**Костенко Алла Геннадіївна. Стан окиснювального метаболізму при дії на організм іонізуючої радіації, надлишкового надходження фториду натрію та його корекція антиоксидантами : дис... д-ра мед. наук: 14.03.04 / Харківський держ. медичний ун-т. - Х., 2006**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | **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 (b-каротину, a-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. | |
| |  | | --- | | 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 ендогенного 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 ендогенного дихання, порушують дихальний контроль, продукцію АТФ, АДФ, креатинфосфату та підвищують концентрацію неорганічного фосфору. В результаті, дія двох факторів порушує тканинне дихання, процеси окиснювального фосфорилювання, 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: -каротин, унітол, -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 ефективне, 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. Коригуючий вплив на окиснювальне фосфорилювання 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 застосуватись, 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 опромінюванні в умовах надлишкового надходження фториду в організм мешканців ендемічних по фтору регіонів, особам, які працюють на видобутку і переробці уранових руд, лікарям-рентгенологам. | |