

Тип статьи: оригинальная статья

УДК 616.24

**ОЦЕНКА АЛЬВЕОЛЯРНО-КАПИЛЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ РАЗВИТИИ
ТЯЖЕЛОГО ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО ОТЕКА ЛЕГКИХ У КРЫС И ИХ
КОРРЕКЦИЯ С ПОМОЩЬЮ СВЧ ИЗЛУЧЕНИЯ**

И.В. Терехов – ГОУ ВПО «Саратовский Военно-медицинский институт Министерства Обороны РФ», старший преподаватель кафедры медицинского обеспечения, кандидат медицинских наук;

М.А. Дзюба – ГОУ ВПО «Саратовский Военно-медицинский институт Министерства Обороны РФ», врач-интерн;

С.С. Бондарь – ГОУ ВПО «Саратовский Военно-медицинский институт Министерства Обороны РФ», врач-интерн;

Л.Г.Наджарьян – ГОУ ВПО «Саратовский Военно-медицинский институт Министерства Обороны РФ», врач-интерн.

**THE EFFECT OF LOW INTENSITY SHF FIELD ON THE MARKEDNESS OF
ADRENALINE PULMONARY EDEMA AND RAT SURVIVAL IN VITRO**

I.V. Terekhov – Saratov Military – Medical Institute, senior teacher, candidate of medicine;

M.A. Dzuba – Saratov Military – Medical Institute, intern;

S.S. Bondar – Saratov Military – Medical Institute, intern;

L.G. Nadzharyan – Saratov Military – Medical Institute, intern.

Резюме

Терехов И.В., Дзюба М.А., Бондарь С.С., Наджарьян Л.Г. Оценка альвеолярно-капиллярных нарушений при развитии тяжелого гемодинамического отека легких у крыс и их коррекция с помощью СВЧ излучения. Саратовский научно-медицинский журнал.

В работе исследуется влияние сверхвысокочастотного излучения нетепловой интенсивности плотностью потока мощности (ППМ) 0,01-0,1 мкВт/см² на состояние альвеолярно-капиллярной проницаемости и выживаемость крыс при гемодинамическом отеке легких.

Установлена неодинаковая чувствительность животных разного пола к отекогенному действию адреналина и сверхвысокочастотного (СВЧ) излучению. Показано, что СВЧ излучение ППМ 0,05 мкВт/см² является оптимальным с точки зрения увеличения выживаемости как у самцов, так и самок. При этом режиме воздействия достигается

увеличение выживаемости животных на 59,2% и 95,5% соответственно. Выдвинута гипотеза о модулирующем действии СВЧ излучения на функциональное состояние эндотелия.

На модели летального гемодинамического отека легких у крыс показана возможность ЭМИ СВЧ в монорежиме применения частично восстанавливать реактивность сердечно-сосудистой системы и существенно продлевать жизнь животным.

Ключевые слова: адреналиновый отек легких, крысы, выживаемость, СВЧ излучение нетепловой мощности, эндотелиальная функция.

Summary

Terekhov I.V., Dzuba M.A., Bondar S.S., Nadzharyan L.G. Saratov Journal of Medical Scientific Research

The paper studies the effect of super high frequency field of non-thermal intensity with power flow density (PFD) of 0.01 - 0.1 mcW/cm² on alveolar capillary permeability state and rat survival in (hemodynamic) adrenaline pulmonary edema in vitro.

Animals of different sex showed dissimilar sensitivity to edemagenic adrenaline action and super high frequency (SHF) field. SHF field of PFD of 0,05 μW/cm² has been estimated to be optimal from the viewpoint of its effect on the period of survival in both male and female rats, accompanied by prolongation of their life span by 59.2% and 95.5% respectively. The hypothesis of modulating action of low intensity SHF field on endothelial functional state that realizes sanogenic effect of SHF electromagnetic field of non-thermal capacity has been suggested.

Key words: adrenaline pulmonary edema, rats, survival, SHF field of non-thermal capacity, endothelial function.

