

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КОСТЕНКО Алла Геннадіївна

УДК 616-008.9-092:615.1/4

**СТАН ОКИСНЮВАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЗМУ ПРИ ДІЇ НА ОРГАНІЗМ ІОНІЗУЮЧОЇ
РАДІАЦІЇ, НАДЛИШКОВОГО НАДХОДЖЕННЯ ФТОРИДУ НАТРІЮ ТА ЙОГО
КОРЕКЦІЯ АНТИОКСИДАНТАМИ**

14.03.04 - патологічна фізіологія

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Харків - 2006

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Харківському державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор **Клименко Микола**

Олексійович, Харківський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри патологічної фізіології.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Симонова Лариса Іванівна**, Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України (м. Харків), керівник лабораторії патофізіології та експериментальної терапії радіаційних уражень;

доктор медичних наук **Маньковська Ірина Микитівна**, Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (м. Київ), завідувач відділу по вивченню гіпоксичних станів;

доктор медичних наук **Березнякова Марина Євгеніївна**, Національний фармацевтичний університет МОЗ України (м. Харків), професор кафедри клінічної лабораторної діагностики.

Провідна установа: Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України (м. Київ), кафедра патологічної фізіології.

Захист відбудеться "27" квітня 2006 року об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03 при Харківському державному медичному університеті за адресою: 61022, м. Харків, пр. Леніна, 4.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського державного медичного університету за адресою: 61022, м. Харків, пр. Леніна, 4.

Автореферат розісланий "27" березня 2006 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

кандидат медичних наук, професор

Терещенко А.О.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. В зв'язку зі зростанням забруднення навколишнього середовища в процесі людської життєдіяльності однією з найбільш актуальних проблем медицини є вивчення патогенного впливу екологічних факторів з метою пошуку більш ефективних методів профілактики і терапії його наслідків.

До найбільш несприятливих факторів навколишнього середовища відноситься іонізуюче випромінювання, яке здатне чинити пряму пошкоджувальну дію на геном [T.P. Fill, J.D. Harrison, R.W. Leggett, 1998; M. Cohen, Jr. Michael R.E. Maclean, 1999; Ю.В. Квачева, 2003]. Розширюється використання іонізуючого випромінювання в науці, техніці, народному господарстві, медицині. Природні радіоактивні елементи містяться в будівельних матеріалах, особливо в бетонних конструкціях, фосфорних добривах, які використовуються в сільському господарстві і містять уран і торій. Людина може одержувати деяку дозу за рахунок викидання в атмосферу радіоактивної золи, газоаерозольних викидів атомних електростанцій. Радіонукліди, що надходять в атмосферу, стають джерелом зовнішнього, контактного і внутрішнього опромінення. Зміна радіаційного фону планети стосується не тільки обмежених груп людей, професійно пов'язаних з радіацією, але і практично всього населення Землі [А.Е. Дубицкий, И.А. Семенов, Л.П. Чепкин, 1993; З. Яворовски, 1999]. Після аварії на Чорнобильській АЕС радіоактивному забрудненню піддалися території України, Білорусії, прилеглі області Росії та європейських країн, що призвело до погіршення здоров'я постраждалого населення [V. Yu. Soloviev, L.A. Huin, A.E. Varanov, 2001]. В Україні біля 77 районів 12 областей забрудненні радіоактивними речовинами. Особливо актуальною стала проблема впливу малих доз зовнішнього опромінення [П.П. Чаяло, 2000], одночасно з іншими екологічними факторами, враховуючи їх можливу потенціуючу взаємодію [Ю.С. Рябухін, 2000; С.П. Ярмоненко, 2000; Р.В. Ставицкий, Л.А. Лебедев, А.В. Мехеечев, 2002].

Одним з найбільш поширених забруднювачів навколишнього середовища на земній кулі є фторид натрію [В.И. Циприян, Н.Т. Музычук, 1990; О.И. Попов та співавт., 2000]. Відомо, що фториди, при перевищенні допустимих концентрацій в питній воді, викликають порушення функцій організму [С. Y. Pak, K. Sakhace, B. Adams-Hute, 1995; С. Y. Par, G.L. Waldboot, 1998; Ю. В. Новиков та співавт., 1998]. При надходженні в організм великих доз фториду натрію розвивається фторидна інтоксикація, при хронічному надходженні невисоких доз - флюороз, тобто гіпермікроелементоз [А.К. Николишин, 1998; 2003]. Хімізація сільського господарства збільшує контакти населення з фторидами, викликає побутові отруєння. У осіб, зайнятих на виробництві алюмінію, фосфорних добрив, дуже часто розвивається флюороз [Rao Venrateswara, L. Mahajan, 1990; Г. Н. Гастева та співавт., 1999; 2000]. Можливий розвиток флюорозу у осіб, що живуть поблизу таких виробництв. До числа регіонів з надлишком фториду натрію в питній воді

відносяться деякі райони України, зокрема Полтавська область, де зареєстровані випадки ендемічного флюорозу [О.В. Катрушов, 1995; Т.М. Матвієнко, 2001; В. К. Югов, А.П. Кравцова, А.Н. Тимошенко, 2002].

Викид до атмосфери різних забруднювачів останнім часом має тенденцію до збільшення, але навіть на цьому фоні фтор і його сполуки значно випереджають інші екологічно небезпечні речовини. Фтор найбільш активний із усіх відомих хімічних елементів, що застосовуються в сучасних технологіях, включаючи ракетну техніку й електроніку. Виробництво фтору і його сполук розширюється, збільшуючи кількість людей, що піддаються впливу надлишку фтору.

Показано, що у ліквідаторів аварії на ЧАЕС - жителів ендемічних за надлишком фтору районів – рівні загальної захворюваності за останні роки значно вищі, ніж у ліквідаторів, які живуть у місцевостях з оптимальним вмістом фтору в питній воді – в середньому на 21,6 % [Т.М. Матвієнко, О.В. Катрушов, 2000]. В той же час, маються тільки окремі дослідження сумісного впливу іонізуючої радіації і фториду натрію на організм, а його механізми практично не вивчені.

Активация перекисного окиснювання ліпідів (ПОЛ) при опроміненні є одним із провідних патогенетичних механізмів, призводить до пероксидації структурних компонентів мембран, порушення їхньої структури і функції, в тому числі активності мембранозв'язаних ферментів окисного фосфорилування мітохондрій і ядра, синтезу аденілових нуклеотидів [Н.Я. Карбашевська, 2000; Т.О. Кірпенко, 2000]. Променеве пошкодження сприяє роз'єднанню процесів окисного фосфорилування в мітохондріях, зумовлює порушення обміну макроергічних сполук. Найбільш ранні і різко виражені зміни вмісту аденілових нуклеотидів після опромінення спостерігаються в кровотворних органах, що призводить до зниження швидкості тканинного дихання в них і має значення в першочерговому ураженні системи крові при променевій патології [Н.М. Кургалюк та співавт., 2000].

Разом з тим, широка комплексна оцінка окиснювального метаболізму при дії радіації до теперішнього часу не здійснювалась, особливо це стосується різних доз опромінення, в тому рахунку малих доз. Ще в меншому ступені вивчено стан окиснювального метаболізму при дії фтору і сумісному впливі фториду натрію і іонізуючої радіації. Такі дослідження можуть стати підставою для розробки відповідних патогенетичних методів профілактики і корекції виявлених порушень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є самостійним фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Харківського державного медичного університету: "Вивчення загальних закономірностей патологічних процесів і розробка способів їх корекції" (№ держреєстрації 0103U004546). Автор виконувала розділ стосовно теми дисертації.

Мета і задачі дослідження. Метою дослідження стало визначення стану окиснювального метаболізму при ізольованій і сполученій дії на організм іонізуючої радіації та фториду натрію і можливості профілактичної і терапевтичної його корекції антиоксидантами (АО).

Для досягнення поставленої мети були визначені такі задачі:

1. Дослідити особливості змін ПОЛ, антиоксидантного захисту (АОЗ), енергетичного метаболізму, синтезу РНК, глобулінів і гістонів при впливі малих і великих доз іонізуючої радіації (сумарні дози: 0,25; 0,5 і 7 Гр).

2. Дослідити зміни ПОЛ, АОЗ та енергетичного метаболізму в печінці і крові при фтористій інтоксикації протягом 1-го, 3-х і 6-ти місяців.

3. Вивчити вплив сполученої дії великих та малих доз іонізуючої радіації і хронічного надходження фториду натрію на ПОЛ, АОЗ, енергетичний метаболізм, вміст циклічних нуклеотидів, синтез РНК, ядерних гістонів і негістонових білків.

4. Визначити ефективність захисного впливу комплексу АО на фоні підвищеного надходження фториду натрію, при хронічній фтористій інтоксикації, дії радіації і сполученому впливі фториду натрію та радіації.

5. Встановити можливість корекції порушень окиснювального метаболізму комплексом АО після сумісної дії фториду натрію та іонізуючої радіації.

Об'єкт дослідження - механізми ізольованої та сполученої патогенної дії іонізуючої радіації та фториду натрію на організм.

Предмет дослідження – стан окиснювального метаболізму, використання певного комплексу АО для корекції окиснювальних процесів при дії іонізуючого випромінювання, хронічній фтористій інтоксикації, а також при сумісній дії іонізуючої радіації та фториду натрію.

Методи дослідження: патофізіологічні, токсикологічні, біохімічні, радіобіологічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше проведена комплексна оцінка стану окиснювального метаболізму при ізольованій і сполученій дії двох екологічно несприятливих факторів: іонізуючої радіації та фториду натрію. Досліджено їхній вплив в різних дозах, в тому рахунку малих доз іонізуючої радіації, на ПОЛ, системи АОЗ, а також енергетичний метаболізм, зокрема, окисне фосфорилування, активність аденілатциклазної системи, синтез РНК, ядерних гістонів і негістонових білків.

Встановлено, що зміни ПОЛ, АОЗ в печінці і крові залежать від доз радіації, фториду натрію і їх сумісної дії. Малі дози іонізуючої радіації і фториду натрію переважно стимулюють АОЗ в тканинах і призводять до деякого накопичення продуктів ПОЛ в крові; великі дози пригнічують АОЗ і викликають накопичення продуктів ПОЛ в крові і, особливо, в тканинах.

Виявлено, що під впливом іонізуючої радіації і фториду натрію спостерігається істотне зниження концентрації АТФ і, відповідно, енергетичного потенціалу. При цьому спостерігається певна залежність у динаміці між концентраціями АТФ, цАМФ і цГМФ. Після сумісної дії великих доз радіації і введення фториду натрію протягом 6-ти місяців пригнічуються пластичні процеси – синтез РНК і білків (глобулінів і гістонів).

Вперше отримані результати, що свідчать про профілактичний і терапевтичний ефект певного комплексу АО (в-каротину, б-токоферолу, аскорутину, унітіолу) в умовах ізольованого та сполученого впливу радіації і фториду натрію. Комплекс АО попереджає або корегує глибокі порушення процесів ПОЛ, енергетичного метаболізму і тим самим послаблює розвиток інтоксикації і збільшує резистентність організму.

