крові щурів (рис. 3).



Рис. 3. Зміни показників периферичної крові у щурів після опромінення їх різними дозами, відносно контролю (100 %).

Примітка: \* – вірогідність відносно контролю (р < 0,05).

При дії радіації у великій дозі спостерігається різко виражена еритроцитопенія, зниження в 2 рази вмісту гемоглобіну, а відповідно і кисневої ємкості крові, зменшення майже вдвічі гематокриту, як порівняно з контролем, так і щодо тварин, опромінених у дозі 1 Гр. У всіх опромінених щурів спостерігається тромбоцитопенія, різко виражена у другій дослідній групі. При опроміненні у дозі 1 Гр вміст тромбоцитів зменшується на 21 %, тоді як при опроміненні у великій дозі – в 9 разів щодо контролю. За даними літератури, для оцінки розвитку адаптивних реакцій організму найбільш інформативним є аналіз лейкограм. Передовсім, у всіх опромінених щурів спостерігається зниження лейкоцитів при дозі 1 Гр – у 1,5 рази, при дозі 10 Гр – у 7 разів. При цьому достовірно знижується відносний вміст лімфоцитів, що також більш істотно виражене у другій дослідній групі. Крім того, за дії великої дози на 43 % зростає рівень сегментоядерних нейтрофілів, при тенденції до їх збільшення за дози 1 Гр; істотно збільшується популяція моноцитів, а також зростає вміст еозинофілів у всіх опромінених тварин.

На наступній діаграмі наведені гематологічні індекси, зміни яких є залежними від дози опромінення (рис. 4). Індекс адаптації (Іа) знижується, відносно контролю, відповідно до доз 1 Гр і 10 Гр. З наростанням дози радіації збільшуються такі індекси як ГАІ(↑) (гранулоцитарно-агранулоцитарний), ІСНЛ(↑) (індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів). Водночас зменшуються індекси ІСЛМ(↓) (співвідношення лімфоцитів та моноцитів) та ЛГІ(↓) (лімфоцитарно-гранулоцитарний), при обох дозах іонізуючого випромінювання. Згідно класифікації типів адаптивних реакцій за станом периферичної крові (зниження Іа, лейкопенія) вплив опромінення у дозі 1 Гр призводить до розвитку неповноцінної адаптації, що є одним з проявів дистресу. Опромінення в сумарній дозі 10 Гр спричиняє перебіг пристосувальних реакцій також за типом неповноцінної адаптації, проте при патологічному характері порушень системи кровотворення.



Рис. 4. Зміни гематологічних індексів у щурів після опромінення їх різними дозами, відносно контролю (100 %).Примітка: \* – вірогідність відносно контролю (р < 0,05).

Таким чином, обраний комплекс методів дає змогу адекватно оцінити особливості функціонально-метаболічних змін кардіоваскулярної системи на початкових етапах формування постстресорної адаптації у відповідь на дію різних рівнів іонізуючого випромінювання.

**Функціонально-метаболічні ефекти попередньої дії ІГТ за умов впливу малих доз радіації.** З метою підвищення адаптивної спроможності до дії малих доз радіації нами застосовано метод ІГТ. Попередня адаптація тварин до дозованих гіпоксичних впливів при опроміненні призводила до вірогідного зниження вмісту продуктів ліпопероксидації, концентрації метаболітів анаеробного гліколізу у досліджуваних тканинах. Незаперечним є гепато- та кардіо-протекторні ефекти застосування методу ІГТ. У тканині міокарду, аналогічно до печінки, ефект тренування виявлявся помірною активацією ензимів антиокисної дії, загальної антиоксидантної активності, що забезпечувало нормалізацію процесів ПОЛ за дії малих доз радіації. У сумарному ефекті це виражалось достовірним збільшенням інтегративного коефіцієнту *К=АОА/ПОЛ* як у контрольній, так і в дослідній групах. За гематологічними показниками та індексами у відповідь на дію ІГТ розвивається фізіологічний тип адаптаційної реакції – підвищеної активації. Позитивною була і динаміка параметрів ВСР за умов попереднього застосування до дії радіації методу ІГТ(рис.5).



