

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ УКРАИНЫ  
ХАРЬКОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи



Володькина Алина Вячеславовна

НАРУШЕНИЯ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА И ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ  
ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ МАЛОЙ ДОЗЫ ГАММА-ОБЛУЧЕНИЯ НА ФОНЕ  
ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА, А ТАКЖЕ ИХ КОРРЕКЦИЯ  
ТИОТРИАЗОЛИНОМ.

03.00.04.- Биохимия

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Харьков - 1994



00778662 (-)

Дисертація єсть рукопис

Робота виконана в Запорозькому медичному інституті

Научні керівники: доктор медичних наук, професор ЯКУШЕВ Володимир Сергєєвич.,  
доктор фармацевтичних наук,  
професор МАЗУР Іван Антонович.

Офіційні опоненти: доктор біологічних наук, професор ПАНЧЕНКО Ніна Івановна;  
старший научний співробітник, кандидат біологічних наук ФРЕНКЕЛЬ Лідмила Абрамовна

Ведущая організація: Харківський медичний інститут

Захист єсть "17" серпня 1994 года  
в 15 час 15 мин. на засіданні спеціалізованого євета К 053.06.07. в Харківському державному єніверситеті (310077, Харків-77, пл. Дєржинського, 4, ауд. 3-15).

Є дисертацією єсть ознаєомити єя в Єентральной науєной библіотеєке Харківського державного єніверситета.

Авторєферат разєслан "17" травня 1994 г.

Уєенний секретарь  
спеціалізованого євета  
кандидат біологієческих наук

Неєрасова А.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**АКТУАЛЬНОСТЬ.** Исследованиями установлено, что во время развития эмоционального стресса (ЭС), а также в постстрессорный период резко нарушаются различные виды обмена, включая такие как энергетический, белковый, липидный и углеводный на фоне сдвигов в кислотно-щелочном состоянии, а также нейрогуморальной регуляции [Selye H., 1952, 1976, Косицкий Т.И., 1970, Вальдман А.Б., 1975, 1987, Судаков К.В., 1981, Давыдов В.В., 1989, Selye H., 1952, 1973, Lazarus R.S., 1970, Шкопинский Е.А., 1991, Pettersen E.D., 1986 и мн.др.]

Однако в литературе отсутствуют данные о том, какие нарушения будут возникать при воздействии малых доз гамма-облучения на фоне предварительно перенесенного эмоционального стресса (ПЭС).

Подобное исследование имеет важное не только теоретическое, но и научно-практическое значение, как в связи с последствиями аварии на Чернобыльской АЭС, так и с работой многих специалистов в области промышленности и медицины, связанной с малыми дозами гамма-облучения (ГО).

Очевидно, что самостоятельный интерес представляет изучение влияния на организм малых доз ГО с точки зрения механизма действия, а также дискутабельность последствий их влияния на организм [Виленчик М.Н., 1991, Либерман А.Н. и соавт., 1992, Даренская Н.Г., Короткевич А.О., 1992, Волошин П.В. и соавт., 1992, Tpton Arthur C., 1992, Shemshouchenko Y. et al., 1992]. При этом, исследование влияния таких доз ГО затрагивает некоторые вопросы радиационной гигиены с точки зрения определения безопасных условий труда специалистов, непосредственно связанных с указанными дозами [Ставицкий Р.В. и соавт., 1989].

Вместе с тем, практически не известно как будет проявляться сочетанное влияние на организм малых доз гамма-облучения и различных других экологических или экстремальных факторов.

Известно, что закономерным ответом на воздействие последних на организм является развитие стрессорной реакции, которая у человека сопровождается значительным эмоциональным компонентом. Поэтому особо актуальным представляется изучение комбинированного воздействия на организм малой дозы гамма-облучения на фоне перенесенного эмоционального стресса (ПЭС) с целью изучения особенностей нарушения метаболизма и нейрогуморальной регуляции.

ЦЕЛЬЮ РАБОТЫ является изучение особенностей синтеза и распада белков в органах, а также выявлением изменения нейрогуморальной регуляции при воздействии на организм ГО в дозе 0,25 Гр на фоне ПЭС с тем, чтобы определить пути коррекции нарушенных процессов.

Учитывая это, нами была выбрана поглощенная доза 0,25 Гр, которая рекомендована Международной комиссией радиационной защиты в качестве предельно допустимой дозы (ПДД) разового аварийного облучения, при котором в организме человека не проявляется соматических эффектов и сведены до минимума возможные генетические последствия [Сивинцев Ш.Б., 1991].

#### ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1). Изучить соотношение синтеза и распада белков в органах (мозг, сердце, печень), а также особенности гормональных сдвигов в крови при влиянии на организм ГО в дозе 0,25 Гр; 2). Выявить особенности нарушений в соотношении синтеза и распада белков, а также гормональных сдвигов в крови при воспроизведении ГО в дозе 0,25 Гр после перенесенного стресса; 3). Исследовать влияние профилактического введения тиаприазолина на белковый обмен в органах (синтез и распад белков), а также гормональные сдвиги при указанных экспериментальных состояниях.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА исследования определяется следующими основными результатами: установлено, что при воздействии на организм поглощенной дозой ГО (0,25 Гр) меняется регуляция синтеза и распада белков в органах, проявляющаяся уменьшением скорости их образования и периода полураспада в головном мозге, а в сердце и печени увеличением скорости синтеза белков при одновременном повышении периода их полураспада.

Выявлено, что данные изменения сопровождаются характерным сдвигом, проявляющимся повышением в крови содержания АКТГ, двухфазным изменением концентрации кортикостерона, увеличением содержания вазопрессина, а также трийодтиронина и уменьшением концентрации соматотропина.

Впервые показано, что ПЭС является важным фактором, влияющим на регуляцию белкового синтеза и протеолиза в органах при комбинированном воздействии на организм ЭС и ГО в дозе 0,25 Гр. Это подтверждается тем, что в мозге и сердце существенно активизируется синтез белков при значительном привалировании над ним процесса распада, а в печени, наоборот, резкая стимуляция белкового синтеза сопровожда-

ется увеличением периода полураспада белков и ограничения процессов их деградации.

В этом случае состояние нейрогуморальной регуляции характеризуется значительным выбросом в кровь кортикотропина и кортикостерона на фоне уменьшения в ней концентраций вазопрессина и инсулина.

Отмечено, что ПЭС в сочетании с воздействием ГО (0,25 Гр) углубляет нарушение обмена кальция, характеризующееся более выраженной гипокальциемией.

Впервые установлено, что профилактическое введение тиотриазолина при комбинированном воздействии ЭС и ГО (0,25 Гр) является более эффективным, чем введение цистеамина в плане нормализации белкового синтеза, особенно в мозге и сердце, а также обладает более выраженной способностью коррегировать последствия влияния ЭС и ГО.

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАБОТЫ заключается в том, что в ней впервые прослежены закономерности нарушения синтеза и распада белков в органах на фоне измененной нейрогуморальной регуляции при воздействии ГО (0,25 Гр) на фоне ЭС.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАБОТЫ заключается в том, что в ней впервые обоснованы пути патогенетической коррекции выявленных сдвигов в обмене веществ при комбинированном воздействии на организм ЭС и ГО (0,25 Гр) путем профилактического введения одного из производных триазола - тиотриазолина. Тем самым обоснованы более эффективные подходы в молекулярной фармакологии постстрессорных и пострадиационных расстройств в органах, связанных с белковым обменом и нейрогуморальной регуляцией.

ВНЕДРЕНИЕ. Результаты диссертационных исследований внедрены в курс лекций и практических занятий по биохимии в медицинских институтах г. Запорожья, Днепропетровска.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практической конференции УЗ Украины "По результатам лечения пострадавших на Чернобыльской АЭС и созданию новых лекарственных препаратов", г. Харьков, 1992; на Украинской межрегиональной научно-технической конференции "Современное состояние биоэлектроманнитологии", г. Запорожье, 1992; на Украинской конференции научно-медицинского товарищества патофизиологов Украины "Фундаментальные механизмы развития патологических процессов", г. Днепропетровск, 1992; на научно-практической конференции ВОИР мед. учреждений Запорожской области, 1992; на конкурсе молодых ученых 6-го Укра-

инского биохимического съезда, г.Киев, 1992; на 53-й итоговой научной конференции Запорожского института усовершенствования врачей, 1992 г.; на Всеукраинском симпозиуме с международным участием "Биохимия стресса и пути повышения эффективности лечения заболеваний стрессорной природы", г.Запорожье, 1993; на заседании Запорожского отделения УБО АН Украины, 1992, 1993.

**ПУБЛИКАЦИИ.** По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ.

**СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ.** Работа изложена на 147 страницах машинописного текста и состоит из 6 глав, выводов, 26 таблиц, 4 рисунков, указателя литературы, включающего 126 отечественных и 115 зарубежных источников.

**ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ :** 1). Гамма-облучение в поглощенной дозе 0,25 Гр является важным фактором, влияющим на обмен белков и нейрогуморальную регуляцию; 2). Предварительно перенесенный эмоциональный стресс, в случае последующего ГО в дозе 0,25 Гр, является ведущим фактором, нарушающим обмен белков в органах и состояние нейрогуморальной регуляции; 3). Тиотриазолин обладает свойством оказывать коррегирующее действие на обмен белков и нейрогуморальные сдвиги при воздействии на организм ГО в дозе 0,25 Гр на фоне ПЭС.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Работа выполнена на 418 крысах линии Вистар, самцах массой 150-180 г. Животных делили на группы: 1 - интактные; 2 - животные исследуемые на 2 сутки после гамма-облучения (ГО) в дозе 0,25 Зв; 3 - животные на 7 сутки после ГО в дозе 0,25 Гр (Зв); 4 - животные на 2 сутки после ПЭС; 5 - животные на 7 сутки после ПЭС; 6 - животные после ПЭС подвергнутые ГО в дозе 0,25 Зв и исследуемые на 2 сутки; 7 - животные после ПЭС подвергнутые ГО в дозе 0,25 Зв и исследуемые на 7 сутки; 8 - животные, которым профилактически вводили тиотриазолин (в дозе 50 мг на 100 г массы внутривенно) за 1 час до начала воспроизведения ОС, а затем каждые 2 часа трижды повторялось введение препарата в той же дозе [Стец В.Р., 1988]; 9 - животные, которым профилактически вводили мистеамин в дозе 35 мкг на 100 г массы внутривенно [Сарбаш Т.Ф., 1990] по аналогичной схеме.

В период развития характерных стрессорных повреждений триада Селье) при моделировании ЭС по методу O.Desiderato et al. 1974..

крысы подвергались Г0 в дозе 0,25 Гр и исследовались на 2 и 7 суток.

Животные в двухнедельный срок до опытов и в период проведения эксперимента находились на комбикормовой диете с добавлением премиксов [Курцын О.Я., 1952].

Животных помещали в специальную клетку и подвергали тотальному однократному облучению с помощью установки "Агат-Р" гамма-лучами в поглощенной дозе 0,25 Гр при мощности 0,78 гр/мин. Через 2,7 суток после облучения животных декапитировали и подвергали дальнейшему исследованию.

Биосинтез белков исследовался после внутривышинного введения крысам [<sup>3</sup>H]-лизина из расчета 40 мкКири на 100 г массы животного общепринятым методом радиоанализа.

На основании полученных данных рассчитывали величину удельной радиоактивности белка, которую выражали в имп/с/мг белка, а также общую радиоактивность белка и выражали в имп/с/мг белка в 1 г ткани.

О распаде белка судили на основании расчета периода полураспада белков, времени круговорота, а также процента их замещения в органах в единицу времени при введении [<sup>3</sup>H]-лизина в дозе 40 мкКири на 100 г массы животного [Явич М.П., 1977].

Концентрация АКГГ определялась с помощью набора Compagnie Oris Industri SA (Франция), СТГ - набором фирмы Sorin Biomedica (Италия), вазопрессин - набором фирмы Buhmann Laboratories A.G. (Швейцария), триодтиронин - набором для РИА-РИО-ПГ; инсулин - набором РИО-ИНС-ПГ-125; кортикостерон определяли флуорометрическим методом с использованием спектрофотометра Specord M-40.

Концентрация кальция в сыворотке крови определяли с помощью набора фирмы Lachema.

Результаты экспериментов обрабатывались на ЭВМ с помощью программы "БИОСТАТ" [Рыжов А.А., 1990].

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Установлено, что Г0 в дозе 0,25 Гр течение нескольких суток после начала опыта (от 2 до 7 сут) способствует преобладанию анаболической реакции в печени при практически незначительном активированном протеолизе, что находится в тесной причинной связи с гибелью клеток в следствии облучения радиочувствительных органов [Барабой В.А., Сутковой Д.А., 1983] а также в связи с опосредованным механизмом действия облучения на обмен аминокислот и других продуктов

распада белков [ Мороз Б.Б., Кендыш И.Н., 1975].

Одновременно, при исследовании периода полураспада белков в печени удалось установить, что исследуемая доза Г0 не вызывает существенного протеолиза белков, что характерно в целом, для печени облученных животных [Браме Р., 1972].

Показано, что Г0 в дозе 0,25 Зв уменьшает скорость белкового синтеза в нейронах ЭПГМ при одновременной стимуляции распада синтезированных белков. При этом период кругооборота белка, в целом, уменьшается незначительно и не меняется по отношению к интактным животным.

В сердце же при Г0 в этой же дозе повышение новообразования белков сопровождается увеличением длительности их существования при невыраженном повышении периода кругооборота.

Вместе с тем, выявлено, что воздействие Г0 в дозе 0,25 Гр на фоне ПЭС сопровождается значительными изменениями в соотношении процессов синтеза и распада белков в исследуемых органах. Так, в органах с высокой степенью аэробного обмена, в частности в сердце (левый желудочек) и мозге (большие полушария), значительно преобладают процессы распада белков, отмечаются нарушения их кругооборота при одновременной стимуляции синтеза белков, который, по нашему мнению, не компенсирует выявленный сдвиг. В то же время в печени отмечаются противоположные по направленности изменения, заключающиеся в том, что в условиях воздействия Г0 в дозе 0,25 Гр на фоне ПЭС отмечается резкая стимуляция синтеза белков при ограничении процессов протеолиза, что отражает специфику комбинированного воздействия указанных экстремальных факторов на этот орган.