Практичне значення отриманих результатів. В зв'язку з тим, що проблеми профілактики і лікування пострадіаційних ушкоджень, флюорозу і вплив фтору на розвиток променевої патології недостатньо вивчені, отримані результати становлять не тільки теоретичний, але й практичний інтерес. Вони можуть бути використані для теоретичного обґрунтування застосування АО в клінічній практиці при дії радіації і інтоксикації фторидами.

Запропонований комплекс АО, який значно корегує порушення, що виникають при дії іонізуючої радіації і фториду натрію. Показано, що під його впливом істотно зростає виживання тварин – на 36-40 %. Виявлені найбільш оптимальні, в плані ефективності, терміни застосування комплексу АО при сполученому впливі іонізуючої радіації і хронічного надходження фториду натрію в організм.

Отримані результати впроваджені в навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології, загальної гігієни та екології, екстремальної та військової медицини, клінічної фармакології, медичної радіології Харківського державного медичного університету та Української медичної стоматологічної академії. Запропоновано спосіб профілактики дії іонізуючого випромінювання (патент України № 10765А), спосіб лікування та профілактики фтористої інтоксикації (патент України № 10766А).

Особистий внесок здобувача. Дисертація виконана самостійно. Автором визначені напрямки, мета та задачі дослідження, проаналізована література за темою дисертації, виконані експериментальні та біохімічні дослідження, статистична обробка одержаних даних, аналіз і узагальнення отриманих результатів, сформульовані висновки і практичні рекомендації, написана і оформлена дисертація.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертації доповідались і обговорювались на підсумкових наукових конференціях Української медичної стоматологічної академії (1991 – 2000); на науково-практичній конференції "Фтор. Проблеми екології, біології, медицини, гігієни" (Полтава, 1993); Пленумі науково-медичного товариства патофізіологів України

"Клітинні і молекулярні механізми розвитку патологічних процесів" (Львів, 1993); на III Міжнародному симпозиумі "Системно-антисистемна регуляція у живій і неживій природі" (Київ, 1993); Міжнародній науковій конференції "Індивідуальна анатомічна мінливість органів, систем, тканин людини і її значення для практики" (Полтава, 1993); Республіканській науковій конференції "Актуальні питання стоматології дитячого віку і ортодонтії" (Полтава, 1993); V Конгресі Світової Федерації Українських лікарських товариств (Дніпропетровськ, 1994); II з'їзді радіобіологів України з міжнародною участю (Дніпропетровськ, 1995); II міжнародному симпозиумі "Гигиєна физических факторов окружающей и производственной среды" (Київ, 1995); Першому національному з'їзді фармакологів України "Сучасні проблеми фармакології" (Полтава, 1995); II Національному конгресі патофізіологів України, присвяченому 100-річчю з дня народження академіка АМН СРСР, чл.-кор. АН УРСР М.М. Сиротиніна (Київ, 1996); Всеукраїнській науково-методичній конференції з проблем природничих наук (Полтава, 1998); Пленумі Українського товариства патофізіологів України "Механізми розвитку патологічних процесів" (Чернівці, 1998); III Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю, присвяченому 100-річчю з дня народження академіка АМН СРСР М.М. Горєва (Одеса, 2000); I з'їзді токсикологів України (Київ, 2001); на засіданні Вченої ради Інституту експериментальної радіології НЦРМ України (Київ, 2002); IV Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю (Чернівці, 2004).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 47 наукових праць, з них 22 статті у фахових виданнях, що входять до переліку ВАК України (9 без співавторів), отримано 2 Деклараційні патенти України, 23 роботи – у матеріалах і тезах конференцій, конгресів, симпозиумів, пленумів та з'їздів.

Структура та обсяг дисертації. Матеріали дисертаційної роботи викладено на 262 сторінках друкованого тексту і складаються зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалу та методів досліджень, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, який містить 477 назв, з них 314 – вітчизняних та 163 – іноземних авторів. Дисертаційна робота ілюстрована 16 малюнками та 70 таблицями (обсяг 16 сторінок).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Експериментальні дослідження проведені на 619 щурах лінії Вістар, різної статі, масою 170-210 г. Тварини знаходились в умовах віварію, на звичайному режимі, затвердженому для віваріїв наукових закладів Статутом Української асоціації з біоетики та нормативам GLP.

За 24 години до експериментів щурів позбавляли їжі, але доступ до води був вільним. Потім під гексеналовим наркозом у тварин відбирали шприцом кров із серця і після декапітації вилучали печінку.

Робота виконувалась у 18 серіях дослідів. В першу серію входили інтактні тварини (контрольна серія). У другій серії досліджували дію радіації при щоденному фракційному г-опроміненні в дозі 0,008 Гр за допомогою гамма-кобальтової гармати “Агат-2” (^{60}Co). Сумарна доза на протязі місяця складала 0,25 Гр. Вплив радіації в третій серії досліджували при опроміненні в дозі 0,016 Гр; сумарна доза на протязі місяця складала 0,5 Гр. В четвертій серії тварин піддавали 3-х разовому опроміненню (1-й день – 2,5 Гр, 2-й день - 2,5 Гр і 3-й день - 2 Гр); сумарна доза на протязі 3-х днів складала 7 Гр. П’ята, шоста і сьома серії складались із тварин, яким на протязі 1-го, 3-х і 6-ти місяців вводили перорально фторид натрію у вигляді 0,1 % водного розчину через спеціальний зонд із розрахунку 10 мг/кг маси тварини. Вказана доза фтору вибрана з метою відтворення моделі хронічної фтористої інтоксикації (А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, 1981). В восьму і дев’яту серії входили тварини, яким вводили фторид натрію на протязі місяця і піддавали щоденному тотальному опроміненню в дозі 0,008 і 0,016 Гр. Сумарна доза на протязі місяця складала, відповідно, 0,25 і 0,5 Гр. В десятій, одинадцятій і дванадцятій серіях опромінення проводили після одно-, трьох- і шестимісячного введення фториду натрію; сумарна доза на протязі трьох днів складала 7 Гр. У тринадцятій серії були тварини, яким вводили комплекс АО, що включав: в-каротин в/м із розрахунку 5 мг/кг маси тварини; унітіол – в/м 5 мг/кг; б-токоферол – перорально 20 мг/кг; аскорутин – перорально 50 мг/кг – на протязі 1-го і 2-го тижня кожного місяця, щоденно, на фоні хронічного надходження фториду натрію (6 місяців). До чотирнадцятої серії входили тварини, яким АО вводили протягом двох тижнів після 6-ти місяців хронічної фтористої інтоксикації. П’ятнадцяту серію складали тварини, яким на протязі двох тижнів вводили АО, після чого піддавали опроміненню в сумарній дозі 7 Гр на протязі 3-х діб. У шістнадцятій серії були тварини, яким вводили АО протягом двох тижнів після опромінення (сумарна доза протягом трьох днів складала 7 Гр). В сімнадцятій серії досліджували вплив цього комплексу АО на фоні хронічної фтористої інтоксикації (6 місяців), а потім тварин піддавали опроміненню в сумарній дозі 7 Гр. Вісімнадцята серія - введення комплексу АО після 6-тимісячного введення фториду натрію і впливу іонізуючої радіації.

Визначали показники ПОЛ і АОЗ в сироватці крові і тканинах печінки: рівень малонового діальдегіду (МДА) - за методом Ю.А. Владимірова, А.І. Арчакова (1972) на фотоелектроколориметрі КФК-2 (довжина хвилі 540 нм); активність супероксиддисмутази (СОД) - за методом О.С. Брусова, А.М. Герасимова, Л.Ф. Панченко (1976) на КФК-2 (довжина хвилі 490 нм); активність каталази – за методом О.Г. Архипової (1988). Церулоплазмін в сироватці крові визначали за методом В.Г. Колба, В.С. Камишнікова (1976; 1982). Перекисний гемоліз еритроцитів

визначали за методом В.Ф. Спіричева (1979); вміст холестерину в сироватці крові – за методом В.В. Меньшикова (1987), дієнові кон'югати – за методом О.Н. Воскресенського і співавт. (1972).

Тканині екстракти готували згідно з рекомендаціям Н.V. Bergmeyer (1974). Вміст аденозинтрифосфату (АТФ) визначали за методом Е. Beutler (1975), аденозиндифосфату (АДФ) та аденозинмонофосфату (АМФ) в тканинах печінки – за методом D. Jaworek (1974) на спектрофотометрі СФ-16 (довжина хвилі 340 нм). Енергетичний потенціал розраховували за формулою D.E. Atkinson (1968). Вміст неорганічного фосфату (НФ) визначали за методом П.П. Мешкової та С.Е. Северіна (1950), креатинфосфату (КФ) - за методом Е.Ф. Соніна (1960).

Тканинне дихання і окисне фосфорилування досліджували за методикою В. Chance і G.R. Williams (1955) на полярографі LP-7E за допомогою закритого платиного електрода Кларка, розраховували швидкість мітохондріального дихання в метаболічних станах 3 та 4 за Чансом. Розрахунок дихального контролю (ДК) проводили за відношенням швидкості фосфорилуючого дихання до швидкості контрольованого дихання: $ДК = V_3/V_4$, коефіцієнт ефективності фосфорилування АДФ/О - за відношенням кількості АДФ до кількості кисню, що поглинався за період фосфорилування АДФ. Концентрацію циклічних нуклеотидів визначали за методом A.Z. Steiner et al. (1972).

Ядра з печінки тварин виділяли за методом D.M. Gill (1965), глобуліни визначали за методом І.Б. Збарського та Г.П. Георгієва (1959), гістони – Е.W. Johns і А.V. Butter (1962). Сумарну РНК виділяли фенольно-термічним методом, описаним Г.П. Георгієвим і В.П. Мант'євою (1962).

Експериментальні дані обробляли варіаційно-статистичним методом з використанням критерію Ст'юдента- Фішера на комп'ютері ІВМ РСАТ-486.

Результати дослідження та їх аналіз. *1. Стан окиснювального метаболізму при впливі іонізуючої радіації.* Проведені дослідження виявили, що після впливу іонізуючого випромінювання концентрація МДА в печінці до інкубації знижувалась при дозі опромінення 0,25 Гр на 20,2 %, 0,5 Гр – на 46,5 %, але збільшувалась при дозі 7 Гр на 61,3 %. Рівень МДА після інкубації зменшувався при дозі 0,25 Гр на 23,8 %, 0,5 Гр – на 46,7 %, а при дозі 7 Гр зростав на 78,1 % порівняно з контролем. Це, ймовірно, пов'язано з компенсаторним підвищенням антиоксидантного потенціалу в печінці при дії малих доз опромінення.

