

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ ГІГІЄНИ ТРАНСПОРТУ

На правах рукопису

ПАХОМОВА

Олена Олегівна

Пахомова

МЕТАБОЛІЧНА СИСТЕМА ПІДТРИМКИ КИСЛОТНО-ЛУЖНОГО
ГОМЕОСТАЗУ В ОРГАНІЗМІ ПІД ВПЛИВОМ ДЕЯКИХ ФАКТОРІВ
РИЗИКУ

І4. 00. 07 - Гігієна

03. 00. 04 - Біохімія

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

дисертації на здобуття наукового
ступеня кандидата біологічних наук

Одеса - 1993

Дисертація с рукопис.

Робота виконана в Одеськом науково-дослідном
Інституті гігієни транспорту МЗ України

Наукові керівники: 1. доктор медичинських наук,
професор А.А.Войтенко
2. доктор медичинських наук,
В.А.Розанов

Офіційні опоненти: 1. академик АН України,
професор Д.А.Мельничук
2. доктор біологічних наук,
професор А.І.Гоженко

Провідна організація: Інститут медицини праці
МЗ України, м.Київ

Захист відбудеться " ____ " _____ 1993 р на
засіданні спеціалізованої вченої ради К 074.22.01 "Гігієна"
в Одеськом науково-дослідном Інституті гігієни транспорту
МЗ України (270039, Одеса-39, вул. Свердлова, 92)

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Одеського
науково-дослідного Інститута гігієни транспорту МЗ України

Автореферат розісланий " ____ " _____ 1993 р

Вчений секретар
Спеціалізованої вченої
ради

Н.О.Нейжмакова

ЛННБ України ім.В.Стефаніка



00810711 (1)

Актуальність питання. У теперішній час хронічні неінфекційні захворювання становлять більш ніж 35% у структурі загальної смертності населення. Слід відзначити, що профілактика хронічних неінфекційних захворювань здійснюється, в основному, за рахунок заходів по повторній профілактиці, тобто лікуванню осіб, які вже мають ознаки захворювання, а первинна профілактика, тобто гігієнічні заходи, направлені на випередження розвитку захворювання, ще не стали розповсюдженим заходом у практиці здравоохорони.

Виникнення цих захворювань пов'язують з факторами ризику, які можуть формуватися як життєві звички внаслідок способу життя та трудової діяльності. Слід зважати на те, що жоден з них не може бути ізольованим: всі вони діють у комплексі між собою, нашаровуючись на фактори випадкові та соціальні. /Е.Н.Кутепов, 1992/. Особливий інтерес при вивченні механізмів та закономірностей дії факторів ризику на організм викликає питання про гігієнічне значення адаптаційних зрушень, що відбуваються в організмі. Але конкретні підходи до оцінювання меж між адаптацією та виникненням патологічного процесу є предметом подальшого вивчення.

✓ Узагальнюючи відомі літературні дані про вплив на організм людини та підослідних тварин факторів ризику, можна зробити висновок, що під впливом незбалансованого харчування, стресів різноманітних форм, гіпокінезії, відбувається ціла низка порушень метаболічних процесів: КДР, електролітного балансу газообміну та інтенсивності дихання, гормонального балансу, роз'єднання оксидативного фосфорилування, а також порушення вуглеводного, білкового та ліпідного обміну, посилювання вільнорадикальних процесів, порушення реакцій енергетичного обміну та інші /П.Д.Горизонтов, 1981, М.Н.Кондрашова, 1978, И.В.Федоров, 1982, Л.Е.Панин, 1983г., Е.А.Шкопинский, 1987/.

Кислотно-лужна рівновага є одним з основних й найбільш істотним біохімічним параметром, відображаючим реакцію організму на різноманітні навантаження та рівень його біохімічної адаптації до цих наванта-

вень. Аналіз результатів числених досліджень метаболічних процесів при низці патологій дозволив встановити, що метаболічний ацедоз супроводжує розвиток цукрового діабета, гіпертонічної хвороби, захворювання нирок, виразкової хвороби та інших. Метаболічний алкалоз спостерігають при ІХС, інфаркті міокарда, ревматизмі, тиреотоксикозі та злоякісних пухлинах.

У той же час, ці дані не дають змогу зробити якісь узагальнення, які могли би бути використані у цілях гігієнічної науки, особливо у плані ранньої донозологічної діагностики та профілактики можливих загальних інфекційних захворювань у зв'язку з дієвістю факторів ризику та їх специфікою.

В останні роки окрім трьох відомих систем регуляції КЛР/дихальної, екскреторної та буферної/виявлена четверта, а саме, метаболічна система регуляції КЛР у тканинах організму. Метаболічна система регуляції КЛР направлена на зв'язування надлишків іонів водню при ацедозі та посилення процесу утворення органічних кіслот при метаболічному алкалозі для підтримання рН. Так, наприклад, діабетоподібна спрямованість обмінних процесів при ацедозі виявляється у перевазі реакцій глікогенеза, що супроводжується зв'язуванням іонів водню при утворенні такого нейтрального сполучення, як глюкоза. Одночасно, зменшується утворення метаболітів у гліколізі та циклі Кребса. При алкалозі, навпаки, прискорення функціонування гліколізу та циклу Кребса сприяє утворенню органічних кіслот /Мельничук Д.А. 1983, 1989/.

У теперішній час на основі цих даних недостатньо виявлені загальні адаптивні інтегративні механізми, знання яких могло би бути використаним у плані ранньої донозологічної діагностики та профілактики уникнення примордінних станів у зв'язку з дією факторів ризику та їх специфікою.

• Мета дослідження - вивчення взаємозв'язку зрушень кислотно-лужної рівноваги та зміни в осміні речовин у організмі при відтворенні

основних факторів ризику і на цій основі розробка гігієнічної класифікації факторів ризику, застосовуваної для визначення характеру профілактичних заходів по корекції преморбідних станів. Для цього треба вирішити такі питання:

1. Провести дослідження ряду біохімічних показників: активності ферментів гліколізу, глікокінезу, ДК, ПОЛ, активності ферментів антіоксидантного захисту, кількості метаболітів гліколізу та ДК, а також стану КІР при кількості піддослідних тварин /пацюків/ на несбалансованій дієті, моделюючій порушення раціонального харчування.

2. Дослідити низку вищенаведених біохімічних показників при впливі на організм піддослідних тварин /пацюків/ різноманітних видів стресового впливу.

3. Дослідити біохімічні показники енергетичного обміну та ПОЛ у експериментальних тварин при моделюванні стану гіпокінезії.

4. Для підтвердження виявлених закономірностей метаболічних порушень прочести дослідження біохімічних показників у крові людини, що їх піддають стресовому впливу лазерного опромінювання різної інтенсивності та дати гігієнічну оцінку впливу лазерного випромінювання з урахуванням отриманих даних.

Наукова новізна. Уперше висуїта та експериментально перевірена гіпотеза, призначена для визначення загальних механізмів на рівні метаболічних реакцій у процесі адаптації організму до впливу різноманітних факторів ризику.

