

2. Низкое качество среды в Приморском крае воспринимается человеком стрессорно, в результате возникают экологические проблемы формирования заболеваний.

3. Медико-экологическая оценка проводится с помощью анализа классификационных критериев, которые позволяют устанавливать пороговые величины территориального различия факторов среды, влияющих на уровень распространения заболеваний органов дыхания.

4. В Приморском крае в территориальном распространении заболевания органов дыхания главное участие принимают климатические факторы (температура, влажность воздуха, число дней с туманами).

ЛИТЕРАТУРА

1. Концепция факторов риска и образа жизни [Текст]/Ю.П.Лисицын//Здравоохран. Рос. Федерации.-1998.-№3.-С.49-52.

2. Подходы к оценке влияния техногенного загрязнения на здоровье человека Приморского края [Текст]/Л.В.Веремчук, П.Ф.Кику//Бюл. физиол. и патол. дыхания.-2000.-Вып.6.-С.55-61.

3. Технология оценки распространения болезней органов дыхания под влиянием климатических факторов в рамках социально-гигиенического мониторинга [Текст]/П.Ф.Кику, Л.В.Веремчук //Бюл. физиол. и патол. дыхания.-2004.-Вып.19.-С. 7-12.

4. Фундаментальные исследования института в области медицины труда и экологии человека, их внедрение в практическое здравоохранение [Текст]/В.С.Рукавишников, С.Ф.Шаяхметов// Медицина труда и пром. экология.-2005.-№12.-С.1-5.

5. Экогении: теоретические проблемы и поиск решений [Текст]/Н.В.Ефимова//Бюл. ВСНЦ СО РАМН.-2005.-№1-2.-С.17-19.

6. Экологическая физиология человека и восстановительная медицина [Текст]/В.А.Матюхин, А.Н.Разумов.-М.: Наука, 1999.-336 с.

Поступила 22.11.2006

УДК 616.12-001.6+612.172.2

Б.И.Гельцер, В.Н.Котельников, И.Г.Агафонова, И.Б.Королев, М.В.Антонюк,
Ю.К.Караман, В.Ли, П.А.Лукьянов

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ СОСУДОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

¹Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН, Владивосток,

²Владивостокский государственный медицинский университет,

³Владивостокский филиал ГУ ДНЦ ФПД СО РАМН – НИИ медицинской климатологии
и восстановительного лечения,

⁴Даляньский рыбный университет, КНР

РЕЗЮМЕ

Исследована вазомоторная активность сосудов головного мозга крысы. Установлены особенности эндотелийзависимых реакций церебральных артерий при индуцированной артериальной гипертензии. Определены качественные и количественные взаимосвязи показателей вазомоторного аппарата церебральных артерий и параметров циркуляторного гомеостаза.

SUMMARY

B.I.Geltser, V.N.Kotelnikov, I.G.Agafoнова,
I.B.Korolev, M.V.Antonyuk, J.K.Karaman,
V.Li, P.A.Lukyanov

ENDOTELIAL DISFUNCTION OF CEREBRAL BLOOD VESSELS AT ARTERIAL HYPERTENSION

The vasomotor activity of rat brain blood vessels was investigated. The features of endothe-

lium dependent reactions of cerebral arteries were determined at inducible hypertension. The correlation of quantitative and qualitative parameters of cerebral arteries vasomotor functions and circulator homeostasis were studied.

Цереброваскулярные осложнения во многом определяют судьбу больных артериальной гипертензией (АГ), являясь важнейшей причиной стойкой утраты трудоспособности и летального исхода [3].

В настоящее время большой интерес представляет концепция о повреждении эндотелия как предиктора формирования поражения органов-мишеней при АГ. Одним из ранних проявлений дисфункции эндотелия является снижение выработки эндотелийрелаксирующих факторов и как следствие – нарушение способности артерий расширяться и обеспечивать увеличение кровотока [5]. Одновременно нарушение физиологического баланса эндотелийзависимой вазомоторной функции также проявляется изменениями констрикторной способности артерий [4]. Однако, несмотря на фундаментальность изложенной про-

блемы, данные, характеризующие состояние системы мозгового кровообращения при АГ, остаются фрагментарными и разрозненными.

Основной целью данной работы явилось комплексное изучение состояния вазомоторного аппарата мозговых артерий крысы при АГ по данным магнитнорезонансной томографии.