Ответственный автор – Терехов Игорь Владимирович. Адрес: г. Саратов, пл. Ильинская, д.17. тел (сот): +7372668614.

1. Введение

Действие на организм чрезмерных по силе внешних факторов, как правило, сопровождается недостаточностью имеющейся оперативной реактивности, что приводит к кратковременному снижению резистентности организма [1]. Развивающаяся на фоне кратковременного, но мощного воздействия, дезадаптация способна привести организм к гибели, при этом зачастую организм не способен самостоятельно справиться с возникшей ситуацией, не смотря на то, что заложенный потенциал его реактивности остается фактически неиспользованным.

В этой связи особую актуальность приобретает разработка способов восстановления реактивности организма, находящегося в экстремальной ситуации.

В качестве перспективных физиотерапевтических факторов следует рассматривать воздействия крайне-высокочастотные излучения (КВЧ). Однако КВЧ устройства являются достаточно дорогостоящими, а так же имеют проблемы с надежностью при эксплуатации, что заставляет искать альтернативные диапазоны ЭМИ для воздействия на патологические процессы. Таким диапазоном может являться сверх-высокочастотный (СВЧ) диапазон, включающий частоту 1000 МГц, которая, по мнению ряда исследователей, является резонансной частотой колебаний водных кластеров [2, 3]. При этом модельные построения исследователей связывают частоты КВЧ и СВЧ колебаний молекул воды в единую молекулярно-волновую систему [2-5].

Цель исследования заключалась в изучении влияния ЭМИ частотой 1000 МГц на выраженность отека легких и выживаемость крыс при развитии гемодинамического отека легких.

2. Материалы и методы

Исследование проводилось на 240 крысах Wistar обоего пола массой 180-250 г из вивария Саратовского военно-медицинского института (зав. – Ивашкина Т.И.).

Отек легких моделировался внутримышечным введением в бедро животного раствора адреналина гидрохлорида в концентрации 1 мг/мл в дозе 2,5 мг/кг.

Развитие отека легких (ОЛ) оценивалось по следующим показателям: 1) макроскопические кровоизлияния в виде геморрагических участков и пятен в легком; 2) пена или жидкость, выходящая изо рта либо трахеи. Выраженность отека легких определяли по легочному индексу (ЛИ). $ЛИ = \text{масса легких, г} \times 100 / \text{масса тела животного, г}$.

Рандомизация осуществлялась путем генерации случайных чисел средствами MS Excel. Животные маркировались и им присваивались цифровые индексы от 1 до 240 (общего числа крыс). С помощью генератора случайных чисел создавался массив случайных, равномерно распределенных чисел, при этом первые 20 номеров списка формировали контрольную группу, последующие 20 – I-ю, и т.д.

I-я группа крыс облучалась ЭМИ ППМ $0,01 \text{ мкВт/см}^2$, II-я - ППМ $0,02 \text{ мкВт/см}^2$, III – $0,05 \text{ мкВт/см}^2$, IV – $0,1 \text{ мкВт/см}^2$, V – $0,2 \text{ мкВт/см}^2$. В контрольной группе облучение не проводилось. Животные после инъекции находились в свободном состоянии.

В качестве источника электромагнитного излучения был использован аппарат низкоинтенсивной СВЧ терапии «Aquatone 02», разработанный научно-производственной

фирмы «Телемак», г. Саратов. Генератор ЭМИ позволяет регулировать мощность генерации от 0,1 мкВт до 1 мВт, а так же устанавливать время генерации. Кроме этого в приборе реализована возможность амплитудной и частотной модуляции сигнала. Излучатель прибора представляет собой коническую рупорную антенну магнитного типа, согласованную с пространством. При проведении исследований, животные облучались с расстояния 20 см.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе Statistica 6.0. В процессе исследования анализировались среднее значения признака (M), медиана выборки (Me), 25% и 75% процентиля. Межгрупповые различия средних значений исследуемых показателей оценивали с помощью критерия хи-квадрат.

