



УДК: 612.14:613.3

NEUROHUMORAL AND HEMODYNAMIC MECHANISMS OF HYPOTENSIVE EFFECT RADON BATHS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

НЕЙРОГУМОРАЛЬНІ І ГЕМОДИНАМІЧНІ МЕХАНІЗМИ ГІПОТЕНЗИВНОЇ ДІЇ РАДОНОВИХ ВАНН У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Korchinski V. S. /Корчинський В. С.*d.med.s., prof/ д.мед.н., проф.*ORCID: [https:// orcid.org/0000-0003-3460-4526](https://orcid.org/0000-0003-3460-4526)**Ponomarenko M. V. /Пономаренко М. В.***Teacher/викладач*ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6146-3672>*Vinnitsya Institute of the University "Ukraine"**St. D. Maiborody, 6, Vinnitsya, 21018, Ukraine**Вінницький інститут університету "Україна"**вул. Д. Майбороди, 6, Вінниця, 21018, Україна*

Анотація. Артеріальна гіпертензія (АГ) часто зустрічається у пацієнтів, що перебувають на санаторно-курортному лікуванні. Згідно із сучасними рекомендаціями спершу потрібно провести корекцію факторів серцево-судинного ризику, зміну способу життя, застосовувати немедикаментозні методи лікування, зокрема бальнеотерапію. **Мета дослідження:** Вивчити нейрогуморальні механізми гіпотензивної дії радонових ванн у хворих на артеріальну гіпертензію. **Матеріал та методи.** Обстежено 63 хворих на АГ II стадії без цукрового діабету і порушеної толерантності до глюкози з індексом маси тіла до 30 кг/м². Вивчали показники центральної гемодинаміки методом ехокардіографії і нейрогуморального статусу радіоімунним методом. В сироватці крові визначали активність реніну плазми (АРП), вміст альдостерону (КАП), кальцитоніну (КТ), паратгормону (ПТГ), тиреотропного гормону (ТТГ), тироксину (Т₄), трийодтироніну (Т₃), інсуліну (ІРІ), кортизолу (Кт), прогестерону (ПГ), пресорних і депресорних прогестероїдів. Дослідження проводили до і після лікування радоновими ваннами. Застосовували радонову гідрокарбонатно- кальцієво-натрієво-магнієву воду з мінералізацією 0,7 г/л. Концентрація радону складала 0,75 кБк/л.

Результати дослідження. Встановлено, що у хворих на АГ вірогідно підвищені рівні Кт, ІРІ, ПТГ, ТТГ, Т₃, пресорних прогестероїдів і знижено депресорних. Виявлені прямі кореляційні зв'язки між систолічним індексом Т₄, ПГ, ПгЕ2, ПгІ2 і зворотні з ІРІ, ТхВ2, ПгF2a. Антигіпертензивний ефект радонових ванн у хворих на АГ зумовлений переважним підвищенням депресорних фракцій прогестероїдів, зменшенням пресорних впливів інсуліну, Т₃, ТхВ2. Після прийому радонових ванн кореляційні зв'язки між показниками нейрогуморального профілю і гемодинаміки наближались до таких у здорових, зменшились регуляторні впливи пресорних прогестероїдів і інсуліну.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, взаємозв'язок нейрогуморального статусу і гемодинаміки, радонові ванни.

Вступ.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із провідних факторів ризику серцево-судинних захворювань [4,6]. Незважаючи на значний прогрес у розумінні