Материалы и методы

В исследование включено 100 крыс-самцов линии Вистар массой 200-300 г. Животные находились в стандартных условиях содержания в виварии на естественном световом режиме, при свободном доступе к воде и пище. Все животные были рандомизированы на две группы: 80 особей – экспериментальная и 20 – контрольная. В 1-й группе была индуцирована экспериментальная кардиоренальная модель АГ путем сенсibilизации крыс заменой питьевой воды на 1% раствор хлорида натрия и назначением животным специального питания, представляющего собой полусинтетическую кардиовасопатогенную диету, насыщенную электролитами [2]. Уровень АД измеряли при помощи системы неинвазивного мониторинга кровяного давления у крыс методом хвостовой манжеты с использованием анализатора модели ML U/4C 501 (MedLab, КНР). В контрольной группе АД составило $110,5 \pm 8,3$ мм рт.ст. для систолического и $75,3 \pm 3,6$ мм рт.ст. для диастолического, в экспериментальной – $156,2 \pm 9,6$ и $94,6 \pm 5,2$ мм рт.ст., соответственно ($p < 0,0001$).

Животных перед магнитнорезонансным сканированием усыпляли раствором рометара (Xylazinum, SPORA, ПРАНА) в концентрации 5,5 мг/кг и обезбоживали раствором реланиума в концентрации 37 мг/кг, внутривенно. Магнитнорезонансная томография (МРТ) была выполнена на томографе для экспериментальных исследований «PharmaScan US 70/16» (Bruker, Германия) с напряженностью магнитного поля 7,0 Тесла, частотой 300 МГц и катушкой типа BGA 09P по стандартной методике [1]. С помощью данной методики определяли анатомо-топографическое строение церебрального русла кровеносной системы. Послойные срезы во фронтальной, сагитальной и горизонтальной плоскостях с получением T2-томограмм и томограмм, взвешенных по протонной плотности, проводили с применением импульсной последовательности RARE 8, MSME, 3DTOF. Окципитальная трехмерная конструкция сосудистого бассейна выполнялась на лицензионном программном обеспечении ParaVision 3.02 (Bruker, Германия).

Изучение вазомоторных реакций церебральных артерий осуществляли, используя фармакологические тесты: эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) – ацетилхолиновый тест; эндотелийнезависимая вазодилатация (ЭНЗВД) – нитроглицериновый; эндотелийзависимая вазоконстрикция (ЭЗБК) – N-монометил-L-аргининовый (L-NMMA); эндотелийнезависимая вазоконстрикция (ЭНЗБК) – норадреналиновый тест, выполненные по стандартной методике

[6]. При этом интерпретация тестов заключалась в непосредственном измерении диаметра артерии с использованием двух точек, устанавливаемых МРТ-курсором: первой – на границе адвентиция/медия латеральной стенки артерии, второй – на границе медиа/адвентиция медиальной стенки до и после теста. Величину вазомоторной реакции оценивали в процентном отношении изменения диаметра артерии и интеграла интенсивности сигнала в течение теста к значениям в покое.

Результаты обрабатывались по правилам вариационной статистики с использованием пакета программы Excel 2003. Достоверность различий между группами вычисляли критерием t Стьюдента. Достоверным считали значение при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У животных было получено качественное изображение церебрального бассейна, которое позволяло во всех случаях оценить диаметр артерий и рассчитать параметры изменения дилатации и констрикции, а также оценить динамику величины интеграла интенсивности сигнала. Средние значения показателей, характеризующие вазомоторный аппарат церебрального бассейна, представлены в таблице. Так, исходно, при анализе результатов МРТ сканирования мозговых сосудов в группе АГ было выявлено наличие отчетливой тенденции к уменьшению диаметра просвета и повышению величины интеграла интенсивности сигнала магистральных артерий левого и правого полушарий по сравнению с аналогичными величинами у интактных животных для соответствующих областей ($p < 0,05$).

В ответ на введение ацетилхолина у контрольных крыс просвет мозговых артерий увеличивался на $22,83 \pm 1,66\%$, а интеграл интенсивности сигнала снижался на $10,33 \pm 0,62\%$, в экспериментальной группе – на $11,31 \pm 0,91$ и $7,01 \pm 0,14\%$, соответственно (в обоих случаях $p < 0,001$). Следовательно, при эквивалентном эндотелийзависимом стимуле у гипертензивных крыс в церебральном бассейне не происходило соразмерной ЭЗВД и она уступала контрольной в 2 раза. Вызванная нитроглицерином вазодилатация в обеих группах достоверно не различалась: у нормотензивных крыс она составила $31,92 \pm 2,43\%$, в группе АГ – $29,42 \pm 1,71\%$ ($p > 0,05$). Показатели интеграла интенсивности сигнала различались также недостоверно.

Следовательно, дилатационное звено вазомоторного аппарата при АГ ингибировано, главным образом за счет эндотелийзависимого механизма, при этом миогенная дилатация церебральных артерий сохранена.