Полученные данные свидетельствуют о том, что нарушения в соотношении синтеза и распада белков в клетках мозга и сердца, вызванные воздействием на организм Г0 в дозе 0,25 Гр близки к нарушениям, характерным для воздействия на организм ЭС, что подтверждается исследованиями Чаяло П.П., Гротас А.Ф. (1992), и значительно усиливается в случае их комбинированного воздействия.

В печени же анабиотический сдвиг при воздействии Г0 в случае предшествующего воздействия ЭС, потенцируется и многократно усиливается, что отражает специфику комбинированного воздействия указанных экстремальных факторов на этот орган.

Можно полагать, что предшествующий ЭС в радиочувствительных органах, несмотря на то, что воздействует малая доза Г0, усиливает в

них катаболические процессы. Это положение подтверждается тем, что ПЭС в случае последующего воздействия ГО, резко усиливает процесс протеолиза белков в мозге и сердце, что подтверждается результатами исследования Т1/2 белков.

В то же время, что избирательное влияние ГО в дозе 0,25 Гр на мозг будет сопрягаться, не только изменениями функционирования генетического аппарата ядер нейроцитов, интенсивности синтеза и усилением протеолиза белков, но и воздействием на центральный аппарат нейрогуморальной регуляции и ряд периферических эндокринных желез.

Исследования показывают, что содержание АКТГ на 2 и 7 сутки после воздействия ГО в дозе 0,25 Гр значительно повышается по сравнению с интактными животными. При этом отмечается значительный выброс в кровь вазпрессина, концентрация которого на 2 и 7 сутки увеличивается в несколько раз по сравнению с исходным уровнем.

В условиях активации системы гипоталамус-гипофиз на 2 сутки эксперимента, возрастает концентрация кортикостерона. Однако на 7 сутки эта активность снижается как по сравнению с указанными сроками, так и по отношению к интактным животным. Одновременно отмечается особенность динамики СТГ при воздействии на организм ГО в дозе 0,25 Гр, которая проявляется резким снижением его концентрации в крови на 2 и на 7 сутки эксперимента по сравнению с интактными животными.

Данные результаты выявили четкое различие между характером гормональных сдвигов в крови при воздействии на организм как ЭС, так и ГО в дозе 0,25 Гр.

Наряду с этим большой интерес представляют результаты комбинированного воздействия исследуемых факторов на организм.

Установлено, что при влиянии на организм ГО в дозе 0,25 Гр на фоне ПЭС концентрация АКТГ на 2 и 7 сутки эксперимента резко возрастает по отношению к интактным животным. Такие же достоверные отклонения в изменении концентрации АКТГ выявлены и по отношению к животным, подвергнутым ГО в дозе 0,25 Гр. Однако, в этих же условиях не наблюдается достоверных изменений со стороны концентрации СТГ и вазопрессина. При воздействии ГО в дозе 0,25 Гр на фоне ПЭС резко увеличивается концентрация кортикостерона в крови как по сравнению с интактными животными, так и с крысами, подвергнутыми изолированному воздействию ГО в дозе 0,25 Гр.

Исследования показывают, что влияние на организм ГО в дозе 0,25

Гр сопровождается значительными изменениями со стороны функционирования ряда периферических желез внутренней секреции. Так, в условиях эксперимента заметно возрастает содержание трийодтиронина в крови животных как на 2, так и на 7 сутки по сравнению с интактными животными. При этом концентрация инсулина не претерпевает существенных сдвигов. Изменение содержания исследуемых гормонов отмечается на фоне гипокальциемии, характеризующей глубину стрессорного воздействия ГО на организм животных [ Волошин П.В. и соавт., 1992., Шарман Р.А., 1987 и др.].

ГО в дозе 0,25 Гр на фоне ПЭС вызывает более значительное уменьшение концентрации инсулина по сравнению с интактными животными и с крысами, перенесшими ГО.

Уровень концентрации трийодтиронина в крови животных при комбинированном воздействии ГО и ПЭС заметно не изменяется по сравнению с изолированным воздействием указанных факторов.

Концентрация же кальция в крови этих животных на 2 сутки опыта более низкая, чем после воздействия ЭС.

Таким образом, полученные данные показывают, что спектр гормональных сдвигов при воздействии на организм ГО в дозе 0,25 Гр, так и при воздействии на организм ГО на фоне ПЭС имеет свои качественные и количественные особенности.

Активация образования АКТГ соответствует повышению секреции кортикостерона, что также, в целом, характерно для воздействия ионизирующего облучения [Мороз Б.Б., Дубровин А.Д., 1970, Гончарова А.Я., 1990., Миронова Е.В., 1992]. Однако, в случае влияния малых доз ГО, после периода увеличения концентрации кортикостерона в крови нами отмечается почти двухкратное уменьшение его содержания к 7 суткам после воздействия ГО в дозе 0,25 Гр, несмотря на повышенную концентрацию АКТГ. Вероятно, в этот период опыта снижается чувствительность коры надпочечников к АКТГ. При сравнении этого результата с данными других авторов по изучению воздействия доз ГО, вызывающих острую лучевую болезнь показывает, что надпочечники на протяжении всего периода острого облучения сохраняет чувствительность к экзогенно введенному АКТГ, но общая концентрация кортикостероидных гормонов в плазме крови в исследованиях этих авторов в поздние сроки острой лучевой болезни также была снижена по сравнению с нормой [Мороз Б.Б., Кендыш И.Н., 1975].

