

Є.М. Горбань,
Н.В. Топольнікова

Інститут геронтології
АМН України,
м. Київ

Вплив іонізуючого випромінювання на нервову регуляцію кори надниркових залоз та підшлункової залози

The influence of ionizing radiation on the nervous regulation of adrenal cortex and pancreas

Цель работы: Изучение особенностей нервной регуляции глюкокортикоидной функции коры надпочечников (НП) и инсулогенной функции поджелудочной железы (ПЖ) в условиях однократного воздействия ионизирующего облучения в сублетальной дозе.

Материалы и методы: Эксперименты были проведены на взрослых крысах-самцах линии Вистар. Фармакологическое селективное ингибирование отдельных компонентов нервной регуляции (а- или б-адренергического, М-холинергического) обеспечивалось путем 3-дневного введения внутривентриально, дважды в сутки ингибиторов соответствующих реактивных структур (пирроксана, анаприлина или атропина) из расчета 10 мг на 1 кг массы животного. На следующий день после последнего введения препарата животных подвергали однократному общему рентгеновскому облучению (R-облучению) в дозе 4 Гр. Через 1 час после облучения исследовали интенсивность секреции 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) изолированными НП, уровни инсулина (Инс) и глюкозы в крови.

Результаты: Через 1 час после облучения отмечалось повышение интенсивности секреции 11-ОКС изолированными НП и уровня Инс в крови. Хроническое введение ингибиторов а- или б-адренореактивных структур не оказывало существенно влияния на интенсивность секреции 11-ОКС изолированными НП, концентрации Инс и глюкозы в крови, но предупреждало изменения интенсивности секреции 11-ОКС и уровня Инс в крови у облученных животных. Хроническое введение ингибитора М-холинергических структур приводило к резкой активации секреции 11-ОКС изолированными НП и повышению уровня Инс в крови. Последующее R-облучение не оказывало существенного влияния на уровни стероидогенеза изолированными НП и Инс в крови по сравнению с величинами данных показателей, обусловленными изолированным введением атропина.

Выводы: Альфа- или бета-адренергический компоненты нервной регуляции глюкокортикоидной функции НП и инсулогенной функции ПЖ, не влияя существенно на интенсивность секреции 11-ОКС изолированными НП и уровень Инс в крови необлученных крыс, обеспечивают активирующее влияние на указанные параметры в условиях однократного воздействия ионизирующего облучения в сублетальной дозе. Холинергический компонент нервной регуляции обеспечивает тоническое ингибиторное влияние на глюкокортикоидную функцию НП и инсулогенную функцию ПЖ у необлученных животных и сохраняется в условиях однократного облучения в сублетальной дозе.

Ключевые слова: рентгеновское облучение, надпочечники, поджелудочная железа, нервная регуляция.

Objective: To study the peculiarities of nervous regulation of glucocorticoid function of adrenal glands (AG) cortex and insulinogenic function of pancreas at exposure to single x-irradiation in sublethal dose.

Material and Methods: The experiment was conducted on adult Wistar male rats. Selective pharmacological inhibition of separate components of nervous regulation (a- or b-adrenergic, M-cholinergic) was provided by intraperitoneal injection twice a day for 3 days at a dose of 10 mg/kg body weight of corresponding reactive structure blocker (picroxan, anaprilline or atropine). The animals were exposed to single x-irradiation at a dose of 4 Gy next day after the last injection and were tested in an hour after irradiation. We determined 11-oxycorticosteroids (11-OCS) secretion intensity by isolated AG, blood insulin and glucose levels.

Results: One hour after x-irradiation the intensity of 11-OCS secretion by isolated AG and blood insulin level were increased. Chronic injection of a- or b-adrenergic blockers did not influence intensity of 11-OCS secretion by isolated AG, blood insulin and glucose levels, but prevented intensity of 11-OCS secretion and blood insulin level changes in irradiated animals. Chronic injection of M-cholinergic blockers resulted in an essential activation of 11-OCS secretion by isolated AG and increase of blood insulin level. Subsequent x-irradiation did not influence the intensity of 11-OCS secretion by isolated AG and blood insulin level when compared with the same parameters caused by chronic atropine injection only.

Conclusion: a- or b-adrenergic components of nervous regulation of glucocorticoid function of AG and insulinogenic function of pancreas does not influence essentially the intensity of 11-OCS secretion by isolated AG and blood insulin level in unirradiated rats, provide activation effect on indicated parameters upon a single x-irradiation in sublethal dose. Cholinergic component of nervous regulation provides tonic inhibitor effect on glucocorticoid function of AG and insulinogenic function of pancreas in unirradiated rats and maintains under effect of single x-irradiation in sublethal dose.