При анализе констрикторного звена вазомоторной функции мозговых артерий установлено наличие достоверных различий между группами. Так, сокращение диаметра сосудов во время ЭЗБК в группе контроля составило $11,16 \pm 0,94\%$, а в группе АГ – $26,31 \pm 0,97\%$ ($p < 0,001$). Одновременно интеграл интенсивности сигнала возрастал на $10,01 \pm 0,61\%$ и $19,01 \pm 1,12\%$, соответственно ($p < 0,001$).

Таблица

Результаты исследования вазомоторной функции церебральных артерий

Показатель	Контроль	АГ	p
Исходный диаметр артерии, мм	0,87±0,03	0,77±0,03	<0,05
Диаметр артерии при ацетилхолиновом тесте, мм	1,05±0,05	0,90±0,05	<0,01
ЭЗВД, %	22,83±1,66	11,31±0,91	<0,001
Диаметр артерии при нитроглицериновом тесте, мм	1,21±0,07	0,93±0,04	<0,01
ЭНЗВД, %	31,92±2,43	29,42±1,71	>0,05
Диаметр артерии при L-NMMA тесте, мм	0,71±0,04	0,55±0,04	<0,01
ЭЗБК, %	11,16±0,94	26,31±0,97	<0,001
Диаметр артерии при норадреналиновом тесте, мм	0,61±0,01	0,58±0,01	<0,05
ЭНЗБК, %	28,71±1,04	29,83±1,95	>0,05

Степень уменьшения диаметра церебральных сосудов на введение норадреналина у нормотензивных крыс достигала 28,71±1,04%, а в группе АГ – 29,83±1,95%, прирост интеграла интенсивности сигнала – 14,21±0,85% и 15,02%±0,91%, соответственно (во всех случаях $p > 0,05$).

Из полученных данных следует, что эндотелий-зависимый констрикторный ответ мозговых артерий на фоне АГ возрастал в 2,4 раза по сравнению с нормотензивными животными. Обнаруженная избыточная констрикторная реакция может свидетельствовать о снижении адаптационного потенциала ауторегуляции церебральных сосудов.

Для того чтобы определить взаимосвязь показателей вазомоторного аппарата церебральных артерий и параметров циркуляторного гомеостаза, был выполнен корреляционный анализ. В обеих выборках животных установлена положительная тесная корреляционная связь между ЭЗВД и вызванной нитроглицерином дилатацией ($r=0,77$; $p<0,05$). В группе АГ обнаружена обратная корреляционная зависимость между ЭЗВД и ЭЗБК ($r=0,51$; $p<0,05$). Не было выявлено корреляции ЭЗВД мозговых артерий с уровнем систолического и диастолического АД ни в одном случае.

Известно, что в основе развития церебральных катастроф при АГ лежат преимущественно сосудистые изменения ангиоспастического и атеросклеротического происхождения, которые являются маркерами развития поражений органов-мишеней у данного контингента больных [4]. При этом гипертоническая ангиоэнцефалопатия характеризуется острыми и хроническими изменениями сосудов головного мозга, обусловленными АГ [3]. Выявленное в настоящем исследовании уменьшение просвета сосудов согласуется с данными литературы и является визуальным субстратом изменений архитектоники церебрального кровеносного русла на фоне хронической гипертензии. Просвет мозговых сосудов при АГ постоянно сужен, сначала адаптивно-тонически, затем морфо-

логически – в результате структурного ремоделирования сосудов [7]. В настоящей работе было обнаружено снижение ЭЗВД мозговых артерий у гипертензивных крыс по сравнению с контролем. Эти данные в сочетании с вычисленной обратной корреляционной зависимостью между степенью ЭЗВД и ЭЗБК также могут свидетельствовать об эндотелиальной дисфункции при данной патологии. Отсутствие корреляционной зависимости между уровнем системного АД и вазомоторной функцией мозговых сосудов, по-видимому, обусловлено выраженной ауторегуляцией мозгового кровообращения.

Итак, физиологическая устойчивость вазомоторной функции эндотелия церебральных артерий в условиях АГ нарушена. Сообщалось, что различные факторы, в том числе и АГ, снижают эффективность действия ионных каналов, деформируемость и механическую чувствительность эндотелиальных клеток [8]. Другим возможным механизмом развития эндотелиальной дисфункции церебральных артерий может быть снижение уровня базального NO. Это подтверждают наши исследования ЭЗБК, индуцированной ингибитором NO-синтазы L-NMMA. Введение вещества в эквивалентных дозах вызывало значительно большее сужение сосудов у крыс с АГ, чем в контрольной группе. Полученные данные соответствуют сведениям, указывающим, что при функциональной недостаточности эндотелия способность артерий к вазоспастическим реакциям резко увеличивается [4]. При этом физиологическая реакция мозговых артерий на нитроглицерин и норадреналин в группе АГ указывает, что миогенный механизм регуляции сосудов сохранен. Результаты проведенного эксперимента в настоящее время не позволяют ответить на вопрос: является ли выявленная патология эндотелийзависимого механизма регуляции диаметра сосудов у гипертензивных крыс следствием сниженного синтеза NO или нарушенной его экспрессии? Остается также открытой проблема коррекции вазомоторных нарушений церебральных сосудов при АГ. Все это требует

проведения дальнейших исследований.

