

**АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ИНТЕГРАТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ
ИНТЕГРАЛЬНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ
РАСПРОСТРАНЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА И
ЖИВОТНЫХ**

**Метаболическая система поддержания
кислотно-щелочного гомеостаза в организме при
действии факторов риска**

**Под общей редакцией
академика НАН Украины,
доктора биологических наук, профессора
Д.А. Мельничука**

Одесса - 2021

**АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ИНТЕГРАТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ
ИНТЕГРАЛЬНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ. Метаболическая система
поддержания кислотно-щелочного гомеостаза в организме при действии
факторов риска - 121 с., 22 ил.**

В книге представлены результаты исследований кислотно-основного гомеостаза в организме человека и животных при воздействии различных факторов риска. Показано, что возможны всего два альтернативных варианта нарушений в тканях организма компенсаторных механизмов метаболической системы регуляции кислотно-основного состояния (КОС) при воздействии различных факторов риска. Явления компенсированного метаболического ацидоза возникают при избытке в рационе аммония, как модели питания с избытком белков, иммобилизационного стресса, гиподинамии, деафферентации, низкоэнергетического лазерного облучения, контаминации актиномицетами (*A. eriksonii*). При действии таких факторов риска, как избыток в рационе рафинированного сахара, эмоционально-болевого стресса, высокоэнергетического лазерного облучения, контаминации актиномицетами (*A. naeslundii*), малых доз ионизирующей радиации возникает другая форма метаболических нарушений кислотно-щелочного гомеостаза – компенсированный метаболический алкалоз.

Впервые в мировой медицинской практике разработана принципиальная основа современной системы интегральной профилактики, заключающаяся в выявлении и устранении ещё на этапе предболезни явлений метаболического ацидоза и алкалоза, диабетоподобной направленности обменных процессов и окислительного стресса - эндогенных факторов риска. Сделан вывод, что коррекция окислительно-восстановительного состояния и кислотно-основного гомеостаза являются основой профилактики и базисной терапии заболеваний.

Дальнейшие исследования, вероятно, позволят дополнить

сформированные группы другими факторами риска и выявить характер метаболических изменений на донозологическом уровне при моделировании комбинированного действия факторов риска. Полученные данные и сделанные обобщения дают основания для разработки целого ряда рекомендаций практического характера, имеющих значение для профилактической медицины.

Авторы выражают глубокую благодарность академику НАН Украины, доктору биологических наук, профессору Мельничуку Д.А. за внесенные замечания и разработку метаболической системы регуляции КОС.

Книга предназначена для научных работников, врачей, преподавателей и студентов ВУЗов.

Авторы: академик НААН Украины, д.биол.н., профессор С.Д. Мельничук, д.мед.н. Пахомова В.А., д.мед.н. Барабаш Р.Д., д.мед.н. Розанов В.А., к.мед.н. Беседа Я.В., к.биол.н. Пахомова Е.О., к.биол.н. Протункевич О.О., к.мед.н. Писковацкий П.М., к.мед.н. Коновалов Н.Ф., Соломатин А.Б., Протункевич М.С.

**Под общей редакцией академика НАН Украины,
доктора биологических наук, профессора Д.А. Мельничука.**

Рецензенты:

Вастьянов Р.С. - д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии Одесского национального медицинского университета.

Стоянов О.М. - д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии Одесского национального медицинского университета.

Рекомендовано к печати Учёным советом Одесского национального медицинского университета, протокол № 5 от 24.12.2020 года.

ISBN

СОДЕРЖАНИЕ

Перечень условных сокращений.....	6
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА I. НЕСБАЛАНСИРОВАННОЕ ПИТАНИЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИЗБЫТКА В РАЦИОНЕ БЕЛКОВ ИЛИ УГЛЕВОДОВ (САХАРОВ) ВЫЗЫВАЕТ РАЗВИТИЕ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО ГОМЕОСТАЗА: МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ АЦИДОЗ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ АЛКАЛОЗ.....	12
ГЛАВА II. РАЗЛИЧНЫЕ ВИДЫ ГИПОКИНЕЗИИ ВЫЗЫВАЮТ В ТКАНЯХ И ЖИДКОСТЯХ ОРГАНИЗМА РАЗВИТИЕ ЯВЛЕНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА И ДИАБЕТОПОДОБНУЮ НАПРАВЛЕННОСТЬ ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССОВ	28
ГЛАВА III. ИММОБИЛИЗАЦИОННЫЙ СТРЕСС РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ВЫЗЫВАЕТ В ТКАНЯХ И ЖИДКОСТЯХ ОРГАНИЗМА РАЗВИТИЕ ЯВЛЕНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА И ДИАБЕТОПОДОБНУЮ НАПРАВЛЕННОСТЬ ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССОВ	37
ГЛАВА IV. ХИРУРГИЧЕСКИЙ СТРЕСС ВЫЗЫВАЕТ В ТКАНЯХ И ЖИДКОСТЯХ ОРГАНИЗМА РАЗВИТИЕ ЯВЛЕНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА И ДИАБЕТОПОДОБНУЮ НАПРАВЛЕННОСТЬ ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССОВ.....	49
ГЛАВА V. ЭМОЦИОНАЛЬНО-БОЛЕВОЙ СТРЕСС ВЫЗЫВАЕТ В ТКАНЯХ И ЖИДКОСТЯХ ОРГАНИЗМА РАЗВИТИЕ ЯВЛЕНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЛКАЛОЗА И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС.....	57
ГЛАВА VI. РАЗЛИЧНЫЕ ВИДЫ АКТИНОМИЦЕТОВ ВЫЗЫВАЮТ В ТКАНЯХ И ЖИДКОСТЯХ ОРГАНИЗМА РАЗВИТИЕ ЯВЛЕНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА ИЛИ АЛКАЛОЗА.....	63
ГЛАВА VII. ЛАЗЕРНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ РАЗЛИЧНОЙ	

ИНТЕНСИВНОСТИ ВЫЗЫВАЕТ АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО ГОМЕОСТАЗА В КРОВИ ЛЮДЕЙ.....	71
ГЛАВА VIII. ИОНИЗИРУЮЩЕЕ ИЗЛУЧЕНИЕ НИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ ВЫЗЫВАЕТ У ЛЮДЕЙ, ПОСТРАДАВШИХ ОТ АВАРИИ НА ЧАЭС, РАЗВИТИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЛКАЛОЗА И ВТОРИЧНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА.....	78
ГЛАВА IX. РЕГУЛЯТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА.....	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	103
ПЕРЕЧЕНЬ ИСТОЧНИКОВ.....	108

Перечень условных сокращений

АДФ - аденозинтрифосфат,
АТФаза - аденозинтрифосфатаза,
КрФ - креатинфосфат,
КФК - креатинфосфокиназа,
КЩР - кислотно-щелочное равновесие,
КОС – кислотно-основное состояние,
ЛДГ - лактатдегидрогеназа,
НАД - никотинамидадениндинуклеотид,
НАДН - никотинамидадениндинуклеотид восстановленный,
НАДФ - никотинамидадениндинуклеотид фосфат,
НАДФН - никотинамидадениндинуклеотид фосфат
восстановленный,
СДГ - сукцинатдегидрогеназа,
СЖК - свободные жирные кислоты,
SH-группы - сульфгидрильные группы,
SS-группы - дисульфидные группы,
ЦТК - цикл трикарбоновых кислот,
ЭБС - эмоционально-болевой стресс,
НО - низкоэнергетическое облучение,
ВО - высокоэнергетическое облучение.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение гомеостаза относится к числу актуальных проблем современной медицины, раскрывающих взаимоотношения организма и среды, единство организма, его способность к адаптации и изменению резистентности / 1 /. Явление гомеостаза теснейшим образом связано с явлением адаптации, которое представляет собой эволюционно выработавшееся и наследственно закрепленное свойство организма приспособляться к условиям окружающей среды. Общеизвестно, что эти условия могут кратковременно, а иногда и длительно выходить за пределы нормы, вызывая напряжение адаптационных механизмов. Нарушения гомеостаза при этом могут стать начальными этапами развития различной патологии / 2, 3, 4 /. В связи с этим изучение сдвигов гомеостаза, их характеристика и количественная оценка при действии на организм неблагоприятных факторов внешней среды являются актуальной задачей, имеющей теоретическое и прикладное медицинское и гигиеническое значение.

В настоящее время хронические неинфекционные заболевания человека составляют более 65% в структуре общей смертности населения, вследствие чего их профилактика является важнейшей задачей гигиенической науки и здравоохранения. Следует отметить, что профилактика хронических неинфекционных заболеваний проводится, в основном, за счет мероприятий по вторичной профилактике, т.е. лечению лиц, уже имеющих признаки заболевания, а первичная профилактика - гигиенические меры, направленные на предупреждение развития заболеваний, еще не стали повседневным мероприятием в практике всеобщего государственного здравоохранения / 5, 6, 7/.

Вместе с тем рядом исследований показано, что некоторые факторы риска окружающей среды, большинство из которых связано с жизненными привычками, образом жизни и условиями труда,

способствуют возникновению целого ряда заболеваний: ишемической болезни сердца, инсульта, хронических неспецифических заболеваний легких, некоторых форм рака, сахарного диабета. Своевременное выявление факторов риска, оценка их вклада в развитие патологических процессов и, по мере возможности, устранение или ослабление их влияния может привести к снижению показателей заболеваемости, нетрудоспособности, продлению периода активного долголетия / 7 /.

Ключевой научной концепцией, лежащей в основе интегрального подхода к первичной профилактике распространенных заболеваний, является признание того, что относительно небольшое число факторов риска экзогенной и эндогенной природы вызывает и усугубляет течение многих сердечно-сосудистых, нервно-психических, эндокринных, легочных, гастроэнтерологических, стоматологических и других болезней. Большинство экзогенных факторов риска связано с жизненными привычками, образом жизни и трудовой деятельностью (несбалансированное питание, психоэмоциональный стресс, курение, алкоголизм, гипокинезия), а эндогенных - с наследственными и приобретенными признаками / 7, 8, 9 /.

Такая постановка проблемы приобретает в последние годы новое звучание в связи с возможным внедрением на Украине страховой медицины, что ставит перед профилактическим здравоохранением новые задачи.

По мнению экспертов одним из наиболее реальных путей решения проблемы является внедрение рекомендуемой Всемирной организацией здравоохранения общегосударственной системы интегральной профилактики. Немаловажным фактором при этом, кроме положительных медицинских последствий, является экономическая целесообразность оздоровления методами интегральной профилактики по сравнению с большими кадровыми потребностями и материальными затратами, необходимыми в случае

предупреждения отдельно каждого заболевания.

В современной медицине чаще всего применяется выделение факторов риска распространенных заболеваний по симптоматическому или нозологическому признаку - гипертензия, гипергликемия, ожирение, гиперлипемия. Очевидно, что в их основе лежат нарушения отдельных видов обмена веществ, являющихся следствием генетической предрасположенности и отражением адаптационной реакции к различным условиям окружающей среды.

Организм человека, и это очень существенно, вероятно имеет определенный ограниченный набор ответных реакций на подобные воздействия, поскольку большинство клинических проявлений заболевания может быть обусловлено воздействием не одного, а целого ряда факторов риска окружающей среды.

Общность механизмов адаптации к различным факторам дает возможность понять, почему адаптация организма к одному фактору повышает резистентность к целому комплексу других факторов /10/.

Одним из наиболее универсальных типических нарушений метаболизма альтернативного характера являются взаимосвязанные изменения кислотно-щелочного равновесия и ферментативных систем обмена основных классов полимеров /11/. Вполне можно ожидать, что состояние этих метаболических процессов может служить маркерами хронического влияния тех или иных факторов риска на донозологическом уровне.

Анализ результатов исследований особенностей различных сторон обмена веществ у человека и животных и состояния КЩР позволяет сделать вывод об взаимосвязанных изменениях метаболизма и КЩР. В эксперименте под влиянием рационов, содержащих избыток животных жиров и белков, а также под влиянием гипокинезии, стрессов различных видов развивается метаболический ацидоз, сопровождающийся нарушением электролитного баланса и дефицитом ионов K^+ , при этом отмечается повышение секреции глюкокортикоидов и катехоламинов, что

говорит о складывающейся диабетогенной ситуации в организме /12/. В отличие от этого при высокоуглеводном рационе наблюдают альтернативное состояние кислотно-щелочного равновесия и метаболизма, при этом активируются процессы окисления глюкозы и ПОЛ, увеличивается секреция инсулина /12/.

В настоящее время недостаточно изучены общие адаптивные механизмы, знание которых может быть использовано для целей гигиенической науки, особенно в плане ранней донозологической диагностики и профилактики возникновения хронических заболеваний у людей в связи с действием факторов риска и их оценкой.

Целью настоящей работы является исследование изменений обмена веществ в организме и состояние кислотно-щелочного равновесия под влиянием воздействия некоторых факторов риска и на этой основе разработка подходов гигиенической классификации факторов риска для определения характера профилактических мероприятий по коррекции преморбидных состояний.

Впервые была выдвинута и экспериментально проверена гипотеза, призванная выявить некоторые общие механизмы на уровне метаболических реакций поддержания кислотно-щелочного гомеостаза в процессе адаптации организма к воздействию различных факторов риска.

Получены новые данные о характере, направленности и взаимосвязи нарушений кислотно-щелочного гомеостаза организма и метаболических сдвигов в органах и тканях экспериментальных животных при действии ряда основных факторов риска.

Установлено, что все изученные факторе риска (несбалансированное питание, различные виды гипокинезии, стрессов, лазерное облучение различной интенсивности, контаминация актиномицетами, малые дозы ионизирующего облучения) вызывают две альтернативные регуляторные реакция метаболической системы регуляции кислотно-щелочного гомеостаза: метаболический ацидоз

и метаболический алкалоз.

Показано, что такие факторы, как содержание в диете избытка белка (моделью данного воздействия послужило избыточное поступление с пищей хлорида аммония), гипокинезия, различные виды стрессов: иммобилизационный стресс, хирургический стресс, стрессовое воздействие низкоэнергетического лазерного облучения, контаминации *A. eriksonii* вызывают в организме метаболические изменения, сопровождающиеся развитием метаболического ацидоза, а такие факторы как содержание на диете с избытком углеводов, эмоционально-болевой стресс, стрессовое воздействие высокоэнергетического лазерного облучения, контаминации *A. Naeslundii*, малых доз ионизирующего облучения, вызывают формирование метаболического алкалоза и окислительный стресс, в результате чего осуществляется классификация факторов риска по типу метаболического ответа системы кислотно-щелочного равновесия.