Оценивая динамику концентрации вазопрессина в крови, можно

прийти к выводу о том, что механизм этого явления подтверждает увеличение функциональной активности супраоптического ядра гипоталамуса, что соответствует ранее отмеченной повышенной его возбудимости.

Вместе с тем, понижение концентрации в крови СТГ на 2 и 7 суток свидетельствует о том, что наряду с активацией гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой системы отмечается угнетение функции ядер передней доли гипофиза, связанных с его секрецией, что, возможно, обуславливается угнетением образования или соматолиберина или повышением продукции соматостатина в гипоталамусе.

В то же время известно, что концентрация СТГ в условиях воздействия на организм ГО в различных дозах, может повышаться или понижаться, а также оставаться на уровне интактных животных [Мороз Б.Б. и соавт., 1970], что имеет место и в проводимых экспериментах.

Из числа других факторов можно отметить значительно выраженное образование триодтиронина, что соответствует постоянно наблюдаемому увеличению его секреции в кровь при воздействии ионизирующего влияния малых доз ГО на организм человека и животных, особенно в ранний период его последствия [Шиб А.Ф. и соавт., 1992, Конопля Е.Ф. и соавт., 1992].

Уровень постстрессорных изменений со стороны нарушения обмена кальция является примерно одинаковым.

В ходе анализа удалось установить, что воздействие ГО в дозе 0,25 Гр на фоне ПЭС, последний оказывает значительное влияние на концентрацию исследуемых гормонов.

Анализ полученных данных в этой серии экспериментов свидетельствует о том, что в условиях комбинированного воздействия значительно сказывается предшествующее воздействие ЭС, как на концентрации АКТГ, так и на концентрации кортикостерона. При этом уровень повышения содержания кортикотропина значительно выше, чем при изолированном воздействии ЭС или ГО.

Среди других выявленных сдвигов, заслуживающих внимания, является более выраженная гипокальциемия, что указывает на углубление нарушения обмена кальция [Гогин Е.Е., 1980, Степанова Е.И. и соавт., 1991, Миронова Е.В., 1992]. Кроме того, выраженный дефицит инсулина [Иванов В.В. и соавт., 1990], снижение концентрации которого, обусловленное прежде всего предшествующим ЭС, будет способствовать более значительной активации глюконеогенеза в печени и тем са-

ним поддерживает в условиях дополнительного воздействия при ГО реакцию анаболического типа [Заводская И.С. и соавт., 1981, Колесова Н.И., Волозина Э.И., 1984].

Выявленные нарушения в обмене белков и нейро-гуморальной регуляции являются важным основанием для проведения коррекции с целью их нормализации.

С этой целью, в качестве профилактического средства, в работе был использован препарат "Е" или тиотриазолин, являющийся производным 1,2,4,-триазола (морфолиний 3-метил-1,2,4,-триазолил-5-тиоацетат) и обладающий нейролептической, противосудорожной, анальгезирующей, спазмолитической, противовоспалительной активностью [Синяк Р.С. и соавт., 1982, Мазур И.А., Дунаев В.В., 1985, Сарбаш Т.Ф., 1990, Беленичев И.Ф., 1991], а также проявляющий радиопротекторные свойства [Стец В.Р., 1988].

Установлено, что профилактическое введение тиотриазолина животным, подвергнутых ГО в дозе 0,25 Гр на фоне ПЭС способствует снижению ЧА и повышению ОА белков БПГМ по сравнению с животными, которым не вводился препарат при тех же экспериментальных состояниях.

Обращает на себя внимание неоднозначность действия тиотриазолина. Так, в условиях комбинированного воздействия ПЭС и ГО в дозе 0,25 Гр он повышает ОА при снижении ЧА. При угнетающем же воздействии ПЭС или ГО на изучаемые показатели белкового обмена, тиотриазолин, наоборот, восстанавливает скорость белкового синтеза и количество синтезируемого белка на 1 г ткани.

Сравнивая показатели синтеза белков в нейронах БПГМ животных, которым профилактически вводился препарат, с соответствующими показателями у интактных животных, можно отметить, что величины ЧА белков близки по отношению друг к другу, а величины ОА значительно выше.

Установлено также, что при профилактическом введении тиотриазолина увеличивается период полураспада и период кругооборота белков, а также уменьшается процент их замещения по сравнению с животными, которым не вводили препарат при тех же экспериментальных состояниях. При этом величины указанных показателей становятся близкими к соответствующим показателям у интактных животных.