Було отримано нові дані, що до характеру, напрямку та взаємодії порушень кислотно-лужного гомеостазу організму та метаболічних зрушень в основних органах та тканинах експериментальних тварин при впливі широкого ряду основних факторів ризику.

✓ Встановлено, що всі вивчені фактори ризику /незбалансоване харчування, гіпокінезія, різноманітні типи стресів, лазерне опромінювання/ викликають дві альтернативні регуляторні реакції метаболічної системи кислотно-лужного гомеостазу: метаболічний ацидоз та ме-

таболічний алкалоз.

✓ Було показано, що такі фактори, як кількість у дитині надлишку білків, гіпокінезія, іммобілізаційний стрес, хірургічний стрес, вплив низкоенергетичного лазерного випромінювання викликають в організмі метаболічні зміни, що супроводжуються розвитком ацидозу, а такі фактори, як тримання на дієті з надлишком вуглеводів, емоційно-больовий стрес, вплив високоенергетичного лазерного випромінювання викликають формування алкалоза, внаслідок чого здійснюється класифікація факторів ризику за типом метаболічної відповіді системи кислотно-лужної рівноваги.

Практичне значення. Здійснено класифікацію факторів ризику за переважним типом змін, що вони викликають у КЛР. Отримані дані можуть стати основою для розробки заходів корекції метаболізму з метою запобігання розвитку тої чи іншої патології в осіб різноманітних професійних груп, що піддаються впливу різноманітних факторів ризику. Проведені дослідження створюють нові можливості для реалізації сучасних уявлень та профілактики різноманітних захворювань людини. Результати цього дослідження, впливу факторів ризику на метаболічні процеси організму людини та піддослідних тварин дозволяють провести кількісну оцінку стану адаптаційних механізмів та можуть бути використані при гігієнічному нормуванні комплексного впливу на організм несприятливих факторів зовнішнього середовища.

Основні положення, що виносяться на захист.

1. Встановлені два інтегративних регуляторних механізми метаболічних порушень, що розвиваються під впливом різноманітних факторів ризику, що відображають розвиток у тканинах пацків та крові людини стану метаболічного ацидозу та метаболічного алкалоза.

2. Такі фактори ризику як: незбалансоване харчування з підвищенням білків, іммобілізаційний стрес, хірургічний стрес, гіпокінезія, низкоенергетичне лазерне опромінювання призводять до розвитку у тканинах печінки, скелетного м'яза та кістки піддослідних тварин і крові людини

метаболичного ацидозу та сполучених змін процесів обміну - накопичення встановлених метаболитів гліколізу та ЦТК та зниженню окислених, підвищенню сульфогідрільних груп та зниженню дисульфідних, гальмуванню гліколізу, ЦТК, ліпогенеза та активації глікогенеза та ліполіза.

3. Незбалансоване харчування з підвищенням вуглеводів, емоційно-больовий стрес, вплив високоенергетичного лазерного опромінювання призводять до розвитку метаболічного ацидоза у тканинах печінки, скелетного м'язів та кісток тварин і крові людей та зміненням процесів обміну: накопиченню окислених метаболитів та зменшенню відношення сульфідних груп до дисульфідних, активації гліколізу, ЦТК, зниженню активності глікогенеза.

Апробація роботи. Основні результати досліджень були повідомлені та обговорені на У Всесоюзному з'їзді біохіміків /Київ, 1966/; на У Всесоюзному симпозиумі по медичній ензимології /Москва-Махачкала, 1966/; на Українському з'їзді біохіміків /Івано-Франківськ, 1967/; XII з'їзді УФО ім. Павлова І. І. /Кишинів, 1966/; XV з'їзді ВФО ім. Павлова І. І. /Кишинів, 1967/; III Українському республіканському з'їзді лікарів та лаборантів /Ужгород, 1963/; Всесоюзній конференції по лазерному опромінюванню /Київ, 1969/; науково-практичній конференції "Сучасні аспекти фармакотерапії захворювань внутрішніх органів" /Одеса, 1963/.

Публікація. За темою дисертації було опубліковано 14 друкованих робіт, у тому рахунку було отримано 1 свідчення на раці пропозицію.

Об'єм та структура роботи. Дисертація викладена на сторінках машинописного тексту та складається з вступу, огляду літератури, 10 глав власних досліджень, обговорення результатів, заключення, висновків та списку літератури, що включає 110 вітчизняних та 47 зарубіжних джерел. Матеріал ілюстровано 36 таблицями та 14 малюнками.

Тему дисертації було включено до Загальносоюзної галузевої науково-технічної програми С ОІ "Вивчення загальних закономірностей

патологічних процесів та розробка принципів та методів їх корекції"/1966-1990/.

Практичне використання отриманих результатів. ГоскомвнєхІд прийняті матеріали на дві заявки на нові засоби для інтегральної корекції метаболічного ацедоза та алкалоза та патологічного ритма генеза.

Був опублікован Інформаційний лист "Використання Аевіта" для корекції наслідків опроміювання операторів високоенергетичних лазерних установок."

ЗМІСТ РОБОТИ.

Об'єкти та методи дослідження. У ході виконання роботи в експериментальних дослідженнях було використано 314 пацюків лінії Вістар /з масою тіла не менш, ніж 110-130 г. Загальний розподіл тварин по серіях дослідів представлено в таблиці I. По закінченні експерименту робили забор крові под вазелінову олію для дослідження кислотно-лужної рівноваги, потім тварин декаптовували та брали тканини печінки, серцевого та стегнового м'язу, стегнової кістки для біохімічних досліджень.

Незбалансоване харчування моделювали засобом зміни складу споживаних раціонів.

Утримування пацюків на раціоні з надлишком хлориду амонія продовжували протягом 60 днів /Журавський Н.І., 1990/. Тварини піддослідної групи отримували з питною водою хлорид амонію із рахунка 4 мг/г ваги, а контрольні пацюки - хлористий натрій в еквімолярній кількості /3.4 мг/г/. У низці дослідів по дослідженню патогенного впливу надлишку сахарози тварин підтримували на раціоні НІКІТІна С.А., О.Н. Бугаєвої протягом одного місяця. Цей раціон мав 54% сахарози, 16.5% сухарів, 5% соняшникової олії, 4% хлориду натрію та 0.001% полівітамінів. Пацюки контрольних груп підтримувались на стандартному раціоні віварія, а утвердженному розпорядженні МЗ УРСР №163 від 10.03.1963 р. "Про корми харчування лабораторних тварин та продуцентів" з доповненнями наказу № 179 від 10.10.63 р.