Активність СОД зростала при всіх дозах опромінення: на 77,1 % при 0,25 Гр, на 102,9 % - при 0,5 Гр, а при 7 Гр – на 60,5 %. Активність каталази збільшувалась при дозі 0,25 Гр – на 132,1 %, 0,5 Гр – на 163,0 % і зменшувалась на 52,3 % при дозі 7 Гр. Відомо, що СОД знаходиться у взаємозв'язку з активністю антиоксидантного ферменту - каталази, яка індукується на генному рівні пероксидом водню [В.А. Барабой, Д.А. Сутковий, 1997]. Вона забезпечує каталазу субстратом, а остання регенерує кисень для потреб клітини. Проте, замість зростання активності каталази після опромінення в дозі 7 Гр спостерігалось її зниження.

В крові концентрація МДА зростала до інкубації при всіх дозах: при 0,25 Гр – на 93,4 %, при 0,5 Гр – на 115,0 % і при 7 Гр – на 66,0 %, а після інкубації збільшувалась на 97,9 %, 104,7 % і 78,1 % відповідно. Концентрація дієнових кон'югатів атерогенних ліпопротеїдів при дії випромінювання в дозі 7 Гр підвищувалась на 34,4 %.

Таким чином, навіть невеликі дози (0,25 Гр) іонізуючого випромінювання на протязі місяця вдвічі збільшували вміст продуктів пероксидації у крові. В результаті посилення процесів пероксидації збільшувався перекисний гемоліз еритроцитів, відповідно дозам на 31,8 %, 61,8 % і 50,3 %. В зв'язку з порушенням рецепторів до ліпопротеїдів низької щільності у сироватці крові зростала концентрація холестерину – на 105,4 % при дозі 0,25 Гр, на 94,5 % - при 0,5 Гр та на 76,7 % - при 7 Гр. В тканинах печінки відбувалися зміни, які порушували синтез і секрецію в кров церулоплазміну. Його концентрація зменшувалась відповідно на 20,5 %, 41,3 % і 32,2 %. Активність СОД, як субстратіндуцибельного ферменту, зростала при всіх дозах випромінювання: при дозі 0,25 Гр - на 90,7 %, 0,5 Гр – на 99,0 %, 7 Гр – на 50,9 %. Але при цьому відмічалось зниження активності каталази, відповідно на 53,6 %, 33,6 % і 42,5 %).

Зміни вмісту церулоплазміну та холестерину вказують на порушення функцій печінки. Дуже різке зростання концентрації МДА може бути пов'язане з посиленням процесів пероксидації в крові, в інших органах, з яких МДА надходить до крові, а також з порушенням процесів окислення МДА в кислоти за участю альдегіддегідрогенази в тканинах печінки. Слід зазначити, що найбільші глибокі зміни вивчених показників крові спостерігались при дозі 0,5 Гр, а менш виражені – при 7 Гр. Отже, ступінь змін показників ПОЛ в крові, в першу чергу, пов'язана з тривалістю дії радіації, а, по-друге, з її дозою.

Таким чином, проведені дослідження свідчать про те, що малі дози радіації – 0,25 Гр та 0,5 Гр – сприяють розвитку адаптивно-компенсаторних процесів в печінці, а доза 7 Гр різко знижує компенсаторно-метаболичні процеси в ній і пригнічує її функцію. Отже, великі дози спричиняють глибокі зміни метаболізму в печінці, а малі – у крові.

При опроміненні змінювався і енергетичний метаболізм в печінці. Так, концентрація АТФ знижувалась – на 64,8 % ($p < 0,01$) при дозі 0,25 Гр, на 79,3 % ($p < 0,001$) – при 0,5 Гр і на 32,2 % ($p < 0,01$) – при 7 Гр, що свідчило про порушення синтезу та підвищене витрачання макроергів. При цьому, знижувалась концентрація АДФ – на 40,0 % ($p < 0,02$) при дозі 0,25 Гр, на 39,2 % ($p < 0,01$) - при 0,5 Гр а при 7 Гр – на 23,4 % ($p < 0,05$). Концентрація АМФ збільшувалась на 46,3 % ($p < 0,01$) при дозі 0,25 Гр і на 60,2 % ($p < 0,01$) – при дозі 0,5 Гр, що вказувало на порушення аденілатциклазної реакції, а при дозі 7 Гр її концентрація знижувалась на 29,8 % ($p < 0,01$), що свідчить про розпад макроергів.

Вміст КФ зменшувався при всіх дозах іонізуючого опромінення, відповідно на 43,9 %, 55,7 %, 34,6 %. В цей час концентрація НФ зростала (на 40,0 %, 50,9 % і 25,8 %), отже, при цьому зростав

вміст фосфорильованих форм. Те, що знижується синтез АТФ, підтверджує зменшення швидкості ендогенного дихання мітохондрій – на 37,6 % ($p < 0,01$) при дозі 7 Гр і коефіцієнту ефективності фосфорилування – на 15,3 % ($p < 0,05$). Відомо, що окислювальне фосфорилування локалізоване на внутрішній мембрані мітохондрій; можливо, що воно страждає від випромінювання в результаті пероксидації і від цього порушується електронно-транспортний ланцюг, і окиснення роз'єднується з фосфорилуванням [В.П. Кухар, А.И. Луйк, 1991; М.М. Дружина та співавт., 2000].

Далі результати наших досліджень показали, що концентрація циклічного 3-5-аденозинмонофосфату (цАМФ) в тканинах печінки збільшувалася на 30,9 % ($p < 0,01$) при дозі 0,25 Гр, на 44,1 % ($p < 0,01$) – при 0,5 Гр і знижувалась на 36,9 % ($p < 0,01$) при 7 Гр. Таким чином, малі дози опромінення викликають ефекти, подібні стресу, з включенням аденілатциклазної системи, а великі - знижують вміст цАМФ і пригнічують ферментативні катаболічні процеси, що може бути пов'язано з порушенням структури рецепторів та самої плазматичної мембрани. Концентрація циклічного 3-5-гуанозинмонофосфату (цГМФ) знижувалась на 17,0 % при дозі 0,25 Гр, на 28,2 % ($p < 0,05$) – при 0,5 Гр і збільшувалась на 36,1 % ($p < 0,01$) при 7 Гр. Активація гуанілатциклази могла бути пов'язана із зростанням продукції вільних радикалів, спроможних активізувати фермент, пов'язаний з активацією пероксидного окислення в печінці.

В тканинах печінки при дозі 7 Гр знижувалась концентрація РНК на 44,5 % ($p < 0,01$), глобулінів - на 32,1 % ($p < 0,01$), гістонів - на 26,4 % ($p < 0,03$), що, можливо, було пов'язане з гальмуванням синтезу білків.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що при дії іонізуючого випромінювання спостерігаються глибокі порушення процесів пероксидації, біоенергетики і регуляції.

2. *Стан окиснювального метаболізму при впливі фториду натрію.* При введенні щурам фториду натрію протягом одного, трьох і шести місяців відмічалось прогресивне підвищення концентрації МДА в крові до інкубації – на 8,3 % на кінець 1-го місяця, на 26,2 % - 3-го місяця, на 51,4 % - 6-го місяця у порівнянні з інтактними тваринами. Після 1,5 годинної інкубації концентрація МДА у крові збільшувалась на 30-й день на 23,8 % ($p < 0,01$), на 90-й день – на 43,7 % ($p < 0,01$) і на 180-й день – на 62,1 %. Перекисний гемоліз еритроцитів зростав, відповідно на 22,9 %, 35,9 % і 48,9 %. Концентрація холестерину підвищувалась на кінець 1-го місяця на 14,3 %, 3-го місяця – на 27,3 % і 6-го місяця – на 32,3 %.

Таким чином, при надлишковому введенні фториду натрію постійно активізувалась оксидантна здатність нейтрофілів, внаслідок чого прогресивно зростала концентрація вторинних продуктів пероксидації і ступінь деструкції еритроцитарної мембрани. У відповідь на посилення процесів пероксидації відбувалась активація СОД. Її активність збільшувалась на 30-й день на 22,2 % ($p < 0,05$), на 90-й день – на 46,3 % ($p < 0,02$), на 180-й день – на 59,2 % ($p < 0,01$). Однак, активність іншого субстратіндуцибельного ферменту – каталази, навпроти, прогресивно знижувалась: після

1-го місяця на 10,0 %, третього – на 31,5 %, шостого – на 47,3 % у порівнянні з контролем. Це могло бути пов'язано з інгібуючою дією фториду на каталазу.

Відомо, що печінка синтезує білки сироватки крові, серед яких антиоксидантними властивостями володіє церулоплазмін [О.А. Санина, Н.К. Бердинских, 1996]. Однак, фторид натрію може гальмувати синтез білків в печінці [О.И. Цебржинский, 1993]. Тому, в динаміці експерименту відзначалось зниження активності церулоплазміну: після першого місяця на 7,7 %, третього – на 23,7 % і шостого – на 29,2 %.

Суперечливим виявився стан процесів пероксидації та АОЗ в тканинах печінки. В динаміці досліджень спостерігалось збільшення концентрації МДА до інкубації у порівнянні з контролем: на 30-й день на 14,7 %, 90-й день – на 68,0 % і на 180-й день – на 20,9 %, а після інкубації вона зростала, відповідно на 17,9 %, 65,4 % і 36,6 %. Активність СОД підвищувалась на 33,8 %, 59,0 % і 43,7 %, а активність каталази знижувалась на 19,2 %, 38,0 % і 46,1 %.

Таким чином, активність каталази, яка інгібується фторидом натрію, прогресивно знижувалась, що вказувало на накопичення фториду в тканинах печінки. Слід зазначити, що пік максимального підвищення концентрації МДА до і після інкубації та активності СОД приходився не на 6-тимісячне введення фториду натрію, а на 3-хмісячне, тобто, спостерігалась певна фазність розвитку процесів ПОЛ.

Далі результати наших досліджень показали, що в печінці тварин підвищувалась концентрація цАМФ: після місячної інтоксикації фторидом натрію на 21,2 % ($p < 0,05$), шестимісячної – на 35,6 % ($p < 0,02$), а концентрація цГМФ зменшувалась на 17,3 % і 23,7 % ($p < 0,05$) відповідно. Можна припустити, що в печінці посилювались катаболічні процеси, так як цАМФ є вторинним месенджером для реакцій катаболізму. Зниження концентрації цГМФ вказує не тільки на гальмування анаболічних процесів, до яких причетна кальцієва месенджерна система, але й на зниження продукції оксиду азоту, який активізує гуанілатциклазу в кальцієвому каскаді. Здатність іону фтора активізувати аденілатциклазу відома давно [О.В. Горішна і співавт., 1993].

При надлишковому введенні фториду натрію на протязі одного і шести місяців знижувалась швидкість ендogenousного дихання на 16,5 % і 26,2 % ($p < 0,05$). Блокування ротеноном знижувало рівень дихання в 3,4 рази. Але ротенон практично не впливав на різницю між одно- і шестимісячним введенням фториду. В стані 3 за Чансом суттєвої різниці між показниками інтактних тварин і при одномісячній і шестимісячній інтоксикації не виявлено, що вказує на можливість включення адаптаційно-компенсаторних механізмів. При 4 стані за Чансом (контрольне дихання) також не відмічалось суттєвої різниці. Таким чином, дихальний ланцюг знаходився у функціональному стані і синтез АТФ відбувався, судячи по величинам дихального контролю, який знижувався при шестимісячній інтоксикації.