Эти результаты свидетельствуют о том, что профилактическое введение препарата в значительной мере устраняет нарушение соотношения синтеза и распада белков в нейронах БПГМ.

Параллельно с изучением синтеза и распада белков в мозге нами

исследовались аналогичные процессы в сердце.

Установлено, что воздействие тиотриазолина на состояние белкового синтеза в кардиомиоцитах является нормализующим, о чем свидетельствует величина показателей ЧА и ОА белков у животных, которым вводили тиотриазолин на фоне комбинированного воздействия экстремальных факторов по сравнению с соответствующими показателями у интактных животных.

Одновременное исследование распада белков в сердце показывает, что тиотриазолин увеличивает период кругооборота и период полураспада, а также уменьшает процент замещения белков при профилактическом его введении на фоне ПЭС+ГО по сравнению с группой животных, которым не вводили препарат. Однако, в этом случае не наблюдается полного нормализующего эффекта, как по сравнению с интактными животными, так и с животными, перенесшими ГО на фоне ПЭС.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что тиотриазолин при выбранных экспериментальных моделях оказывает более выраженное действие на ЦНС, чем на сердечно-сосудистую систему. Можно полагать, что это связано со специфичностью воздействия ПЭС и ГО на эти структуры, так как известно, что ПЭС и особенно ГО оказывает более выраженное действие на мозг, чем на сердце. Вместе с тем, вполне очевидно, что местом нормализующего эффекта тиотриазолина является прежде всего структуры, связанные с ядром клеток и белковым синтезом.

Исследование аналогичных процессов в печени позволяет также установить, что при ПЭС и ГО, а также при их комбинированном воздействии, увеличивается количество образовавшихся белков в ней, о чем свидетельствует величина показателей ОА и ЧА белков по сравнению с интактными животными.

Изучение влияния тиотриазолина на печень показывает, что его профилактическое введение на фоне комбинированного воздействия ПЭС+ГО существенно не изменяет эти показатели.

Таким образом, удалось впервые установить, что тиотриазолин является достаточно эффективным средством нормализации белкового обмена при комбинированном воздействии ПЭС и ГО в дозе 0,25 Гр и активно воздействует на структуры ЦНС, связанные с ее высшими центрами регуляции.

Сравнивая влияние тиотриазолина и цистеамина, который является известным радиопротектором с изученным механизмом действия [Романцев

Е.Ф., и соавт., 1980, Игаева Н.В., Ахкатуллина Н.В., 1982, Поливода Б.И. и соавт., 1990), необходимо отметить большую эффективность со стороны действия тиотриазолина на исследуемые показатели белкового синтеза и распада при воздействии на организм Г0 в дозе 0,25 Гр на фоне ПЭС, чем цистеамина.

Нормализация содержания ряда гормонов крови сопровождается и увеличением концентрации кальция до уровня интактных животных.

Оценивая полученные результаты, можно сделать вывод о том, что тиотриазолин оказывает выраженное влияние на функции гипоталамуса, гипофиза, надпочечников, поджелудочной железы и при этом восстанавливает нарушенный обмен кальция, что подтверждается снижением величины гипокальциемии, являющихся показателями степени стрессорной реакции [Меерсон Ф.З., 1981, Якушев В.С. и соавт., 1986, Павлова В.И., 1990, Cook D.M., 1973, Carvalho A.P., 1982]. Установлено, что в основе профилактического влияния тиотриазолина при комбинированном воздействии ПЭС и Г0 в дозе 1,25 Гр лежит многосторонность его действия. Так, во-первых, он оказывает корректирующее воздействие на показатели нейрогуморальной регуляции, связанной с последствиями влияния стресса на организм и проявляющаяся нормализацией концентрации в крови АКТГ, кортикостерона, вазопрессина, инсулина; во-вторых, регулирует содержание СТГ и трийодтиронина, отражающих глубину воздействия Г0; в-третьих, обладает неспецифическим эффектом устранять гипокальциемию, характерную как для ПЭС, так и для Г0; и, в-четвертых, способен оказывать регулирующее воздействие на синтез и распад белков, особенно в мозге и сердце.

#### ВЫВОДЫ

1. При воздействии на организм поглощенной дозой Г0 (0,25 Гр) меняется регуляция синтеза и распада белков в органах, проявляющаяся снижением скорости образования белков в мозге и уменьшением периода их полураспада, а в сердце и печени увеличением скорости синтеза белков при одновременном повышении периода их полураспада.

2. Указанные изменения сопровождаются характерным сдвигом в функционировании гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой системы и щитовидной железы, проявляющимся повышением в крови АКТГ и двухфазным изменением концентрации кортикостерона, а также увеличением содержания вазопрессина и трийодтиронина на фоне уменьшения в ней концентрации соматотропина.