3. Результаты

Введение животным адреналина закономерно сопровождалось развитием отека легких, что проявлялось увеличением легочного индекса и соответствующими клинико-морфологическими изменениями. Воздействие ЭМИ сопровождалось существенными изменениями состояния альвеолярно-капиллярных нарушений, о чем можно судить по величине ЛИ, результаты оценки которого представлены в табл.1.

Таблица 1

Результаты исследования свидетельствуют о том, что самки, в отличии от самцов, отличаются большей чувствительностью к адреналину, кроме этого, воздействие ЭМИ на самок, сопровождается более выраженным снижением ЛИ, чем у самцов, что указывает на большую чувствительность особей женского пола и к ЭМИ. Результаты теста Левена (Levene) показывают, что дисперсии исследуемых групп можно считать однородными (значений F - критерия - 0,68; $p=0,64$), что позволяет использовать однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) для сравнения средних значений выживаемости и выраженности отека легких в исследуемых группах. В табл. 2 представлены результаты послетестовых (post-hoc) сравнений, позволяющие оценить вероятность (статистическую значимость) различий средних значений ЛИ в группах.

Таблица 2

Полученные результаты свидетельствуют о существенных различиях степени отека легких у самцов и самок. Кроме этого анализ результатов послетестовых вероятностей позволяет утверждать о том, что 1-й и 3-й режимы воздействия характеризуются статистически неразличимыми показателями ЛИ у самцов и самок. При других режимах облучения, наблюдаются существенные различия степени ОЛ в группах.

Результаты исследования показывают, что для самок оптимальным режимом облучения, характеризующимся наибольшим снижением ЛИ является 1-й и 5-й, различающиеся между собой по уровню падающей мощности на порядок. В группе самцов статистически значимого снижения ЛИ на этих режимах отмечено не было. При этом зафиксировано статистически значимое увеличение ЛИ (с15,3 до 17,5 ед.) при 4-м режиме ($p=0,01$).

Результаты оценки средних значений времени жизни животных в группах представлены на рис.1.

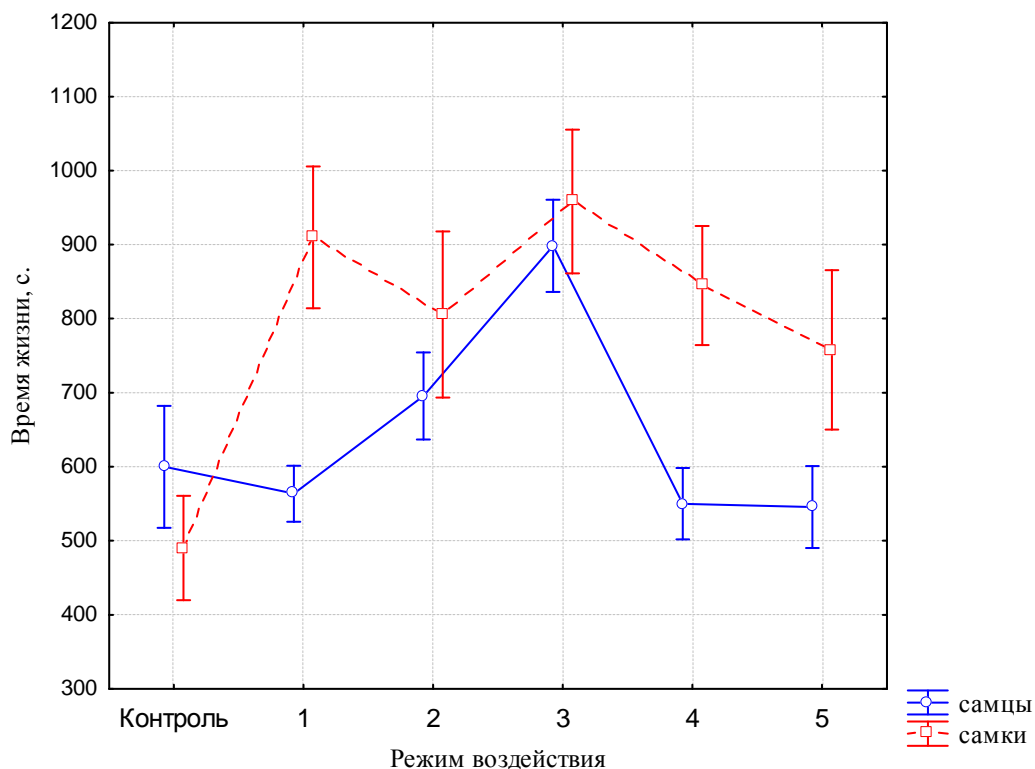


Рис.1.