Рис. 5. Зміни параметрів варіабельності серцевого ритму щурів при опроміненні у сумарній дозі 1 Гр після попереднього застосування ІГТ, щодо контролю (100 %), частотні характеристики спектру подані у абсолютних значеннях. Примітка:\* – вірогідність (р < 0,05 ) відносно контролю;

\*\* – вірогідність (р < 0,05 ) відносно опромінення у дозі 1 Гр;

\*\*\* – вірогідність (р < 0,05 ) відносно ІГТ.

Ефект дії 10-денного гіпокситренування у контрольних тварин не супроводжується збільшенням ЧСС відносно вихідного рівня, не змінюється симпато-вагусний коефіцієнт, а також варіаційний розкид, що у комплексі вказує на те, що за цих умов тонус симпатичної нервової системи не підвищується. Разом з тим відмічено збільшення загальної потужності спектру на 39,8 % щодо контролю при зростанні спектральної потужності коливань у всіх частотних діапазонах. Це корелює зі збільшенням величини SDNN (на 23 %), RMSSD (на 11 %), CV (на 16 %) і свідчить про посилення парасимпатичного впливу на серцеву діяльність. Скатерограми щурів, що пройшли курс ІГТ, характеризуються наявністю основного скупчення точок на бісектрисі та невеликої їх кількості поза лінією (рис. 6.). Вплив радіації на цьому фоні призводить до збільшення ТР, SDNN, RMSSD (щодо ефекту опромінення) при наближенні рівня цих показників до значень контролю. У внутрішній структурі спектра зберігається тенденція до зростання потужності в діапазоні високочастотних коливань. Спостерігається достовірне, проте невелике у відсотковому значенні, зниження ЧСС (на 11,8 %), MF/HF (на 13,5 %). Тобто, при відсутності активації симпатичної нервової системи, є ознаки підтримання на рівні контролю тонусу ПСНС, що, як відомо, корелює з функціонально-метаболічним потенціалом.

|  |  |
| --- | --- |
| **C. ІГТ** | **D. ІГТ+1Гр** |
| Scatterogram | Scatterogram |

Рис. 6. Типові приклади зареєстрованих скатерограм тварин після опромінення у сумарній дозі 1 Гр на фоні попереднього застосування ІГТ.

Таким чином доведено, що помірна активація парасимпатичного відділу нервової системи, зумовлена попереднім застосуванням методу ІГТ, запобігає дисбалансу активності різних рівнів регуляторних систем, виявленому при дії малої дози радіації.

**ВИСНОВКИ**

Відповідно до поставленої мети та завдань, вирішене актуальне наукове завдання, пов’язане із дослідженням механізмів постстресорної адаптації при дії різних рівнів іонізуючого випромінювання на основі аналізу функціональної активності регуляторних систем організму, гематологічних параметрів крові, рівня ліпопероксидації, потужності антиоксидантного захисту в серці, печінці та крові, а також із обґрунтуванням можливості підвищення адаптивного резерву організму за дії малих доз радіації шляхом попереднього застосування методу інтервального гіпоксичного тренування.

1. Ефект двофракційного опромінення в сумарній дозі 1 Гр виявлявся збільшенням частоти серцевих скорочень, стрес-індексу, амплітуди моди, що свідчить про посилення симпатичної активності, а також зниженням, щодо контролю і першої фракції опромінення, параметрів, що характеризують тонус парасимпатичної нервової системи (SDNN, CV, TP).

2. При дії радіації в сумарній дозі 10 Гр встановлено більш виражене, порівняно з опроміненням у дозі 1 Гр, зниження вагусного впливу (SDNN – на 24 %, CV – 42 %, ТР – 33 %, порівняно з контролем) при аритмічності серцевих скорочень та вищому ступені симпатикотонії, що є ознакою дезадаптації і несприятливого прогнозу.