Таблиця I

Розподілення по кількості пацюків лінії Вістар (п)
та по серіям досліджень

Серія досліджень	I Кількість тварин
1. Незбалансоване харчування	198
а) контроль	30
б) раціон з хлоридом амонію	70
в) контроль	30
г) раціон з надлишком сахарози	70
Різноманітні стреси	
2. Імобілізаційний стрес	31
а) контроль	17
б) імобілізація - 1 година	10
в) імобілізація - 6 годин	10
3. Емоційно-больовий стрес	10
4. Хірургічний стрес	38
а) контроль	18
б) перетин нижньощелепного нерву	10
в) перетин сидалищного нерву	10
5. Псіхофізіологічні режими	34
а) контроль (групове спілкування)	14
б) ізоляція	10
в) ізоляція та гіпокінезія	10
	Всього 311

Імобілізаційний стрес відтворювали методом фіксування пацюків, віком в один місяць у положенні на хребті на спеціальних маніпуляційних станках. У одній групі ця процедура продовжувалася протягом однієї години, а у другій - протягом 6 годин. Після імобілізації реакції поведінки та рухові реакції у більшості пацюків поверталися до норми через добу, а в окремих тварин за 4-5 днів. Для біохімічних досліджень брали тканини печінки, стегнової кістки та стегнового м'яза.

У дослідженні по вивченню впливу зоосоціальної ізоляції та гіпокнізії /А.В. Вальдман, 1931, В.П. Пошивалов, 1974/, тривалість котрого складала один місяць, користувалися клітками нашої конструкції з дротовіми кришками площею $0,12 \text{ м}^2$. У контрольній групі 4 пацюки знаходилися у одній клітині без перегородок /вільне пересування та групове спілкування/ та займали площу $0,03 \text{ м}^2 / \text{осіб}$. У групі по вивченню впливу зоосоціальної ізоляції та гіпокнізії 4 пацюки займали клітку, розділену перегородками на 4 рівні частини по $0,03 \text{ м}^2$, а у групі по вивченню впливу зоосоціальної ізоляції /одна тварина займала клітку без перегородок / $0,12 \text{ м}^2 / \text{осіб}$ /. Для біохімічного дослідження брали тканини печінки, серцевого та стегнового м'яза, стегнової кістки після деканітації тварин.

При репродукції хірургічного стресу проводили правосічний перетин змішаних нервів під ефірним наркозом, при фіксації тварин на операційнім столі у положенні на животі. У першій групі пацюків у області кута д. лішнього щелепа після розрізу шкіри, спочатку обробленої спиртом, тупо відлущували м'язи та руйнували на довжині 2 мм нижньощелепний нерв у складі судинного жмутка. У другій групі пацюків поцвожній розріз шкіри на з. дній поверхні стегна наносили на 1 см нижче хребетного ставля, розшаровували стегнові м'язи та ножицями видаляли відрізок сідлищного нерва довжиною в 2 мм. Після гемодезу розріз обробляли пеніциліном та зшивали. Для біохімічних досліджень брали тканини печінки, стегнового м'яза та стегнової кістки.

Емоційно-больовий стрес /ӘБС/ відтворювали у формі "неврозу тривоги" за Дезидерато /1974/, утворюючи в камері з двома площадками, на електродну підлогу яких через випадкові проміжки часу подавали струм 5-6 мА протягом 15 дів у такому режимі: I доба 15 хв., II доба - 30 хвилини, III доба - 45 хвилини, наступні два дні - по одній годині в добу. Для дослідження брали тканини печінки, стегнивого м'яза та міокарда.

З метою порівняння результатів натурних досліджень з даними, отриманими в експерименті, вивчали дію стресового впливу лазерного опромінювання на еритроцити та плазму крові операторів низько- та високоенергетичних лазерних установок типу ИМО-2Н, ЛГІ - 501 та ЛГІ - 502. Обстеженню було піддано 41 робітника, що мали за робочу зміну виробничі контакти протягом двох годин з дифузним випромінюванням промислових гелій-неонових лазерів з такими технічними даними: довжина хвилі - 1.064 мкм, робота в імпульсно-періодичному режимі з частотою повторення 50 кГц, тривалістю імпульса - 10^{-7} с, середньою потужністю безперервного випромінювання 16 Вт. На відстані 50 см від джерела енергетична освітленість випромінювання встановлювала 1,3 мВт/см². Випромінюванню піддавалися відкриті ділянки тіла - шкіра обличчя, шиї та кисті, а також очі. Склад контрольної групи, в яку ввійшли 52 практично здорових чоловіки, не відрізнявся за полом та віком від групи обстежуваних робітників.

Кров, забрану для дослідження, центрифугували з метою отримання плазми. Еритроцити тричі відмивали у льодовому фізіологічному розчині та центрифугували протягом 15 хвилини при 3000 об/мін, а потім 0,1 мл суцільних еритроцитів розводили у 1 мл дист. води. Отриманий гемолізат використовували в роботі, визначаючи тіж показники, що і в тканинах експериментальних тварин.

Кислотно-лужний стан визначали у крові тварин, взятій під вагеліновою олію за допомогою мікроаналізатора фірми "Раделкіс"/Угорщина/. Показники КЛР визначали за номограмами.

Після проведення експерименту тварин декаптовували, швидко відділяли досліджувані тканини - печінку, стегновий та серцевий м'яз, стегнову кістку та охолоджували на льоду. Відділені тканини гомогенізували у таких середовищах: 0.1 M Tris - HCl - буфері / рН 7.6 /; 0.6 M HClO₄; 5% TXU; потім центрифугували /15 хвилини, 1500 об/хв. /.

У гомогенатах тварин, що були взяті до дослідження спектрофотометричним методом визначали по швидкості зменшення чи збільшення відповідних коферментів активність гексокінази / *Figini*, 1960 /; піруваткінази / Н.М. Мешкова, 1979 /, глюкозо - 6 - фосфат - дегідрогінази / *Kornberg*, 1955 /, НАД та НАДФ-залежних дегідрогеназ / В.А. Пахомова, 1962 /, фруктозодіфосфатази / *Underwood*, 1965 /, глюкозо - 6 - фосфатази / М.Е. Ісок, 1973 /, глутатіон - редуктази / Ф.Е. Путіліна, 1962 /, ліпази / А.П. Леаліцкий, 1969 /.

З кількості метаболітів визначали слідувачі за допомогою відповідних коферментів: лактат, піруват, фосфоенолпіруват, Ізоцитрат, « - кетоглітурат, оксалоацетат, малат / *Bergmeyer*, 1970 /.

Кількість неорганічного фосфату, білковозв'язаного фосфату та макроергічного фосфату визначали після попереднього гідролізу сполук за кількістю утвореного неорганічного фосфату / А.Я. Розанов, 1965 /.

Визначення кількості сульфгідрильних та дісульфідних груп водорозчинних білків здійснювали за допомогою реактива Елмана / І.В. Верівкіна, 1977 /.

Визначали активність глутатіон-пероксидази / В.А. Пахомова, 1962 /.

Кількість малонового диальдегіду визначали за допомогою реакції з тіобарбітуровою кислотою / І.Д. Стальна, 1977 /.

Кількість дієнових компонентів вищих ненасичених жирних кислот визначали за методом Стальної І.Д., 1977.