Результаты оценки времени жизни в контроле свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий ($p=0,14$) средних значений времени жизни самок (495 ± 150 с) и самцов (598 ± 80 с).

Анализ результатов исследования свидетельствует о высокой эффективности ЭМИ у самок в широком диапазоне мощностей излучения, при этом максимальное увеличение продолжительности жизни, наблюдаемое на 3-м режиме воздействия составляет 95,5%. Самцы характеризуются неравномерной чувствительностью к ЭМИ (рис.2). Наибольший эффект излучения, выражающийся в увеличении времени жизни на 59,2% наблюдается при ППМ $0,05 \text{ мкВт/см}^2$ (4-й режим воздействия) при чем в этом режиме воздействия эффект излучения у самцов достигает такого, развивающегося у самок. Результаты исследования

свидетельствуют, что 1, 4 и 5-й режимы воздействия для самцов не сопровождаются значимым биологическим эффектом. Таким образом, анализ полученных результатов свидетельствует об оптимальности ППМ $0,05 \text{ мкВт/см}^2$ у крыс обоего пола.

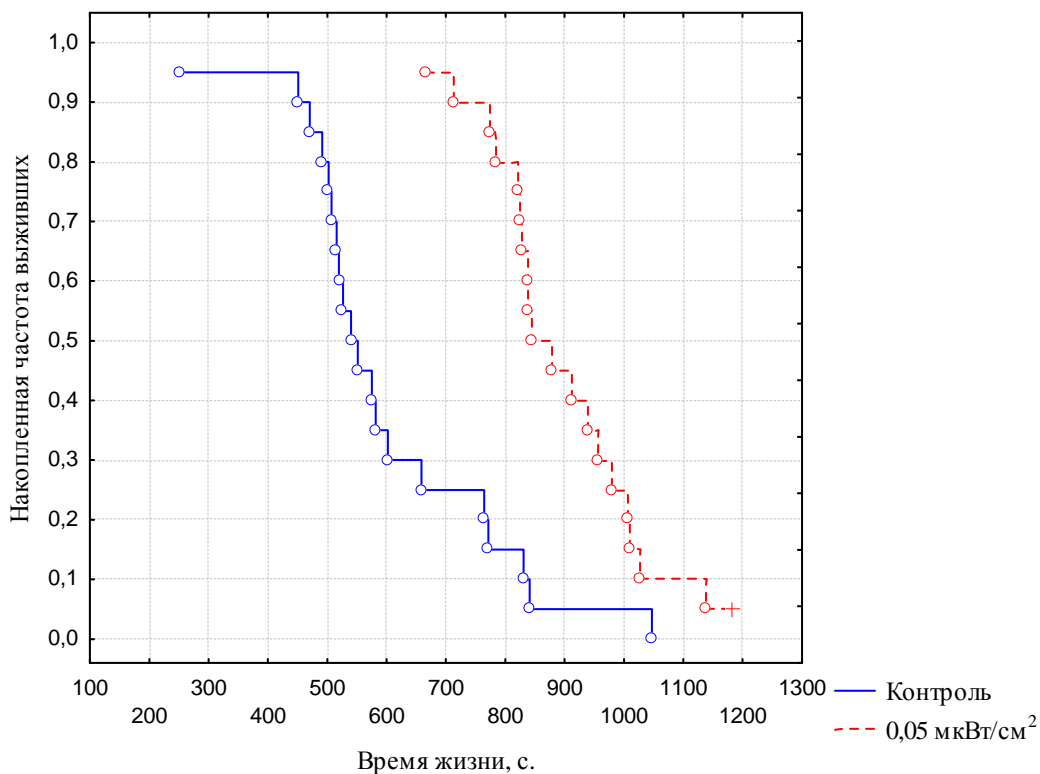


Рис.2.