Key words: x-irradiation, adrenal glands, pancreas, nervous regulation.

Вплив іонізуючого випромінювання (ІО) на організм призводить до порушень нейрогуморальної регуляції функцій, що спричиняє зуження діапазону адаптаційно-приспосувальних реакцій опроміненого організму [1–3].

Важлива роль у розвитку реакцій організму на дію ІО належить змінам секреції анта-

гоністичних гормонів-глюкокортикоїдів та інсуліну (Інс) [4, 5].

Нервова регуляція залоз внутрішньої секреції здійснюється по двом основним каналам [6]. Перший із них – регуляторні впливи вищих відділів центральної нервової системи на ланцюги «гіпоталамус – гіпофіз – пери-

ферична ендокринна залоза». Другий – прямі нервові впливи на функціональний стан секреторних клітин ендокринних залоз.

Для дослідження особливостей нервової регуляції глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз (НЗ) та інсулогенної функції підшлункової залози (ПЗ) ми використовуємо фармакологічне селективне інгібування окремих компонентів нервових впливів (послаблення α - або β -адренергічного або М-холінергічного компонентів регуляторних впливів). Перевагою методів селективної фармакологічної денервації *in vivo*, використаних нами, є можливість системного аналізу змін нервового контролю функціональної активності ендокринних залоз при виключенні різних його ланок, що особливо важливо для оцінки особливостей його змін під впливом ІО.

Методика дослідження

Досліди проведені на щурах-самцях лінії Вістар віком 6 місяців.

Тварин опромінювали на ікс-променевому апараті РУМ-17. Умови одноразового ікс-опромінення в дозі 4 Гр: напруга на трубіці – 180 кВ; сила струму – 14 мА; фільтр – Cu 0,5 мм + Al 1,0 мм; потужність дози – 1 сГр/с, фокусна відстань – 45 см; час опромінення – 6 хв 40 с.

Роль адренергічного та холінергічного компонентів нервової регуляції функцій ендокринних залоз досліджували за умов дворазового добового внутріочеревинного введення протягом 3 діб (із розрахунку 10 мг на 1 кг маси тіла тварини) піроксану (Санкт-Петербург, «ІСН Октябрь», Росія) – з метою селективного виключення α -адренергічного компонента регуляції; анаприліну (Харківська фармацевтична фірма «Здоров'я», Україна) – з метою селективного виключення β -адренергічного компонента регуляції; атропіну (Дослідний завод ДНЦЛЗ, Україна) – для забезпечення блокади М-холінореактивних структур. Контрольним тваринам уводили фізіологічний розчин за тією ж схемою. На наступну добу після останнього введення препарату тварин опромінювали в зазначеній дозі. Через 1 год після опромінення тварин забивали.

Дослідження глюкокортикоїдної функції ізольованих НЗ проведено методом непроточної інкубації з використанням розчину Кребса-Хенселейта, збалансованого для НЗ [7]. Інкубацію проводили при 37 °С. Її тривалість становила 2 години. Для аерації інкубаційного середовища (5 мл) застосовували карбоген (5 % CO₂ + 95 % O₂), змінюючи середовище через кожні 20 хвилин.

Концентрацію 11-оксикортикостероїдів (11-ОКС) в інкубаційному середовищі визначали флюориметричним методом [8], використовуючи як стандарт кристалічний кортикостерон фірми «Serva».

Рівень Інсу в крові визначали радіоімунним методом [8]. Для визначення концентрації глюкози в крові використовували глюкооксидантний метод [9].

Результати та їх обговорення

Через 1 год після одноразового ікс-опромінення в дозі 4 Гр спостерігалася реакція кори НЗ на дію ІО: підвищувалася інтенсивність секреції 11-ОКС ізольованими НЗ на першій годині інкубації на 150, на другій – на 89,4 % (таблиця).

Ці результати збігаються з даними літератури. В дослідах на щурах після ікс-опромінення в дозі 6,6 Гр при використанні методу інкубації *in vitro* зрізів НЗ спостерігали підвищення синтетичної активності [10]. За даними авторів, через 2,5 год після ікс-опромінення секреція кортикостероїдів була підвищеною в 2 рази. Двофазне підвищення секреторної активності НЗ у щурів спостерігалася після опромінення в дозі 8 Гр [10]. Дві фази підвищення секреторної активності ізольованих НЗ відповідають розвитку первинної та вторинної реакції активації.