механізмів розвитку АГ та удосконалення підходів до її лікування, вона залишається найбільш вагомою причиною смертності поміж факторів, які підлягають модифікації. Артеріальна гіпертензія часто зустрічається у пацієнтів, що перебувають на санаторно-курортному лікуванні. За нашими даними, її розповсюдженість у цієї категорії складає 15-18%. Згідно сучасних рекомендацій спершу потрібно провести корекцію факторів серцево-судинного ризику, зміну способу життя, застосовувати немедикаментозні методи лікування, фізичні лікувальні фактори, зокрема бальнеотерапію. Проте нейрогуморальні механізми гіпотензивної дії радонових ванн у хворих на АГ, зокрема реалізація пресорних і депресорних ефектів, недостатньо вивчені. Це тим більш важливо, так як залози внутрішньої секреції мають вибіркочувливість до малих доз іонізуючого випромінювання [1]. При інгаляційному надходженні радон і його дочірні продукти розпаду найбільший вплив чинять на гіпофіз та наднирникові залози, поглинена доза в яких навіть у 10-15 разів вища, ніж у дихальних шляхах [1]. Однак слід відмітити, що нейрогуморальні механізми впливу фізичних лікувальних факторів, зокрема радонових ванн, відображені в поодиноких публікаціях. Є дані про зменшення екскреції катехоламінів і їх попередників з сечею [2], про вплив радонових ванн курорту Хмільник на функцію наднирникових залоз у хворих на АГ [1]. Нейрогуморальні механізми гіпотензивної дії радонових ванн у хворих на АГ залишаються практично не вивченими. Цілеспрямоване вивчення цієї проблеми дозволить отримати не тільки нові дані про нейрогуморальні механізми гіпотензивної дії радонових ванн, але й буде сприяти розширенню можливостей фармако- і радонотерапії.

Мета дослідження – вивчити нейрогуморальні механізми гіпотензивної дії радонових ванн у хворих на артеріальну гіпертензію.

Матеріал і методи. Обстежено 63 чоловіки, середній вік - $48,1 \pm 3,4$ роки з АГ II стадії, 1-2 –го ступеня, з індексом маси тіла до 30 кг/м^2 . Діагноз артеріальної гіпертензії встановлювали відповідно до рекомендацій Європейського товариства з АГ і Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC, 2018) [5]. В дослідження не включали хворих з ішемічною хворобою



серця, симптоматичними гіпертензіями, ожирінням, цукровим діабетом, порушеною толерантністю до вуглеводів, та наявністю будь-яких протипоказань до радонотерапії (злаякісні та доброякісні новоутворення, захворювання крові, серцева недостатність вище I ст., політопна екстрасистолія, часта, більше 5 за 1хв, екстрасистолія, повна блокада правої і лівої ніжок пучка Гіса). До контрольної групи включено 30 пацієнтів, порівнянних за віком, з остеоартрозом I, II стадії без АГ, яким був призначений курс радонових ванн. Показники центральної гемодинаміки (ударний та серцевий індекси, загальний та питомих периферичні опори) вивчали методом ехокардіографії на апараті My Lab -40 (Biomedical, Італія). Дослідження гемодинаміки проводили вранці, натщесерце, після 30-хвилинного перебування в горизонтальному положенні. У цих же умовах брали кров із ліктьової вени. У сировотці крові радіоімунним методом визначали активність реніну плазми (АРП), вміст альстерону (КАП), кальцитоніну (КТ), паратгормону (ПТГ), тиреотропного гормону (ТТГ), тироксину (T_4), трийодтироніну (T_3), інсуліну (ІРІ), кортизолу (КТ), прогестерону (ПГ), простаглікліну ($ПгI_2$), простагліандину E_2 ($ПгE_2$), простагліандину $F_{2\alpha}$ ($ПгF_{2\alpha}$), тромбоксану B_2 ($Тх B_2$). Дослідження проводили до і після лікування. Курс лікування включав 14 радонових ванн. Застосовували радонову гідрокарбонатно- кальцієво-натрієво-магнієву воду з мінералізацією 0,7 г/л. Концентрація радону складала 0,75 кБк/л. Статистичний аналіз результатів дослідження проводили з використанням пакету прикладних програм «Statistica 6.0» (StatSoft Inc, США).

Результати та їх обговорення

Аналіз вихідних значень вмісту гормонів у плазмі (табл. 1) показав, що у хворих на АГ у порівнянні з контрольною групою виявлено вірогідне підвищення рівня кортизолу. При дослідженні базального рівня інсуліну визначалося його значиме підвищення. Вміст кальційрегулюючих пептидів перевищував контрольні величини: рівень ПТГ був підвищений суттєво, а вміст КТ мав тенденцію до зростання. Патогенетична суть зазначених гормональних змін, очевидно, полягає у тому, що при АГ зростає вміст внутрішньоклітинного