Анализ кривой выживаемости Каплана-Мейера свидетельствует о существенных различиях между рассматриваемыми группами, причем если в группе контроля к 664 секунде доля выживших животных составляет 25%, то в группе облученных уже 90%, что подтверждает способность ЭМИ замедлять развитие отека легких.

На рис.3. представлены результаты оценки выживаемости самок крыс.

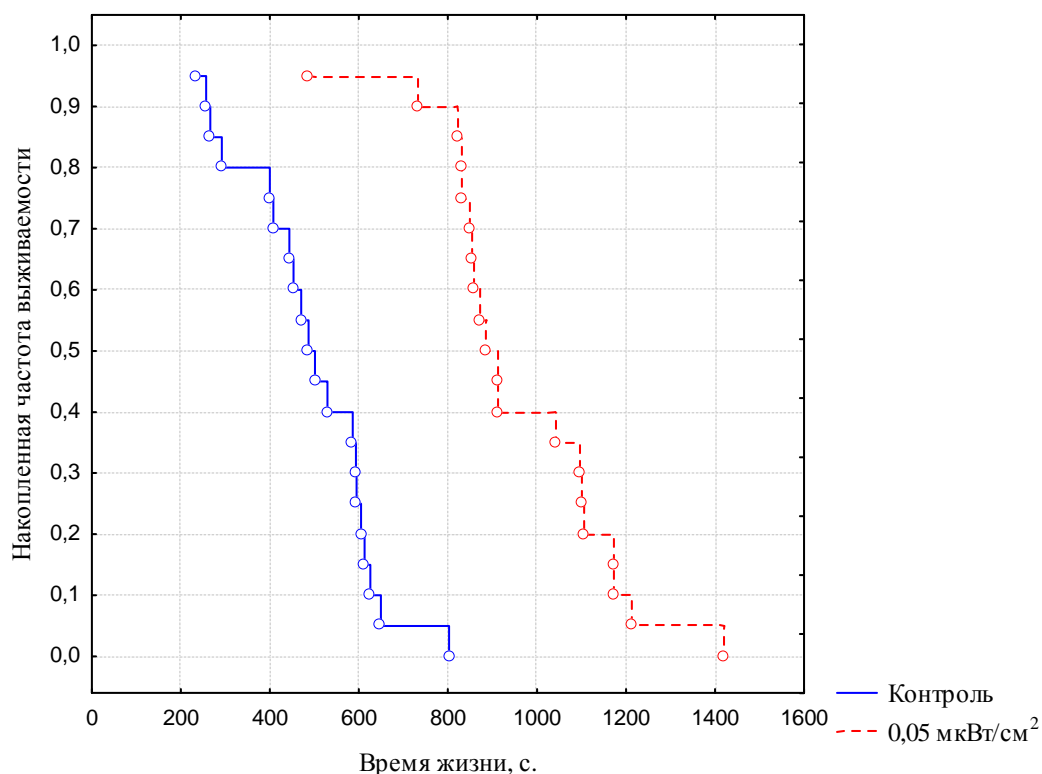


Рис.3.

У самок, по аналогии с самцами, к 630-й секунде накопленная выживаемость в контроле составляет 10%, а в группе облученных – 95%, что с одной стороны, свидетельствует о более высокой чувствительности самок к отекогенному действию адреналина, а с другой, о более выраженном ответе их организма на СВЧ излучение.