3. Перенесенный эмоциональный стресс является важным фактором,

влияющим на регуляцию белкового синтеза и протеолиза в органах при последующем воздействии на организм ГО в дозе 0,25 Гр. Это подтверждается тем, что в мозге и сердце при значительном привалировании процессов распада активизируется синтез белков, а в печени, наоборот, резкая стимуляция белкового синтеза сопровождается увеличением периода полураспада белков.

4. Состояние нейрогуморальной регуляции при ПЭС+ ГО (0,25 Гр) характеризуется более значительным выбросом в кровь кортикотропина и кортикостерона на фоне уменьшения в ней концентрации вазопрессина и инсулина.

5. ПЭС в случае последующего воздействия ГО (0,25 Гр) углубляет нарушение обмена кальция, характеризующееся более выраженной гипокальциемией.

6. Профилактическое введение тиотриазолина при комбинированном воздействии ПЭС и ГО (0,25 Гр) является более эффективным, чем введение цистеамина в плане нормализации белкового синтеза, особенно в мозге и сердце. При этом препараты обладают одинаковым эффектом регуляции протеолиза, восстанавливая его до исходного уровня. При введении тиотриазолина анаболическая реакция в гепатоцитах не претерпевает значительных изменений на фоне уменьшения скорости протеолиза.

7. При комбинированном воздействии на организм указанных экстремальных факторов тиотриазолин, по сравнению с цистеамином, обладает более выраженной способностью коррегировать последствия влияния ГО и особенно ЭС, нормализуя в крови уровень АКТГ, кортикостерона, вазопрессина, инсулина, а также содержание СТГ и трийодтиронина на фоне устранения гипокальциемии, характерной как для ПЭС, так и для ГО.

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.

1. Володькина А.В. Особенности белкового обмена в мозге, сердце и печени при воздействии на организм стрессорных факторов эмоциональной и радиационной природы // Материалы докладов Всеукраинского симпозиума с международным участием: "Биохимия стресса и пути повышения эффективности лечения заболеваний стрессорной природы". - Запорожье, 1992. - С.26-27.

2. Миронова Е.В., Володькина А.В., Якушев В.С. Особливості синтезу та розпаду білків в органах при дії на організм гама-опромінення на фоні перенесеного емоційного стресу // Тези доповідей конференції науково-медичного товариства патофізіологів України "Фундаментальні механізми розвитку патологічних процесів". - Дніпропетровськ, 1992. - С.

33-84.

3. Влияние препарата "Е" на баланс кальция при воздействии гамма-облучения на фоне перенесенного стресса/ Е.В.Миронова, Е.Г.Кныш, И.А.Мазур, А.В.Володькина, В.С.Якушев, Абу Рамазан Бассем// Материалы научно-практической конференции по результатам лечения пострадавших на Чернобыльской АЭС и созданию новых лекарственных препаратов. ( Харьков, 16-17 апреля, 1992). - Харьков, 1992. - С.131-134.

4. Якушев В.С., Миронова Е.В., Володькина А.В. Влияние гамма-облучения на содержание АКТГ и баланс кальция у крыс/ Украинская межрегиональная научно-техническая конференция на тему: " Современное состояние биоэлектромагнитологии"// Тезисы докладов (октябрь,1992). - Запорожье,1992. - С. 39.

5. Миронова Е.В., Володькина А.В. Состояние нейро-гуморальной регуляции при воздействии на организм гамма-облучения// Тезисы докладов Всеукраинского симпозиума с международным участием: " Биохимия стресса и пути повышения эффективности лечения заболеваний стрессорной природы". - Запорожье,1992. - С.25-26.

6. Миронова Е.В., Володькина А.В. Белковый обмен в мозге и сердце после воздействия на организм стрессорных факторов эмоциональной и радиационной природы//Тезисы 53-й итоговой научной конференции Запорожского института усовершенствования врачей (24-26 ноября 1992). -Запорожье,1993. - С. 27-28.

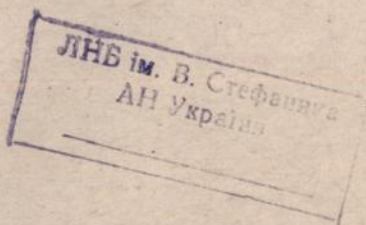
7. Володькина А.В., Азз Захра. Влияние препарата "Е" на обмен кальция при воздействии малой дозы гамма-облучения (0,25 Зв) на фоне перенесенного стресса// Материалы докладов Всеукраинского симпозиума с международным участием: " Биохимия стресса и пути повышения эффективности лечения заболеваний стрессорной природы". - Запорожье, 1992. - С. 72.

8. Механизм действия препарата "Е" при комбинированном воздействии на организм различных доз гамма-облучения и стрессогенных факторов/ Е.В.Миронова, А.В.Володькина, Е.Г.Кныш, И.А. Мазур и др.// Там же. - С.70-71.