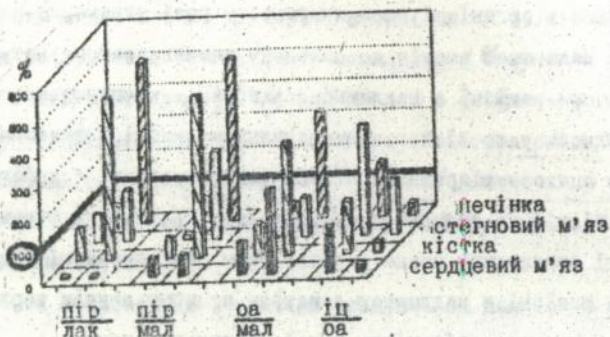
Цифрові дані піддавали статистичній обробці з використанням загальноприйнятих прийомів варіаційної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

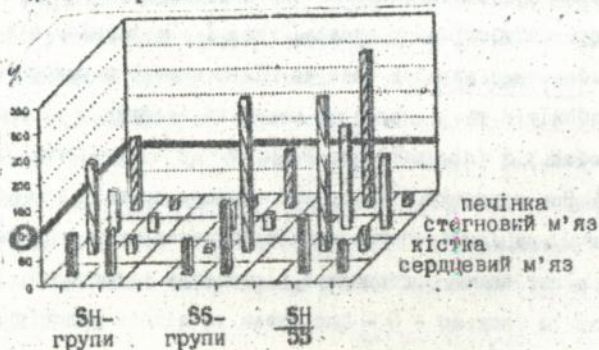
Вплив незбалансованого харчування на стан загальних адаптаційних процесів у тканинах пацюків.

Одним з найбільш значних за своїм впливом є фактор харчування. Незбалансованість раціону, переважання у харчуванні вуглеводів чи білків справляє істотний вплив на стан обміну речовин, що його успішно моделюють за допомогою діет з підвищеною кількістю сахарози та амонію. Як показали наші дослідження, молекулярні процеси, що відбуваються в організмі, спричинюються у разі утримання пацюків на раціоні з надлишком амонія до розвитку компенсованого метаболичного ацедозу, а при раціоні з надлишком сахарози - компенсованого метаболичного алкалозу по відповідних показниках крові. У тканинах стану метаболичного ацедозу відповідає підвищення відношення сульфогідрильних груп білків до дисульфідних груп /мал.2/, тоді, як зменшення відновленості середовища можна спостерігати при утриманні піддослідних тварин на раціоні з надлишком сахарози, причому в усіх досліджених тканинах знижується кількість сульфогідрильних груп.

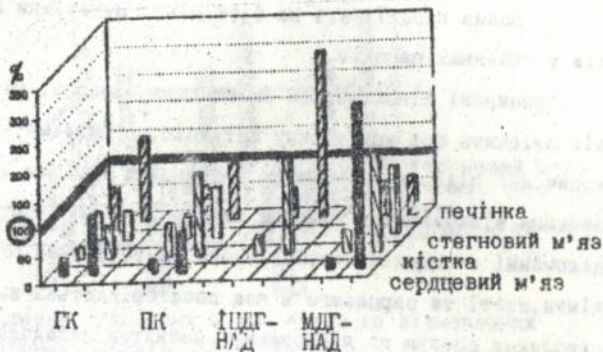
✓ Зниження відношень окислених метаболітів до відновлених/пируват/малат, α-кетог.утарат/Ізоцитат/ у тканинах піддослідних тварин та підвищення кількості відновленого метаболіту Ізоцитата спостерігалось при метаболичному ацедозі /мал.1/. На відміну від цього стану метаболичний алкалоз веде до більш значного накопичення окислених метаболітів та, відповідним чином, до зростання відношень окислених метаболітів /пируват, оксалоацетат/ до відновлених /лактату та малату. При розвитку стану метаболичного ацедозу при утриманні на амонійному раціоні пацюків спостерігається активація глікогеносинтезу та ліполіза, що підтверджує підвищення активності фруктозо-дифосфатази та глікозо - 6 - фосфатази та ліпази у порівнянні з сахарозним раціоном/мал.4/. Також, надлишок у раціоні амонія веде до зниження активності гексокінази, пируваткінази, НАД - залежних Ізоцитратдегінази та малат-дегідрогенази у всіх досліджених тканинах з'являє зниження функціонування циклу Кребса та гліколізу. Навпаки, стан метаболичного алкалозу сприяє підвищенню активності НАД - залежних Ізоцитратдегідрогенази та малатдегідрогенази/мал.3/ та підвищенню процесу створення органічних кислот.



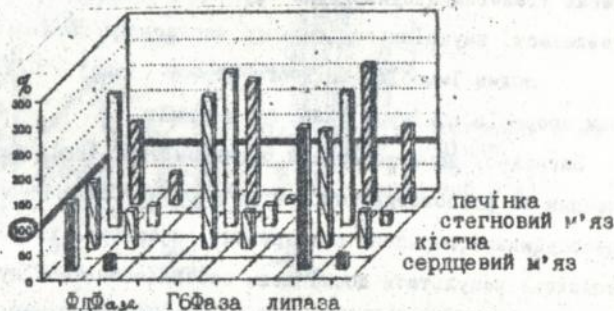
Мал. 1 Відношення окислених метаболітів до відновлених і ізоцитрат/оксалоацетат в тканинах пацюків при надлишку в раціоні амонія (I) і сахарози (II) (% к контролю)



Мал. 2 Кількість сульфгідрильних і дісульфідних груп і їх відношення в тканинах пацюків при надлишку в раціоні амонія (I) і сахарози (II) (в % к контролю)



Мал. 3. Активність ферментів гліколізу та циклу трікарбо-
нових кіслот в тканинах пацюків при надлишку в
раціоні амонія (I) і сахарози (II) (в % к контролю)



Мал. 4. Активність ферментів глікогенезу та липази
в тканинах пацюків при надлишку в раціоні амонія (I)
і сахарози (II) (в % к контролю)

Таким чином, різні дієти, які мають у своєму складі надлишок амонію чи сахарози і які моделюють незбалансовані раціони, викликають, в наслідок формування внутрішніх адаптаційних реакцій організму, дві форми порушень гомеостазу: метаболічні ацидоз та алкалоз.

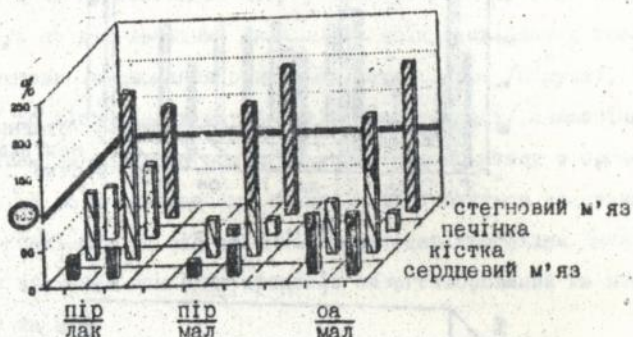
Вплив гіпокнізії на біохімічні показники адаптивних процесів у тканинах пацієнтів.