іонізованого кальцію, внаслідок порушення кальцій – АТФ-азного насосу. Підвищений рівень ПТГ забезпечує гомеостаз іонізованого кальцію шляхом зниження його екскреції. У хворих на АГ відзначено підвищення тиреотропної функції гіпофізу. Вміст гормонів щитоподібної залози перевищував показники у здорових: T_4 мав тенденцію до зростання, а T_3 суттєво перевищував значення в контрольній групі. Таким чином, у хворих на АГ відзначено порушення функції щитоподібної залози: підвищення периферійної конверсії T_4 в T_3 або підвищений синтез T_3 в щитоподібній залозі. Не виключено порушення регуляторної функції ТТГ у біосинтезі тиреоїдних гормонів. Вміст пресорних простаноїдів, TxB_2 і $PGF_{2\alpha}$, був підвищеним, а депресорного PGI_2 зниженим. Концентрація PGE_2 суттєво не відрізнялась від величини в контрольній групі. Рівень прогестерону також перевищував показники в контрольній групі, що поряд із зростанням рівня ПТГ ми трактували як компенсаторну реакцію на підвищену активність пресорних гуморальних систем. При цьому важливо зазначити, що судиннорозширююча дія ПТГ не має чітких паралелей із гіперкальциємічною[3].

Отримані дані нейрогуморального статусу порівнювали з показниками гемодинаміки – серцевим індексом (СІ) і питомим периферичним опором (ППО). В групі хворих на АГ відзначали появу нових кореляційних зв'язків, які не спостерігалися в контрольній групі. Значущі позитивні кореляції визначалися між СІ і T_4 , PGE_2 , PGI_2 . Від'ємні кореляційні зв'язки СІ виявлені з інсуліном, TxB_2 і $PGF_{2\alpha}$. ППО від'ємно корелював з PGE_2 , PGI_2 і позитивно з TxB_2 , $PGF_{2\alpha}$, інсуліном. Виявлено широкий спектр кореляційних зв'язків, що характеризували міжгормональні взаємодії. Рівень інсуліну мав від'ємний зв'язок з прогестероном, а T_4 значимо корелював з TxB_2 і $PGF_{2\alpha}$. Якщо в контрольній групі між вмістом T_3 і T_4 відзначався вірогідний позитивний зв'язок, то у хворих на АГ рівень T_3 корелював з ТТГ, що пов'язано з порушенням від'ємного зворотнього зв'язку між цими гормонами. Особливістю міжгормональних взаємодій у хворих на АГ була наявність вірогідних кореляційних зв'язків між досліджуваними простаноїдами. Це може підтверджувати зміну регуляторного впливу простаноїдів і міжгормональних взаємодій.



Таким чином, у хворих на АГ змінюється спектр нейрогуморальних регуляторів, які безпосередньо впливають на СІ і ППО і беруть участь в міжгормональних взаємодіях, а також підвищується активність нейрогуморальних механізмів.

У групі хворих на АГ після завершення лікування було відмічено високу антигіпертензивну ефективність радонотерапії. Систолічний артеріальний тиск знизився із $161,3 \pm 2,6$ мм рт.ст. до $135,8 \pm 3,2$ мм рт.ст. ($p < 0,02$), а діастолічний артеріальний тиск – із $98,1 \pm 2,85$ мм рт.ст. до $84,5 \pm 2,3$ мм рт.ст. ($p < 0,03$). Як показали результати досліджень, застосування радонових ванн стимулює глюкокортикоїдну функцію наднирників. Рівень кортизолу у хворих на АГ суттєво збільшився (табл.1). З огляду на те, що глюкокортикоїди проявляють пермісивну дію по відношенню до катехоламінів, можна думати про зміну пресорних впливів останніх. Вплив радонових ванн на регуляцію функції щитоподібної залози проявлявся тенденцією до зниження рівня ТТГ, суттєвим підвищенням вмісту Т₄ і незначним збільшенням рівня Т₃. Така динаміка тиреоїдних гормонів могла спричинити антигіпертензивну дію через механізм знижуючої регуляції кількості β-рецепторів, при збільшенні рівня тиреоїдних гормонів і зміни чутливості рецепторів до β-агоністів. Радонові ванни впливали на обмін простаноїдів. Рівень P_gI₂ мав тенденцію до зростання, а ТхВ₂ до зниження. Коефіцієнт $TxB_2 + PGF_{2\alpha} / PGI_2 + PGE_2$ зменшився на 12,5% ($p < 0,04$), що свідчить про переважне збільшення депресорних фракцій простаноїдів. Різна динаміка простаноїдів зумовлена, ймовірно, їх тканинспецифічністю і, як наслідок, різним ступенем поглинання радону.