Полученные данные могут послужить основой для разработки мер коррекции метаболизма с целью предупреждения развития той или иной патологии у лиц различных профессиональных групп, подвергающихся воздействию факторов риска. Проведенные исследования создают новые возможности для реализации современных представлений по профилактике основных неинфекционных заболеваний человека. Результаты настоящего исследования могут быть использованы при гигиенической оценке и при нормировании действия на организм неблагоприятных факторов.

Проведенное исследование установило универсальные типические нарушения гомеостаза организма альтернативного характера, являющиеся взаимосвязанными с нарушением кислотно-щелочного равновесия и метаболической системы его регуляции. Энзимопатология компенсаторных нарушений кислотно-щелочного равновесия является эндогенным фактором риска развития

распространенных заболеваний человека.

Полученные результаты могут служить принципиальной основой разработки современной системы интегральной профилактики основных распространенных заболеваний человека. Выявление альтернативных метаболических реакций имеет важное значение при анализе изменений обмена веществ, этиологии и патогенеза заболеваний. Данная информация может быть использована для разработки мер коррекции и диагностики метаболического состояния организма, прогнозирования риска перехода этих изменений в патологические состояния у лиц различных профессиональных групп, подвергающихся воздействию тех или иных факторов риска.

ГЛАВА I. НЕСБАЛАНСИРОВАННОЕ ПИТАНИЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИЗБЫТКА В РАЦИОНЕ БЕЛКОВ ИЛИ УГЛЕВОДОВ (САХАРОВ) ВЫЗЫВАЕТ РАЗВИТИЕ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО ГОМЕОСТАЗА: МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ АЦИДОЗ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ АЛКАЛОЗ

Одним из наиболее значительных по своему воздействию на организм человека является фактор питания. Наиболее рациональной по своему составу является смешанная пища, при которой организм обеспечивается всеми необходимыми ему питательными веществами, тогда как при однообразном питании или при ограничении питания возможен недостаток в пище одного или нескольких питательных веществ.

Преобладание в питании углеводов, белков или липидов оказывает существенное воздействие на обмен веществ в организме. Это воздействие успешно моделируют с помощью диет с повышенным содержанием сахарозы или избыток животных белков, испытываемых на подопытных животных /13, 14/.

При изучении влияния различных рационов на кислотно-основное равновесие было установлено, что рацион, содержащий избыток животных белков или хлористый аммоний, вызывал метаболический ацидоз, а рацион с повышенным содержанием углеводов (сахаров) – метаболический алкалоз /15/.

Хронический метаболический ацидоз у подопытных животных стимулирует секрецию альдостерона, который поддерживает повышенное выведение ионов K^+ из организма, причем выведение ионов Na^+ с мочой не отличается от нормы /16/. Рядом авторов установлено, что при развитии метаболического ацидоза угнетается биосинтез аминокислот и мочевины, происходит торможение активности реакций цикла Кребса, что сопровождается снижением

содержания пировиноградной, лимонной и α -кетоглутаровой кислот, повышением содержания глутаминовой и яблочной кислот /17, 18/. Под влиянием аммонийных кормов в рационе крупного рогатого скота происходит повышение содержания кетоновых тел в крови, снижение содержания CO_2 , лимонной кислоты и концентрации бикарбоната /19/.

Употребление рационов с повышенным содержанием углеводов приводит к сдвигу концентрации ионов водорода и нарушению КОС организма /20/. У экспериментальных животных обнаруживали рост интенсивности дыхания и выделения CO_2 , что приводило к развитию респираторного алкалоза /21/. В опытах по изучению влияния избытка сахарозы наблюдали повышение общего содержания липидов, холестерина и триглицеридов, повышение секреции инсулина в крови, увеличение активности липазы /22, 23, 24/. Интенсификация метаболизма глюкозы в эритроцитах крови крыс сопровождалась усилением ПОЛ /25/.

Моделирование метаболического ацидоза осуществляют путем содержания белых крыс на диете с избытком хлорида аммония /14, 26, 27/. При этом находят снижение рН крови, содержания углекислоты и бикарбонатов. Метаболический алкалоз определяли в крови крыс при содержании подопытных животных на диете с избытком сахарозы по Никитиной С.А. и Бугаевой М.Т. в течение месяца /26 - 29/.

Характерное для алкалоза увеличение рН и содержания углекислоты и бикарбонатов у крыс наблюдают только на протяжении первой недели эксперимента. В дальнейшем эти показатели снижаются, что характеризует развитие явлений вторичного метаболического ацидоза, маскирующего первичные пусковые механизмы нарушений кислотно-основного гомеостаза.

Из данных, приведенных в таблице 1 следует, что избыток аммония в рационе крыс, как модель питания с избытком белков,

приводит к снижению рН крови и резкому снижению содержания в крови крыс углекислоты и бикарбоната, что диагностируется как отчасти компенсированный метаболический ацидоз.

Таблица 1.

Показатели кислотно-щелочного состояния в крови крыс при несбалансированном питании.

Исследуемый показатель	Состав рационов		
	сбалансированный контроль	с избытком аммония	с избытком сахарозы
рН	7,37±0,04	7,25±0,04	7,45±0,04
НСО ⁻³ , ммоль/л	24,5±2,80	12,7±1,24*	32,6±4,70
рСО ₂ , мм рт.ст.	42,8±1,90	30,0±2,05*	54,2±2,11*
рО ₂ , мм.рт.ст.	56,2±2,71	45,3±2,18*	74,2±5,61*
диагноз по номограммам	норма	отчасти компенсированный метаболический ацидоз	отчасти компенсированный метаболический алкалоз

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» /P ≤ 0,05 – 0,001/.

По данным литературы, ионы аммония способствуют ингибированию функционирования трикарбонового цикла и накоплению продуктов недоокисления, что является причиной развития в тканях ацидоза /30/.

Употребление избытка сахарозы крысами приводит к противоположным изменениям показателей кислотно-щелочного равновесия крови. Так, содержание углекислоты в крови животных существенно увеличивается, значение рН крови под влиянием сахарозного рациона сдвигается до верхнего предела нормы.

Сдвиг кислотно-щелочного равновесия при несбалансиро-

ванном рационе отражается также на содержании в крови кислорода. Избыток в рационе аммония вызывает снижение содержания кислорода, а сахаразы вызывает увеличение содержания кислорода в крови (табл. 1).

Этот факт находит подтверждение в литературе и объясняется увеличением способности гемоглобина связывать кислород при достаточном содержании в крови углекислоты / 31 /.

Таким образом, поступление в организм крыс избытка аммония или сахаразы приводит к сдвигам кислотно-щелочного равновесия альтернативного характера.

Кислотно-щелочное равновесие организма свидетельствует об увеличении соотношения концентрации ионов $[H^+]/[OH^-]$ среды под влиянием аммонийной диеты и снижении соотношения концентрации ионов $[H^+]/[OH^-]$ при воздействии сахарозной диеты, что оказывает регуляторное влияние на окислительно - восстановительное состояние в тканях. Окислительно - восстановительное состояние свободных НАД - и НАДФ - пар в значительной степени контролирует активность протекания метаболических процессов в клетке. Показано, что соотношение $[НАД^+]/[НАДН]$ – это регуляторная величина для гликолиза и глюконеогенеза. Как правило, о значениях соотношения свободных $[НАД(Ф)^+]/[НАД(Ф)^*Н]$ судят по соотношению содержания окисленных и восстановленных метаболитов и значении константы равновесия дегидрогеназных систем /30-33/.

В связи со сказанным, несомненный интерес представляет исследование в тканях подопытных животных содержания основных органических кислот, являющихся окисленными и восстановленными метаболитами гликолиза и цикла Кребса /34/.

В таблице 2 представлены количественные изменения метаболитов в тканях крыс. В мышечной ткани под влиянием аммонийной диеты значительно повышалось содержание малата и в 2 раза повышалось содержание оксалоацетата, что свидетельствует об

Таблица 2

Содержание метаболитов и их отношения в тканях крыс при несбалансированном питании /мкмоль*г⁻¹ ткани/.

Исследуемый показатель	Состав рационов		
	сбалансированный	с избытком аммония	с избытком сахарозы
1	2	3	4
бедренная мышца			
Пируват	0,49±0,05	0,33±0,09	1,05±0,32*
Лактат	5,42±0,19	4,22±0,58	7,41±0,58*
Изоцитрат	0,75±0,08	0,52±0,11	1,20±0,19*
Оксалоацетат	0,20±0,02	0,45±0,06*	0,20±0,03
Малат	0,34±0,02	1,30±0,10*	0,27±0,06
Пируват/Лактат	0,09	0,08	0,14
Пируват/Малат	1,44	0,25	3,89
Оксалоацетат/Малат	0,45	0,35	0,78
Изоцитрат/ Оксалоацетат	3,40	1,16	5,70
миокард			
Пируват	0,35±0,07	0,18±0,02*	0,28±0,03
Лактат	0,66±0,08	5,18±0,39*	4,31±0,24*
Изоцитрат	0,98±0,09	1,35±0,09*	0,36±0,07*
Оксалоацетат	0,92±0,13	0,85±0,08	1,93±0,20*
Малат	0,99±0,13	0,89±0,26	0,79±0,28
α-кетоглутарат	0,14±0,03	0,02±0,01*	0,57±0,10*
Пируват/Лактат	0,54	0,04	0,064
Пируват/Малат	0,36	0,202	0,24
Оксалоацетат/Малат	0,93	0,96	2,44
α-кетоглутарат/ Изоцитрат	0,15	0,015	1,60
Изоцитрат/ Оксалоацетат	1,07	1,59	0,19

Исследуемый показатель	Состав рационов		
	сбалансированный	с избытком аммония	с избытком сахарозы
1	2	3	4
печень			
Пируват	0,47±0,05	0,37±0,05	1,32±0,31*
Лактат	2,56±0,24	3,64±0,14*	1,24±0,09*
α-кетоглутарат	0,81±0,09	0,10±0,03*	2,76±0,68*
Изоцитрат	0,31±0,01	0,30±0,03	0,54±0,04*
Оксалоацетат	0,33±0,03	1,90±0,15*	1,54±0,11*
Малат	0,37±0,03	0,44±0,05	0,52±0,03*
Пируват/Лактат	0,18	0,10	1,06
Пируват/Малат	1,28	0,92	2,50
Оксалоацетат/Малат	0,90	4,71	2,94
α-кетоглутарат/ Изоцитрат	2,62	0,34	5,04
Изоцитрат/ Оксалоацетат	0,94	0,16	0,36
бедренная кость			
Пируват	0,32 ± 0,07	0,27 ± 0,08	1,08 ± 0,09*
Лактат	3,95 ± 0,33	3,24 ± 0,13	1,00 ± 0,07*
Изоцитрат	0,55 ± 0,02	1,16 ± 0,07*	0,35 ± 0,09*
Оксалоацетат	0,15 ± 0,02	0,20 ± 0,08*	0,29 ± 0,03*
Малат	0,23 ± 0,04	0,30 ± 0,07	0,13 ± 0,03*
Пируват/Лактат	0,081	0,083	1,08
Пируват/Малат	1,39	0,90	8,31
Оксалоацетат/Малат	0,65	0,67	2,23
Изоцитрат/ Оксалоацетат	3,67	5,80	1,21

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» /P ≤ 0,05 – 0,001/.

ингибировании малатдегидрогеназной реакции в цикле Кребса. Сахарозная диета приводила к накоплению в мышечной ткани пирувата и изоцитрата, а также лактата, что свидетельствовало об интенсивном расщеплении глюкозы в гликолизе.

В миокарде крыс, получавших рацион с добавкой хлористого аммония, определяли снижение содержания окисленных метаболитов - пирувата и α -кетоглутарата и значительное повышение количества восстановленных – изоцитрата и лактата (табл. 2).

Сахарозный рацион вызывает увеличение содержания окисленных метаболитов – оксалоацетата и α -кетоглутарата. Накопление лактата в миокарде крыс при кормлении высокоуглеводной диетой - это свидетельство развития явлений метаболического алкалоза и активации гликолиза (табл. 2).

Избыток аммония в рационе вызывает в тканях печени крыс, также как и в миокарде, снижение окисленного метаболита цикла Кребса α -кетоглутарата и увеличение содержания восстановленных – оксалоацетата, малата и лактата (табл. 2).

В печени крыс, находящихся на сахарозной диете, отмечали накопление многих органических кислот - пирувата, α -кетоглутарата, изоцитрата, оксалоацетата и малата. В отличие от аммонийного, сахарозный рацион в основном приводит к увеличению содержания в печени крыс окисленных метаболитов, например, α -кетоглутарата. Содержание восстановленного метаболита лактата значительно (в 2 раза) уменьшается в печени под влиянием углеводной диеты (табл. 2).

В ткани бедренной кости у крыс, содержащихся на рационе с избытком хлористого аммония, увеличивалось количество изоцитрата и оксалоацетата. Сахарозный рацион, в отличие от аммонийного, вызывает накопление пирувата и снижение содержания изоцитрата, что свидетельствует об ингибировании

цитратсинтетазной реакции в цикле Кребса. Одновременно происходит снижение содержания восстановленного малата и накопление окисленного оксалоацетата, включение которого в цитратсинтетазную реакцию было заторможено. Снижение содержания лактата свидетельствует о значительном снижении восстановленности среды и ингибировании лактатдегидрогеназной реакции, что подтверждается накоплением пирувата.

Полученные нами данные о соотношении окисленных и восстановленных метаболитов в тканях крыс, находящихся на аммонийной диете, свидетельствуют, о повышении содержания восстановленных метаболитов в тканях бедренной мышцы, печени, бедренной кости и снижении содержания окисленных метаболитов в сердечной мышце и печени, преобладании количества восстановленных метаболитов над окисленными. В бедренной мышце при воздействии на организм крыс аммонийной диеты также отмечается снижение отношений окисленных метаболитов (пирувата, оксалоацетата) к восстановленным (малату) (табл. 2). Снижение отношения изоцитрат/ оксалоацетат в сравнение с контрольными крысами (табл. 2) связано со снижением отношения ацетил-КоА/КоА. В бедренных мышцах у крыс, находящихся на рационе с избытком сахарозы, наоборот, значительно увеличиваются отношения окисленных метаболитов к восстановленным: пируват/лактат, пируват/малат, оксалоацетат/малат.

В сердечной мышце крыс, находившихся на диете с избытком аммония, отношения окисленных метаболитов к восстановленным также значительно уменьшаются (в 10 раз), тогда как сахарозный рацион в противоположность аммонийной диете, способствует увеличению этих показателей, причем отношение α -кетоглутарат/изоцитрат увеличивается в 10 раз. Отношение изоцитрат/оксалоацетат при аммонийной диете увеличивается в миокарде крыс, а при сахарозном рационе существенно уменьшается (табл. 2), что свидетельствует о противоположных изменениях в

тканях миокарда соотношения ацетил-КоА/КоА, имеющем важное регуляторное значение в направленности обменных процессов.