Спричинені гіпокнізією зміни спрямованості метаболічних процесів свідчать про ацидотичну ситуацію, що складається внаслідок накопичення відновлених сполук у тканинах печінки та кістки, та підвищення відновлюючих якостей тканин, як це спостерігають при моделюванні в пацієнтів метаболічного ацидозу /мал.6/. У тканинах печінки, кістки та серцевого м'яза спостерігається зниження відношень окислених сполук до відновлених, вийняток складала м'язова тканина, як це спостерігали при утриманні пацієнтів на амонійній дієті /мал.5/. Під впливом гіпокнізії у порівнянні з асоціальною ізоляцією в тканинах печінки, кістки та м'яза значно підвищується відношення тіолових/дісульфідних груп, що є показником зростання відновленості внутрішньоклітинного середовища /мал.6/.

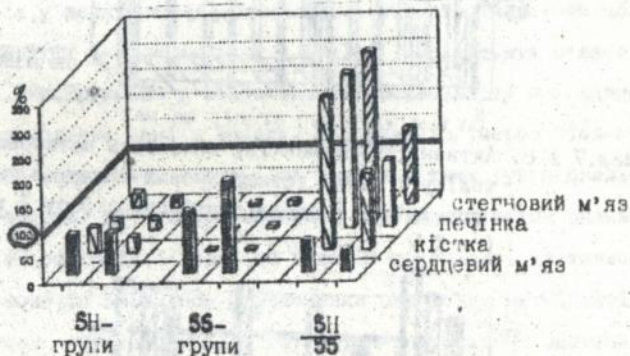
Вплив іммобілізаційного стресу різної тривалості на показник процесів обміну у тканинах пацієнтів.

Загальновідомо, що стреси різноманітних типів є вельми небезпечним та розповсюдженим фактором ризику, що сприяє розвитку серцевосудинних, нервових захворювань, виразкової хвороби та інш. Представлені результати досліджень особливостей обміну при іммобілізаційному стресі різної тривалості: зниження у тканинах м'яза та кістки активності ферментів гліколізу /мал.7/ та зниження кількості метаболітів цикла Кребса. Водночас спостерігають збільшення активності ключового ферменту глікогеногенезу - фруктозодіфосфатази та накопичення субстратів та метаболітів /мал.8/ глікогенезу, а також підвищення кількості SH - груп.

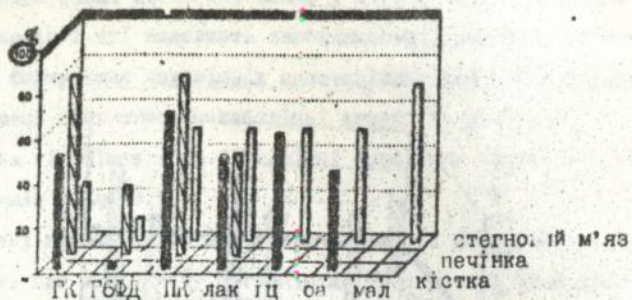
1.4. Вплив хірургії стресу на загальні адаптаційні механізми організму пацієнтів.



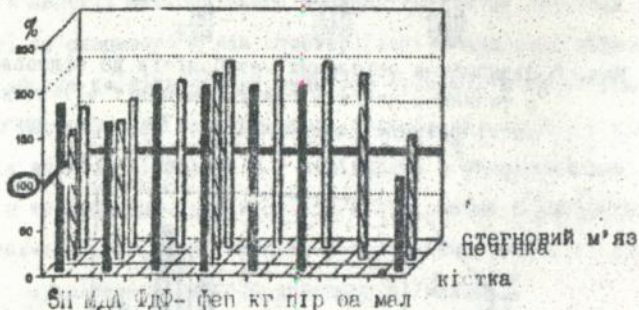
Мал. 5 Відношення окислених метаболітів до відновлених в тканинах пацюків при гіпокнезії (I) в тканинах та гіпокнезії з ізоляцією (II) (в % к контролю)



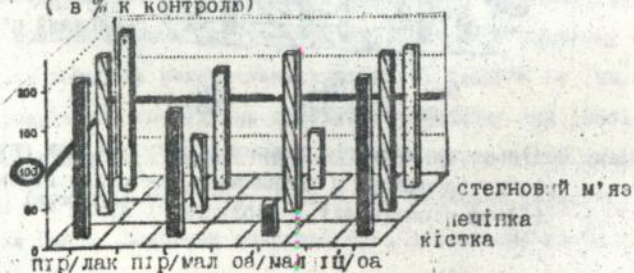
Мал. 6 Кількість сульфгідрильних і дисульфідних груп і їх відношення в тканинах пацюків при гіпокнезії (I) та гіпокнезії з ізоляцією (II) (в % к контролю)



Мал. 7



Мал. 7 і 8. Активність ферментів, кількість метаболітів гліколізу і циклу трикарбонових кислот в тканинах пацюків при іммобілізаційному стресу I година (в % к контролю)



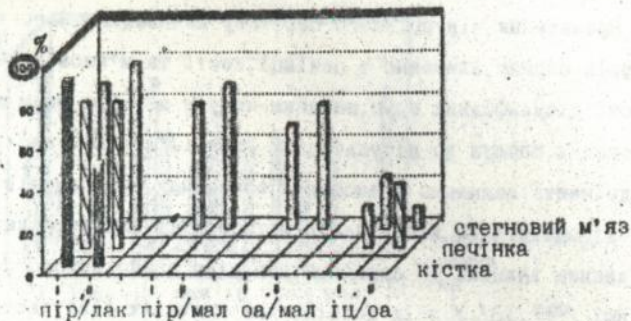
Мал. 9 Відношення окислених метаболітів до відновлених в тканинах пацюків при іммобілізаційному стресу I година

Проведення хірургічного перетину нижньощелепного та седалищного нервів сприяє зниженню в печінці, кості та м'язовій тканині кількості дісульфідних груп, завдяки чому у два-три рази зростає відношення тіолових сполук до дісульфідних /мал. 11/. У всіх досліджених тканинах відмічають зниження відношення окислених метаболитів /піруват, оксалоацетат/ до відновлених метаболитів /лактат, малат/, аналогічне згаданим впливам, що сприяють розвитку ацидотичного стану в організмі /мал. 10/. У всіх досліджених тканинах відбувається зниження активності гексокінази та НАД-залежної малат-дегідрогенази /мал. 12/, що відображає зниження основних процесів енергетворення на шляхах гліколізу та ЦТК.