Оценка внутригрупповых корреляций позволила установить, что ЛИ и время жизни в контрольной группе характеризуются слабой, статистически незначимой связью как у самцов ($r=-0,12$; $p=0,62$), так и у самок ($r=0,09$; $p=0,69$). Воздействие ЭМИ статистически значимо изменяет характер связи ЛИ и времени жизни у самцов при 3-м режиме воздействия ($r=-0,85$; $p=0,045$), характеризуясь тесным отрицательным характером изменений изучаемых показателей при реализуемом режиме воздействия. У самок сильная, отрицательная статистически значимая связь между ЛИ и временем жизни наблюдается при 4-м режиме воздействия ($r=-0,92$; $p=0,0028$), при котором отмечается минимальная выраженность степени отека легких.

4. Обсуждение

Касаясь механизма саногенного действия ЭМИ на организм находящийся в состоянии гемодинамической перегрузки малого круга кровообращения можно предполагать

активацию электромагнитным излучением СВЧ нетепловой мощности эндотелиальных клеток, сопровождающуюся выбросом ими в системный кровоток вазодилатирующих субстанций, таких как NO, гистамин, брадикинин и т.п. Кроме этого под влиянием низкоинтенсивного ЭМИ СВЧ диапазона возможно возникновение эффекта торможения капиллярной диффузии, способного приводить к замедлению развития отека легких [2].

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что воздействие ЭМИ в определенном, оптимальном для организма режиме, способно оказывать специфическое влияние на сердечно-сосудистую систему, следствием чего является ослабление патогенных влияний на сердце и сосуды чрезмерной адренергической стимуляции.

Можно считать логичным и ожидаемым явлением обнаружение сильной отрицательной связи между степенью отека легких и временем жизни, так как усиление отека легких приводит к усугублению дыхательной недостаточности, следствием чего и является сокращение времени жизни. Однако у животных не подвергнутых облучению, сила связи рассмотренных показателей весьма мала. Учитывая полученные данные можно предположить, что при достаточно быстром развитии отека в группе контроля, животные гибнут не столько от дыхательной недостаточности, которая не успевает развиться, сколько от других причин, возможно осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, что и обуславливает минимальную корреляцию указанных показателей.

Очевидно, что уменьшение выраженности отека легких связано с уменьшением трансудации жидкости через микроциркуляторное русло, и может быть обусловлено вазодилатацией и соответствующим падением давления в сосудах малого круга кровообращения. Можно полагать, что воздействие ЭМИ способно активировать эндотелий-зависимый механизм вазодилатации и снижать активность симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, положительно влияя, таким образом, на степень отека легких и выживаемость животных.

5. Выводы

1. Установлена неодинаковая чувствительность крыс разного пола к влиянию СВЧ излучения нетепловой мощности, что проявляется существенными различиями в саногенных эффектах ЭМИ у самцов и самок.

2. Установлено, что самки крыс являются более чувствительными к отекогенному действию адреналина и влиянию ЭМИ СВЧ. При этом ЭМИ в диапазоне ППМ 0,01-0,2 мкВт/см² является эффективным фактором способным угнетать у них альвеолярно-

капиллярную проницаемость. Максимальная эффективность ЭМИ в отношении выживаемости самок наблюдается при ППМ $0,05 \text{ мкВт/см}^2$, что проявляется удлинением времени их жизни на 95,6%. Максимальная эффективность ЭМИ в отношении отека достигается при ППМ $0,1 \text{ мкВт/см}^2$, что проявляется уменьшением ЛИ на 62,5% в сравнении с контролем.

3. Самцы более устойчивы к действию адреналина и характеризуются менее выраженной реакцией на ЭМИ. При этом максимальная эффективность ЭМИ, в отношении времени жизни животных, достигается при ППМ $0,05 \text{ мкВт/см}^2$, выражающаяся в увеличении времени жизни на 59,2%. Статистически значимых влияний ЭМИ на состояние альвеолярно-капиллярной проницаемости у самцов не отмечено.