В тканях печени и костной системы под влиянием несбалансированного питания подобные изменения основных регуляторов окислительно-восстановительного состояния тканей - соотношения окисленных и восстановленных метаболитов. Аммонийный рацион снижает эти показатели, а сахарозный - увеличивает (табл. 2). Исключение составляло только отношение оксалоацетат/малат, увеличение которого происходит за счет образующегося при дезаминировании аминокислот оксалоацетата. Таким образом, направленность изменений была однотипной во всех исследованных тканях, что свидетельствует об общей неспецифической реакции организма в ответ на избыток в рационе аммония или сахарозы.

Поскольку речь идет о соотношениях окисленных и восстановленных метаболитов значительный интерес представляет исследование тиол-дисульфидного обмена, отражающего состояние лабильной окислительно-восстановительной системы тканей организма. Окислительно-восстановительный статус сульфгидрильных групп белков и низкомолекулярных соединений, никотинамидных и флавиновых коферментов является важной характеристикой редокс-состояния в клетках организма. Тиолы взаимосвязаны с кислотно-основным состоянием и редокс-состоянием в тканях и жидкостях организма через систему низкомолекулярных тиоловых соединений - редокс-медиаторов /35/.

В тканях печени и бедренной кости под воздействием диеты, содержащей хлорид аммония, отмечается увеличение содержания SH-групп и значительное снижение содержания дисульфидных групп, причем соотношение SH/SS-групп было повышено в сравнении с контролем (табл. 3). В отличие от аммонийной, сахарозная диета приводила в тканях печени и бедренной кости к снижению содержания сульфгидрильных групп низкомолекулярных соединений и растворимых белков и снижению соотношения SH/SS-групп.

Таблица 3

Содержание сульфгидрильных и дисульфидных групп, принадлежащих низкомолекулярным соединениям и растворимым белкам в тканях крыс под влиянием несбалансированного питания (мкмоль/г⁻¹ ткани)

Исследуемый показатель	Состав рационов		
	сбалансированный	с избытком аммония	с избытком сахарозы
бедренная мышца			
SH-группы	11,9 ± 0,61	10,4 ± 1,82	4,19 ± 0,34
SS-группы	9,42 ± 1,96	6,03 ± 0,85	2,93 ± 0,84*
SH/SS	1,02	2,07	1,43
миокард			
SH-группы	12,2 ± 1,59	9,88 ± 0,87	11,1 ± 0,69
SS-группы	8,61 ± 0,66	5,92 ± 1,00*	12,4 ± 1,70
SH/SS	1,42	1,66	0,89
печень			
SH-группы	11,5 ± 0,68	17,2 ± 0,65*	2,80 ± 0,46*
SS-группы	3,18 ± 0,86	0,73 ± 0,02*	3,80 ± 1,63
SH/SS	3,62	23,4	0,74
бедренная кость			
SH-группы	7,91 ± 0,43	14,1 ± 1,80*	2,64 ± 0,01*
SS-группы	4,88 ± 0,78	0,50 ± 0,30*	3,92 ± 0,08
SH/SS	1,62	28,2	0,67

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» /P ≤ 0,05 – 0,001/.

В тканях бедренной и сердечной мышцы (табл. 3) при воздействии сахарозного рациона отмечается снижение

соотношения SH/SS-группы в основном за счет возрастания содержания окисленных тиоловых соединений.

В тканях миокарда у крыс, содержащихся на аммонийной диете, снижалось содержание дисульфидных групп и повышались отношения SH/SS-группы, что свидетельствует о росте восстановленности среды.

Таким образом, реакция организма на скормливание подопытным животным различных диет, характеризуется при содержании на диете с избытком аммония - ростом восстановленности тиоловых соединений белковой и небелковой природы, окисленностью этих же соединений при содержании на диете с избытком сахарозы, т.е. все эти факты позволяют говорить об альтернативном характере изменений содержания тиоловых соединений в тканях при действии на организм экстремальных факторов риска.

Противоположная направленность изменения содержания окисленных и восстановленных соединений при употреблении подопытными животными рационов с избытком аммония или сахарозы совпадает с альтернативными изменениями окислительно-восстановительного состояния тканей при метаболическом ацидозе и алкалозе и подтверждает развитие соответствующих нарушений КЩР компенсированного характера.

Многоуровневый контроль клеточного метаболизма, обеспечивающий поддержание гомеостаза в изменяющихся условиях среды, включает как один из основных факторов регуляции изменения так называемого окислительно-восстановительного состояния никотинамидных коферментов, о котором можно судить по соотношению окисленных и восстановленных метаболитов. Изменение соотношения окисленных метаболитов к восстановленным является фактором регуляции гликолиза и глюконеогенеза [32, 33, 34]. Повышение этого соотношения активизирует пируватдегидрогеназу, изоцитратдегидрогеназу,

цитратсинтазу и другие ферменты цикла Кребса, функционирование челночных механизмов транспорта восстановительных эквивалентов из митохондрий в цитоплазму и обратно. Большая скорость окисления глюкозы и синтеза жирных кислот достигается при высоких значениях отношения НАД-пар /32, 33, 34/.

Содержание подопытных животных на рационе с избытком аммония резко изменяет отношение окисленных метаболитов к восстановленным (табл. 2). Это свидетельствует о снижении окислительных свойств тканей и увеличении содержания восстановленных соединений. Создающийся сдвиг в сторону увеличения концентрации водородных ионов приводит к снижению активности ферментов гликолиза – гексокиназы /36/, в тканях бедренной и сердечной мышцы, печени и бедренной кости, и пируваткиназы в тканях бедренной мышцы.

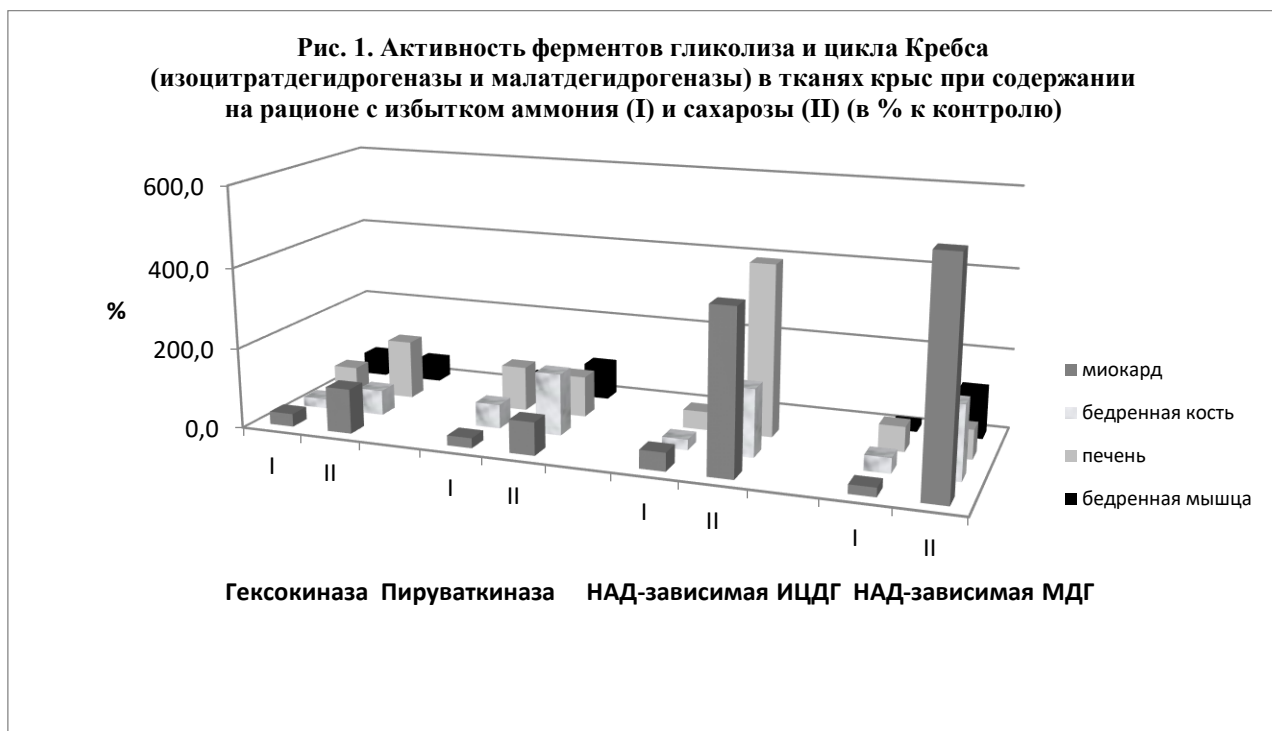
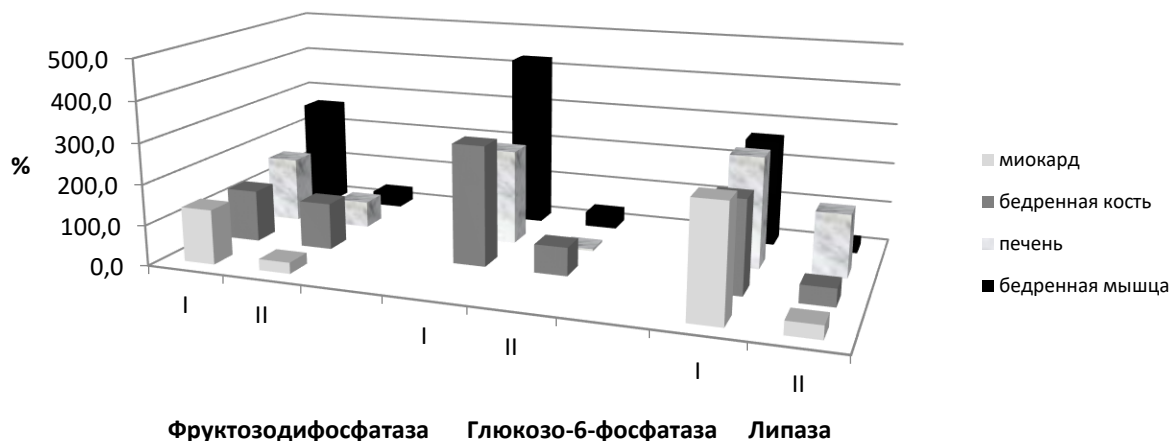


Рис. 2. Активность ферментов глюконеогенеза и липазы в тканях крыс при содержании на рационе с аммонием (I) и сахарозой(II) (в % к контролю)



Неоднозначно под влиянием различных диет изменяется активность ключевого фермента глюконеогенеза – фруктозодиффосфатазы /37/. В тканях бедренной мышцы под влиянием диеты с хлоридом аммония активность этого фермента возростала. Одновременно возростала активность глюкозо-6-фосфатазы /38/, что свидетельствовало об изменении направленности метаболизма в сторону синтеза глюкозы.

В противоположность этим изменениям в тканях бедренной мышцы крыс, содержащихся на диете с избытком сахарозы, активность фруктозодиффосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы не изменялась.

В тканях сердечной мышцы (рис. 1) под влиянием аммонийной диеты наряду со снижением активности гексокиназы изменяла активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа /39/, регулятором работы которой является гормон инсулин. Одновременное повышение показателей активности фруктозодиффосфатазы в сердечной мышце, также, как и в бедренной мышце, подтверждало снижение регуляторной роли инсулина и возрастание роли контринсулярных гормонов, прежде всего глюкокортикоидов.

В тканях миокарда крыс, находившихся на диете с избытком

сахарозы, снижалась активность фруктозодифосфатазы и пируваткиназы /40/, ферментов, находящихся под регуляторным влиянием окислительно-восстановительного состояния никотинамидиновых коферментов. Повышение соотношения (табл. 2) окисленных метаболитов к восстановленным и развитие метаболического алкалоза в тканях подопытных животных приводило к ингибированию данных реакций в процессах глюконеогенеза. Возрастание активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в сердечной мышце свидетельствовало о росте окисленности среды.

В тканях печени крыс, содержащихся на рационе с избытком хлорида аммония (рис. 1), приводящего к развитию в организме метаболического ацидоза, наблюдали падение активности гексокиназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, и повышение активности ферментов глюконеогенеза - фруктозодифосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы, т.е. происходят однотипные изменения с тканями сердечной и бедренной мышцы. Влияние сахарозного рациона в печени вызывает снижение активности фруктозодифосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы, а также повышение активности гексокиназы в гликолитическом пути расщепления глюкозы.

В ткани бедренной кости (рис. 1) снижение активности гексокиназы, пируваткиназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и активация фруктозодифосфатазы под влиянием аммонийной диеты происходит аналогично изменениям в тканях бедренной мышцы. Сахарозный рацион, в отличие от аммонийного, приводил к росту активности пируваткиназы.

Активность ключевых ферментов цикла Кребса при содержании крыс на несбалансированных рационах питания, изменялась по-разному в различных тканях. Уровень активности НАД-зависимой изоцитратдегидрогеназы /41/ снижался в тканях печени и бедренной кости при воздействии на организм крыс рациона с хлоридом аммония (рис. 1). Это свидетельствует о том, что

в результате чрезмерного накопления в тканях органических кислот угнетается активность изоцитратдегидрогеназы. В отличие от этого под влиянием сахарозной диеты активность НАД-зависимой изоцитратдегидрогеназы в тканях печени, бедренной кости и сердечной мышцы крыс повышалась.

Известно, что перемещение цитрата и изоцитрата из митохондрий в цитоплазму имеет существенное значение при биосинтезе жирных кислот, при этом цитрат обеспечивает поступление ацетил-КоА в цитоплазму, а изоцитрат служит источником НАД*Н при участии НАД-зависимой изоцитратдегидрогеназы [32, 33, 41]. Анализ состояния цитоплазматической системы окисления изоцитрата показывает, что при содержании крыс на рационе с хлоридом аммония в проведенном эксперименте отмечают снижение активности, НАД-зависимой изоцитратдегидрогеназы в тканях печени, сердечной мышце и бедренной кости (рис. 1), что связано с развитием ацидотического состояния. Более сложный характер носит изменение активности ключевого фермента цикла Кребса - НАДФ-зависимой изоцитратдегидрогеназы под влиянием сахарозного рациона в тканях бедренной кости и мышцы, а также печени подопытных крыс, когда в тканях отмечаются явления метаболического алкалоза.

Активность НАД-зависимой малатдегидрогеназы [42], зависящей, прежде всего, от уровня концентрации в тканях углекислоты, т.к. ферментный белок при этом карбоксилируется и меняет свою пространственную структуру, под влиянием сахарозной диеты достоверно увеличивается в тканях миокарда и бедренной кости или имеется тенденция к увеличению. Такое влияние на активность малатдегидрогеназы может оказывать метаболический алкалоз или респираторный ацидоз, сопровождающийся более высоким уровнем содержания в тканях углекислоты [31], что еще раз подтверждает первично возникающий алкалоз при высокоуглеводистом питании.