3. У ранні періоди після першої фракції опромінення як у дозі 0,5 Гр, так і 5 Гр виявлено помірну активацію симпатичної і парасимпатичної ланок автономної нервової системи, що є свідченням неспецифічної реакції організму на стрес, індукований опроміненням.

4. У ранні періоди після фракційного опромінення тварин у загальній дозі 1 Гр зафіксована активація пероксидних процесів у тканинах міокарду, печінки та крові щурів. За цих умов встановлено достовірне зростання активності каталази у всіх досліджуваних тканинах. У міокарді антиоксидантний захист, головним чином, забезпечується за рахунок активації глутатіонпероксидази. У тканині печінки за цих умов відмічено зростання активності всіх досліджуваних ферментів антиоксидантної дії.

5. Вплив іонізуючого випромінювання в дозі 10 Гр виявлявся вищою інтенсивністю процесів пероксидного окиснення ліпідів як стосовно контролю, так і проти ефекту малої дози радіації. Встановлено пропорційне до дози опромінення зниження резистентності еритроцитарних мембран до пероксидного гемолізу. Несприятливий фон компенсаторних процесів за дії радіації у дозі 10 Гр зумовлений високим ступенем пригнічення активності ферментів антиокисної дії.

6. На основі аналізу стану периферичної крові та гематологічних індексів встановлено, що дія іонізуючого випромінювання у дозах 1 Гр і 10 Гр спричиняла розвиток неповноцінної адаптації при більш вираженому зниженні вмісту лейкоцитів та індексу адаптації за дії високої дози. Зміни таких гематологічних індексів як гранулоцитарно-агранулоцитарний, лімфоцитарно-гранулоцитарний, індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів, індекс співвідношення лімфоцитів та моноцитів були залежними від дози радіації і виявились найбільш інформативними за цих умов.

7. Ефект 10-денного курсу інтервального гіпоксичного тренування виявлявся підвищенням антиоксидантного захисту у досліджуваних тканинах, розвитком адаптаційної реакції за типом підвищеної активації, збільшенням тонусу парасимпатичної нервової системи.

8. Попереднє застосування методу інтервального гіпоксичного тренування при впливі радіації у дозі 1 Гр запобігає дезадаптаційним процесам та покращує перебіг пристосувально-компенсаторних процесів у всіх досліджуваних органах при оптимізації рівня активності регуляторних систем.