Литература

1. Власов, В.В. Реакция организма на внешние воздействия: общие закономерности развития и методологические проблемы исследования /В.В.Власов. Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та, 1994.-344 с.
2. Петросян, В.И. Резонансное излучение воды в радиодиапазоне /В.И.Петросян //Письма в ЖТФ.- 2005.- Т.31, Вып.23.- С.29-33.
3. Транс-резонансная функциональная топография. Биофизическое обоснование /Петросян В.И., Громов М.С., Власкин С.В. и др. //Миллиметровые волны в биологии и медицине.- 2003.-№1 (29). -С.23-26.
4. Роль молекулярно-волновых процессов в природе и их использование для контроля и коррекции состояния экологических систем /В.И.Петросян, Н.И.Синицын, В.А.Елкин и др. //Биомедицинская радиоэлектроника.- 2001.-№5-6.- С. 62-129.
5. Особая роль системы «миллиметровые волны - водная среда» в природе /Н.И. Синицын, В.И.Петросян, В.А. Ёлкин, и др. //Научные технологии.-2000.-№2.-С.33-37.
6. Pulmonary Edema Induced by Angiotensin II in Rats / K.Shimakura, M.Sanaka, L.Wang, S.Mineshita, M.Miyazaki// Jpn. J. Pharmacol.-1995.- Vol.67.-P.383-389.
7. The involvement of bradykinin in adrenaline-induced pulmonary edema in rats / Y.Hao, S.Okamura, L.Wang, S.Mineshita // J Med Dent Sci.- 2001.-Vol. 48.-P. 79-85.

Подписи к рисункам

Рис.1. Время жизни крыс при различных режимах облучения

Примечание: На рисунке представлены средние значения времени жизни и границы 95% доверительного интервала средних значений.

Рис.2. Функция выживаемости самцов крыс при облучении ЭМИ ППМ $0,05 \text{ мкВт/см}^2$

Рис.3. Функция выживаемости самок крыс при облучении ЭМИ ППМ $0,05 \text{ мкВт/см}^2$

Таблица 1. Результаты оценки легочного индекса в группах

Режим	Пол	М	25%	Ме	75%
Контроль	самцы	15,3	13,5	15,4	17,9
1		16,2	14,4	16,2	17,3
2		19,9	18,0	20,5	21,5
3		17,1	16,2	17,5	17,9
4		17,5	16,8	17,4	18,1
5		17,2	11,9	17,7	23,6
Контроль	самки	21,6	19,7	22,6	24,3
1		14,9	12,8	14,9	16,4
2		17,2	14,0	17,9	20,4
3		17,9	14,6	17,3	21,4
4		13,1	9,6	13,2	15,1
5		21,2	19,4	21,6	22,5

Таблица 2. Послетестовые вероятности различий средних значений легочного индекса в группах

Режим	Группа	К		1		2		3		4		5	
		М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
К	М	-	0,01	0,46	0,72	0,01	0,10	0,13	0,03	0,07	0,08	0,12	0,01
	Ж	0,01	-	0,01	0,01	0,16	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,74
1	М	0,5	0,01	-	0,28	0,02	0,37	0,44	0,13	0,27	0,01	0,40	0,01
	Ж	0,73	0,01	0,28	-	0,01	0,05	0,06	0,01	0,03	0,15	0,06	0,01
2	М	0,01	0,16	0,02	0,01	-	0,03	0,02	0,11	0,04	0,01	0,023	0,28
	Ж	0,1	0,01	0,37	0,05	0,03	-	0,90	0,54	0,84	0,01	0,95	0,01
3	М	0,13	0,01	0,44	0,06	0,02	0,9	-	0,46	0,74	0,01	0,95	0,01
	Ж	0,03	0,01	0,13	0,01	0,11	0,54	0,46	-	0,68	0,01	0,5	0,01
4	М	0,07	0,01	0,27	0,03	0,05	0,84	0,74	0,68	-	0,01	0,79	0,01
	Ж	0,08	0,01	0,01	0,15	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	-	0,01	0,01
5	М	0,12	0,01	0,40	0,06	0,02	0,95	0,94	0,5	0,79	0,01	-	0,01
	Ж	0,01	0,74	0,01	0,01	0,28	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	-

Примечание: К – контрольная группа, М – особи самцы, Ж – особи самки.