Таким чином, виявлені порушення в дихальному ланцюгу при хронічній фтористій інтоксикації свідчили про порушення окиснювального фосфорилування. Сума концентрацій аденіннуклеотидів практично не змінювалась після місячної і трьохмісячної інтоксикації, але знижувалась на 19 % після шостого місяця введення фториду. Вміст АТФ в тканинах печінки істотно знижувався в динаміці досліджень: на 30-й день на 15,0 %, на 90-й день – на 36,4 % і 180-й день - на 44,5 %. Отже, можна думати, що або знижувався синтез АТФ, або посилювалось її використання.

Концентрація АДФ в печінці незначно знижувалась після місяця введення фториду, підвищувалась після третього і знижувалась після шостого. Порушувався і метаболізм АМФ в тканинах печінки. Її концентрація збільшувалась на 15,4 %, 23,9 % і 38,0 %, відповідно. Можливо, при цьому порушувалась активність аденілаткінази (міокінази), яка із АТФ і АМФ утворює 2 АДФ. Ця реакція активує підвищення швидкості катаболічних процесів.

Гальмування через інгібування катаболічних процесів, можливо, в деякому ступені послаблювало катаболічний ефект цАМФ і може розглядатися як один із адаптивно-компенсаторних механізмів при фтористій інтоксикації. Зменшення концентрації АТФ і збільшення – АМФ в печінці сприяло зниженню енергетичного потенціалу в усі періоди інтоксикації.

В динаміці інтоксикації концентрація КФ в печінці прогресивно знижувалась (на 12,5 %, 26,3 % і 40,0 %), водночас, у порівнянні з нормою, зростала концентрація НФ (на 10,8 %, 25,6 %, 34,5 %). Таким чином, в результаті хронічної фтористої інтоксикації порушувався енергетичний метаболізм в печінці, що істотно відображалось на її біосинтетичній функції. Після шести місяців введення фториду знижувався на 35,7 % ($p < 0,01$) синтез сумарної РНК в тканинах печінки, водночас на 27,2 % ($p < 0,05$) зменшувалась інтенсивність синтезу глобулінів і на 23,0 % ($p < 0,01$) – гістонів.

Таким чином, в крові і печінці відмічалась активація перекисного окиснювання і ослаблення системи АОЗ. Виявлено, що в печінці цей процес був не однонаправленим, як у крові. Так, максимум активності СОД, концентрації МДА і АДФ приходився на третій місяць, коли спрацьовували компенсаторні механізми. Після шестимісячної інтоксикації синтез АТФ і енергетичний потенціал в тканинах печінки різко зменшувалися, і, можливо, це пов'язано зі зниженням компенсаторних можливостей організму.

3. Стан окиснювального метаболізму при сполученому впливі іонізуючої радіації і фториду натрію. В результаті сумісної дії фториду натрію та іонізуючої радіації (сумарна доза 0,25 Гр) на протязі місяця концентрація МДА в тканинах печінки до і після інкубації знижувалась на 51,2 % і 56,8 %, причому, це зниження було більш вираженим, ніж при ізольованій дії випромінювання. Активність каталази і СОД відповідали значенням при ізольованій дії радіації, тобто, різко зростали у порівнянні з нормою і дією фториду натрію.

Таким чином, в печінці напруженість АОЗ не тільки попереджувала пероксидацію, але й знижувала її рівень. Однак, в крові спостерігалось виражене збільшення обох фракцій МДА, гемолізу еритроцитів на 43,0 %, активності СОД – в 2,5 рази, концентрації холестерину – в 2,2 рази при різкому зниженні активності каталази (на 69,9 %) і концентрації церулоплазміну (на 27,2 %). При порівнянні цих даних з контролями виявлена аналогія з ізольованою дією випромінювання. Однак, сумісна дія давала в крові мінімальну для всіх груп (фторид, радіація) активність каталази і концентрацію церулоплазміну, максимум активності СОД і холестерину. Мабуть, в цьому проявлялась специфіка змін при сумісному впливі фториду і малих доз радіації (0,25 Гр) як в крові, так і в печінці.

Аналогічні за направленістю зміни цих показників в крові й печінці відбувались при сполученій дії фториду натрію і радіації в сумарній дозі 0,5 Гр. Однак, тут виявились деякі особливості, які виражаються в більш різкому зниженні вмісту церулоплазміну – на 48,0 % ($p < 0,01$) в сироватці крові і менш вираженому розвитку гіперхолестеринемії. Це говорить про порушення функції печінки, в результаті чого знижувалась її синтетична функція у відношенні церулоплазміну і холестерину. Таким чином, з підвищенням сумарної дози іонізуючої радіації в умовах фтористої інтоксикації вільнорадикальна патологія була більш виразною в крові, ніж в печінці.

В тканинах печінки при дії сумарної дози 7 Гр на фоні фтористої інтоксикації максимальне збільшення обох фракцій МДА відмічалось після трьох місяців, в той час, як після шести місяців ці показники були близькі до показників одномісячного експерименту, але, якщо приріст МДА за час інкубації після одного і трьох місяців інтоксикації складала 18,8 % і 16,8 %, то після шести місяців – 32,3 % ($p < 0,01$).

На відміну від малих доз радіації, в цьому випадку різко збільшувався вміст МДА в печінці. Однак, після трьох місяців інтоксикації ці значення при сполученій дії були вищі показників при дії тільки іонізуючого випромінювання. Тільки в кінці шостого місяця приріст МДА був найбільший у порівнянні з аналогічними показниками у контролі, при дії фтору і радіації після одного і трьох місяців затравки. Отже, після 6-го місяця сполученої дії відбувалось виснаження АОЗ, яке виражалось в зниженні активності каталази (майже в 5 разів), що було нижче показників норми, дії радіації і фтористої інтоксикації (1, 3 і 6 місяців). Однак, максимальне зростання активності СОД при сумісній дії спостерігалось після третього місяця інтоксикації, а після шостого воно відповідало величинам при дії тільки радіації і фториду при усіх строках інтоксикації. Таким чином, при великих дозах радіації в умовах хронічної фтористої інтоксикації для печінки провідним пошкоджуючим фактором було випромінювання.

При шести місяцях підвищеного введення фториду, а потім впливі іонізуючого випромінювання концентрація дієнових кон'югатів в крові відповідала такій при ізольованій дії фториду і радіації і була на 53,1 % ($p < 0,01$) вищою за норму. При місячній інтоксикації

концентрація МДА до інкубації в крові була максимальною і відповідала величинам контролю, при трьохмісячній – відповідала показникам ізольованої дії фториду і радіації, а при шестимісячній – була дещо вищою величин при дії фториду. Максимальний приріст МДА за час інкубації збільшувався на 55,6 % ($p < 0,01$) на шостий місяць сполученого впливу. Ці показники в два рази перевищували отримані після одного і трьох місяців затравки. Тому можна зробити припущення про розвиток пероксидації як при сумісній дії, так і при гіперфторозі і опроміненні, що приводило до виснаження антиоксидантного резерву. Примітно те, що на відміну від малих доз, синдром пероксидації розвивався як у крові, так і в тканинах печінки.

Рівень перекисного гемолізу еритроцитів зростав на 58,2 % ($p < 0,01$) незалежно від строків впливу. Причому, ці показники були близькими до таких при ізольованій дії фтору протягом усіх трьох строків. Мабуть, після шести місяців порушувалась синтетична і детоксикаційна функція печінки, про що свідчив мінімальний вміст церулоплазмину і збільшення гемолізу еритроцитів. При сумісній дії спостерігалось прогресивне зниження активності каталази і підвищення активності СОД у крові в динаміці спостережень.

Таким чином, синдром пероксидації в крові, очевидно, компенсувався активністю СОД, однак, в умовах зниження активності каталази накопичувався перекис водню, який пошкоджував клітини.

Далі результати наших досліджень показали, що в печінці змінювався стан енергетичного метаболізму при сполученій дії фториду і випромінювання в дозі 0,25 Гр. Про це свідчило виразне зниження концентрації АТФ на 58,7 % ($p < 0,01$), АДФ – на 29,1 % ($p < 0,05$), КФ – на 47,2 % ($p < 0,01$) і підвищення вмісту АМФ на 57,1 % ($p < 0,01$), НФ – на 42,2 % ($p < 0,01$) у порівнянні з контролем. При цьому концентрації АТФ і АДФ були меншими за такі при дії фториду натрію, але більшими у порівнянні з опромінюванням.

Схожі зміни спостерігались при дії радіації в сумарній дозі 0,5 Гр. Концентрація АТФ знижувалась на 68,5 % ($p < 0,01$), АДФ – на 50,4 % ($p < 0,001$), КФ – на 61,2 % ($p < 0,001$). Однак, концентрації АТФ при сумісній дії були достовірно вищими величин при ізольованому опроміненні, але істотно нижчими таких при дії фториду. Крім того, підвищувався рівень АМФ на 71,0 % ($p < 0,001$), НФ – на 51,5 % ($p < 0,01$) у порівнянні з інтактними тваринами і у порівнянні з сумісним впливом при дозі 0,25 Гр. Але дія тільки радіації більш істотно позначалась на зниженні концентрації АТФ. Таким чином, при сполученій дії фториду і випромінювання на енергетику в печінці провідна роль належала радіації.

В тканинах печінки після одного, трьох і шести місяців затруєння і великих дозах опромінення (7 Гр) концентрація АТФ знижувалась в меншій мірі у порівнянні з нормою і сумісним впливом при дозах 0,25 і 0,5 Гр. Однак, в динаміці сполученої дії при дозі 7 Гр прогресивно знижувався вміст АТФ, але після місячної сумісної дії з дозою 0,5 Гр зниження концентрації АТФ

складало 68,5 % ($p < 0,01$), а після 6-ти місяців з 3-хденним опромінюванням в сумарній дозі 7 Гр – 64,8 % ($p < 0,01$). Можна думати, що сполучена дія з малими дозами викликає більш глибокі зміни енергетичного метаболізму, ніж при 6-тимісячній сумісній дії з 1,5 і трьохразовою більшою дозою опромінення.

При дослідженні процесів окиснювального фосфорилування в тканинах печінки під впливом іонізуючої радіації в дозі 7 Гр після місячного введення фториду натрію спостерігались значні зміни функціонального стану мітохондрій. Швидкість ендogenousного дихання мітохондрій в печінці знижувалась на 42,2 % ($p < 0,01$), тобто в 1,7 рази у порівнянні з контролем і в 1,5 рази у порівнянні з впливом фториду натрію. Швидкість дихання в присутності ротенону знижувалась на 23,0 % ($p < 0,02$), дихальний контроль – на 26,3 % ($p < 0,05$), коефіцієнт фосфорилування АДФ/О - на 19,4 % ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем. При цьому, отримані дані близькі до величин, одержаних при ізольованому опроміненні. Звідси можна зробити висновок про те, що провідним фактором в порушенні споживання кисню в даних умовах була радіація.