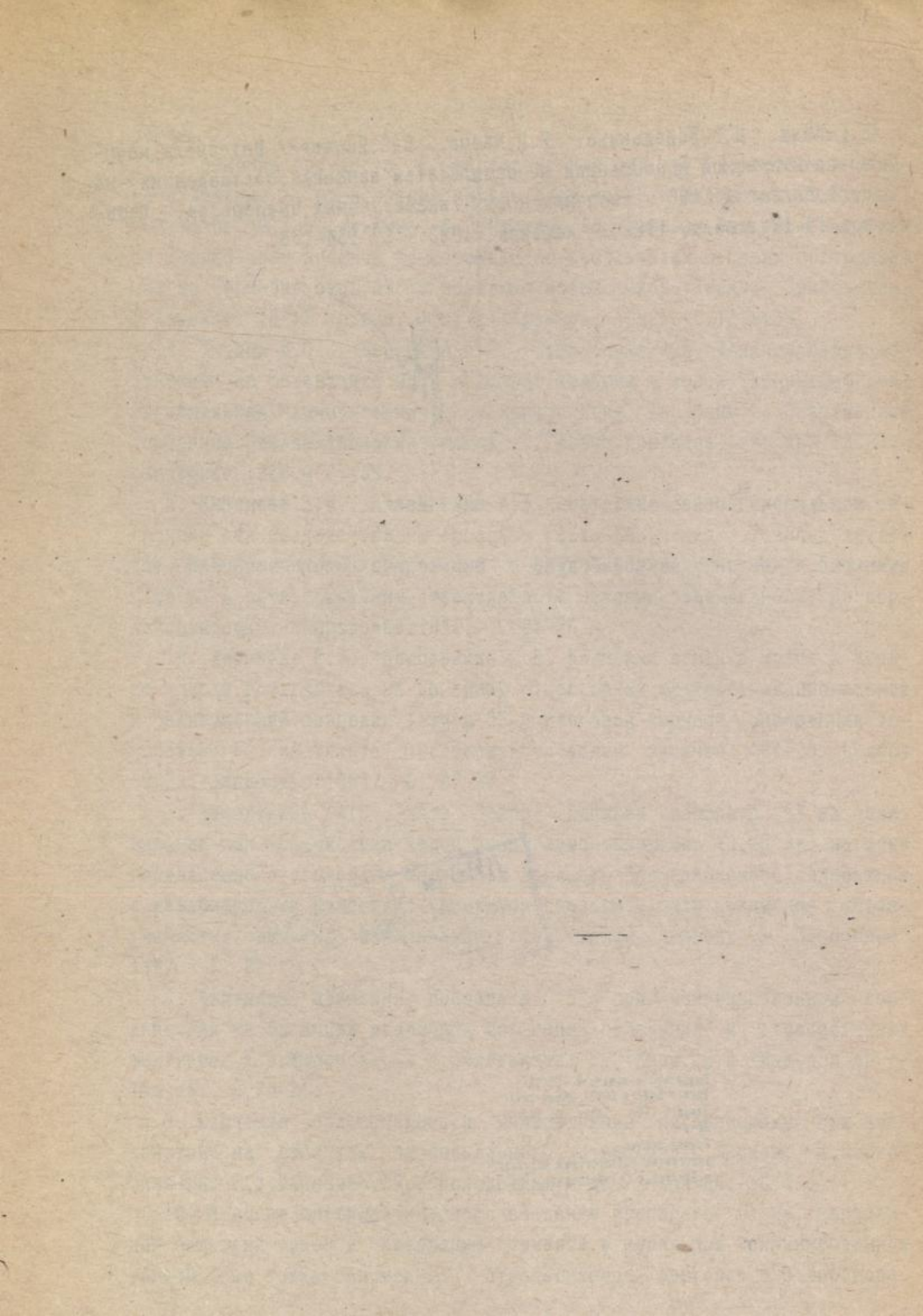
9. Изучение обеспеченности минеральными соединениями при воздействии на организм эмоционального стресса/В.С.Якушев, Е.А.Шкопинский, Е.В.Миронова, А.В.Володькина и др.// Там же. - С.31.

10. Влияние профилактического введения препарата "Е" на нарушенный белковый обмен и содержание гормонов в крови при комбинированном воздействии гамма-облучения и стрессогенных факторов/Е.В.Миронова,

Е.Г.Книш, А.В.Володькина, И.А.Мазур, В.С.Якушев // Материалы научно-практической конференции по результатам лечения пострадавших на Чернобыльской АЭС и создании новых лекарственных препаратов. ( Харьков 16-17 апреля, 1992). - Харьков, 1992. - С. 134-136.



Подписано к печати 16.05.94.  
Формат бумаги 50x34 06чет 1п.л.  
Заказ № 1204 Тираж 100 экз  
Печать: Р  
Бумага писчая  
Типография "Днепропетровский металлург"  
г.Запорожье ул.Актенная 4.



As 00158

457046

AB 30.254

**AB 30.254**