Авторы Хашен Р. и Шейх Д. в своих работах /43/ отмечают, что при метаболическом алкалозе в качестве компенсаторной реакции со стороны дыхательной системы организма наблюдают развитие респираторного ацидоза, соответственно, при этих двух сдвигах кислотно-щелочного состояния наблюдают одинаковые изменения показателей крови.

В противоположность вышесказанному, при развитии в организме крыс метаболического ацидоза, под влиянием диеты с хлоридом аммония во всех исследованных тканях активность НАД-зависимой малатдегидрогеназы снижалась, а в тканях бедренной мышцы, сердечной мышцы и печени снижалась активность НАД-зависимой малатдегидрогеназы.

На рисунке 2 показаны данные об активности липазы в тканях крыс, содержащихся на рационах с хлоридом аммония и сахарозы. Повышение активности липазы под влиянием аммонийной диеты свидетельствует о преимущественном расщеплении липидов в организме, благодаря которому происходит значительное возрастание содержания ионов водорода в тканях и синтезируется большое количество восстановленных никотинамидных коферментов.

Как известно, максимальная скорость липогенеза наблюдается при кормлении высокоуглеводной диетой /44/. Основным источником НАД*Н в цитоплазме, обеспечивающим реакции липогенеза, являются дегидрогеназы пентозофосфатного пути и НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы. Их активность строго коррелирует со скоростью липогенеза /33, 41/. Активация гликолиза и накопление окисленных метаболитов, наблюдающихся при сахарозном рационе, сопровождались снижением активности липазы (рис. 2), т.е. ингибированием липолиза и активацией НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы в тканях сердечной мышцы и печени (рис. 1), что свидетельствует об активном протекании липогенеза.

Приведенные данные наших исследований убедительно

свидетельствуют, что избыточное потребление рафинированного сахара и хлористого аммония с пищей, как моделей высокоуглеводного питания и рациона с избытком белков, вызывает нарушения гомеостаза организма при альтернативных изменениях КЩР.

В частности, при потреблении диеты с избытком ионов аммония происходит ингибирование метаболических реакций гликолиза и цикла Кребса, активируются реакции глюконеогенеза, происходит увеличение соотношений сульфгидрильных соединений белков к дисульфидным, содержание восстановленных метаболитов преобладает над окисленными. В противоположность этому, содержание на диете с избытком углеводов приводит к активации реакций гликолиза и липогенеза, снижению содержания восстановленных метаболитов и увеличению содержания окисленных, снижению восстановительных свойств тканей и активации ПОЛ.

Следовательно, несбалансированное питание как фактор риска зависит от характера диет и способствует развитию в организме компенсированных форм метаболического ацидоза или метаболического алкалоза и, соответственно, диабетоподобной направленности обменных процессов при метаболическом ацидозе и окислительного стресса при метаболическом алкалозе.

ГЛАВА II. РАЗЛИЧНЫЕ ВИДЫ ГИПОКИНЕЗИИ ВЫЗЫВАЮТ В ТКАНЯХ И ЖИДКОСТЯХ ОРГАНИЗМА РАЗВИТИЕ ЯВЛЕНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА И ДИАБЕТОПОДОБНУЮ НАПРАВЛЕННОСТЬ ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССОВ

Гипокинезия трактуется как ограничение пространственных характеристик движения, не обязательно связанное с уменьшением мышечных усилий. Гипокинезия является фактором риска в развитии детренированности сердечно-сосудистой системы, дистрофии мышц, увеличении жировых отложений, развитии атеросклеротических процессов, деминерализации костной ткани, снижении устойчивости организма к инфекциям и стрессам. При гипокинезии резко снижен уровень сигналов, идущих от интерорецепторов мышц к ЦНС, что приводит к детренированности скелетной мускулатуры и, в частности, сердечной мышцы. Не только сильные отрицательные, но и положительные эмоции на фоне гиподинамии способны вызвать нарушение сердечной деятельности. Моделирование гипокинезии на подопытных животных вело к развитию в организме острого, а затем хронического реадaptационного стресса, изменению функциональной активности надпочечников и скрытым катаболическим нарушениям /45/.

В мышечной и сердечной тканях крыс при гипокинезии по данным ряда авторов найдено снижение уровня и разобщение окислительного фосфорилирования, ослабление интенсивности дыхания /46/, нарушение скорости генерирования макроэргов /47/, было выявлено избыточное накопление в печени крыс щавелевоуксусной кислоты, что объясняют активным окислением жирных кислот в печени /48, 49/, к 30-м суткам гипокинезии в организме подопытных животных преобладают катаболические реакции /50/, усиливается распад тканевых белков /51/.

Отмечены значительное снижение активности ферментов

цикла Кребса, к 45 суткам обездвиживания крыс на 41% от контроля, имеются данные о накоплении малата и снижении изоцитрата /52/.

Найдено, что при гипокинезии наступают нарушения кислотно-щелочного и ионного равновесия в клетках, которые по механизму отрицательной обратной связи уменьшают потребление и выработку энергии и характеризуются снижением оптимума рН для ключевых ферментов /53/. У крыс, подвергавшихся мягкой гипокинезии, было найдено увеличение содержания общего и ионизированного Ca^{++} и снижение Na^+ и K^+ в сыворотке крови / 54 /.

Воробьев В.Е. и соавт. у обследуемых пациентов, находящихся в условиях антиортостатической гипокинезии, отмечали гипоксию тканей организма, снижение доставки кислорода к тканям и явный сдвиг тканевого метаболизма, что приводит к развитию метаболического ацидоза /55, 56/.

Гипокинезию и гипокинезию с социальной изоляцией моделировали на крысах по схеме, предложенной авторами Вальдманом А.В. и Пошиваловым В.П. /57-59/, которая предусматривала свободное передвижение и групповое социальное общение у животных контрольной группы. Возможность свободного передвижения и зоосоциальная изоляция были предусмотрены у первой опытной группы, у второй опытной группы - отсутствие возможности свободного передвижения и социального общения.

Анализ полученных данных показал, что гипокинезия и гипокинезия с изоляцией вызывают однонаправленные изменения в тканях подопытных крыс. В таблице 4 представлены данные о росте содержания в тканях печени восстановленных метаболитов - изоцитрата и малата. В сердечной мышце также возросло содержание изоцитрата и снижалось - окисленного метаболита пирувата. Воздействие гипокинезии и гипокинезии с изоляцией на костную ткань подопытных животных приводило к снижению содержания пирувата, а при воздействии гипокинезии и лактата. В мышечной ткани изменения в содержании метаболитов не столь выражены.

Таблица 4.

Влияние гипокинезии и гипокинезии с изоляцией на содержание метаболитов гликолиза и цикла Кребса в тканях крыс /мкмоль/г ткани/.

Исследуемый показатель	Контроль	Гипокинезия	Гипокинезия с изоляцией
Печень			
Пируват	0,40 ± 0,12	0,52 ± 0,11	0,40 ± 0,07
Изоцитрат	0,31 ± 0,01	1,07 ± 0,23*	1,02 ± 0,29*
Оксалоацетат	0,20 ± 0,09	0,29 ± 0,02	0,21 ± 0,03
Малат	0,24 ± 0,07	2,26 ± 0,35*	1,00 ± 0,25*
Бедренная кость			
Пируват	0,97 ± 0,23	0,60 ± 0,03*	0,10 ± 0,01*
Лактат	3,99 ± 0,17	2,83 ± 0,18*	3,63 ± 0,16
Изоцитрат	0,40 ± 0,04	0,60 ± 0,11	0,45 ± 0,03
Оксалоацетат	0,25 ± 0,03	0,20 ± 0,02	0,36 ± 0,12
Малат	0,24 ± 0,03	0,27 ± 0,05	0,33 ± 0,08
Сердечная мышца			
Пируват	0,73 ± 0,15	0,23 ± 0,07*	0,38 ± 0,12
Лактат	0,45 ± 0,18	0,51 ± 0,12	0,62 ± 0,25
Изоцитрат	0,19 ± 0,04	0,63 ± 0,08*	0,45 ± 0,08*
α-кетоглутарат	0,93 ± 0,23	0,86 ± 0,20	0,53 ± 0,07
Малат	0,63 ± 0,15	1,00 ± 0,25	0,67 ± 0,09
Бедренная мышца			
Пируват	0,40 ± 0,15	0,56 ± 0,09	0,56 ± 0,11
Лактат	5,42 ± 0,19	5,54 ± 0,39	6,30 ± 0,22
Изоцитрат	0,53 ± 0,07	0,40 ± 0,06	0,43 ± 0,08
Оксалоацетат	0,23 ± 0,01	0,24 ± 0,13	0,23 ± 0,04
Малат	0,59 ± 0,08	0,54 ± 0,23	0,37 ± 0,09

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» /P ≤ 0,05 – 0,001/.

Под воздействием гипокинезии и гипокинезии с изоляцией в тканях печени и кости снижаются соотношения окисленных метаболитов (пируват, оксалоацетат) к восстановленным (малату и лактату) (табл. 5).

Таблица 5.

Влияние гипокинезии и гипокинезии с изоляцией на соотношения метаболитов гликолиза и цикла Кребса в тканях крыс /мкмоль/г ткани/.

Исследуемый показатель	Контроль	Гипокинезия	Гипокинезия с изоляцией
Печень			
Пируват/Малат	1,66	0,23	0,40
Оксалоацетат/Малат	0,84	0,13	0,21
Изоцитрат/Оксалоацетат	1,64	3,69	4,79
Бедренная кость			
Пируват/Лактат	0,24	0,21	0,03
Пируват/Малат	4,10	2,20	0,30
Оксалоацетат/Малат	1,03	0,75	1,09
Изоцитрат/Оксалоацетат	1,61	2,95	1,25
Сердечная мышца			
Пируват/Лактат	1,61	0,44	0,62
Пируват/Малат	1,38	0,23	0,57
α-кетоглутарат/ Изоцитрат	4,90	1,30	1,19
Бедренная мышца			
Пируват/Лактат	0,06	0,10	0,09
Пируват/Малат	0,68	1,04	1,53
Изоцитрат/Оксалоацетат	2,30	1,65	1,90

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» / $P \leq 0,05 - 0,001$ /.

Под влиянием гипокинезии в этих тканях возрастает соотношение восстановленного метаболита (изоцитрата) к окисленному (оксалоацетату), а в печени - и под влиянием гипокинезии с изоляцией. Однотипное снижение соотношений окисленных метаболитов (пирувата, α -кетоглутарата) к восстановленным (лактату, малату, изоцитрату) наблюдается в ткани сердечной мышцы.

Снижение содержания окисленных метаболитов и рост восстановленных, приводящее к снижению соотношений окисленные метаболиты /восстановленные метаболиты и возрастанию соотношения изоцитрат /оксалоацетат для трех исследуемых тканей - печени, кости и сердца, свидетельствует о повышении восстановленности внутриклеточной среды и развитии в организме метаболического ацидоза, как это наблюдается при содержании крыс на аммонийной диете (табл. 5).

Однако в мышечной ткани под воздействием гипокинезии и гипокинезии с изоляцией наблюдают снижение соотношения восстановленного метаболита (изоцитрата) к окисленному (оксалоацетату), а также рост отношения окисленного метаболита (пирувата) к восстановленному (малату) (табл. 5). Таким образом, сравнение отношений метаболитов в мышечной ткани показывает неоднозначные изменения, свидетельствующие об активизации катаболических процессов в мышце и снижении восстановленности среды, что, по-видимому, происходит вследствие накопления пирувата и снижения его окисления.

Воздействие гипокинезии и гипокинезии с изоляцией способствует снижению содержания как судьфгидрильных, так и дисульфидных групп в белковых и небелковых соединениях в тканях печени, кости и мышцы (табл. 6), т.е. снижению тиол-дисульфидного обмена. Известно, что гипокинезия характеризуется снижением интенсивности протекания метаболических процессов /51/ и проявлением белковой недостаточности (снижением

интенсивности синтеза белка на этапе трансляции, ингибированием липолитических процессов и др.), которые частично могут быть устранены увеличением белка в диете. Установлено, что активация катаболических процессов белка в тканях сопровождается повышением восстановленности среды при развитии метаболического ацидоза [29, 30]. Можно предположить, что количественное уменьшение содержания сульфгидрильных и дисульфидных групп является следствием уменьшения содержания белковых соединений.

Приведенные в таблице 6 отношения сульфгидрильных групп к дисульфидным группам в тканях печени и кости свидетельствуют о повышении восстановленности среды, что подтверждается сниженными значениями отношений окисленных метаболитов к восстановленным

Однако, для мышечной ткани эти показатели неоднозначны и свидетельствуют о накоплении содержания окисленных метаболитов над восстановленными на фоне повышения общей восстановленности среды и увеличении содержания тиолов по сравнению с дисульфидными соединениями (табл. 5 и 6).

При метаболическом ацидозе для поддержания буферной емкости внутриклеточной среды происходит вымывание ионов кальция из костной ткани наряду с рядом других неорганических соединений - карбонатами, бикарбонатами, фосфатами [27, 30]. Рост содержания ионов кальция должен способствовать расщеплению гликогена мышечной ткани с дальнейшим окислением глюкозы в процессах гликолиза, что приводит к повышению окислительных свойств периферических мышц в условиях ацидоза. Избыток ионов водорода косвенно отражает увеличение сульфгидрильных групп при метаболическом ацидозе.

Таким образом, вызванные гипокинезией изменения направленности метаболических процессов свидетельствуют о складывающейся ацидотической ситуации вследствие накопления восстановленных соединений в тканях мышцы, кости и печени и

роста восстановительных свойств тканей, как это наблюдают при моделировании у крыс метаболического ацидоза.

Таблица 6.

Содержание сульфгидрильных групп и дисульфидных соединений, принадлежащих низкомолекулярным соединениям и растворимым белкам в тканях крыс под влиянием гипокинезии и гипокинезии с изоляцией (мкмоль/г⁻¹ ткани)

Исследуемый показатель	Контроль	Гипокинезия	Гипокинезия с изоляцией
Печень			
SH-группы	11,50±0,68	2,75 ± 0,13*	2,20 ± 0,21*
SS-группы	3,18 ± 0,86	0,09 ± 0,01*	0,23 ± 0,08*
SH/SS	3,62	32	9,50
Костная ткань			
SH-группы	7,91 ± 0,42	4,10 ± 0,57*	2,20 ± 0,25*
SS-группы	4,88 ± 0,78	0,10 ± 0,01*	0,10 ± 0,01*
SH/SS	1,62	41	22
Сердечная мышца			
SH-группы	8,90 ± 1,40	7,20±0,87	7,60 ± 0,10
SS-группы	4,80 ± 2,80	6,00 ± 1,20	8,90 ± 1,50*
SH/SS	1,85	1,20	0,85
Бедренная мышца			
SH-группы	12,30 ± 0,57	3,38 ± 0,42*	2,43 ± 0,33*
SS-группы	8,46 ± 1,19	0,10 ± 0,01*	0,33 ± 0,13*
SH/SS	1,45	34	5,70

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» /P ≤ 0,05 – 0,001/.