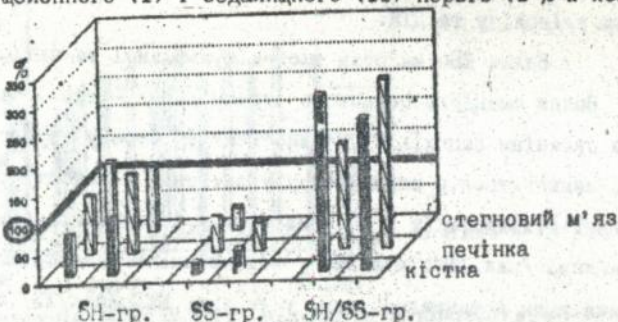
..Вплив ЕБС на стан тіол-дісульфідної та антиоксидантної систем.

Вплив емоційно больового стресу /ЕБС/ - тривогоочікування - на організм пацієнтів відрізняється від стресу другого походження та виявляється, у першу чергу, у зниженні кількості тіолів та збільшенні кількості їх окислених форм у печінці, міокарді та м'язовій тканині /мал. 13/. Зрушення у відношенні відновлених та окислених тіолів, як встановлено нами у випадку ЕХС /мал. 13/, через тіол-сульфідний обмін може моделювати активність різноманітних функціональних систем у цитоплазмі, на цитоплазматичній мембрані, а також впливати на властивості поверхні клітини, що веде до узгодженої клітинної реакції на умови, що змінились. Переважання окислених метаболитів веде до порушення функціонування глутатіон-редуктазної системи /мал. 14/, що виявляється у зниженні активності глутатіон-пероксидази у печінці пацієнтів, глутатіон-редуктази у м'язовій тканині та глюкозо-6-фосфатадегідрогенази у міокарді, зникає елічність тканин до шкідливого впливу продуктів ПОЛ. Таким чином, внаслідок цієї форми стресового впливу на відміну від попередніх формування стану метаболічного алкалоза.

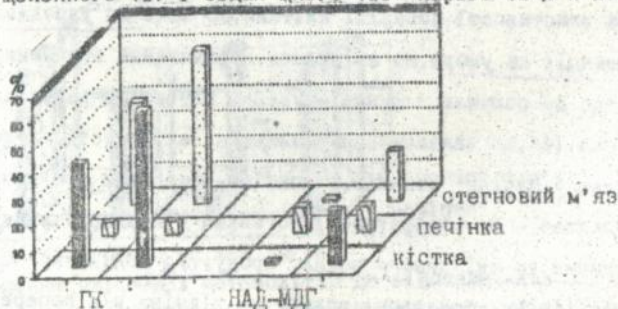
1.6. Вплив лазерного випромінювання різної інтенсивності, як одного з видів стресового впливу на біохімічні показники адаптаційних процесів у крові людини.



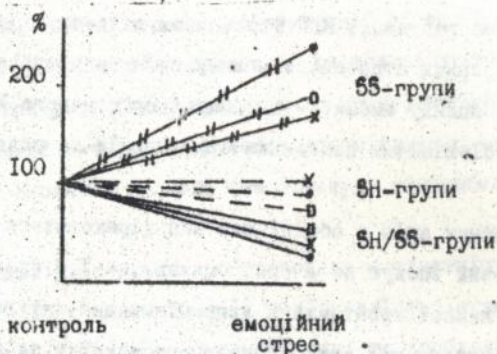
Мал.10. Відношення окислених метаболітів до відновлених в тканинах пацюків при перетині нижньощелепного (I) і седлищного (II) нервів (в % к контролю)



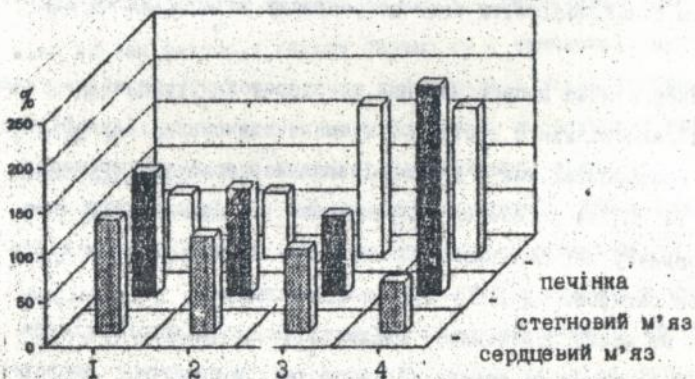
Мал.11. Кількість сульфгідрильних і дисульфідних груп і їх відношення в тканинах пацюків при перетині нижньощелепного (I) і седлищного (II) нервів (в % к контролю)



Мал.12. Активність ферментів в тканинах пацюків при перетині нижньощелепного (I) і седлищного (II) нервів



Мал. 13. Кількість сульфгідрильних та дісульфідних сполук (мкмоль/г) і їх відношення в тканинах пацієнтів при емоційно-більовому стресу. (* - серцевий м'яз, х - стегновий м'яз, п - печінка) в % к контролю



Мал. 14. Кількість денових кон'югатів (1), активність глутатіон-пероксидази (2) глутатіон-редуктази (3) і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (4) в тканинах пацієнтів при емоційно-більовому стресу (нмоль/(с/г) (в % к контролю)

Для підтвердження вищечаведеної гіпотези про важливу роль змін метаболічної системи регуляції КІР у тканинах піддослідних тварин при різноманітних формах стресового впливу нами було проведено вивчення стресового впливу високо - та низкоенергетичного лазерного випромінювання на біохімічні показники еритроцитів та плазми крові людей.

До найбільш значних змін в обміні речовин зараховуються збільшення кількості тілових сполук як в еритроцитах, так і в плазмі крові під впливом низкоенергетичного випромінювання, активація ПОЛ та, як наслідок, посилення антиоксидантного захисту та збільшення відновлювальних властивостей плазми. Низкоенергетичне лазерне випромінювання викликає в організмі людей розвиток стресової реакції, схожої по стану метаболічної системи КІР гомеостазу з впливом, що його дає дієта з надлишком амонію, хірургічним та іммобілізаційним стресом, гіпокінезією, та веде до розвитку метаболічного ацидоза.

Високоенергетичне випромінювання, що супроводжується збільшенням активності гексокінази в еритроцитах та накопиченням дісульфідних груп як в еритроцитах, так і в плазмі, викликає розвиток процесів окислення та ПОЛ та посилення залужування крові, що є характерним для розвитку метаболічного алкалозу та схоже з впливом дієти з надлишком сахарози та ІХС у піддослідних тварин.

Дані, що ми маємо, переконливо свідчать, що необхідно приділяти більш уваги контролю за станом КІР гомеостазу у практично здорових людей, що знаходяться в умовах впливу факторів ризику. Отримані результати треба мати на увазі при плануванні та вживанні заходів, спрямованих на профілактику захворювань в осіб, що працюють з джерелами лазерного випромінювання.

ЗАКІНЧЕННЯ.

Таким чином, ми продемонстрували, що можуть існувати два альтернативних варіанти порушень метаболічної системи кислотно-лужної

рівноваги під впливом різноманітних факторів ризику. Компенсований метаболічний ацидоз виникає при надлишку в раціоні амовію, у випадку Іммобілізаційного стресу, деаферентації, гіподінамії, низкоенергетичного лазерного випромінювання. А при впливі таких факторів ризику, як надлишок у раціоні рафінованого цукру, емоційно-больового стресу, високоенергетичного лазерного випромінювання, виникає друга форма порушень кислотно-лужного гомеостазу - компенсований метаболічний алкалоз.