Прийом радонових ванн спричинив суттєві зміни в структурі нейрогуморальної регуляції гемодинаміки у хворих на АГ. Втрачався різнонаправлений вірогідний зв'язок інсуліну з СІ і ППО. Така динаміка зв'язків могла бути зумовлена зниженням пресорних впливів інсуліну, а також збільшенням спорідненості і чутливості рецепторів до інсуліну, так як його рівень після лікування суттєво не змінився. В цих умовах не визначався кореляційний зв'язок інсуліну з P_gI₂, ТхВ₂, прогестероном. Важливою



особливістю нейрогуморальної регуляції гемодинаміки у хворих на АГ після прийому радонових ванн було зменшення сили кореляційних зв'язків між СІ, ППО і всіма простаноїдами приблизно в 1,5 рази. Така динаміка кореляційних зв'язків зумовлена зниженням пресорних регуляторних впливів TxB_2 , $PGF_{2\alpha}$ і депресорних PGI_2 , PGE_2 на периферичний опір. Вплив простаноїдів на СІ був опосередкованим, оскільки їх прямий хронотропний і інотропний ефекти заперечуються [3]. Відзначалися також суттєві зміни кореляційних зв'язків, що характеризували міжгормональну взаємодію. У хворих на АГ після лікування втрачався кореляційний зв'язок ТТГ з T_3 , а з'являвся, як і у здорових, зв'язок T_4 з T_3 . Поява цього зв'язку свідчить про нормалізацію функціональних взаємодій в системі ТТГ – щитоподібна залоза. Одночасно втрачалися вірогідні додатні зв'язки T_4 з TxB_2 і $PGF_{2\alpha}$, що було, ймовірно, зумовлено зменшенням опосередкованих β – адренорецепторами впливів T_4 і $PGF_{2\alpha}$ на периферичний судинний опір.

Таким чином, у хворих на АГ під впливом радонових ванн кореляційні зв'язки між показниками гемодинаміки і нейрогуморального статусу наближалися по своєму характеру і силі до таких як у осіб контрольної групи. Така спорідненість регуляторних механізмів зумовлена зменшенням регуляторних впливів інсуліну, прогестерону, T_3 , T_4 на СІ і ППО. Значно зменшилися пресорні і депресорні впливи простаноїдів на ці показники гемодинаміки. Це дозволяє розглядати радонові ванни як один із методів патогенетичної терапії хворих на АГ.

Висновки

1. Нейрогуморальний профіль у хворих на артеріальну гіпертензію характеризується вірогідним підвищенням рівнів кортизолу, інсуліну, паратгормону, активності реніну плазми, ТТГ, T_3 , TxB_2 , $PGF_{2\alpha}$ і зниженням PGI_2 .

2. У хворих на АГ виявляється широкий спектр кореляційних зв'язків показників нейрогуморального профілю, переважно пресорних гормонів і гемодинаміки, зростають прямі регуляторні ефекти інсуліну, тиреоїдних гормонів, простаноїдів.



3. Антигіпертензивний ефект радонових ванн у хворих на АГ зумовлений переважним підвищенням депресорних фракцій простаноїдів, зменшенням пресорних впливів інсуліну, Т₃, ТхВ₂. Після прийому радонових ванн кореляційні зв'язки між показниками нейрогуморального профілю і гемодинаміки наближаються до таких як у здорових.