Через 1 год після одноразового ікс-опромінення в дозі 4 Гр одночасно з підвищенням інтенсивності секреції 11-ОКС ізольованими НЗ спостерігалася підвищення рівня Інсу в крові (див. таблицю).

За даними літератури, в перші години після опромінення концентрація Інсу в крові підвищувалася відразу після розвитку гіперкортизоїдії [5]. В дослідах на мишах, щурах, собаках, підданих загальному летальному ікс-опроміненню в діапазоні поглинутих доз 9–15 Гр [4], показано, що в перші години після опромінення концентрація імунореактивного Інсу в крові підвищувалася відразу ж після розвитку гіперкортизоїдії.

Результати наших досліджень свідчать, що рівень глюкози в крові щурів через 1 год після ікс-опромінення у використаній дозі не відрізнявся від такого в контрольній групі (див. таблицю). Можна припустити, що стабілізації рівня глюкози в крові тварин досягали завдяки додатковій стимуляції секреції Інсу, що компенсувала гіперглікемічну дію підвищеної концентрації глюкокортикоїдів.

Стероїдогенна функція НЗ та інсулогенна функція ПЗ контролюються адренергічними механізмами, які реалізуються як на рівні пе-

риферичних залоз, тобто НЗ та ПЗ, так і на гіпоталамо-гіпофізарному рівні [6].

Хронічне введення тваринам блокаторів а- або b-адренореактивних структур—піроксану чи анаприліну відповідно не викликало вірогідних змін інтенсивності базальної секреції 11-ОКС ізольованими НЗ, концентрацій Інс і глюкози в крові (див. таблицю).

Хронічне введення піроксану перед одноразовим опроміненням в дозі 4 Гр попереджало розвиток первинної реакції кори НЗ та ПЗ на дію ІО. В групі опромінених тварин, яким вводили піроксан, інтенсивність секреції 11-ОКС ізольованими НЗ, рівні Інс та глюкози в крові не відрізнялися від рівнів відповідних показників у контролі (див. таблицю).

Введення анаприліну протягом 3 діб перед опромінюванням попереджало розвиток первинної реакції кори НЗ та ПЗ на дію ІО. Так, у групі опромінених тварин, яким попередньо

вводили b-адреноблокатор, інтенсивність секреції 11-ОКС ізольованими НЗ, рівні Інс та глюкози в крові не відрізнялися від рівнів відповідних показників у контролі, а порівняно з групою опромінених тварин спостерігалася вірогідне зниження інтенсивності секреції 11-ОКС ізольованими НЗ та рівня Інс у крові (див. таблицю).

Таким чином, вклад адренергічного компонента регуляції глюкокортикоїдної функції кори НЗ та інсулогенної функції ПЗ у розвиток первинної реакції організму на одноразову дію ІО в сублетальній дозі забезпечує активацію зазначених функцій.

Істотну роль у регуляції секреторної активності НЗ та ПЗ відіграє холінергічний компонент нервової регуляції [6].

Хронічне введення тваринам блокатора М-холінореактивних структур атропіну призводило до різкого підвищення інтенсивності

Погодинна секреція 11-ОКС ізольованими наднирковими залозами та рівні інсуліну й глюкози в крові щурів, опромінених на фоні хронічного введення блокаторів адрено- та холінореактивних структур
Hourly secretion of 11OCS by isolated adrenal glands and blood insulin and glucose level in animals irradiated against a background of chronic administration of adreno- and cholin-reactive structures blockers