В костной и мышечной ткани под влиянием гипокинезии

и гипокинезии с изоляцией снижается активность НАД-зависимой изоцитратдегидрогеназы, а под влиянием гипокинезии с изоляцией – активность НАДФ-зависимой изоцитратдегидрогеназы (табл. 7).

Таблица 7

Влияние гипокинезии и гипокинезии с изоляцией на активность НАД- и НАДФ - зависимой изоцитратдегидрогеназы в тканях крыс / нмоль /Г⁻¹ тк *с⁻¹/.

Исследуемый показатель	Контроль	Гипокинезия	Гипокинезия с изоляцией
Печень			
НАД-зависимая изоцитратдегидрогеназа	4,05 ± 0,28	3,54 ± 0,53	1,62 ± 0,28*
НАДФ-зависимая изоцитратдегидрогеназа	36,4 ± 4,6	19,6 ± 2,7*	25 ± 3,3
Костная ткань			
НАДФ-зависимая изоцитратдегидрогеназа	1,32 ± 0,16	0,71 ± 0,28*	0,42 ± 0,02*
Бедренная мышца			
НАДФ-зависимая изоцитратдегидрогеназа	5,29 ± 1,07	2,74 ± 0,39*	2,41 ± 0,26*
Сердечная мышца			
НАД-зависимая изоцитратдегидрогеназа	1,14 ± 0,25	0,85 ± 0,07	0,34 ± 0,11*
НАДФ-зависимая изоцитратдегидрогеназа	2,90 ± 0,61	0,69 ± 0,19*	2,78 ± 0,39

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» /P ≤ 0,05 – 0,001/.

Уменьшение уровня активности изоцитратдегидрогеназы отражает снижение протекания метаболических процессов - под влиянием гипокинезии снижается биосинтез данного фермента и, соответственно, его содержание в тканях / 32 /.

Итак, воздействие гипокинезии как распространенного фактора риска, отличается вполне определенными нарушениями обмена веществ тканей крыс и развитием компенсированных форм метаболического ацидоза и диабетоподобной направленности обменных процессов.

ГЛАВА III. ИММОБИЛИЗАЦИОННЫЙ СТРЕСС РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ВЫЗЫВАЕТ В ТКАНЯХ И ЖИДКОСТЯХ ОРГАНИЗМА РАЗВИТИЕ ЯВЛЕНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА И ДИАБЕТОПОДОБНУЮ НАПРАВЛЕННОСТЬ ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССОВ

Ганс Селье в своем труде «Стресс без дистресса» выделял два основных механизма реализации стресса: через симпатическую нервную и через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую системы, причем считал, что оба механизма направлены на интенсификацию деятельности функциональных систем организма и мобилизацию энергетических ресурсов для обеспечения последних. В ответ на действие экстремального раздражителя в организме избыточно интенсифицируется деятельность функциональных систем и избыточно мобилизуются нутриенты и метаболиты. Слово «избыточный» означает тот факт, что для уравнивания действия стрессора требуется в действительности меньший расход вышеобозначенных факторов. На стадии тревоги стресса возможно развитие различных нарушений и патологических процессов в организме. Уменьшение количества питательных веществ и гормонов стресса до минимального уровня, позволяющего сдерживать стрессор, приводит к развитию стадии устойчивости. В дальнейшем возможно развитие стадии истощения, особенно при хроническом стрессе /60/.

Иммобилизационный стресс в данной работе моделировали путем фиксации крыс 1-месячного возраста в положении на спине на специальных манипуляционных станках – у одной группы в течение 1 часа, у второй в течение 6 часов. После проведения иммобилизации поведенческие и двигательные реакции у большинства крыс через сутки возвращались к норме.

При гистологическом исследовании внутренних органов

эндокринной регуляции подопытных животных, подвергавшихся воздействию стрессов различной природы: иммобилизационного, хирургического, эмоционально-болевого, отмечены морфологические признаки, свидетельствующие о повышении функциональной активности надпочечников и щитовидной железы. Обнаружены язвы на слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, определяли увеличение массы тимуса. Комплексная оценка этих показателей позволяла выявить наличие стрессовой реакции организма в ответ на внешние воздействия.

Некоторыми авторами найдено, что нейро-гуморальная реакция организма на иммобилизационный стресс сопровождается увеличением уровня катехоламинов, оксикортикостероидов и активацией протеаз /61/. При экспериментальном моделировании стресса у крыс, в том числе иммобилизационного стресса, были найдены изменения газового состава крови в виде парциального напряжения углекислого газа и гипоксемии, снижения рН и бикарбонатов и развитие явления метаболического ацидоза /62/. По данным Л.Е. Панина при моделировании иммобилизационного стресса в почках и печени подопытных животных усиливается глюконеогенез, который играет важную роль в поддержании углеводного гомеостаза и восстановлении запасов гликогена /63/. Отмечают нарушения окислительного баланса при моделировании иммобилизационного стресса /64/.

Иммобилизационный стресс приводит к изменениям нормальной активности биохимических показателей на различных участках метаболических путей в организме крыс. В тканях бедренной мышцы под воздействием 1-часового иммобилизационного стресса отмечают снижение активности ферментов гликолиза - глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и гексокиназы, а также липазы /65/ (табл. 8) и, одновременно, повышение активности ключевого фермента глюконеогенеза - фруктозодифосфатазы. При 6-часовом иммобилизационном стрессе также снижалась активность ферментов

гликолиза – пируваткиназы и гексокиназы при повышении активности фруктозодифосфатазы.

Таблица 8

Активность ферментов гликолиза, глюконеогенеза, пентозофосфатного цикла и липолиза в бедренной мышце крыс после иммобилизации различной длительности / нмоль/с*г ткани/

Исследуемый показатель	Длительность иммобилизационного стресса		
	Контроль	1 час	6 часов
Гексокиназа	2,86 ± 0,42	0,73± 0,12*	1,82 ± 0,30*
Пируваткиназа	7,29 ± 0,34	11,20 ± 1,20*	4,69±0,79*
Глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа	2,10 ± 0,34	0,20 ± 0,04*	1,93±1,05
Фруктозодифосфатаза	123,0 ± 33,0	216,0±26,0	231,0± 20,0*
Липаза	139,0 ± 13,0	38,0 ± 20,0*	19,4 ± 13,4*

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» /P ≤ 0,05 – 0,001/.

Снижение активности гликолиза подтверждается снижением содержания метаболитов - фосфоенолпирувата и лактата (табл. 9). Лактат остается пониженным как при 1-часовом, так и при 6-часовом иммобилизационном стрессе.

Значительное снижение содержания метаболитов цикла Кребса в мышце при 1-часовом иммобилизационном стрессе (изоцитрата, малата и оксалоацетата) свидетельствует об ингибировании важнейших реакций цикла Кребса и о первоочередном использовании

пирувата в реакциях глюконеогенеза (табл. 9).

Таблица 9

Содержание метаболитов гликолиза и цикла Кребса в бедренной мышце крыс после иммобилизации различной длительности /мкмоль/г ткани/

Исследуемый показатель	Длительность иммобилизационного стресса		
	Контроль	1 час	6 часов
Пируват	0,49 ± 0,05	0,50 ± 0,08	0,77 ± 0,12*
Фосфоенолпируват	0,55 ± 0,07	0,23 ± 0,04*	0,32 ± 0,06
Лактат	5,42 ± 0,19	2,58 ± 0,09*	3,36 ± 0,18*
Изоцитрат	0,75 ± 0,09	0,40 ± 0,012*	0,88 ± 0,08
Оксалоацетат	0,22 ± 0,02	0,11 ± 0,02*	0,13 ± 0,01*
Малат	0,34 ± 0,03	0,24 ± 0,02*	0,23 ± 0,05*
Пируват/Лактат	0,09	0,20	0,23
Пируват/Малат	1,44	2,10	3,30
Оксалоацетат/ Малат	0,64	0,47	0,56
Изоцитрат/ Оксалоацетат	3,40	3,50	6,70

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» /P ≤ 0,05 – 0,001/.

Увеличение отношений окисленного метаболита (пирувата) к восстановленным (лактату и малату) в мышце при иммобилизационном стрессе различной продолжительности свидетельствует об усиленном образовании метаболитов при

дезаминировании аминокислот. Снижение содержания оксалоацетат/малат связано с нарушением функционирования малатного челночного механизма, а также с участием названных метаболитов в реакциях глюконеогенеза.

Снижение функционирования гликолиза и, вероятно, реакций цикла Кребса, приводит при 1-часовом иммобилизационном стрессе к резкому уменьшению содержания в мышце соединений макроэргического фосфата, неорганического и белковосвязанного фосфата /66/, усугубляющемуся при иммобилизационном стрессе большей длительности (рис. 3).



Недостаточность протеинкиназного потенциала фосфорилирования белков, необходимого для компенсаторного увеличения биосинтеза белка путем устранения гистонового блока с транскриптонов, играет определенную роль в снижении функционирования энергетических процессов под влиянием иммобилизационного стресса различной длительности. Компенсаторное снижение активности гликолиза и активация процессов глюконеогенеза, отражают метаболизм гомеостаза,

направленный на стабилизацию кислотно-щелочного равновесия при избыточном образовании ионов водорода в случае метаболического ацидоза.

В костной ткани крыс, под воздействием 1-часового иммобилизационного стресса, снижалась активность ферментов гликолиза - гексокиназы и пируваткиназы (табл.10). Однотипное воздействие оказывал иммобилизационный стресс различной продолжительности на активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Основная функция фермента заключается в восстановлении НАДФ до НАДФ·Н, необходимого для перехода окисленного глутатиона в восстановленную форму.

Таблица 10

Активность ферментов гликолиза, пентозофосфатного цикла и липолиза в бедренной кости крыс после иммобилизации различной длительности / нмоль/с*г ткани/

Исследуемый показатель	Длительность иммобилизационного стресса		
	Контроль	1 час	6 часов
Гексокиназа	1,69 ± 0,11	0,83 ± 0,27*	1,43 ± 0,29
Пируваткиназа	2,09 ± 0,13	1,42 ± 0,30*	2,41 ± 0,17
Глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа	2,22 ± 0,30	0,04 ± 0,01*	0,36 ± 0,12*
Липаза	247,0 ± 24,0	589,0 ± 172,0*	75,5 ± 27,8*

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» /P ≤ 0,05 – 0,001/.

Воздействие 1-часового иммобилизационного стресса на метаболизм костной ткани вызывает усиление активности липазы, направленной на расщепление липидов и возможное ускорение их

окисления на путях ПОЛ, Длительное воздействие иммобилизационного стресса на организм подопытных животных приводит к истощению липидов костной ткани и к снижению активности липазы (табл. 10).

При одночасовом иммобилизационном стрессе вследствие ингибирования гликолиза наблюдают сниженне содержания фосфоенол-пирувата (табл. 11). Увеличение отношения окисленного метаболита (пирувата) к восстановленным (лактату, малату)

Таблица 11

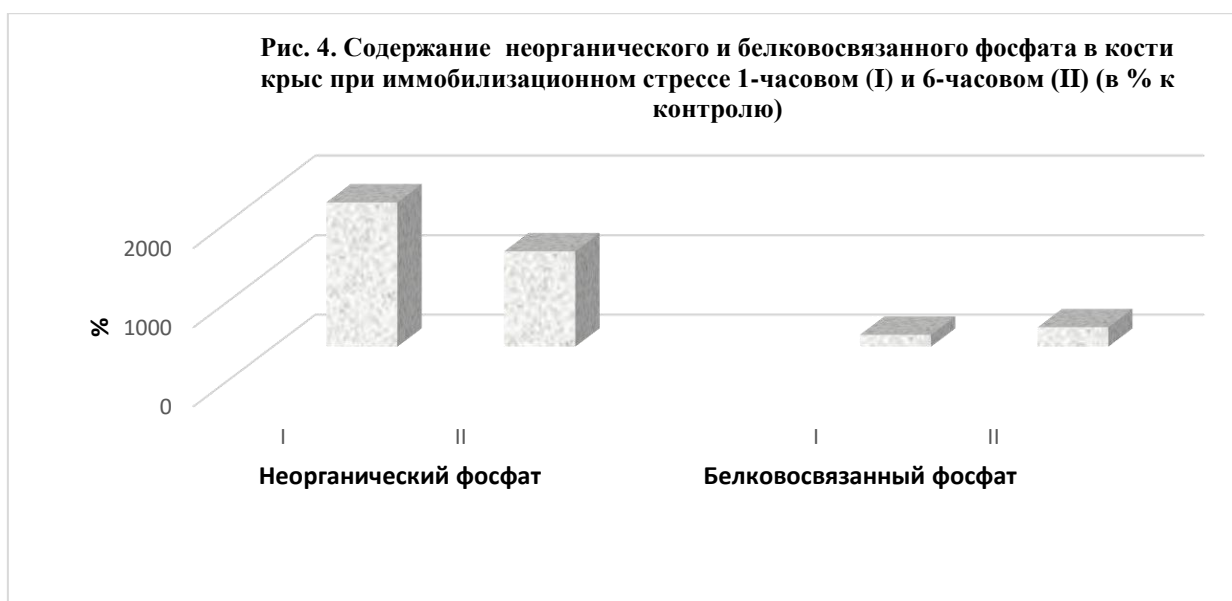
Содержание метаболитов гликолиза и цикла Кребса в бедренной кости крыс после иммобилизации различной длительности /мкмоль/г ткани ⁻¹/

Исследуемый показатель	Длительность иммобилизационного		
	Контроль	1 час	6 часов
Фосфоенолпируват	0,24 ± 0,02	0,32 ± 0,06*	0,23 ± 0,06
Лактат	3,95 ± 0,34	3,96 ± 0,19	6,86 ± 0,24*
Изоцитрат	0,55 ± 0,02	0,31 ± 0,03*	0,64 ± 0,07
Оксалоацетат	0,15 ± 0,02	0,07 ± 0,01*	0,13 ± 0,01
Малат	0,24 ± 0,04	0,24 ± 0,05	0,24 ± 0,05
Пируват/Лактат	0,08	0,31	0,13
Пируват/Малат	1,38	2,27	1,84
Оксалоацетат/Малат	0,64	0,28	0,55
Изоцитрат/ Оксалоацетат	3,60	4,50	4,80

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» /P ≤ 0,05 – 0,001/.