Таблиця 1 - Вміст в плазмі гормонів у здорових і хворих на АГ і його динаміка в процесі лікування

Показник	Величина показника в групах			
	Контрольна група, n= 30		Хворі на АГ, n= 63	
	Вихідні значення	Динаміка після лікування	Вихідні значення	Динаміка після лікування
АРП, нг/мл/г	1,53±0,15	1,59±0,12	1,68±0,21	1,72±0,18
Альдостерон, пг/мл	137,14±13,62	153,54±14,25	144,72±14,69	161,43±17,36
Кальцитонін, пг/мл	14,19±2,57	15,08±2,73	15,71±2,35	15,87±2,84
Паратгормон, нг/мл	0,51±0,03	0,56±0,05	0,67±0,04*	0,69±0,03
ТТГ, мОл/л	1,05±0,06	1,04±0,03	1,27±0,04*	1,24±0,06
Т ₄ , нмоль/л	81,38±4,20	105,79±8,32°	92,35±5,40	119,22±6,75°
Т ₃ , нмоль/л	1,28±0,05	1,39±0,07	1,47±0,06*	1,53±0,05
Інсулін, мкОд/мл	10,58±1,03	11,52±2,14	15,77±1,31*	13,19±1,08°
Кортизол, нмоль/л	567,49±45,31	757,98±63,15°	793,52±43,91*	974,38±52,37°
Прогестерон, нг/мл	6,51±0,32	6,11±0,29	8,03±0,21*	7,65±0,34
Тромбоксан В ₂ , пг/мл	135,74±8,42	132,76±14,68	243,45±12,15**	232,34±10,73
Простагландин І ₂ , пг/мл	159,42±5,46	167,85±9,12	113,41±6,37***	125,89±8,76
Простагландин F _{2α} , пг/мл	67,35±4,12	70,11±3,65	110,42±7,14	118,32±6,29
Простагландин E ₂ , пг/мл	320,86±19,55	383,58±14,62°	333,98±13,09	352,31±16,45

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно з такими: ° - до лікування ($p < 0,05$), * - в осіб контрольної групи: *- $p < 0,05$, **- $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$.



Література

1. Корчинський В.С. Гемодинамічні і нейрогуморальні механізми лікувальної дії радонових ванн у хворих на есенціальну гіпертензію I, II стадії: Автореф. дис. канд. мед. наук. К., 1993. 17 с.
2. Сорокина Е.И. Физические методы лечения в кардиологии. М.: Медицина, 1989. 384 с.
3. Jtoff J.S. Prostanolins and Hypertension . Amer. J. Med. 1986. Vol.80. p. 56 – 61.
4. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, et al. Cardiovascular Diabetol. 2018;17(1): 122-136. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. Eur Heart J 2018;39(33): 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
6. Zhou D, Xi B, Zhao M, et al. Sci Rep 2018;8(1): 9418. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27377-2>.

Abstract. Arterial hypertension (AH) often occurs in patients undergoing sanatorium treatment. According to modern recommendations, it is first necessary to correct cardiovascular risk factors, change lifestyle, use non-medicinal methods of treatment, in particular balneotherapy. **The aim of the study:** To study the neurohumoral mechanisms of the hypotensive effect of radon baths in patients with arterial hypertension. **Material and methods.** 63 patients with (AG) stage II without diabetes and impaired glucose tolerance with a body mass index up to 30 kg/m² were examined. We studied indicators of central hemodynamics by echocardiography and neurohumoral status by radioimmunoassay. Plasma renin activity (ARP), aldosterone (CAP), calcitonin (CT), parathyroid hormone (PTH), thyroid-stimulating hormone (TSH), thyroxine (T₄), triiodothyronine (T₃), insulin (IRI), cortisol (Kt), progesterone (PG), pressor and depressor prostanoids. Research was conducted before and after treatment with radon baths. They used radon-hydrocarbonate-calcium-sodium-magnesium water with a mineralization of 0.7 g/l. Radon concentration was 0.75 kBq/l. **The results.** It was established that patients with hypertension probably have increased levels of Kt, IRI, PTH, TSH, T₃, pressor prostanoids and decreased depressors. Direct correlations between the systolic index T₄, PG, PgE₂, PgI₂ and inverse correlations with IRI, ThxB₂, PgF_{2α} were revealed. The antihypertensive effect of radon baths in patients with hypertension is caused by a predominant increase in the depressor fractions of prostanoids, a decrease in the pressor effects of insulin, T₃, ThxB₂. After taking radon baths, correlations between indicators of the neurohumoral profile and hemodynamics approached those in healthy people, and the regulatory effects of pressor prostanoids and insulin decreased.

Key words: arterial hypertension, relationship between neurohumoral status and hemodynamics, radon baths.