При дослідженні інтенсивності окиснювального фосфорилування в печінці під впливом опромінення в дозі 7 Гр після 6-тимісячного введення фториду натрію погіршувався функціональний стан мітохондрій в порівнянні з даними місячного експерименту. Спостерігалось достовірне зниження швидкості ендogenousного дихання мітохондрій на 49,6 % ($p < 0,01$), швидкості дихання в присутності ротенону – на 28,0 % ($p < 0,01$). Погіршувались і біоенергетичні показники мітохондрій. Дихальний контроль знижувався на 33,0 % ($p < 0,01$), коефіцієнт ефективності фосфорилування – на 24,2 % ($p < 0,01$). Хоча достовірних відмін між величинами цих серій не було, однак, абсолютні величини 6-тимісячного експерименту були, практично нижчими, ніж одномісячного. Видно, токсична дія порівняно невисоких доз фториду натрію в хронічному експерименті компенсується посиленням виведенням або депонуванням його в твердих тканинах, тому, переважаючим фактором є дія радіації.

Далі результати наших досліджень показали, що при сумісній дії фториду і радіації в сумарних дозах 0,25 і 0,5 Гр на протязі місяця спостерігалось підвищення концентрації цАМФ. Причому, це підвищення було пов'язане зі зростанням дози випромінювання як при ізольованому опроміненні, так і при сумісній дії. Навпаки, концентрація цГМФ в тканинах печінки знижувалась на 34,6 % ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем, що свідчило про те, що процеси катаболізму переважали над процесами анаболізму. Зовсім інша ситуація спостерігалась після першого та шостого місяця впливу фториду і опромінення в дозі 7 Гр. Концентрація цАМФ знижувалась, в середньому, на 23,6-26,4 %, а цГМФ підвищувалась на 11-14 % у порівнянні з нормою. Можна припустити, що чинились не тільки порушення трансдукції сигналу, але й виснаження гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи. Отже, порушувалась рецепторна регуляція метаболізму печінки і знижувалась її адаптивно-компенсаторна здатність. Звідси – порушення

вмісту церулоплазміну і холестерину в сироватці крові, зменшення синтезу АТФ і зниження, взагалі, синтетичної функції печінки. Останнє підтверджується зниженням в печінці синтезу сумарної РНК на 58,2 % ($p < 0,01$), глобулінів – на 46,3 % ($p < 0,01$), гістонів – на 38,5 % ($p < 0,02$) після сполученої дії.

Таким чином, в результаті проведених досліджень виявлено, що при сумісній дії хронічної фтористої інтоксикації і малих і великих доз випромінювання посилювалось вільнорадикальне перекисне окиснювання в крові і печінці, в результаті чого порушувалось окиснювальне фосфорилування, а нестача АТФ, в свою чергу, приводила до порушення синтезу сумарної РНК і білків в клітинах печінки і змінювала рівень цАМФ і цГМФ.

Оскільки одним з пускових механізмів порушення метаболізму як при інтоксикації, так і при дії радіації є посилення процесів пероксидації, для корекції цих порушень ми вибрали вплив комплексу АО.

4. Вплив комплексу антиоксидантів на окиснювальний метаболізм при хронічному введенні фтору, впливі іонізуючої радіації і сполученій їх дії. При введенні комплексу АО (в-каротину, б-токоферолу, аскорутину і унітіолу) на фоні хронічного введення фториду натрію (6 місяців) в тканинах печінки концентрація МДА до і після інкубації і активність СОД знижувались у порівнянні з введенням фториду натрію, а активність каталази збільшувалась. Отже, антиоксидантний комплекс гальмував розвиток процесів пероксидації і зниження рівня АОЗ.

У крові спостерігались аналогічні зміни: гальмування процесів пероксидації і посилення АОЗ. Вміст церулоплазміну в крові наближався до значень контролю, однак, вміст холестерину залишався на рівні інтоксикації. Таким чином, введення комплексу АО на фоні хронічної інтоксикації знижувало розвиток процесів пероксидації в крові і печінці.

Після 6-тимісячної фтористої інтоксикації і дії того ж комплексу АО протягом двох тижнів після затруєння, спостерігалась тенденція до нормалізації концентрації МДА до і після інкубації в тканинах печінки. Однак, активність СОД в печінці, концентрація дієнових кон'югатів в крові, гемоліз еритроцитів, активність каталази і СОД, вміст церулоплазміну залишались на рівні контролю на інтоксикацію, а вміст МДА у крові до і після інкубації знижувався відносно норми. Комплекс АО попереджував надлишкове утворення повторних продуктів ПОЛ. Таким чином, введення комплексу антиоксидантів після 6-ти місяців фтористої інтоксикації гальмувало розвиток пероксидації і зниження АОЗ в печінці, але не в крові.

Далі наші дослідження показали, що при введенні на протязі двох тижнів АО і опромінення на протязі трьох днів після введення комплексу (сумарна доза 7 Гр) в тканинах печінки показники параметрів, які досліджувались, займали проміжне положення між значеннями норми і контролю на радіацію, що вказувало на коригуючий ефект АО. У крові таку ж тенденцію до нормалізації мали значення активності каталази, концентрації церулоплазміну, холестерину і МДА до і після

інкубації. Величини перекисного гемолізу еритроцитів, дієвих кон'югатів і СОД залишалися на рівні показників при опроміненні, що, можливо, було пов'язано з його несприятливою дією на кровотворення. Отже, попереднє введення комплексу АО перед опроміненням проявляло частковий протекторний ефект.

Після трьохденного опромінення в сумарній дозі 7 Гр, а потім введення комплексу АО на протязі двох тижнів загальна направленість змін збігалася з такою попередньої серії експериментів. Однак, зниження вмісту МДА (до і після інкубації крові і тканин печінки) і холестерину було менш вираженим. Активність СОД в крові і тканинах печінки, вміст церулоплазміну і дієвих кон'югатів в сироватці крові практично зберігали значення контролю на опромінення. Отже, введення комплексу АО після опромінення виявилось менш ефективним, ніж при превентивному введенні.

Введення комплексу АО на фоні 6-тимісячного введення фториду і наступного опромінення приводили до істотного зниження обох фракцій МДА (до і після інкубації), активності СОД, підвищення активності каталази в тканинах печінки. В крові рівень гемолізу еритроцитів і холестерину істотно не змінювався. Вміст МДА до інкубації, рівень дієвих кон'югатів знижувалися в бік норми. Достовірно наближалась до норми концентрація МДА після інкубації, церулоплазміну, активність каталази і СОД. В тканинах печінки зростали, але не досягали норми, концентрації АТФ і КФ, однак, концентрації АДФ, АМФ і НФ залишалися на рівні таких при опроміненні без введення антиоксидантів.

Таким чином, попереднє введення комплексу АО виявляло коригуючий ефект. Особливо важлива тенденція до нормалізації вмісту в тканинах печінки АТФ і КФ. Це говорить про стабілізацію АО мітохондріальної мембрани, де локалізується окиснювальне фосфорилування.

Введення комплексу АО після 6-тимісячної фтористої інтоксикації сприяло частковій, але менш виразній, ніж в попередній серії експериментів, нормалізації досліджених параметрів. У крові величини перекисного гемолізу еритроцитів, вміст МДА до інкубації, дієвих кон'югатів, холестерину, церулоплазміну, активність каталази і СОД не знижувалися у порівнянні з сумісною дією фториду і радіації. І тільки концентрація МДА після інкубації дещо знижувалась. Таким чином, введення комплексу АО при дії іонізуючої радіації після фтористої інтоксикації чинило захисний ефект в печінці, але не в крові.

В цілому, наші експериментальні дослідження дозволили виявити, що вплив надлишку фторидів і іонізуючої радіації викликав активацію процесів пероксидації. Встановлено, що пік порушень при фтористій інтоксикації був найбільшим після 3-го місяця введення фториду в організм. Виявлений також той факт, що роздрібний вплив малих доз випромінювання викликає більш глибокі зміни в крові, ніж великих доз на протязі трьох днів (сумарна доза 7 Гр).

Проведені дослідження дозволили також встановити, що при опроміненні порушується синтез сумарної РНК, гістонів і глобулінів в тканинах печінки, що свідчить про метаболічні порушення в умовах опромінення, які зачіпають фундаментальні клітинні механізми. Радіація і підвищене надходження фториду натрію в організм знижують швидкість ендогенного дихання, синтез АТФ, сприяють роз'єднанню окиснювального фосфорилування.

При сумісній дії випромінювання і фториду натрію виявлено домінуючий вплив радіації, як провідного патогенетичного фактора. Домінуючий вплив радіації при сумісній дії активізує пероксидацію, знижує активність АОЗ, пригнічує ендогенне дихання, синтез АТФ, РНК і білків.

Таким чином, одним з провідних механізмів сумісного впливу фториду натрію і радіації є посилення ПОЛ і зниження АОЗ. Паралельне застосування комплексу АО попереджало розвиток фтористої інтоксикації, глибоких порушень енергетичного метаболізму, процесів ПОЛ, пероксидації, підвищувало резистентність до сполученої дії фториду і випромінювання.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене нове рішення наукової проблеми механізмів ізольованого і сполученого впливу на організм двох екологічних факторів - іонізуючої радіації і фтору, надане теоретичне обґрунтування профілактичної і коригуючої дії певного комплексу антиоксидантів в цих умовах.

1. При дії малих доз радіації в крові підвищується вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів, що відображається в посиленні перекисного гемолізу еритроцитів, знижується активність каталази і вміст церулоплазміну. В печінці відбувається активація компенсаторних метаболічних процесів - системи антиоксидантного захисту, що проявляється підвищенням активності каталази, супероксиддисмутази і зниженням утворення малонового діальдегіду. Вплив малих доз радіації (0,25 Гр і 0,5 Гр сумарно на протязі місяця) викликає більш глибокі зміни перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в крові, а великих (7 Гр сумарно на протязі 3-х днів) – в печінці.
2. На відміну від дії малих доз, при великих дозах радіації в печінці не знижується, а збільшується вміст малонового діальдегіду і зменшується активність каталази, що свідчить про посилення перекисного окиснення ліпідів, яке виснажувало ресурси низькомолекулярних метаболітів – антиоксидантів. Під впливом великих доз іонізуючої радіації знижується синтез РНК, глобулінів і гістонів в печінці. Нестача макроергів і азотних основ сприяє розвитку глибоких порушень метаболізму, нуклеїнових кислот. Зниження синтезу РНК і гістонів свідчить про те, що метаболічні зрушення в умовах випромінювання зачіпають фундаментальні клітинні процеси.