Таким образом, при АГ имеет место нарушение вазомоторной функции сосудов церебрального бассейна, характеризующееся дисбалансом между депрессорными и прессорными эндотелийзависимыми реакциями с заметным преобладанием констрикции.

Работа выполнена при поддержке грантами: ДВО РАН 06-П-СМ-05-003, РАМН по разделу 01 11 «Фундаментальные исследования» целевой статьи 060 «Поддержка государственных научных академий и их отделений, осуществляющих фундаментальные исследования», вид расходов 327 «Обеспечение деятельности подведомственных учреждений»; РАН 16-П 91 – 35.

ЛИТЕРАТУРА

1. Неинвазивное исследование вазодилатирующей активности церебральных артерий белой крысы [Текст]/Гельцер Б.И. [и др.]/Бюл. эксперим. биол. и медицины.-2005.-Т.140, Вып.11.-С.587-591.
2. Способ моделирования инфарктоидной кардиовазопатии у крыс [Текст]: пат. 225695 Рос. Федерация: МПК⁷ А 61 В 5/087/ авторы и заявители Т.П.Новгородцева, О.Г.Вострикова, И.В.Добрынченко; патентообладатель ВФ ДНЦ ФПД СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения.-№2000110433/14(010637); заявл. 21.04.2000; опубл. 27.10.2002, Бюл. №30.
3. Концепция органов-мишеней с позиций ауторегуляции [Текст]/Г.И.Сидоренко//Кардиология.-2001.-№5.-С.82-86.
4. Ischemic and hemorrhagic disturbances in cerebral circulation alter contractile responses of the rat middle cerebral artery[Text]/Fadyukova O.E. [et al.]/Brain Res.-2004.-Vol.995, №1.-P.145-149.
5. Clinical assessment of endothelial dysfunction: combine and rule [Text]/M.S. Goligorsky//Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.-2006.-Vol.15, №6.-P.617-624.
6. Clinical methods for the evaluation of endothelial function - a focus on resistance arteries [Text]/R. Joannides, J. Bellien, C. Thuillez //Fundam. Clin. Pharmacol.-2006.-Vol.20, №3.-P.311-320.
7. Long-term measurement of cerebral blood flow and metabolism in a rat chronic hypoperfusion model [Text]/Otori T. [et al.]/Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.-2003.-Vol.30, №4.-P.266-272.
8. Cerebral pressure autoregulation and vasoreactivity in the newborn rat [Text]/Pryds A. [et al.]/Pediatr. Res.-2005.-Vol.57, №2.-P.294-298.

Поступила 15.11.2006

УДК: 581.52+616.24.006

М.В.Жерновой, С.В.Юдин, С.С.Юдин

ОСОБЕННОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ АНТРОПОГЕННЫХ ФАКТОРОВ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ НА РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ

Владивостокский филиал НИИ онкологии Томского научного центра – Приморский онкологический диспансер

РЕЗЮМЕ

Представлены результаты эколого-медицинского исследования распространения рака легких на территории Приморского края. Выявлены особенности уровней онкопатологии легких в зависимости от экологической ситуации и факторов среды обитания. Полученные результаты использованы в краевой целевой программе «Онкология».

SUMMARY

M.V.Zhernovoj, S.V.Judin, S.S.Judin

FEATURES OF INFLUENCE OF ANTHROPOGENOUS FACTORS OF THE INHABITANCY ON PREVALENCE OF MALIGNANT NEOPLASMS OF LUNGS

Results of ecology-medical research of distribution of a cancer of lungs in territory of Primorye are presented. Features of levels oncopathology of lungs depending on an ecological situation and factors of an inhabitancy are revealed. The received results are used in the regional target program «Oncology».

Возрастающее влияние на природу хозяйственной деятельности человека имеет самые отрицательные последствия и приводит к необратимым процессам, угрожающим стабильности биосферы и жизненной среде человека. Неравномерность распространения онкологических заболеваний в различных регионах и изменение заболеваемости при миграции населения убедительно доказывают связь возникновения рака с экологическими особенностями существования человека. По данным Международного агентства по изучению рака возникновение 85% опухолей человека можно связать с действием окружающих его факторов среды [8].

Более глубокие исследования факторов среды обитания необходимы для знания эпидемиологии рака, поскольку факторы онкогенного риска для населения тесно связаны с экологическими условиями и