сохраняется в костной ткани под влиянием иммобилизационного стресса различной длительности и характеризует ускорение процессов образования органических кислот из углеродных остатков аминокислот. Снижение соотношения оксалоацетат/ малат отражает использование оксалоацетата в реакциях глюконеогенеза при воздействии 1-часового иммобилизационного стресса.

Накопление неорганического фосфата в костной ткани, в отличие от мышечной, происходит вследствие нарушения компенсаторных процессов, возникающих в организме крыс под воздействием 1-часового иммобилизационного стресса. При 6-часовом иммобилизационном стрессе содержание неорганического фосфата снижается (рис. 4).



В тканях печени подопытных крыс иммобилизационный стресс различной продолжительности приводит к повышению активности фермента гликолиза - пируваткиназы, снижению активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и липазы (табл. 12).

Таблица 12

Активность ферментов гликолиза, пентозофосфатного пути и липолиза в печени крыс после иммобилизации различной длительности / нмоль*г⁻¹ ткани*с⁻¹/

Исследуемый показатель	Длительность иммобилизационного стресса		
	Контроль	1 час	6 часов
Гексокиназа	4,01 ± 0,28	3,56 ± 0,80	2,24 ± 1,60
Пируваткиназа	1,94 ± 0,15	2,40 ± 0,10*	2,90 ± 0,20*
Глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа	4,49 ± 0,33	1,44 ± 0,20*	0,50 ± 0,09*
Липаза	197,0 ± 16,0	11,1 ± 4,80*	3,20 ± 2,60*

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» /P ≤ 0,05 – 0,001/.

Воздействие иммобилизационного стресса различной продолжительности приводит к накоплению в тканях печени метаболитов цикла Кребса - оксалоацетата и изоцитрата, и снижению под влиянием 6-часового иммобилизационного стресса малата, в связи с чем значительно повышалось отношение окисленного метаболита (оксалоацетата) к восстановленному (малату) (табл. 13). Снижение отношения изоцитрат/оксалоацетат, связано с замедлением липолиза и β-окисления жирных кислот в печени крыс.

Значительное снижение под воздействием иммобилизационного стресса в мышечной ткани содержания метаболитов гликолиза и цикла Кребса, подобно прослеживающемуся снижению содержания метаболитов гликолиза и цикла Кребса при содержании животных на аммонийной диете, свидетельствует об ингибировании основных реакций цикла Кребса и гликолиза в тканях мышцы,

Таблица 13

Содержание метаболитов гликолиза и цикла Кребса и их соотношения в печени крыс после иммобилизации различной длительности / мкмоль*г⁻¹ ткани/.

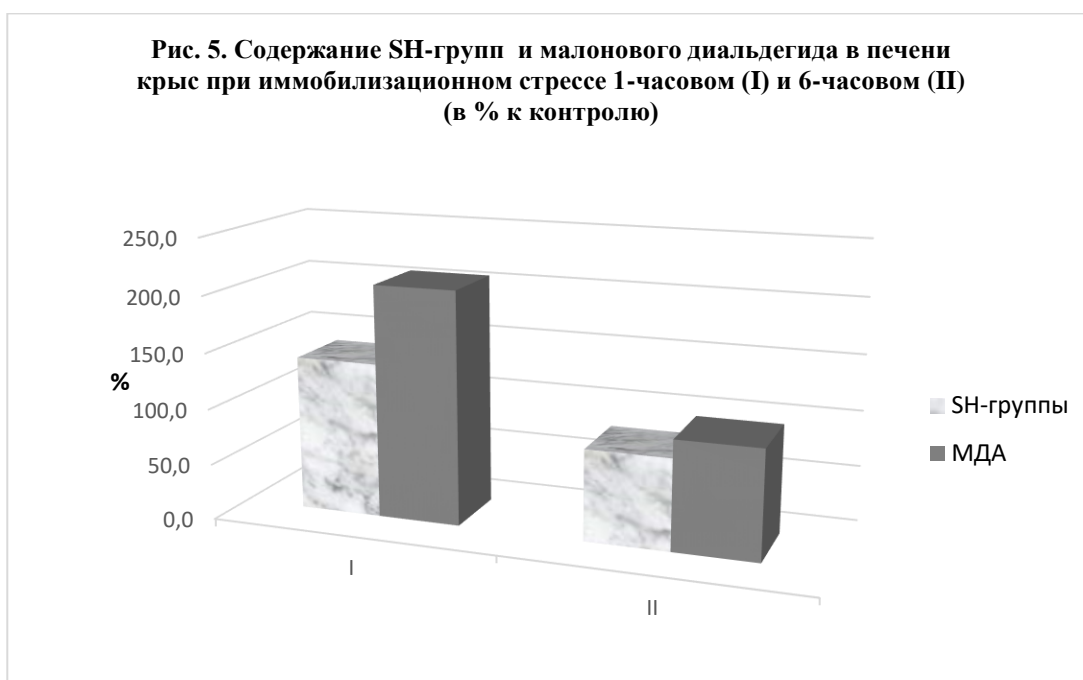
Исследуемый показатель	Длительность иммобилизационного стресса		
	Контроль	1 час	6 часов
Пируват	0,47 ± 0,06	0,43 ± 0,09	0,31 ± 0,05*
Лактат	3,89 ± 0,20	1,75 ± 1,20*	3,34 ± 0,90*
Изоцитрат	0,31 ± 0,01	0,43 ± 0,04*	1,16 ± 0,19*
Оксалоацетат	0,02 ± 0,0005	0,103 ± 0,006*	0,12 ± 0,01*
Малат	0,37 ± 0,04	0,36 ± 0,01	0,18 ± 0,03*
Пируват/Лактат	0,12	0,25	0,09
Пируват/Малат	1,27	1,21	1,78
Оксалоацетат/ Малат	0,05	0,26	0,63
Изоцитрат/ Оксалоацетат	17,3	4,30	10,0

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» /P ≤ 0,05 – 0,001/.

что подтверждается снижением активности гексокиназы, пируваткиназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Повышение активности липазы в костной ткани при 1-часовом иммобилизационном стрессе свидетельствует об активно протекающем липолизе и увеличении продукции восстановленных эквивалентов на путях окисления жирных кислот.

После перенесенного 1-часового стрессорного воздействия в печени крыс наблюдается увеличение содержания сульфгидрильных групп в водорастворимых белках (рис. 5), происходит активация перекисного окисления липидов и наблюдается накопление продукта ПОЛ - малонового диальдегида (МДА) /67/.



Под воздействием более тяжелого 6-часового стресса наблюдается менее значительное изменение тех же показателей в тканях бедренной мышцы и кости по сравнению с 1-часовым иммобилизационным стрессом, причем одновременно возрастает отношение изоцитрата к оксалоацетату, что соответствует увеличению отношения ацетилКоА/КоА.

Воздействие иммобилизационного стресса различной продолжительности приводит к истощению запасов соединений с макроэргическими связями в тканях печени подопытных крыс (табл. 14).

Таким образом, 1- и 6-часовой иммобилизационный стресс имеет общие особенности метаболических нарушений,

наблюдаемые в обмене веществ подопытных животных, с воздействием гипокинезии: повышение содержания тиоловых соединений, соответственно, снижение отношения тиоловых соединений к дисульфидным, уменьшение окислительных свойств

Таблица 14

Содержание малонового диальдегида, сульфгидрильных групп /мкмоль/г⁻¹ ткани/, макроэргического, неорганического и белковосвязанного фосфата /мг/г⁻¹ ткани/ в печени крыс после иммобилизации различной длительности.

Исследуемый показатель	Длительность иммобилизационного стресса		
	Контроль	1 час	6 часов
Малоновый диальдегид	123,0 ± 12,0	265,0 ± 25,0*	120,0 ± 10,0
SH-группы	11,50 ± 0,68	15,90 ± 1,26*	9,35 ± 0,68*
Макроэргический фосфат	0,27 ± 0,02	0,16 ± 0,02*	0,09 ± 0,008*
Неорганический фосфат	1,60 ± 0,11	0,05 ± 0,03*	0,10 ± 0,01*
Белковосвязанный фосфат	1,79 ± 0,07	0,17 ± 0,07	0,11 ± 0,07*

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» /P ≤ 0,05 – 0,001/.

тканей, что свидетельствует о развитии метаболического ацидоза при этом стрессовом воздействии.

Представленные результаты исследований особенностей обмена при иммобилизационном стрессе различной длительности: снижение в тканях мышцы и кости активности ферментов гликолиза и активация фруктозодифосфатазы, снижение содержания метабо-

литов гликолиза и цикла Кребса в мышечной ткани, накопление содержания SH-групп в печени и компенсаторная активация липазы в мышце и костной ткани - являются звеньями метаболического механизма развития ацидотического состояния в организме подопытных животных под воздействием иммобилизационного стресса, и направлены на снижение взаимопревращения слабых органических кислот и оснований или нейтральных соединений в сильные кислоты и основания, в результате чего регулируется кислотно-щелочное равновесие внутри клетки.

ГЛАВА IV. ХИРУРГИЧЕСКИЙ СТРЕСС ВЫЗЫВАЕТ В ТКАНЯХ И ЖИДКОСТЯХ ОРГАНИЗМА РАЗВИТИЕ ЯВЛЕНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА И ДИАБЕТОПОДОБНУЮ НАПРАВЛЕННОСТЬ ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССОВ

Значительный интерес для изучения нарушений гомеостаза организма под действием факторов риска представляет хирургический или травматический стресс. Под хирургическим стрессом в настоящее время понимают совокупность патофизиологических нарушений в организме, в основе которых лежат нарушения метаболизма и развитие воспалительных реакций после хирургической травмы. В контексте данного исследования рассматривается хирургическое вмешательство с денервацией, которое сопровождается утратой клетками денервированных тканей (например, мышечной) способности реагировать на действие ряда факторов клеточной и гормональной регуляции. По данным ряда авторов у животных с интактным седалищным нервом хирургическая или ожоговая травма конечности вызывала немедленное и стойкое повышение концентрации гормонов надпочечников в крови. Если нерв был пересечен сразу же после травмы, происходило быстрое снижение гормонального уровня. У тех животных, которым нерв пересекли до операции или ожоговой травмы, концентрация гормонов вообще не повышалась /68, 69, 70, 71, 72/. Данное явление тесно связано с проблемой нервной трофики.

По И.П. Павлову сосудистые нервы и кровообращение регулируют доставку химического материала и отвод продуктов метаболизма в виде меньшего или большего притока крови к органу, тогда как трофические нервы определяют в интересах организма как целого величину окончательной утилизации этого материала каждым органом, т.е. обеспечивают правильное функционирование органа.

Наиболее благоприятным объектом исследования была выбрана скелетная мышца, в которой подавление нервной системой филогенетически древних и онтогенетически ранних механизмов клеточной автоматики обмена выражено в большей мере, чем в других тканях. Соматическим нервам присуща основная трофическая функция скелетной мышцы /3/.

При воспроизведении хирургического стресса проводили правостороннюю перерезку смешанных нервов под эфирным наркозом у первой группы крыс. После подготовки в области угла нижней челюсти тупо отслаивали мышцы, шаровидным буром просверливали отверстие в мышечковом отростке на уровне отверстия нижней челюсти и разрушали на протяжении 2 мм нижнечелюстной нерв в составе сосудистого пучка. У второй группы крыс делали продольный разрез кожи на задней поверхности бедра на 1 см ниже позвоночника, расслаивали бедренные мышцы и удаляли отрезок седалищного нерва длиной 2 мм. После разрушения нижнечелюстного нерва затруднение в приеме пищи продолжалось до 10 суток, ограничение движения после перерезки седалищного нерва – до 15 суток. Кроме бедренной мышцы исследования проводили в бедренной кости и печени крыс.

Адаптация биологической системы к изменившимся условиям среды, в том числе мышечной ткани к хирургическому стрессу с денервацией, имеет в своей основе компенсаторные изменения обменных процессов в клетках и носит сложный мультифакторный характер. Общий метаболический эффект, обусловленный хирургической травмой, заключается в усилении процессов катаболизма с мобилизацией субстратов энергии, а также дисбалансом воды и неорганических соединений /68, 69, 70/. Установлено активирующее влияние симпатической нервной системы на процессы гликогенолиза и глюконеогенеза, а парасимпатической нервной системы - на усиление процессов гликолиза в тканях печени. Наличие такой двойственной регуляции

может играть существенную роль в обеспечении быстрой перестройки функционального состояния и поддержания гомеостаза. В статье Moral M.V. и Unzueta M.C. /68/ представлены схемы нейро-гуморальных механизмов реакции на хирургический стресс, характеризующиеся в основном гипергликемией, липолизом и потерей белков. Денервация скелетной мышцы крыс приводит к возрастанию активности ферментов гликолиза и ПФП: гексокиназы, 6-фосфоглюконатдегидрогеназы, НАД-киназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы /69, 70/. Денервация печени крыс также приводит к значительному возрастанию активности гексокиназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и снижению активности глюкокиназы, глюкозо-6-фосфатазы и аланинаминотрансферазы /71/. При денервации икроножной мышцы кролика отмечали торможение активности фермента цикла Кребса – НАД- и НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы, а также лактатдегидрогеназы /72/. Потеря гликогена денервированной мышцей крысы установлена в работе Chatamre K.-R., Daniel P.M. /73/.

Установлено, что в мышцах-сгибателях пациентов при полной или частичной денервации мышц содержание макроэргического соединения - креатинфосфата оказывается сниженным, однако выше чем у пациентов с нейрогенной атрофией /74/.

Перерезка нижнечелюстного и седалищного нерва крыс приводит к снижению содержания изоцитрата (табл. 15) при одновременном ингибировании активности НАДФ-зависимой изоцитратдегидрогеназы (табл. 16). Снижение активности дегидрогеназы свидетельствует о замедлении протекания ключевой реакции цикла Кребса, возможно, на фоне снижения содержания бикарбоната в тканях крыс. При перерезке нижнечелюстного и седалищного нервов накапливаются в мышце восстановленные метаболиты (лактат, малат) (табл. 15). Соответственно увеличению содержания малата при перерезке нижнечелюстного нерва снижалась соотношение оксалоацетат/малат. Перерезка одного и другого нерва

вызывает увеличение в мышечной ткани активности гексокиназы (табл. 16) и снижение содержания фосфоенолпирувата (табл. 15).

Таблица 15

Содержание метаболитов гликолиза и цикла Кребса в мышечной ткани после перерезки смешанных нервов /мкмоль/г⁻¹ ткани/.