3. При введенні фториду натрію на протязі шести місяців в печінці концентрація малонового діальдегіду (до і після інкубації) і активність супероксиддисмутази підвищувались, але менше, ніж при трьохмісячному введенні, а активність каталази знижувалась менш. Ці зміни, можливо, засновані на включенні адаптивних реакцій організму на інтоксикацію: посиленого всмоктування есенціальних антиоксидантів, підвищеного надходження фтору в тверді тканини, де він депонується. При розвитку хронічної фтористої інтоксикації порушується енергетичний метаболізм, що проявляється зниженням концентрації аденозиндифосфату, швидкості ендogenousного дихання і збільшенням вмісту аденозинмонофосфату. Причиною біоенергетичних порушень, певно, є посилення пероксидного пошкодження мітохондрій в тканинах печінки і пригнічення фтором активності цитохромоксидази. Фторид натрію активує аденілатциклазну систему, що призводить до збільшення концентрації цАМФ і зниження – цГМФ, внаслідок чого посилюються енергозалежні процеси адаптації.
4. Вплив малих доз випромінювання одночасно з фтористою інтоксикацією супроводжується збільшенням концентрації малонового діальдегіду, активності супероксиддисмутази, вмісту холестерину, перекисного гемолізу еритроцитів і різким зниженням активності каталази і вмісту церулоплазміну в крові. Активність перекисного окислення ліпідів і порушення в системі антиоксидантів більш виразні у крові, ніж в печінці.
5. Сумісна дія малих доз іонізуючого випромінювання і фториду натрію на протязі місяця характеризується глибокими змінами енергетичного метаболізму. Радіація і підвищене надходження фториду натрію в організм знижують швидкість ендogenousного дихання, порушують дихальний контроль, продукцію АТФ, АДФ, креатинфосфату та підвищують концентрацію неорганічного фосфору. В результаті, дія двох факторів порушує тканинне дихання, процеси окиснювального фосфорилування, що приводить до розвитку тканинної гіпоксії.
6. При впливі великих доз радіації після одно-, трьох- і шестимісячного надходження фториду розвивається синдром пероксидації, що призводить до виснаження антиоксидантного захисту. Максимальне зростання вмісту малонового діальдегіду в печінці відмічається при опроміненні після трьохмісячного надходження фтору. Після шестимісячної сумісної дії відбувається зниження активності каталази і збільшення активності супероксиддисмутази в печінці. В крові максимальний приріст концентрації малонового діальдегіду відмічається при шестимісячному впливі і супроводжується прогресивним зниженням активності каталази і зростанням активності супероксиддисмутази.
7. При сумісному впливі фториду натрію і малих доз іонізуючого випромінювання на протязі місяця виявлені зміни активності аденілатциклазної системи в печінці щурів: значне підвищення концентрації цАМФ і зниження – цГМФ. Після одно і шестимісячного введення фториду натрію і дії великих доз випромінювання відбувається зниження вмісту цАМФ і

підвищення – цГМФ. Після введення фториду натрію на протязі шести місяців і впливі великих доз радіації пригнічуються пластичні процеси в печінці (знижується синтез РНК і білків) і зменшується виживання тварин.

8. При сумісній дії іонізуючої радіації і фториду натрію домінуючий вплив відносно активації перекисного окиснення ліпідів і зниження антиоксидантного захисту виявляє радіація, яка порушує метаболізм енергетичних фосфатних сполук, пригнічує тканинне дихання, синтез АТФ, РНК і білків.
9. Введення певного комплексу антиоксидантів, який включає: в-каротин, унітол, б-токоферол і аскорутин, на фоні хронічного затруєння фтором (6 місяців) попереджає розвиток процесів пероксидації і зниження рівня антиоксидантного захисту. Концентрація малонового діальдегіду (до і після інкубації) і активність супероксиддисмутази зменшуються в печінці і крові, активність каталази підвищується. Антиоксиданти, що виявляють специфічну дію, посилюють неспецифічну резистентність організму на рівні регуляторних систем, які впливають на метаболізм. В крові концентрація церулоплазміну, який продукується печінкою, наближається до норми.
10. Вплив вказаного комплексу антиоксидантів після хронічної фтористої інтоксикації (протягом 6-ти місяців) гальмує наростання перекисного окиснення ліпідів і зниження антиоксидантного захисту, сприяє нормалізації вмісту малонового діальдегіду (до і після інкубації), активності каталази в печінці, а також обмежує підвищення рівня малонового діальдегіду в крові. Вміст церулоплазміну, холестерину, дієнових кон'югатів, активність супероксиддисмутази в крові зберігають значення, характерні для інтоксикації.
11. Попереднє введення комплексу антиоксидантів на протязі 12 днів до опромінення здійснює суттєвий профілактичний вплив на прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз; спостерігається тенденція до нормалізації концентрації малонового діальдегіду (до і після інкубації), активності каталази і супероксиддисмутази в печінці. В крові концентрація церулоплазміну, холестерину, активність каталази наближаються до норми, після опромінення в сумарній дозі 7 Гр. Введення комплексу антиоксидантів після опромінення менш ефективно, ніж превентивне його застосування. Позитивний ефект проявляється переважно в печінці і менше – в крові.
12. Паралельне введення фториду натрію (на протязі 6-ти місяців) і комплексу антиоксидантів з наступним опроміненням викликає виражену тенденцію до нормалізації параметрів перекисного окиснювання ліпідів і антиоксидантного захисту, а також коригуюче впливає на енергетичний метаболізм. При цьому суттєво знижується концентрація малонового діальдегіду (до і після інкубації), активність супероксиддисмутази і підвищується активність каталази в печінці. Достовірно нормалізується вміст малонового діальдегіду (після інкубації),

церулоплазміну, активність каталази і супероксиддисмутази в крові. Корируючий вплив на окиснювальне фосфорилування сприяє ресинтезу макроергічних сполук.

Практичні рекомендації

1. Результати проведених наукових досліджень можуть бути використані при розробці практичних заходів для підвищення ефективності терапії хронічної фтористої інтоксикації і радіаційних ушкоджень за допомогою певного комплексу антиоксидантів.
2. Комплекс антиоксидантів може застосовуватись, поряд з іншими лікувальними заходами, з метою підвищення резистентності організму до ізольованої дії радіації, фториду натрію і їх сполученого впливу, шляхом корекції порушень окиснювального метаболізму.
3. Показники окиснювального метаболізму можуть бути використані і для виявлення можливих патогенетичних механізмів, і як критерії ранньої діагностики та об'єктивної оцінки несприятливого впливу іонізуючої радіації.
4. Одержані експериментальні дані можуть використовуватися при розробці практичних питань застосування певного комплексу антиоксидантів в клініці з метою підвищення ефективності профілактики і лікування при опроміюванні в умовах надлишкового надходження фториду в організм мешканців ендемічних по фтору регіонів, особам, які працюють на видобутку і переробці уранових руд, лікарям-рентгенологам.

Список опублікованих праць за темою дисертації

1. Костенко А.Г. Изменение состояния свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы в тканях печени и крови при воздействии ионизирующей радиации после поступления фторида натрия в организм в течение месяца // Вестник проблем современной медицины. – Полтава – Харьков. - 1995. – Вып.11. – С. 17-19.
2. Костенко А.Г. Влияние комбинированного ежедневного воздействия малых доз радиации в течение одного месяца на свободнорадикальное окисление и функцию антиоксидантной защиты в печени и крови // Вестник проблем биологии и медицины . – Полтава – Харьков. – 1996. – Вып. 11.- С. 87-92.
3. Костенко А.Г. Показатели свободнорадикального окисления, антиоксидантной защиты в печени и крови животных при различных дозах и сроках воздействия ионизирующей радиации // Вестник проблем биологии и медицины . – Полтава – Харьков. – 1997. - Вып. 22. - С. 72-79.
4. Костенко А.Г. Изменение энергетического метаболизма и содержания циклических нуклеотидов в печени животных при ежедневном воздействии малых доз радиации // Вестник проблем биологии и медицины . – Полтава – Харьков. – 1997. – Вып. 32. - С. 52-59.

5. Костенко А.Г. Влияние больших доз радиации на состояние свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в печени и крови белых крыс // Проблемы екології та медицини. – 1998. – Т. 2, № 5-6. – С. 25-26.
6. Костенко А.Г. Изменение метаболизма в печени белых крыс при воздействии больших доз радиации после шестимесячного введения фторида натрия // Вісник проблем біології і медицини. – Полтава.-Харьков - 1998. - Вип. 16. – С. 48-51.
7. Костенко А.Г. Изменение энергетического метаболизма, концентрации циклических нуклеотидов в печени белых крыс при воздействии больших доз ионизирующей радиации // Проблемы екології та медицини. – 1998. – Т. 2, № 5-6. – С. 16-18.
8. Костенко А.Г. Воздействие больших доз ионизирующей радиации после повышенного введения фторида натрия в организм на свободнорадикальное окисление и антиоксидантную защиту крови // Світ медицини та біології. – 2006. - № 1. – С. 36-41.
9. Костенко А.Г. Состояние свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в печени и крови при малых дозах облучения // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2006. – Т.1, Вип.1. – С. 367-370.
10. Костенко А.Г. Цебржинський О.І. Деякі патобіохімічні зміни в тканинах печінки при її ішемії та фтористій інтоксикації // Вестник проблем биологии и медицины . – Полтава – Харьков. – 1997. – Вып. 26. - С. 61-64. (Безпосередньо дисертанту належать дані про зміни вмісту малонового діальдегіду та АТФ в печінці щурів при фтористій інтоксикації, аналіз одержаних результатів).
11. Трибрат Т.А., Костенко А.Г., Цебржинский О.И. Патология печени, изменение антиоксидантного статуса и радиация // Анналы хирургической гепатологии. – 1998. – Т. 3, № 3. – С. 288-289 (Безпосередньо дисертанту належать дані про стабілізацію і нормалізацію рівня пероксидації в крові і печінці, а також енергетичного метаболізму в печінці щурів при введенні антиоксидантів в організм, аналіз результатів).
12. Костенко А.Г., Полянская В.П., Звягольская И.Н. Влияние повышенного поступления фторида натрия в условиях воздействия радиации на процессы метаболической адаптации в печени белых крыс // Проблемы екології та медицини. – 1998. - № 5-6. - С. 30-32 (Безпосередньо дисертанту належать дані про зміни показників перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту в печінці після трьохмісячного введення фториду натрію, їхній аналіз).
13. Трибрат Т.А., Костенко А.Г., Цебржинский О.И. Антиоксидантная система больных хроническими воспалительными заболеваниями печени после воздействия ионизирующего излучения // Лікарська справа. - 1999. - № 1. – С. 23-25. (Безпосередньо дисертанту належать дані про застосування антиоксидантів і їх вплив на пероксидацію в крові і печінці та енергетичний метаболізм, аналіз одержаних результатів, формулювання висновків).