Проведені дослідження підтвердили адекватність використаних експериментальних моделей та їх порівнянність із змінами, що виникають у організмі людини. Отримані дані та зроблені узагальнення дають змогу для цілого ряду рекомендацій практичного характеру, що мають значення для профілактичної медицини. Описані типічні зміни метаболізму рекомендується використати при наступних профілактичних та загальногігієнічних заходах:

1. При розробці принципів та методів визначення впливу на організм людини факторів ризику окремо та у комплексі друг з другом;
2. При виявленні в окремих контингентів людей типових станів обміну речовин, що дасть змогу формувати диспансерні групи та своєчасно цілеспрямовано вживати профілактичні заходи;
3. Ензимопатологія компенсаторних порушень КЖР є базисом при розробці теоретичних основ та практичних рекомендацій інтегральної профілактики та страхової медицини. Аналіз отриманих нами даних, що є в літературі, показав, що метаболічний алкалоз по сенсах порушення метаболізму має багато спільних рис з ведучими никами патогенезу гепатиту, атеросклероза, ГХС, виразки шлунку, і фарктом міокарда, кардіосом та деякими лішнь..., а метаболічний ацидоз - з діабетом, гіпертонічно хворобом, різкими веріантами стресу, захворюваннями нирок, парадентиті та інш.
4. При розробці відповідних методів корекції цих порушень, бо вчасно коригуючи обмінні порушення у людей, можна запобігти розвитку

хвороби на стадії передхвороби;

5. Для розробки доступних методів контролю за станом обміну речовин у людини для індивідуального та комплексного використання.

Отримані дані експериментального характеру та їх підтвердження при дослідженні людей дозволяє з великою долею ймовірності підрозділяти фактори ризику на дві великі групи за переважним типом метаболічних змін, які вони викликають. Подальші дослідження, можливо, дадуть змогу доповнити сформовані групи новими факторами ризику та уточнити характер метаболічних змін на дозонологічному рівні при моделюванні спільного впливу факторів ризику.

ВИСНОВКИ

1. Пускові механізми дії факторів ризику можуть бути різними, але у структурі адаптаційних реакцій організму при їх дії виявляються два альтернативних варіанти метаболічних порушень, що відображають розвиток стану метаболічного ацедозу та метаболічного алкалозу. Супутні цим станам зміни в обміні речовин основних органів та тканин створюють той метаболічний фон, який сприяє розвитку тої чи іншої патології.

✓ 2. Такі розповсюджені у сучасному суспільстві фактори ризику, як незбалансоване харчування з великим споживанням білків, гіпокінезія, хірургічний стрес призводять в умовах експерименту до розвитку в тканинах печінки, серцевого та стегнового м'язів, а також у кістковій тканині до переваги відновлених метаболітів над окисленими сполуками, що зумовлено гальмуванням гліколізу та ЦТК при підвищенні інтенсивності ліполізу та глюконеогенезу та формує стан метаболічного компенсованого ацедоза.

✓ 3. Такі фактори ризику, як незбалансоване харчування та емоційно-больовий стрес, перевага в раціоні надлишку сахарози у протизагу до перелічених вище факторів приводить у експерименті до переваги в тканинах окислених метаболітів над відновленими, що зумовлено переважною активацією гліколізу, гальмуванням глікогенезу та ліполізу

при підвищеному утворенні окислених субстратів ЦПК та посиленням ПОЛ, в наслідок чого формується стан компенсованого метаболічного алкалоза.

✓ 4. Приведені зсуви відображають спільність гомеостатичних механізмів, що інтерпретують ефекти різноманітних за своєю походженням факторів ризику, у той же час для впливу кожного з них характерні специфічні проявлення метаболічних зрушень, в основному, в кількісному аспекті та в часовому аспекті їх виникнення, які проте вкладаються в загальну картину двох альтернативних варіантів змін кислотно-лужного гомеостазу.

✓ 5. Одним з найбільш помітних та демонстративних показників альтернативного зсуву кислотно-лужного гомеостазу в метаболічній системі його регулювання є зміна відношення тіолових сполук до дисульфідних у водорозчинних білках та низкомолекулярних сполук тканин організму, а також стан ПОЛ, обмеження інтенсивності якого істотно залежить від відношення окислених та відновлених еквівалентів тканин.

6. Перевірка наработаних уявлень про альтернативний характер інтегративних метаболічних реакцій організму при дії факторів ризику в умовах професійно-зумовленого контакту з лазерним випромінюванням продемонструвала правомірність цих уявлень та продемонструвала переважно ацидотичний зсув при впливі низкоенергетичного лазерного випромінювання та переважний зсув у напрямку метаболічного алкалозу при контакті з високоенергетичним лазерним випромінюванням.

7. Представлена класифікація факторів ризику за переважаним типом викликаних ними зсувів кислотно-лужного гомеостазу може бути врахована при розробці наукової концепції гігієнічного регулювання факторів навколишнього середовища на рівнях, що є безпечними для здоров'я населення. Отримані в експерименті дані та розроблені оцінкові критерії можуть бути використані у плані медично-біологічної діагностики та первинної профілактики розвитку найбільш

розповсджених загальних неінфекційних захворювань.

ПЕРЕЛІК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ПО ТЕМІ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Регулятори іє механізми альтернативних метаболіческих реакцій м'язочної тканини в умовах стресса і несбалансованого питания // Тезиси докладов У Всесоюзного біохіміческого сьезда. - Киев, 1986. - Т.3. - С.355 - 356. - (соавт. Р.Д.Барабаш, Г.Н.Крюкова, В.А.Пахомова, Е.И.Бондаренко, Г.Н.Мокшин).
2. Регуляторні механізми альтернативних метаболічних реакцій кісткової тканини в умовах несбалансованого харчування // Тези доповідей XII з'їзда Укр. фізіологічного товариства ім. І. П. Павлова. - Львів, 1986. - С.314. - (соавт. В.А.Пахомова, О.І. Бондаренко).
3. Генералізовані інфекційно-імунологічні та метаболічні ефекти перерізи аферентних нервів // Тези доповідей XII з'їзда Укр. фізіологічного товариства ім. І.П.Павлова - Львів, 1986. - С.316. - (соавт. Р.Д.Барабаш, Х.Х.Іфтехар, Р.П.Подорожна, Г.В.Мокшин, Г.П.Борисов).
4. Адаптивное значение типических реакций энергетического обмена и кислотно-щелочного равновесия на воздействие факторов внешней среды // Тезиси І5 Всесоюзного біохім. сьезда. - Ивано-Франковск, 1987. - С.144-145. - (соавт. Р.Д.Барабаш, В.А.Пахомова, Е.К.Ткаченко и др.).
5. Ензимопатологія компенсаторних порушень кислотно-лужної рівноваги - ендогенний фактор ризику розповсджених захворювань // тезиси У Укр. біохіміческого сьезда. - Ивано-Франковск, 1987. - С.144-145. - (соавт. В.А.Пахомова, Р.Д.Барабаш, Г.Н. Крюкова и др.).