Група тварин	Базальна секреція 11-ОКС ізольованими НЗ, мкмоль/(кг за год)		Рівень інсуліну в крові, пкмоль/л	Рівень глюкози в крові, ммоль/л
	за 1-шу годину інкубації	за 2-гу годину інкубації		
Контроль (n = 10)	93,7 ± 14,2	48,2 ± 7,3	60,7 ± 5,4	5,75 ± 0,20
Ікс-опромінення (n = 8)	185,5 ± 20,2 p ₁ < 0,05	91,3 ± 9,8 p ₁ < 0,05	192,3 ± 34,7 p ₁ < 0,05	6,05 ± 0,54 p ₁ > 0,05
Піроксан (n = 6)	124,0 ± 19,3 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05	79,9 ± 23,4 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05	69,7 ± 10,0 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05	6,49 ± 0,32 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05
Піроксан + ікс-опромінення (n = 7)	98,1 ± 15,6 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ > 0,05	50,8 ± 6,5 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ > 0,05	75,2 ± 9,9 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ > 0,05	5,76 ± 0,42 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05 p ₃ > 0,05
Анаприлін (n = 8)	112,5 ± 15,4 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05	47,3 ± 9,5 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05	58,9 ± 4,0 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05	6,23 ± 0,56 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05
Анаприлін + ікс-опромінення (n = 8)	118,9 ± 4,4 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05 p ₄ > 0,05	55,9 ± 7,3 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05 p ₄ > 0,05	69,2 ± 8,4 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05 p ₄ > 0,05	6,60 ± 0,56 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05 p ₄ > 0,05
Атропін (n = 8)	231,2 ± 10,0 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05	103,4 ± 5,5 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05	126,6 ± 20,7 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05	6,31 ± 0,57 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05
Атропін + ікс-опромінення (n = 8)	260,9 ± 2,6 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05 p ₅ > 0,05	123,1 ± 7,3 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05 p ₅ > 0,05	86,6 ± 10,7 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05 p ₅ > 0,05	6,80 ± 0,88 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05 p ₅ > 0,05

Примітка. Вірогідність різниці: p₁ – порівняно з контролем; p₂ – ікс-опроміненням; p₃ – піроксаном; p₄ – анаприліном; p₅ – атропіном.

стероїдогенезу корою ізольованих НЗ, а також до вірогідного підвищення рівня Інсу крові. Концентрація глюкози в крові у тварин зазначеної групи не була зміненою порівняно з контролем.

Введення атропіну протягом 3 діб перед опромінюванням підвищувало інтенсивність базальної секреції 11-ОКС ізольованими НЗ щурів на 1-й годині інкубації на понад 40 %, на 2-й – на 35 % порівняно з групою щурів, підданих лише опромінюванню (див. таблицю). Концентрація Інсу крові опромінених тварин, яким попередньо вводили атропін, була підвищеною на 43 % порівняно з контролем, але не зміненою істотно порівняно з групою опромінених тварин. Концентрація глюкози в крові опромінених щурів, яким попередньо вводили атропін, не була зміненою порівняно з контролем (див. таблицю).

Хронічне введення атропіну перед опромінюванням не впливало на ступінь активації стероїдогенезу ізольованими НЗ та підвищення концентрації Інсу крові щурів порівняно з аналогічними показниками в групі тварин, яких піддавали впливу лише введенням атропіну.

Висновки

1. Альфа- та бета-адренергічні компоненти нервової регуляції глюкокортикоїдної функції НЗ та інсуліногенної функції ПЗ, не впливаючи істотно на секрецію 11-ОКС ізольованими НЗ та рівень Інсу крові неопромінених щурів, забезпечують активуючий вплив на зазначені функції за умов одноразової дії ІО в сублетальній дозі.

2. Холінергічний компонент нервової регуляції забезпечує тонічний інгібувальний вплив на глюкокортикоїдну функцію НЗ та інсуліногенну функцію ПЗ у неопромінених тварин та зберігається за умов одноразового опромінювання в сублетальній дозі.

Література

1. Дедов В.И., Дедов И.И., Степаненко В.Ф. Радиационная эндокринология. – М.: Медицина, 1993. – 208 с.
2. Горбань Е.М. // УРЖ. – 1996. – Т. IV, вип. 1. – С. 96-103.
3. Горбань Е.Н., Барабой В.А. // Арх. клин. эксперим. мед. – 1999. – Т. 8, № 2. – С. 210-215.

4. Мизина Т.Ю. // Радиобиол. – 1990. – Т. 30, № 4. – С. 487-490.
5. Коваленко А.Н. Пострадиационная эндокринопатия у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. – К.: Иван Федоров, 1998. – С. 92-99.
6. Ажипа Я.И. Нервы желез внутренней секреции и медиаторы в регуляции эндокринных функций. – М.: Наука, 1981. – 503 с.
7. Matthews E.K. // J. Physiol. – 1967. – Vol. 189, № 1. – P. 139-148.
8. Резников А.Г. Методы определения гормонов. – К.: Наук. думка, 1980. – 400 с.
9. Коаб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. – Минск: Беларусь, 1976. – 311 с.
10. Мороз Б.Б., Кендыш И.Н. Радиобиологический эффект и эндокринные факторы. – М.: Атомиздат, 1975. – 228 с.

Дата надходження 17.05.2002.

Адреса для листування:
Горбань Євген Миколайович,
відділ медичної науки МОЗ України, вул. Грушевського, 7,
Київ, 01021