14. Костенко А.Г., Матвієнко Т.М., Катрушов О.В., Михайлець М.С., Костріков Д.В., Коваль Т.І. Функціональний стан системи вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту в організмі тварин при хронічному впливі фтору та іонізуючої радіації // Проблеми екології та медицини. – 1999. – № 6. – С. 67-70. (Безпосередньо дисертанту належать дані про зміни показників вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту в печінці і крові тварин при сумісній дії іонізуючого випромінювання і фтору, їхній аналіз).
15. Костенко А.Г., Міщенко А.В. Зміна активності антиоксидантного захисту і процесів перекисного окислення ліпідів у тканинах тонкого кишечника і печінці при фтористій інтоксикації та радіації // Одеський медичний журнал. – 2000. - № 6. – С. 13-15. (Безпосередньо дисертанту належать дані про зміни показників вільнорадикального окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у печінці при фтористій інтоксикації та дії радіації, аналіз одержаних результатів).
16. Мищенко А.В., Костенко А.Г. Изменение процессов тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования в тканях тонкого кишечника и печени белых крыс при фтористой интоксикации // Проблеми екології та медицини. – 2000. – № 2-3. – С. 7-9 (Безпосередньо дисертанту належать дані про зміни показників тканинного дихання та окислювального фосфорилування в тканинах печінки щурів при фтористій інтоксикації, їхній аналіз, формулювання висновків).
17. Костенко А.Г., Міщенко А.В. Зміна тканинного дихання й окисного фосфорилування в тканинах тонкого кишечника і печінки білих пацюків під впливом фтористої інтоксикації та радіації // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2001 – Т. 5, № 2. – С. 329-331. (Безпосередньо дисертанту належать дані про зміни функціонального стану мітохондрій печінки щурів при опроміненні в дозі 7 Гр після місячного введення фториду натрію, їхній аналіз).
18. Костенко А.Г., Міщенко А.В. Вплив поєднаної хронічної дії підвищених доз натрію фториду та іонізуючого опромінення на антиоксидантний статус та енергетичний обмін у печінці тварин // Український радіологічний журнал. - 2001. - № 4. – С. 413-417. (Безпосередньо дисертанту належать дані про зміни антиоксидантного статусу, енергетичного метаболізму, функціонального стану мітохондрій та вмісту РНК, білків і циклічних нуклеотидів у печінці щурів, аналіз одержаних результатів, формулювання висновків).
19. Костенко А.Г., Мищенко А.В., Глебова Я.Ю., Филатова В.Л., Нижниченко Ж.Н. Изменение тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования в тканях тонкого кишечника и печени белых крыс при воздействии фтористой интоксикации и радиации // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2002. – Т.2, Вип.1. – С. 25-26. (Безпосередньо дисертанту належать дані про зміни показників енергетичного

метаболізму у тканинах печінки білих щурів при фтористій інтоксикації та впливі радіації, їхній аналіз, формулювання висновків).

20. Міщенко А.В., Костенко А.Г., Ришко В.В. Зміни вмісту аденіннуклеотидів у тканинах тонкого кишечнику і печінки білих щурів при фтористій інтоксикації та впливі іонізуючої радіації // Одеський медичний журнал. – 2002. - № 2. – С. 11-12. (Безпосередньо дисертанту належать дані про зміни показників енергетичного метаболізму у тканинах печінки щурів при фтористій інтоксикації та впливі опромінення, аналіз одержаних результатів, формулювання висновків).
21. Костенко А.Г., Мищенко А.В. Влияние комплекса антиоксидантов на состояние свободнорадикального окисления в печени и крови при введении фторида натрия и воздействии ионизирующей радиации // Український медичний альманах. – 2002. - №. 1. – С. 81-84. (Безпосередньо дисертантом проведені експериментальні дослідження та аналіз їхніх результатів).
22. Клименко Н.А., Костенко А.Г. Профилактика свободнорадикального окисления и нарушенной антиоксидантной защиты при воздействии ионизирующей радиации // Медицина сегодня и завтра. – 2004. - № 2. – С. 26-28. (Здобувачем проведені експериментальні дослідження та їхній аналіз)
23. Пат. 10765 А України, МПК А 61К31/375. Спосіб профілактики дії іонізуючого опромінення / Костенко А.Г., Цебржинський О.І., Бобирьов В.М. (Україна). - № 96010045; Заявл. 05.01.96; Опубл. 25.12.96., Бюл. 4. (Проведенні біохімічні дослідження. Внесок здобувача – 90 %).
24. Пат. 10766 А України, МПК А 61К31/355. Спосіб лікування та профілактики фтористої інтоксикації / Костенко А.Г., Цебржинський О.І., Бобирьов В.М. (Україна). - № 96010046; Заявл. 05.01.96; Опубл. 25.12.96., Бюл. 4. (Проведенні біохімічні дослідження. Внесок здобувача – 90 %).
25. Костенко А.Г., Педик В.П. Влияние фтора на процессы внутриклеточной адаптации при гипоксии // Тез. докл. обл. научно-практ. конф. “Научно-технический прогресс, охрана окружающей среды, фундаментальные проблемы медицины и биологии”. – Полтава, 1988. – С. 193. (Безпосередньо здобувачем проведені експериментальні дослідження та аналіз результатів).
26. Костенко А.Г., Педик В.П. Некоторые метаболические особенности течения ишемии на фоне фтористой интоксикации // Тез. докл. обл. научно-практ. конф. “Научно-технический прогресс, охрана окружающей среды, фундаментальные проблемы медицины и биологии”. – Полтава, 1988. – С.194. (Безпосередньо здобувачем проведені експериментальні дослідження та аналіз результатів).
27. Тыртышников И.М., Педик В.П., Костенко А.Г., Петрова Т.А., Лимаренко Н.П. Метаболические основы изменения резистентности организма к гипоксии под влиянием фтора и ГБО // Тез. докл.

IV Всесоюз. съезда патофизиологов; 3-6 октября 1989 г. – М., 1989. – Т. 2. – С. 505. (Здобувачем виконані біохімічні дослідження синтезу РНК і білків в печінці).

28. Костенко А.Г. Изменение концентрации свободных аминокислот и перекисного окисления липидов в печени при ишемии на фоне повышенного поступления фтора в организм и применения ГБО // Тез. докл. конф, “Актуальные вопросы теоретической и клинической медицины”, посвященной 70-летию института. – Полтава, 1991. – Т. 2. – С. 146.
29. Костенко А.Г., Тыртышников И.М. Изменение энергетического обмена в печени белых крыс при облучении на фоне воздействия фторида натрия // Тез. докл. конф. “Наукова естафета ювіляра”. Наук. конф., присвячена 70-річчю професора П.Т. Максименка. – Полтава, 1992. – С.46. (Здобувачем проведені експериментальні дослідження змін енергетичного обміну в печінці в умовах сумісної дії опромінення і фториду натрію та аналіз результатів).
30. Костенко А.Г., Тыртышников И.М. Особенности изменений показателей перекисного окисления липидов в печени при воздействии радиации и фторида натрия // Тез. докл. конф. “Наукова естафета ювіляра”. Наук. конф., присвячена 70-річчю професора П.Т. Максименка. – Полтава, 1992. – С.48. (Здобувачем проведені дослідження змін показників вільнорадикального окиснення в печінці та аналіз результатів).
31. Костенко А.Г. Изменение некоторых показателей перекисного окисления липидов в печени при облучении и шестимесячном введении фторида натрия // Матеріали наук.-практ. конф. “Фтор. Проблеми екології, біології, медицини, гігієни”. – Полтава, 1993. – С. 44.
32. Костенко А.Г. Изменение некоторых показателей перекисного окисления липидов в печени белых крыс при воздействии ионизирующей радиации на фоне повышенного поступления фторида натрия в организм // Науч. тр. (докл. и матер.) Третьего Международ. симпоз. “Системно-антисистемная регуляция в живой и неживой природе”. – Киев, 10-13 ноября 1993. – С.30.
33. Костенко А.Г. Изменение некоторых показателей энергетического обмена в печени при комбинированном действии на организм фторида натрия и радиации // Матер. Міжнарод. наук. конф., присвяченої 80-річчю професора Золотарьової Т.В. – Полтава, 1993. – С. 294.
34. Костенко А.Г. Влияние фторида натрия на показатели перекисного окисления липидов в печени белых крыс // Матер. доп. Укр. наук. конф. “Актуальні питання стоматології дитячого віку і ортодонтії”, 24-25 листопада 1993 р. – Полтава. - Ч.2. – С. 41-42.
35. Костенко А.Г., Тыртышников И.М., Лимаренко Н.П., Петрова Т.А., Педик В.П. Изменение пародонта при повышенном поступлении фторида натрия в организм и лечебном применении ГБО // Матер. наук.-практ. конф. “Фтор. Проблеми екології, біології, медицини, гігієни”. – Полтава, 1993. – С. 44. (Здобувачем проведені експериментальні дослідження тканин пародонту при введенні фториду натрію та аналіз їхніх результатів).

36. Тыртышников И.М., Костенко А.Г., Лимаренко Н.П., Педик В.П., Петрова Т.А., Коломиец Н.А., Вишне夫斯基 Л.Л. Фтор – фактор изменения резистентности организма к гипоксии // Матер. наук.-практ. конф. “Фтор. Проблемы экологии, биологии, медицины, гигиены”. – Полтава, 1993. – С. 85-86. (Дисертантом проведені експериментальні дослідження, надані дані про зміни синтезу РНК, білків, концентрації АТФ в печінці при дії фториду).
37. Педик В.П., Костенко А.Г., Тыртышников И.М., Горишная О.В. Фтор, пластические процессы и ГБО // Матер. наук.-практ. конф. “Фтор. Проблемы экологии, биологии, медицины, гигиены”. – Полтава, 1993. – С. 64-65. (Здобувачем проведені експериментальні дослідження показників енергетичного обміну при фтористій інтоксикації).
38. Тыртышников И.М., Костенко А.Г., Лимаренко Н.П., Петрова Т.А., Педик В.П., Осауленко В.М., Олексюк В.И., Коломиец Н.А. Особенности острого стресса на фоне фтористой интоксикации // Матер. наук.-практ. конф. “Фтор. Проблемы экологии, биологии, медицины, гигиены”. – Полтава, 1993. – С. 87-88. (Здобувачем проведені експериментальні дослідження впливу опромінення тварин на різних етапах дії фториду).
39. Тиртишников І.М., Горішна О.В., Костенко А.Г., Костенко В.О., Лазарева З.О., Олексюк В.І., Пловецька І.А. Молекулярні механізми фтористої і нітратної інтоксикації і особливості стресу на її фоні // Тез. доп. Пленуму наук.-мед. тов-ва патофізіологів України. “Клітинні та молекулярні механізми розвитку патологічних процесів”. Львів, 23-25 вересня 1993 р. – С.42. (Здобувачу безпосередньо належать дані про зміни показників активності аденілатциклазної системи в печінці).
40. Костенко А.Г. Зміни енергетичного метаболізму і пероксидного окиснення ліпідів у печінці білих щурів при 6-місячній дії фториду натрію і радіації // Матер. V Конгр. Світової Федерації Українських лікарських товариств. 4-9 вересня 1994 р. – Дніпропетровськ, 1994. – С. 35.
41. Тыртышников И.М., Костенко А.Г., Горишный Б.М., Горишная О.В., Мищенко А.В., Олексюк В.И., Парташникова С.Г., Глебова Л.Ю. Фундаментальные механизмы фармакологического эффекта ГБО при интоксикациях // Матер. Першого Нац. з'їзду фармакологів України “Сучасні проблеми фармакології”. – Полтава, 1995. – С. 170. (Дисертантом проведені експериментальні дослідження в умовах хронічної фтористої інтоксикації).
42. Костенко А.Г. Вплив комбінованої дії іонізуючої радіації та фториду натрію на стан оксидантної системи в печінці білих щурів // Тез. доп. 2 з'їзду радіобіологів України. – Дніпропетровськ, 1995. – С. 12.
43. Костенко А.Г. Состояние свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы в тканях печени и крови при комбинированом воздействии ионизирующей радиации и повышенного поступления фторида натрия в организм // Актуальні питання педагогіки,

експериментальної та клінічної медицини. – Республ. зб. наук. праць. – Донецьк, 1995. – Т.2. – С.120-122.