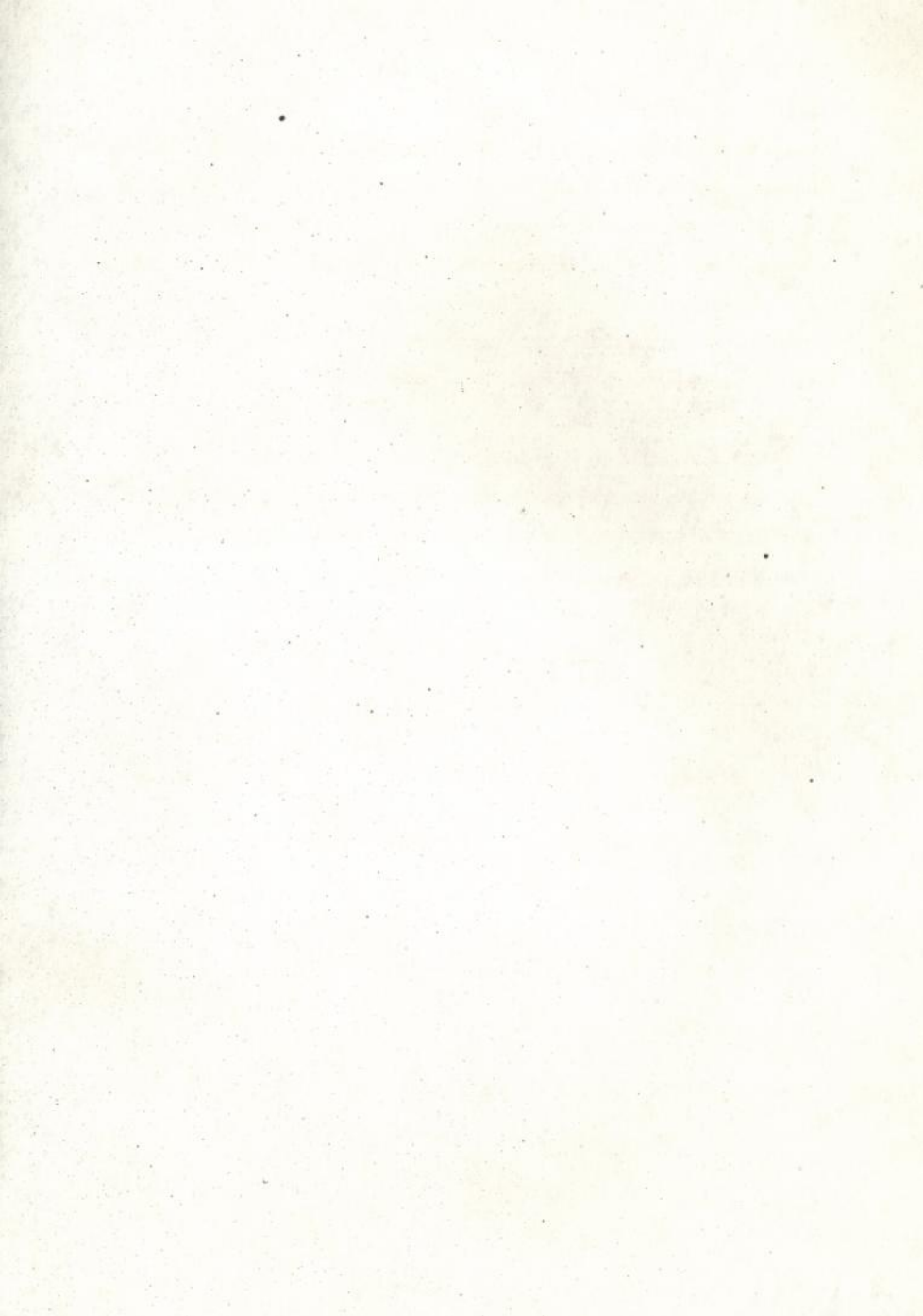
6. Информативность исследования жирнокислотного состава липидов тканей // Тезисы докладов III респ. съезда научн. Общества врачей-лаборантов: Новое в лабораторной диагностике хронических болезней внутренних органов. - Киев, 1983. - С.464-465. - (соавт. В.А.Пахомова).
- ✓ 7. Информативность исследования жирнокислотного состава липидов тканей // Вопр.мед.химии. - 1987. №4. С. 143-144. - (соавт. В.А.Пахомова).
- ✓ 8. Средство для интегральной коррекции метаболического ацидоза и алкалоза // Материалы заявки № 422692I/14 приняты к рассмотрению в Фармкомитет, 1988. - (соавт. В.А.Пахомова, М.Ф.Гулый, Д.А.Мельничук и др.).
9. Адаптивное значение типических реакций энергетического обмена и кислотно-щелочного равновесия на воздействие факторов внешней среды // Тезисы 15 Всесоюзного съезда общества физиологов им. И.П.Павлова. - Кишинев, 1987. - С. 324. - (соавт. Р.Д.Барабаш, В.А.Пахомова, Е.К.Ткаченко, Е.И.Бондаренко и др.).
10. Состояние биоэнергетического обмена у операторов низко- и высокоэнергетических лазерных установок // Тезисы Всесоюз. конференции по лазерному облучению: Действие низкоэнергетического лазерного облучения на кровь. - Киев, 1989. - С.174-175. - (соавт. В.М.Крлов, А.Е.Поляков).
11. Состояние биоэнергетического обмена у операторов низко- и высокоэнергетических лазерных установок // Депонир. в ВНИИМИ ИЗ СССР. - от 3.I.1990, №18983.

12. Применение "Аевита" для коррекции последствий облучения операторов высокоэнергетических лазерных установок // Информационное письмо МЗ УССР, РЦНМИ, "Научные основы гигиены труда и профессиональной патологии". - Вып.7. - Киев, 1990. -

(соавт. В.М.Дрлов, А.И.Минаков, А.Е.Поляков, Е.В.Чернецкая).

13. Медикаментозная коррекция последствий воздействия зеркально-отраженного и рассеянного лазерного излучения на миокард операторов промышленных лазерных установок // Сб. тезисов научно-практических работ Мед. службы КОВО. - Одесса, 1989. - С.114.- (соавт. В.В.Бойчук, А.И.Минаков, А.Е.Поляков и др.).

14. Интегративные регуляторные механизмы кислотно-щелочного гомеостаза при воздействии различных факторов риска // "Актуальные вопросы профилактики неинфекционных заболеваний". - Тезисы Всесоюзной конференции. - Москва, 1990. - (соавт. Е.К.Ткаченко).



11611911

AB 28.347