**Список опублікованих праць за темою дисертації**

1. ***Гжегоцький М.Р. Вплив малих доз радіації на перебіг компенсаторно-пристосувальних реакцій у системі окисного метаболізму тканин серця, печінки та крові / М.Р.Гжегоцький, О.В.Клес // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2005. – № 3. – С. 30 – 37. (Здобувач брала участь у відпрацюванні ідеї, плануванні схеми наукового дослідження та його проведенні, підготуванні матеріалу до друку).***
2. ***Клес О.В. Можливості динамічного контролю обмінних процесів у системі окисного метаболізму тканин / О.В. Клес // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – 2006. – Т. 3, вип. 15. – С. 585 – 586. (Здобувач провадила літературний пошук, аналізувала літературні дані, здійснила експериментальні дослідження, статистичне опрацювання отриманих результатів та підготовку статті до друку).***
3. ***Клес О.В. Ефекти впливу інтервального гіпоксичного тренування на окремі ланки окисного метаболізму тканин серця, печінки та крові щурів за дії малих доз радіації / О.В. Клес // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2007. – № 3. – С. 31 – 35. (Здобувач визначила мету і задачі роботи, здійснювала експериментальні дослідження, статистичне опрацювання отриманих результатів та підготовку статті до друку).***
4. ***Інформативність методу варіабельності серцевого ритму для оцінки адаптивно-компенсаторних процесів при дії низьких доз радіації / О.В. Клес, М.Р. Гжегоцький, С.М. Ковальчук, Л.В. Паніна, В.A. Дукач // Медична хімія. – 2007. – № 4. – С. 108 – 112. (Здобувач визначила мету роботи, провела літературний пошук, планування схеми наукового дослідження, виконала фрагмент експериментальної частини, проаналізувала отримані результати, сформулювала висновки, підготувала матеріал до друку).***
5. ***Клес О.В. Оцінка адаптивних реакцій за станом периферичної крові та гематологічними індексами у експериментальних тварин при різних рівнів іонізуючого випромінювання / О.В. Клес, М.Р. Гжегоцький, С.М. Ковальчук // Практична медицина. – 2007. – № 4. – С. 71 – 75. (Здобувач визначила мету роботи, постановку задач, провела літературний пошук, виконувала експериментальну частину, проаналізувала отримані результати, сформулювала висновки, підготувала матеріал до друку).***
6. ***Клес О.В. Порівняльна характеристика параметрів вільнорадикального гомеостазу тканин серця, печінки та крові за дії різних рівнів радіації / О.В.Клес, М.Р.Гжегоцький // Буковинський медичний вісник. – 2007. – № 4. – С. 101 – 104. (Здобувач провела літературний пошук, брала участь у проведенні експерименту, інтерпретувала отримані результати, підготувала матеріал до друку).***
7. Гжегоцький М.Р. Оцінка варіабельності серцевого ритму до та після застосування гіпоксичного тренування у експериментальних тварин з різною резистентністю до гіпоксії / М.Р. Гжегоцький, Л.В. Паніна, О.В. Клес, О.І. Терлецька, С.М. Ковальчук // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2006. – Т. 2, № 1 – 2. – С. 74 – 76. (Здобувач провадила літературний пошук, аналізувала літературні дані, визначила мету і задачі роботи, налагодила методику інтервального гіпоксичного тренування та брала участь у експериментальних дослідженнях, визначила наукову новизну).
8. ***Пат. 29596 Україна, МПК А 61 В 5/0205, А 61 В 5/024. Спосіб оцінки функціонального стану експериментальних тварин на основі варіабельності серцевого ритму / Гжегоцький М.Р., Сторчун Є.В., Паніна Л.В., Ковальчук С.М., Клес О.В., Терлецька О.І., Петришин Ю.С., Мисаковець О.Г.; заявник і патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. – u 2007 02660 ; заявл. 13.03.07 ; опубл. 25.01.08, Бюл. № 2. (Здобувач здійснювала аналіз варіабельності серцевого ритму, провела статистичну обробку отриманих даних, провела патентний пошук, брала участь у оформленні матеріалів заявки на винахід).***
9. Гжегоцкий М.Р. Возможности использования метода интервальной гипоксической тренировки при различных экстремальных состояниях / М.Р.Гжегоцкий, С.Н.Ковальчук, Л.В.Панина, О.И.Чупашко, О.В.Клес, Ю.С.Петришин, О.И.Терлецкая // Научные труды І Съезда физиологов СНГ, 19 – 23 сентября 2005 г., Сочи, Дагомыс. – М.: Медицина-Здоровье, 2005. – Т. 2. – С. 223. (Здобувач визначила мету роботи, постановку задач, провела літературний пошук, виконала фрагмент експериментальної частини, проаналізувала отримані результати, сформулювала висновки).
10. Гжегоцький М.Р. Можливості використання методу варіабельності серцевого ритму для оцінки розвитку адаптивних реакцій за дії різних екстремальних чинників / М.Р.Гжегоцький, С.М.Ковальчук, Л.В.Паніна, О.І.Чупашко, О.В.Клес, О.І.Терлецька // Фізіологічний журнал. – 2006. – Т. 52, № 2. – С. 88. – (Матеріали XVII З’їзду Українського фізіологічного товариства з міжнародною участю, присвяченого 125–річчю з дня народження академіка О.О.Богомольця, 18–20 травня 2006 р., Чернівці). (Здобувач здійснювала аналіз варіабельності серцевого ритму, провела аналіз статистичних даних).
11. ***Kless O.V. Effect Of Intermittent Hypoxic Training On The Non-Specific Resistance To Low Doses Of Ionizing Radiation In Experimental Animals / O.V.Kless, M.R.Gzegotsky // Prevention and anti-aging. – 2006. – № 2. – P. 75. –(Book of Abstracts 1st European Congress on Anti-Aging Medicine & 16th Congress on Menopause Andropause Anti-Aging, October 18–21, 2006, Vienna, Austria). (Здобувач провадила літературний пошук, визначила мету роботи, постановку задач дослідження, провадила моделювання експерименту, дослідження показників системи ліпідної пероксидації, підготувала матеріал до друку).***
12. Kless O.V. The prospect of utilizing oxidative metabolism parameters in assessment of adaptive reserve of the organism / O.V.Kless, M.R.Gzhegotsky, O.I.Terletska, S.M.Kovalchuk, L.V.Panina // Prevention and anti-aging. – 2006. – №. 2. – P. 76. – (Book of Abstracts 1st European Congress on Anti-Aging Medicine & 16th Congress on Menopause Andropause Anti-Aging, October 18–21, 2006, Vienna, Austria). (Здобувачу належить відпрацювання ідеї, планування схеми наукового дослідження, аналіз літературних даних, участь у плануванні та проведенні експерименту, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, підготовка матеріалу до друку).
13. ***Клес О.В. Зміни варіабельності серцевого ритму (ВСР) щурів при дії великих доз радіації / О.В.Клес, М.Р.Гжегоцький, С.М.Ковальчук, О.І.Терлецька , Л.В.Паніна // Довкілля і здоров’я: Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції, м. Тернопіль, 26-27 квітня 2007 р. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – С. 26. (Здобувач здійснювала аналіз варіабельності серцевого ритму, провела аналіз статистичних даних, підготувала матеріал до друку).***