44. Костенко А.Г., Костенко В.О., Цебржинський О.І., Глебова Л.Ю, Бондаренко В.В., Лазарева З.О. Особливості стресу за умов інтоксикації та запалення. Матер. Пленуму Тов-ва патофізіологів України. (Чернівці, 20-22 травня) // Фізіол. журн. – 1998. – Т.44, № 4. – С. 85. (Дисертантом наданий матеріал щодо механізмів фтористої інтоксикації, проведений аналіз результатів експериментальних досліджень).
45. Костенко А.Г., Костенко В.О., Цебржинський О.І., Глебова Л.Ю, Бондаренко В.В., Денисенко С.В., Романцев О.Ю. Роль змін прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в розвитку різних патологічних процесів // Матер. III Нац. Конгр. патофізіологів України з міжнародною участю, (Одеса, 27-29 травня) // Фізіол. журн. – 2000. – Т.46, № 2, додат. – С. 82-83. (Здобувачем наданий матеріал щодо змін прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в розвитку фтористої інтоксикації, проведений аналіз результатів).
46. Костенко А.Г., Рябушко Н.Н., Сидоренко И.И., Гасюк А.П., Цебржинский О.И. К механизмам токсичности фторида натрия // Тез. доп. I з'їзду токсикологів України; 11-13 жовтня 2001 р. – К., 2001. – С.95. (Здобувачем надані результати дослідження механізмів фтористої інтоксикації, проведений їхній аналіз).
47. Костенко В.О., Костенко А.Г., Денисенко М.В., Оренчук О.П., Щіров О.В., Глебова Л.Ю., Міщенко А.В., Назаренко С.М. Механізми порушення окисних процесів у тканинах при надлишковому утворенні оксиду азоту з екзогенних попередників / Матер. IV Нац. Конгр. патофізіологів України з міжнародною участю // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т.3. - №2, Ч.1. – С. 202-204. (Здобувачем надані результати досліджень механізмів фтористої інтоксикації, проведений їхній аналіз).

АНОТАЦІЯ

Костенко А.Г. Стан окиснювального метаболізму при дії на організм іонізуючої радіації, надлишкового надходження фториду натрію та його корекція антиоксидантами. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Харківський державний медичний університет МОЗ України, Харків, 2006.

Дисертація присвячена дослідженню стану окиснювального метаболізму при ізольованій і сполученій дії на організм іонізуючої радіації та фториду натрію і його корекції антиоксидантами.

Виявлено, що зміни перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), антиоксидантного захисту (АОЗ) в печінці і крові залежать від доз радіації, фториду натрію і їх сумісної дії. Малі дози іонізуючої радіації і фториду натрію переважно стимулюють АОЗ в тканинах і призводять до деякого

накопичення продуктів ПОЛ в крові; великі дози пригнічують АОЗ і викликають накопичення продуктів ПОЛ в крові і, особливо, в тканинах печінки.

Встановлено, що під впливом іонізуючої радіації і фториду натрію спостерігається істотне зниження концентрації АТФ і, відповідно, енергетичного потенціалу. При цьому спостерігається певна залежність у динаміці між концентраціями АТФ, цАМФ і цГМФ. Після сумісної дії великих доз радіації і введення фториду натрію протягом 6-ти місяців пригнічуються пластичні процеси – синтез РНК і білків (глобулінів і гістонів) в печінці.

Результати досліджень свідчать про профілактичний і терапевтичний ефект застосування певного комплексу антиоксидантів (β -каротину, α -токоферолу, аскорутину, унітіолу) за експериментально розробленою схемою в умовах ізольованого та сполученого впливу радіації і фториду натрію. Комплекс антиоксидантів попереджає або корегує глибокі порушення процесів ПОЛ, енергетичного метаболізму і тим самим послаблює розвиток інтоксикації і збільшує резистентність організму.

Ключові слова: іонізуюча радіація, хронічна фториста інтоксикація, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, енергетичний обмін, окиснювальний метаболізм, антиоксиданти.

АННОТАЦІЯ

Костенко А.Г. Состояние окислительного метаболизма при воздействии на организм ионизирующей радиации, повышенного поступления фторида натрия и его коррекция антиоксидантами. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Харьковский государственный медицинский университет МЗО Украины, Харьков, 2006.

Диссертация посвящена исследованию состояния окислительного метаболизма при изолированном и сочетанном воздействии на организм ионизирующей радиации и фторида натрия и его коррекции антиоксидантами.

Экспериментальные исследования были проведены на 619 крысах линии Вистар в 18 сериях опытов. Состояние окислительного метаболизма и репаративных процессов в тканях и крови оценивали биохимическими, радиобиологическими и статистическими методами исследования.

Исследовали активность перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной защиты (АОЗ) в печени и крови, а также изменение энергетического метаболизма, в частности, окислительного фосфорилирования, активность аденилатциклазной системы, показатели тканевого дыхания, синтез РНК и белков (глобулинов и гистонов) в печени.

Выявлено, что изменения ПОЛ и АОЗ в печени и крови зависят от доз радиации, фторида натрия и их сочетания. Малые дозы ионизирующей радиации и фторида натрия преимущественно стимулируют АОЗ в тканях и приводят к некоторому накоплению продуктов ПОЛ в крови; большие

дозы угнетают антиоксидантную систему и вызывают накопление продуктов ПОЛ в крови и, особенно, в печени.

Установлено, что под влиянием ионизирующей радиации и фторида натрия наблюдается существенное снижение концентрации АТФ и, соответственно, энергетического потенциала. При этом, наблюдается определенная зависимость в динамике между концентрациями АТФ, цАМФ и цГМФ. Радиация и повышенное поступление фторида натрия в организм снижают скорость эндогенного дыхания, дыхательный контроль, концентрацию АДФ, креатинфосфата и повышают концентрацию цАМФ и неорганического фосфора. При сочетанном воздействии ионизирующей радиации и фторида натрия доминирующее влияние в отношении активации ПОЛ и снижения АОЗ оказывает радиация, которая нарушает метаболизм энергетических фосфатных соединений, угнетая тканевое дыхание, синтез АТФ, РНК и белков.

После сочетанного воздействия больших доз радиации и введения фторида натрия в течение 6-ти месяцев угнетаются пластические процессы – синтез РНК и белков (глобулинов и гистонов) в печени.

Введение определенного комплекса антиоксидантов (АО), включающего: α -токоферол, β -каротин, аскорутин и унитиол, на фоне хронического поступления фторида натрия (6 месяцев) предупреждает развитие процессов пероксидации и снижение АОЗ: концентрация малонового диальдегида (до и после инкубации) и активность супероксиддисмутазы в печени и крови снижаются, активность каталазы повышается. АО, оказывая специфическое действие, усиливают неспецифическую резистентность организма. В крови концентрация церулоплазмينا приближается к норме.

Предварительное введение комплекса АО до облучения оказывает существенное профилактическое действие на прооксидантно-антиоксидантный гомеостаз: наблюдается тенденция к нормализации концентрации малонового диальдегида (до и после инкубации), активности каталазы и СОД в печени. В крови после облучения концентрация церулоплазмينا, холестерина, активность каталазы приближаются к норме. Выявлено, что введение комплекса АО после облучения менее эффективно, чем превентивное его применение. Положительный эффект проявляется преимущественно в печени и менее – в крови.

Параллельное введение фторида натрия (в течение 6-ти месяцев) и комплекса АО с последующим облучением вызывает выраженную тенденцию к нормализации параметров ПОЛ и АОЗ, а также оказывает корригирующее влияние на энергетический метаболизм. При этом существенно снижается концентрация МДА (до и после инкубации), активность СОД и повышается активность каталазы в печени. Достоверно нормализуется содержание МДА (до и после инкубации), церулоплазмينا, активность каталазы и СОД в крови. Корригирующее влияние на окислительное фосфорилирование способствует ресинтезу макроэнергетических соединений.

Результаты исследований свидетельствуют о профилактическом и терапевтическом эффекте применения данного комплекса АО по экспериментально разработанной схеме в условиях изолированного и сочетанного воздействия радиации и фторида натрия. Комплекс АО предупреждает или корригирует глубокие нарушения процессов ПОЛ, энергетического метаболизма и тем самым ослабляет развитие интоксикации и повышает резистентность организма.

Ключевые слова: ионизирующая радиация, хроническая фтористая интоксикация, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, энергетический обмен, окислительный метаболизм, антиоксиданты.

ABSTRACT

Kostenko A.G. State of oxidative metabolism under the influence of ionizing radiation, excessive intake of sodium fluoride and its correction with antioxidants. – A manuscript.

Thesis for a Doctor of Medical Sciences degree in Speciality 14.03.04 – Pathologic Physiology. - Kharkiv State Medical University, Ministry of Public Health of Ukraine, Kharkiv, 2006.

The dissertation is devoted to studying of the oxidative metabolism state under isolated and coupled influence of ionizing radiation and sodium fluoride on the organism and its correction with antioxidants.

It has been revealed that the changes of lipid peroxidation (LP), antioxidant protection (AOP) in liver and blood depends on doses of radiation and sodium fluoride and their coupled influence. The little doses of radiation and sodium fluoride stimulate mainly AOP in tissues and result in certain accumulation of lipid peroxidation products in blood. The large doses suppress AOP and result in accumulation LP products in blood and especially in tissues.

It has been found out that under influence of ionizing radiation and sodium fluoride considerable decreasing of ATP concentration and thus energy quotient is observed. It has been noticed certain dependence on dynamics between ATP, cAMP and cGMP concentrations. After coupled influencing of large doses of radiation and administering of sodium fluoride during 6 months plastic processes as RNA and protein (globulins and histons) in the liver have been suppressed.

The results of the research testify to preventive and therapeutic effects of the applying of the antioxidant complex (β-carotin, β-tocopherol, ascorutinum, unithiolum) according to designed scheme under conditions of isolated and coupled influence of radiation and sodium fluoride. The antioxidant complex prevent or correct considerable disorders of LP, energy metabolism and so as decreases of the intoxication development and increases body resistance.

Key words: ionizing radiation, chronic sodium fluoride intoxication, lipid peroxidation, antioxidant protection, energy metabolism, oxidative metabolism, antioxidants.