Исследуемый показатель	Перерезка нервов		
	Контроль	нижнечелюстного	седалищного
Пируват	0,63 ± 0,08	0,60 ± 0,06	0,25 ± 0,05
Фосфоенолпируват	0,43 ± 0,11	0,25 ± 0,05*	0,25 ± 0,05*
Лактат	4,60 ± 0,17	7,05 ± 0,39*	4,28 ± 0,25
Изоцитрат	2,0 ± 0,30	0,43 ± 0,06*	0,37 ± 0,08*
Оксалоацетат	0,23 ± 0,02	0,25 ± 0,01	0,24 ± 0,15
Малат	0,37 ± 0,04	0,66 ± 0,09*	0,27 ± 0,09
Пируват/лактат	0,13	0,09	0,06
Пируват/малат	1,60	0,94	0,97
Оксалоацетат/малат	0,64	0,37	0,90
Изоцитрат/оксалоацетат	8,50	2,00	1,50

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» /P ≤ 0,05- 0,001/.

В мышечной и костной ткани наблюдали уменьшение содержания дисульфидных групп в тканевых белках, что соответственно отражается на отношении SH/SS - групп в (табл. 17).

В костной ткани при перерезке седалищного нерва, также как в мышечной, снижалось содержание изоцитрата и повышалось содержание восстановленного лактата (табл. 18).

Таблица 16

Активность дегидрогеназ, гексокиназы и аланинаминотрансферазы в мышечной ткани после перерезки смешанных нервов /нмоль/г ткани в с⁻¹ /

Исследуемый показатель	Перерезка нервов		
	контроль	нижне-челюстного	седалищного
Гексокиназа	1,19 ± 0,13	0,38 ± 0,04*	0,92 ± 0,08*
НАДФ-зависимая изоцитратдегидрогеназа	5,72 ± 0,88	3,09 ± 0,24*	2,02 ± 0,15*
НАД-зависимая малатдегидрогеназа	1,02 ± 0,2	0,72 ± 0,14*	0,38 ± 0,16*
Аланинаминотрансфераза	24,2 ± 1,95	20,0 ± 1,74	57,0 ± 15,7*

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» /P ≤ 0,05- 0,001/.

Снижение активности гексокиназы при перерезке тройничного нерва и, следовательно, снижение протекания процессов анаэробного окисления глюкозы связано с повышением концентрации ионов водорода и увеличением содержания восстановленных аденин-нуклеотидов. Этому соответствует снижение содержания дисульфидных групп в белках и рост соотношения тиолы/дисульфиды. Значительное возрастание отношения сульфгидрильных к дисульфидным группам является показателем роста восстановленности среды (табл. 17).

Таблица 17.

Состояние тиол-дисульфидной системы /мкмоль*г⁻¹/ в тканях крыс после перерезки смешанных нервов.

Исследуемый показатель	Перерезка нервов		
	контроль	нижнечелюстного	седалищного
Бедренная мышца			
SH-группы	12,3 ± 0,57	8,71 ± 0,94	12,9 ± 1,16
SS-группы	8,46 ± 1,19	1,83 ± 0,93*	3,41 ± 0,77*
SH/SS	1,45	4,76	3,78
Бедренная кость			
SH-группы	8,96 ± 0,75	10,6 ± 0,90	10,3 ± 2,40
SS-группы	1,52 ± 0,22	0,63 ± 0,28*	1,68 ± 0,78
SH/SS	5,89	16,8	6,13
Печень			
SH-группы	12,10 ± 0,13	12,30 ± 1,67	16,30 ± 1,21*
SS-группы	6,28 ± 1,61	3,49 ± 0,63	2,88 ± 0,51*
SH/SS	1,93	3,52	5,66

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» /P ≤ 0,05- 0,001/.

В ткани печени подопытных крыс, при перерезке тройничного и седалищного нервов наблюдают ингибирование активности НАД- и НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы (табл. 19), что свидетельствует о снижении общей скорости распада пирувата в цикле Кребса. Увеличение содержания изоцитрата позволяет предположить снижение активности ацетил-СоА-карбоксилазы, поскольку стрессовое воздействие перерезки тройничного и седалищного нервов на организм подопытных животных ведет к повышенному образованию глюкокортикоидных гормонов, подавляющих активность фермента.

Повышение при перерезке тройничного нерва активности пируваткиназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в ткани печени (табл. 28) является следствием усиления распада гликогена печени при стрессе, при этом отмечается повышение содержания SH-групп в водорастворимых белках тканей печени (табл. 17), что можно рассматривать как защитный механизм, складывающийся в организме под влиянием стресса. Усиление активности аланинаминотрансферазы вызвано увеличенным распадом белков тканей (табл. 21) в результате перерезки тройничного и седалищного нервов.

Таблица 18

Содержание метаболитов гликолиза и цикла Кребса в костной ткани после перерезки смешанных нервов / мкмоль*г⁻¹ ткани/

Исследуемый показатель	Перерезка нервов		
	контроль	нижнечелюстного	седалищного
Фосфоенолпируват	0,20 ± 0,01	0,50 ± 0,08*	0,10 ± 0,01
Пируват	0,28 ± 0,16	0,50 ± 0,06	0,25 ± 0,05
Лактат	2,35 ± 0,21	4,24 ± 0,26*	3,92 ± 0,33*
Изоцитрат	0,41 ± 0,07	0,51 ± 0,05	0,37 ± 0,03
Пируват/Лактат	0,12	0,01	0,06

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» /P ≤ 0,05- 0,001/.

Таблица 19

Активность дегидрогеназ / нмоль*Г⁻¹ ткани в с⁻¹ / в костной ткани после перерезки смешанных нервов

Исследуемый показатель	Перерезка нервов		
	контроль	нижне-челюстного	седалищного
Гексокиназа	1,71 ± 0,41	0,76 ± 0,20*	1,07 ± 0,41
НАДФ-зависимая изоцитратдегидрогеназа	1,12 ± 0,08	0,86 ± 0,05*	0,10 ± 0,01*
НАД-зависимая малатдегидрогеназа	1,40 ± 0,25	0,10 ± 0,02*	0,28 ± 0,12*

Таблица 20

Содержание метаболитов гликолиза в печени после перерезки смешанных нервов / мкмоль*Г⁻¹ ткани/

Исследуемый показатель	Перерезка нервов		
	контроль	нижне-челюстного	седалищного
Изоцитрат	0,20 ± 0,024	0,44 ± 0,05*	0,62 ± 0,08*
Оксалоацетат	0,02 ± 0,003	0,21 ± 0,03*	0,22 ± 0,03*
Малат	0,52 ± 0,12	0,38 ± 0,04	0,35 ± 0,16
Изоцитрат/ малат	0,05	0,56	0,63
Оксалоацетат/ изоцитрат	10,4	2,2	2,8

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» /P ≤ 0,05- 0,001/.

Таблица 21

Активность дегидрогеназ и аланинаминотрансферазы в печени после перерезки смешанных нервов / нмоль/г ткани в с⁻¹ /

Исследуемый показатель	Перерезка нервов		
	контроль	нижне-челюстного	седалищного
Пируваткиназа	2,80 ± 0,58	3,84 ± 0,34*	3,20 ± 0,78*
Глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа	4,49 ± 0,33	10,50 ± 0,70*	7,52 ± 1,47*
НАД-зависимая малатдегидрогеназа	2,53 ± 0,24	0,31 ± 0,02*	0,18 ± 0,04*
НАДФ-зависимая малатдегидрогеназа	24,2 ± 1,95	20,0 ± 1,74	57,0 ± 15,7*
Аланинаминотрансфераза	36,3 ± 1,60	49,0 ± 2,0*	116,0 ± 6,0*

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» /P ≤ 0,05- 0,001/.

Снижение активности основных энергообразующих реакций и накопление метаболитов цикла Кребса при перерезке смешанных нервов, усиление гликогенолиза, истощение белкового депо тканей, снижение в тканях кости и печени отношения изоцитрат/оксалоацетат - показателя интенсивности включения ацетил-КоА в реакции цикла Кребса, а также значительное снижение SS-групп и накопление SH-групп с соответственным ростом соотношения тиолы/дисульфиды ведет к развитию в организме кислотического состояния. При перерезке седалищного нерва по сравнению с перерезкой тройничного нерва наблюдают более выраженные нарушения метаболизма и значительное ухудшение

протекания компенсаторных реакций, вероятно, из-за истощения структурных компонентов мышечной и костной тканей.

Таким образом, хирургический стресс, сопровождающийся нарушением тканевой трофики, приводит к нарушению кислотно-щелочного гомеостаза и развитию явлений ацидотического состояния в организме и диабетоподобной направленности обменных процессов.

ГЛАВА V. ЭМОЦИОНАЛЬНО-БОЛЕВОЙ СТРЕСС ВЫЗЫВАЕТ В ТКАНЯХ И ЖИДКОСТЯХ ОРГАНИЗМА РАЗВИТИЕ ЯВЛЕНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЛКАЛОЗА И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

Эмоционально-болевого стресс, как и стресс другой этиологии, сопровождается исключительно отрицательными переживаниями (агрессия, уныние, страх) и в своей основе способствует развитию механизмов, приводящих к формированию заболеваний. При частых стрессах различной этиологии возможно формирование застойного эмоционального возбуждения с переходом острого стресса в хронический. Известно, что психогенный стресс ведёт к временному нарушению мультипараметрического взаимодействия функциональных систем, что проявляется нарушением ведущих биоритмов, особенно сердцебиения, дыхания, сна. При хроническом действии чрезвычайного фактора в конце концов происходит поломка наиболее слабой системы с отклонением параметров гомеостаза организма и развитием заболеваний / 75 /.

Диагностика живой системы и ее неспецифической резистентности по скорости метаболической реакции тиол-дисульфидного превращения в живом организме впервые была предложена и апробирована в работах В.В. Соколовского и др. /76, 77, 78/. Тиол-дисульфидное отношение является показательной и чувствительной характеристикой для регистрации отклика организма *in vivo* на любые стрессовые воздействия. Критерием высокой сопротивляемости (резистентности) организма может являться повышенная концентрация тиолов в его тканях и биологических жидкостях при сниженной концентрации дисульфидов и, соответственно, высокое соотношение тиолов к дисульфидам /76/. Тиоловые белки участвуют практически во всех ключевых биохимических процессах: в энергетическом и ионном обменах, проведении нервного импульса, мышечном сокращении,

рецепции, в передаче воздействия гормонов на внутриклеточные процессы, стабилизации клеточных мембран, состояние проницаемости мембран для ряда ионов и субстратов и т.д. /76/.

Соколовский В.В. отмечал снижение содержания глутатиона в крови животных в ответ на введение адренкортикотропного гормона (АКТГ) и предлагал использовать это явление как тест на стрессорное воздействие /76/. Позже было доказано, что эритроцитарное звено, содержащее преобладающее количество тиоловых групп в составе глутатиона, первым реагирует на повышение активности свободнорадикального окисления и в дальнейшем исчерпывает свои компенсаторные возможности /79, 80/.

Октябрьский О.Н. в своей работе отмечал, что изменениям внутриклеточного рН отводится роль триггера, а изменениям соотношения тиолы/дисульфиды внутри и снаружи клетки - роль усилителя регуляторных сигналов /81/.

Отдельные исследования последних десятилетий отмечают усиление свободнорадикальных процессов при действии на организм различных видов стресса, в том числе эмоционально-болевого, что приводит к окислению и расходованию восстановленных тиоловых соединений в процессах ПОЛ, напряжению и дальнейшей декомпенсации антиоксидантных процессов /80, 81, 82/.

Эмоционально-болевым стресс (ЭБС) воспроизводили у подопытных крыс в форме «невроза тревоги» по Дезидерато О. /83/, моделируя его в камере с двумя площадками, на электродный пол которых через случайные промежутки времени подавали ток 5-6 мА в течении 15 суток в определенном режиме: 1-е сутки - 15 мин., 2-е сутки - 30 мин., 3-е сутки - 45 мин. последующие 11 дней по 1 часу в сутки. После декапитации у крыс исследовали ткани печени, бедренной мышцы и миокарда.

Определяли при хроническом эмоционально-болевым стрессе (ЭБС) в исследуемых тканях содержание тиоловых и дисульфидных

соединений и их отношения. В печени крыс достоверно уменьшается содержание сульфгидрильных групп, а в миокарде и бедренной мышце снижаются средние значения этого показателя. Содержание сульфгидрильных групп увеличивается во всех исследованных тканях в 1,8 - 2,5 раза и, соответственно, уменьшаются отношения тиолы/дисульфиды в 2 - 3 раза (табл. 22).

Значение отношения тиолы/дисульфиды оказывает регуляторное влияние на направленность обменных процессов и отражают общее увеличение содержания окисленных метаболитов в тканях. В подобных условиях наблюдают активацию гликолиза, цикла Кребса и ингибирование процессов глюконеогенеза, повышение образования органических кислот, призванное компенсировать сдвиг кислотно-щелочного равновесия при алкалозе. Окисление ряда субстратов - сульфгидрильных соединений небелковой и белковой природы при эмоционально-болевым стрессе может быть связано с усилением свободно-радикального окисления /82/. Антиоксидантными свойствами обладают низкомолекулярные водорастворимые соединения и белки, содержащие тиоловые группы. Тиолы проявляют как антирадикальное, так и антиперекисное действие как в водной, так и липидной фазе клетки.

Таким образом, функция тиоловых соединений имеет прямое отношение к сохранению кислотно-щелочного равновесия.

В условиях эмоционального стресса уменьшение содержания тиоловых соединений и отношений SH/SS-групп приводят не только к снижению их антиоксидантной функции, но и к нарушению функционирования глутатион-зависимых ферментов, что не способствуют успешному осуществлению антиперекисной защиты названными ферментами (рис. 6). В бедренной мышце крыс под влиянием эмоционально-болевого стресса повышается содержание диеновых конъюгатов.

Таблица 22

Содержание сульфгидрильных и дисульфидных групп водорастворимых белков и низкомолекулярных соединений при эмоционально-болевым стрессе у крыс / мкмоль*г⁻¹ ткани/

Исследуемый показатель	Контроль	Эмоционально-болевым стресс
Сердечная мышца		
SH-группы	1,59±0,16	1,34±0,10
SS-группы	0,77±0,06	1,98±0,11*
SH/SS	2,06	0,68
Бедренная мышца		
SH-группы	4,03±0,30	3,60±0,30
SS-группы	2,06±0,32	4,62±0,20*
SH/SS	1,55	0,78
Печень		
SH-группы	2,01±0,10	1,54±0,09*
SS-группы	1,15±0,09	2,12±0,09
SH/SS	1,75	0,70

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» / $P \leq 0,05 - 0,001$ /.

В печени крыс достоверно снижается активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, что приводит к уменьшению образования НАДФ·Н, необходимого для восстановления окисленного глутатиона.