**АНОТАЦІЯ**

Клес О.В. Функціонально-метаболічні особливості кардіоваскулярної системи за дії різних рівнів іонізуючого випромінювання (експериментальне дослідження). – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.03 – нормальна фізіологія. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, 2008.

Дисертація присвячена дослідженню механізмів впливу тотального фракційного опромінення у малій (1 Гр) та великій дозах (10 Гр) на варіабельність серцевого ритму, стан периферичної крові, вільнорадикальний гомеостаз. Вивчено ефект попереднього застосування інтервального гіпоксичного тренування за дії малої дози радіації. Ефект опромінення вже у дозі 1 Гр призводить до розвитку неповноцінної адаптації, зниження тонусу парасимпатичної та підвищення активності симпатичної нервової системи, що є проявом дистресу. За дії великої дози опромінення відмічено високий ступінь пригнічення активності досліджуваних ферментів антиокисної дії, симпатикотонію вищого рівня, ніж при першій фракції, та, більш істотно виражене, ніж при малій дозі, зниження парасимпатичного тонусу. Доведено позитивний ефект застосування інтервального гіпоксичного тренування за дії малої дози опромінення, який полягав у покращенні перебігу функціонально-метаболічних процесів у пострадіаційний період.

Ключові слова: іонізуюче випромінювання, типи адаптивних реакцій, варіабельність серцевого ритму, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантна система, гематологічні показники та індекси, міокард, печінка, кров, інтервальне гіпоксичне тренування.

**АННОТАЦИЯ**

Клес О.В. Функционально-метаболические особенности кардиоваскулярной системы при воздействии различных уровней ионизирующего излучения (экспериментальное исследование). – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – нормальная физиология. – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, 2008.

Диссертация посвящена исследованию механизмов влияния тотального фракционного облучения в малых (1 Гр) и больших дозах (10 Гр) на вариабельность сердечного ритма, состояние периферической крови, свободнорадикальный гомеостаз. Изучено эффект предварительного применения интервальной гипоксической тренировки при действии малой дозы радиации. Облучение в дозе 1 Гр вызывает развитие неполноценной адаптации, снижение тонуса парасимпатической и повышение активности симпатической нервной системы, что является проявлением дистресса. При действии большой дозы ионизирующего излучения отмечено высокую степень угнетения активности исследуемых ферментов антиокислительного действия, симпатикотонию более высокого уровня, чем при первой фракции, и более существенно выраженное, чем при малой дозе, снижение парасимпатического тонуса. Доказано положительный эффект применения интервальной гипоксической тренировки при действии малой дозы облучения, который заключался в повышении эффективности функционально-метаболических процессов в пострадиационном периоде.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, типы адаптационных реакций, вариабельность сердечного ритма, пероксидное окисление липидов, антиоксидантная система, гематологические показатели и индексы, миокард, печень, кровь, интервальная гипоксическая тренировка.

**Annotation**

Kless O.V. Functional and metabolic distinctions in cardiovascular system influenced by the various levels of ionizing radiation (experimental research). – Manuscript.

The Dissertation for obtaining the scientific degree of Candidate of medical sciences, speciality 14.03.03 – Normal physiology. Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, 2008.

***The thesis deals with the research of post-stress adaptation mechanisms to the various levels of ionizing radiation. It was based on the evaluation of the functional activity of regulatory systems, hematological indices, level of lipoperoxidation and total antioxidant activity in liver, heart tissues and blood. The ability of interval hypoxic training (IHT) method to increase the adaptive reserves of the study subjects exposed to low doses of ionizing radiation was investigated as well.***

Single-fraction ionizing radiation exposure in doses of 0,5 Gy or 5 Gy results in the elevation in heart rate variability and moderate activation of parasympathetic tone, which is confirmed by an increase in such indices as SDNN (Successful Devition of NN-interval), RMSSD (Root Mean Sum Successful Devition) and CV (Coefficient of Variation), accompanied by an elevation of total spectral power of heart rate. At the same time an increase in spectral power of MF (Mid Frequency) and LF (Low Frequency) wave range, in the sympathetic/vagal index and in heart rate, produced by the dosages mentioned above, suggests an activation of sympathetic nervous system and acceleration of metabolic changes, directed to support myocardial homeostasis.

Dual-fraction irradiation in total dose of 10 Gy produces an increase in sympathetic tone, more obvious in comparison to the first fraction of irradiation and the simultaneous decrease in parasympathetic activity, which serves as an evidence of an extreme strain and misbalance of the regulatory systems in the early post-exposure period. It has been noticed that the radiation-induced responses generally are non-specific and unilateral, however the intensity of responses may depend on degree of lipoperoxidation activation, which is tied up to the functional and metabolic distinctions of experimental tissues. At the same time more specific involvement of various links of total antioxidative activity reactions is noted in experimental tissues after the radiation exposure. Unfavorable compensatory processes, induced by the 10 Gy radiation exposure, demonstrate a higher degree of suppression in anti-oxidative enzyme activity in comparison to the control group and to the group which received the low doses of radiation.

Dual-fraction irradiation in the dose of 1 Gy doesn’t produce changes in hematocrit, erythrocyte numbers and the hemoglobin content, while the 10 Gy dose causes decrease in all of those indices by 2 times on average. Both doses induce thrombocytopenia and leucopenia, which are even more pronounced after the 10 Gy exposure. The effect of ionizing radiation has also expressed itself via insufficient adaptation with various degree of leucopenia and the adaptation index decrease. Among the other dose-dependant indices were the granulocyte-agranulocyte index, lymphocyte-granulocyte index, neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-monocyte ratio.

Ionizing radiation exposure in 1Gr dose did not decrease the levels of erythrocytes and hemoglobin which were previously induced by the prior intermittent hypoxic training, while the same exposure without IHT caused a minimal suppression of blood indices. Obviously higher levels of hemoglobin and erythrocytes assure better oxygen supply, while decreasing the workload in cardiovascular system. In response to IHT the changes in hematologic indices demonstrated a physiologic type of adaptation such as increased activation, which is characterized by an elevation of non-specific resistance of the body. Radiation exposure with preceding IHT produced leucopenia of a lesser degree, while reactive capacity of blood remains at the higher level, compare to the effects of an unopposed ionizing radiation. Interval hypoxic training in experiment produces an increase of anti-oxidative defenses, elevation of parasympathetic nervous tone without activation of the sympathetic division, increase in heart rate variability, which serves as an evidence of sufficient functional and metabolic reserves, and of the beneficial rate of regulatory mechanisms adjustment.

***Data collected in this study suggests a possibility of a well-justified utilization of IHT method as a radioprotective prophylactic modality in the cases of the low doses of ionizing radiation exposure.***

 ***Key words: ionizing radiation, types of adaptive reactions, heart rate variability, lipid peroxidation, antioxidant system, hematological indices, myocardium, liver, blood, interval hypoxic training.***

***ПЕРЕЛІК УМОВНИХ познаЧЕНЬ***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***АОА***  | ***–*** | ***антиоксидантна активність*** |
| ***АОЗ***  | ***–*** | ***антиоксидантний захист*** |
| ***ВСР***  | ***–*** | ***варіабельність серцевого ритму*** |
| ***ГПО***  | ***–*** | ***глутатіонпероксидаза*** |
| ДК  | ***–*** | дієнові кон’югати  |
| ***ІАОА***  | ***–*** | ***індекс антиоксидантної активності*** |
| ***ІГТ***  | ***–*** | ***інтервальне гіпоксичне тренування*** |
| ***КТ***  | ***–*** | ***каталаз*** |
| ЛПО  | ***–*** | ліпопероксидація |
| МДА  | ***–*** | малоновий діальдегід |
| ***ПГЕ***  | ***–*** | ***пероксид-індукований гемоліз еритроцитів*** |
| ***ПОЛ***  | ***–*** | ***пероксидне окиснення ліпідів*** |
| ***ПОЛ-АОА***  | ***–*** | ***система пероксидне окиснення ліпідів – антиоксидантна активність*** |
| ПРЕ  | ***–*** | пероксидна резистентність еритроцитів |
| ПСНС | ***–*** | парасимпатична нервова система |
| СНС | ***–*** | симпатична нервова система |
| ***СОД***  | ***–*** | ***супероксиддисмутаза*** |
| ***ТБК***  | ***–*** | ***тіобарбітурова кислота*** |
| ***ТБКАП***  | ***–*** | ***ТБК-активні продукти*** |
| ***ЧСС***  | ***–*** | ***частота серцевих скорочень*** |
| ***АМо***  | ***–*** | ***амплітуда моди*** |
| ***CV***  | ***–*** | ***коефіцієнт варіації (Coefficient of Variation)*** |
| ***IC***  | ***–*** | ***індекс централізації (Index of Centralization)*** |
| ***HF***  | ***–*** | ***високочастотні коливання (High Frequency)*** |
| ***LF***  | ***–*** | ***низькочастотні хвилі (Low Frequency)*** |
| ***MF***  | ***–*** | ***коливання середньої частоти (Mid Frequency)*** |
| ***Мо***  | ***–*** | ***мода*** |
| ***MxDMn***  | ***–*** | ***варіаційний розкид (різниця між Mx – максимальним, Mn – мінімальним значеннями кардіоінтервалів)*** |
| ***RMSSD***  | ***–*** | ***квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар NN-інтервалів (Root Mean Sum Successful Devition)*** |
| ***SDNN***  | ***–*** | ***стандартне відхилення NN-інтервалів (Successful Devition)*** |
| ***SI***  | ***–*** | ***стрес-індекс або індекс напруження(Stress Index)*** |
| ***ТР***  | ***–*** | ***загальна спектральна потужність (Total Power)*** |

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>