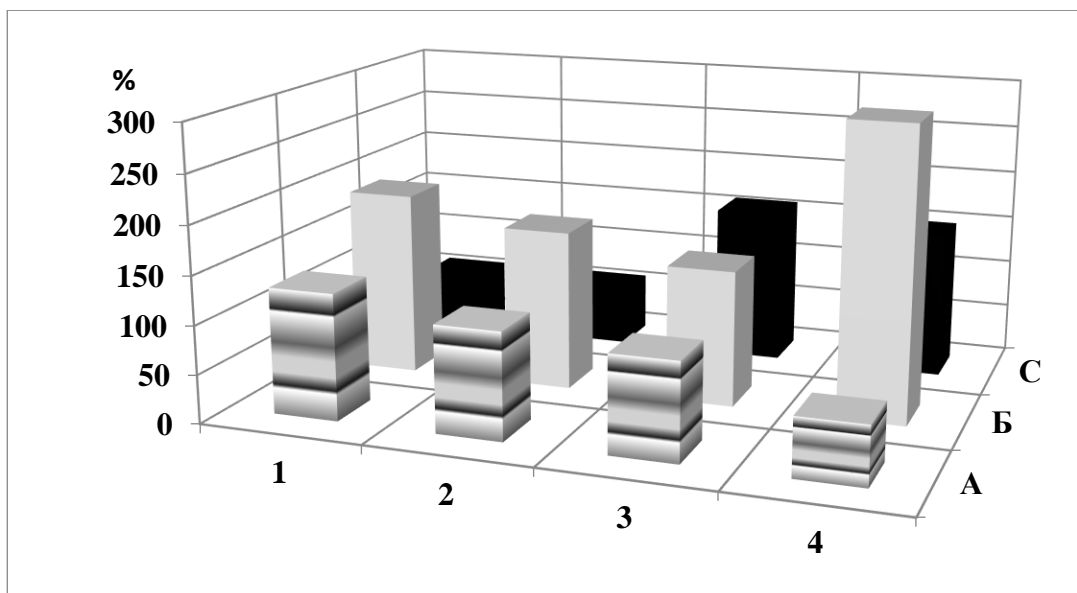


Рис. 6. Содержание диеновых конъюгатов (мкмоль/мл) (1), активность глутатион-пероксидазы (2), глутатион-редуктазы (3) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (4) в тканях крыс (А-печень, Б-бедренная мышца, С-миокард) при эмоционально-болевого стрессе (нмоль/(с*г) (в % к контролю).

Итак, воздействие эмоционально-болевого стресса (тревоги ожидания) на организм крыс отличается от стресса другого происхождения и выражается, в первую очередь, снижением содержания тиолов и увеличением содержания их окисленных форм в печени, миокарде и мышечной ткани. Предполагается, что редокс-состояние SH-групп в составе функциональных комплексов не только на мембране, но и во всех компартментах клетки опосредовано тиол-дисульфидным обменом с низкомолекулярными SH-соединениями, выполняющими роль редокс-медиаторов. Благодаря этому, могут происходить значительные изменения редокс-состояния существующих SH-групп в составе функциональных комплексов, даже при незначительных изменениях внутриклеточного pH при стрессорных воздействиях. Сдвиг соотношения восстановленных и окисленных тиолов, что установлено нами при эмоционально-болевого стрессе (табл. 22), через тиол-

дисульфидный обмен может модулировать активность различных функциональных систем в цитоплазме, на цитоплазматической мембране, а также влиять на свойства клеточной поверхности, приводя к согласованной клеточной реакции на изменившиеся условия. Трансформация внутриклеточного рН при изменившихся характеристиках среды и клетки выполняют роль триггера, вызывающего сдвиг соотношения тиолы/дисульфида внутри и вне клетки, что находится в согласии с развиваемыми в настоящее время представлениями о внутриклеточном рН, как регуляторном сигнале в клеточной физиологии /81/.

Преобладание окисленных метаболитов приводит к нарушению функционирования глутатион-редуктазной системы (рис. 6), что выражается в снижении активности глутатионпероксидазы /84/ в миокарде крыс, глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы /85/ в печени, снижая устойчивость тканей к повреждающему воздействию продуктов свободнорадикального окисления.

Можно сделать вывод, что при воздействии эмоционально-болевого стресса наблюдают преобладание окисленных форм тиоловых соединений и явления нарушения функции антиоксидантной защиты, что свидетельствует о развитии в тканях организма явлений окислительного стресса и метаболического алкалоза.

ГЛАВА VI. РАЗЛИЧНЫЕ ВИДЫ АКТИНОМИЦЕТОВ ВЫЗЫВАЮТ В ТКАНЯХ И ЖИДКОСТЯХ ОРГАНИЗМА РАЗВИТИЕ ЯВЛЕНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА ИЛИ АЛКАЛОЗА

Известно, что организм человека и разнообразные микроорганизмы в ходе длительного эволюционного процесса составили сложнейшее сообщество с выработанной определенной иммунологической толерантностью со стороны организма человека—«хозяина» и признанными множественными фактами влияния микробиоты на поддержание жизнедеятельности организма человека, в частности, через синтез биологически активных соединений. Негативное влияние некоторых факторов окружающей среды приводит к дисбалансу влияния микробиоты на организм человека, что в свою очередь способствует возникновению ряда патологических процессов /86/.

Актиномицеты в организме человека обитают в ротовой полости, в зубном налете, в кариозных зубах, на миндалинах, в кишечнике, в дыхательных путях, на коже, на слизистых оболочках и относятся к условно патогенным микроорганизмам. При снижении иммунозащитных сил организма может развиваться актиномикоз - хроническое гнойное неконтагиозное заболевание с разнообразной клинической картиной и специфической тканевой реакцией /86/.

На примере двух видов актиномицетов (*Actinomycetales*) - грамположительных аэробных и микроаэрофильных бактерий, имеющих способность к формированию на отдельных стадиях развития ветвящегося мицелия, были исследованы и обобщены некоторые факты влияния бактерий, выступающих в роли биологического фактора риска, на поддержание биохимических механизмов гомеостаза организма.

Были проведены исследования в трех группах белых крыс линии Вистар, первая из которой была контрольной, две другие дважды в неделю перорально контаминировали живыми культурами актиномицетов - *A. eriksonii* и *A. naeslundii*. Через месяц животных декапитировали, ткани печени, бедренной мышцы и бедренной кости использовали для исследований. Материалом для контаминации служили живые штаммы АТСС 15423 *A. eriksonii* и АТСС 12104 *A. naeslundii*, полученные из Чехословацкой национальной коллекции типовых культур.

Анализ полученных результатов исследований при пероральной контаминации крыс двумя видами актиномицетов - *A. eriksonii* и *A. naeslundii* - показывает зависимость изменений метаболического гомеостаза организма от вида актиномицета.

Контаминация *A. eriksonii* приводит к изменению содержания некоторых органических кислот в тканях крыс. В печени, мышечной и костной тканях увеличивается содержание малата и уменьшается содержание оксалоацетата (табл. 23), тогда как под влиянием *A. naeslundii* содержание данных органических кислот не изменялось. Пероральная контаминация актиномицетами обоих видов приводит к увеличению в печени крыс содержания цитрата. В большей степени актиномицеты вызывают изменение отношений окисленных метаболитов (пирувата, оксалоацетата) к восстановленным (малату). Обсеменение *A. eriksonii* способствует во всех изучаемых тканях снижению отношений окисленных метаболитов к восстановленным, тогда как при обсеменении *A. naeslundii* в печени и костной ткани этот показатель увеличивается (табл. 23).

Уменьшение окислительных свойств изучаемых тканей под воздействием *A. eriksonii* подтверждает рост отношений изоцитрат/оксалоацет, что свидетельствует об уменьшении отношения ацетилКоА/КоА (табл. 23). Накопление тиоловых и

снижение содержания дисульфидных соединений при контаминации *A. eriksonii* приводит к выраженному сдвигу их отношений в сторону преобладания восстановленных эквивалентов (табл. 26).

Существенно повышенное содержание малата во всех тканях крыс также отражает рост восстановительных свойств тканей под влиянием контаминации *A. eriksonii* в отличие от *A. naeslundii* и указывает на развитие в тканях кислотических явлений (табл. 23).

Таблица 23

Влияние контаминации культурами актиномицетов на содержание метаболитов и их отношения в тканях крыс /мкмоль*г⁻¹ ткани/.

Содержание метаболитов	Контроль	Контаминация актиномицетами	
		<i>A. eriksonii</i>	<i>A. naeslundii</i>
печень			
Пируват	0,33±0,08	0,13±0,09	0,24±0,04
Изоцитрат	0,26±0,04	0,46±0,06*	0,46±0,05
Оксалоацетат	0,25±0,05	0,15±0,02*	0,26±0,04
Малат	0,36±0,04	0,62±0,04*	0,28±0,07
Пируват/Малат	0,89	0,20	0,90
Оксалоацетат/Малат	0,70	0,24	0,90
Изоцитрат/ Оксалоацетат	1,06	0,30	1,80
бедренная мышца			
Пируват	0,32±0,03	0,36±0,08	0,24±0,05
Изоцитрат	0,56±0,06	0,51±0,09	0,56±0,06
Оксалоацетат	0,24±0,04	0,16±0,01*	0,20±0,01
Малат	0,29±0,09	0,70±0,06*	0,26±0,03
Пируват/Малат	1,10	0,51	0,93

Оксалоацетат/Малат	0,83	0,22	0,77
Изоцитрат/ Оксалоацетат	2,33	0,32	2,80
бедренная кость			
Пируват	0,32±0,07	0,20±0,07	0,28±0,06
Изоцитрат	0,55±0,13	0,47±0,08	0,47±0,06
Оксалоацетат	0,18±0,03	0,16±0,02	0,26±0,04
Малат	0,19±0,06	0,73±0,09*	0,38±0,08
Пируват/Малат	1,70	0,30	0,70
Оксалоацетат/Малат	0,90	0,22	0,70
Изоцитрат/ Оксалоацетат	3,10	0,30	1,80

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» / $P \leq 0,05 - 0,001$ /.

Известно, что скорость карбоксилирования α -кетоглутарата в НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназной и малатдегидрогеназной реакциях цикла трикарбоновых кислот зависит от концентрации углекислоты в тканях. Углекислота является мощным регулятором цикла Кребса, в четырех из девяти промежуточных его реакций участвует CO_2 /27/. Значительное уменьшение активности НАД-зависимой малатдегидрогеназы (табл. 24), НАДФ-зависимых малат- и изоцитратдегидрогеназ, связано с уменьшением в костной и мышечной тканях содержания углекислоты, что характерно для развития ацидотического состояния.

В отличие от *A. eriksonii* контаминация *A. naeslundii* вызывает поддержание восстановительных свойств на уровне контрольных

Таблица 24

Влияние контаминации актиномицетов на активность изоцитратдегидрогеназы и малатдегидрогеназы в тканях крыс /нмоль*г⁻¹ ткани*с⁻¹/

Активность ферментов	Контроль	Контаминация актиномицетами	
		<i>A. eriksonii</i>	<i>A. naeslundii</i>
печень			
НАД-зависимая изоцитратдегидрогеназа	0,94±0,09	1,69±0,30	3,60±0,64*
НАД-зависимая малатдегидрогеназа	0,49±0,15	0,79±0,15	3,65±0,51*
бедренная мышца			
НАДФ-зависимая изоцитратдегидрогеназа	4,92±0,83	0,52± 0,08*	1,03±0,09*
НАД-зависимая малатдегидрогеназа	0,41±0,08	0,39±0,08	1,05±0,11*
бедренная кость			
НАД-зависимая изоцитратдегидрогеназа	0,54±0,08	0,11±0,02*	0,21±0,01*
НАДФ-зависимая изоцитратдегидрогеназа	1,21±0,16	0,13±0,02*	0,64±0,06*
НАД-зависимая малатдегидрогеназа	0,59±0,06	0,18±0,03*	1,02±0,09*
НАДФ-зависимая малатдегидрогеназа	1,52±0,37	0,64±0,25*	1,78±0,32

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» / $P \leq 0,05 - 0,001$ /.

значений в мышечной ткани и увеличение окислительных свойств – в печени крыс. Ускорению функционирования цикла трикарбоновых кислот в мышечной ткани и печени способствует увеличение отношения изоцитрат/оксалоацетат и, соответственно, ацетилКоА/КоА (табл. 23).

Таблица 25

Влияние контаминации актиномицетов на активность гекокиназы и фруктозодифосфатазы в тканях крыс /нмоль*Г⁻¹ ткани*с⁻¹/.

Активность ферментов	Контроль	Контаминация актиномицетами	
		A. eriksonii	A. naeslundii
печень			
Гексокиназа	4,04±0,81	4,52±0,78	9,91±0,80*
Фруктозодифосфатаза	206,0±25,0	122,0±39,0	86,0±10,0*
бедренная кость			
Гексокиназа	0,31±0,04	0,23± 0,07	0,45±0,05*
Фруктозодифосфатаза	242,0±44,0	187,0±58,0	132,0±18,0*

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» /P ≤ 0,05 – 0,001/.

Контаминация A. eriksonii вызывает во всех исследованных тканях крыс снижение содержания окисленных дисульфидных соединений, рост соотношения сульфгидрильных соединений к дисульфидным, что свидетельствует о накоплении восстановленных соединений и росте восстановительного потенциала. Известно, что во время воспаления уровни цитокинов, острофазных белков и глутатиона сильно изменяются /87/. Даже умеренные изменения

уровня восстановленного глутатиона (GSH) глубоко влияют на функции лимфоцитов, а введение N-ацетилцистеина улучшает иммунитет / 88/.

Более значительное увеличение в тканях крыс содержания как сульфгидрильных, так и дисульфидных групп и, соответственно, более низкие значения отношений SH/SS-групп в водорастворимых белках и низкомолекулярных соединениях (табл. 26) в результате

Таблица 26

Влияние контаминации актиномицетов на содержание сульфгидрильных и дисульфидных групп низкомолекулярных соединений и растворимых белков в тканях крыс (мкмоль/г⁻¹ ткани)

Содержание метаболитов	Контроль	Контаминация актиномицетами	
		<i>A. eriksonii</i>	<i>A. naeslundii</i>
печень			
SH-группы	12,10 ± 0,13	24,8 ± 1,93*	19,70 ± 1,08*
SS-группы	6,28 ± 1,61	1,10 ± 0,11*	8,08 ± 0,37
SH/SS	1,93	24,08	2,43
бедренная мышца			
SH-группы	6,44 ± 1,38	7,91 ± 0,67	14,40 ± 0,82*
SS-группы	4,79 ± 0,69	1,18 ± 0,39*	4,63 ± 0,77
SH/SS	1,34	6,70	3,11
бедренная кость			
SH-группы	5,47 ± 1,44	5,37 ± 0,61	12,30 ± 1,75*
SS-группы	1,52 ± 0,22	0,42 ± 0,22*	6,15 ± 1,47*
SH/SS	3,60	12,8	2,0

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» /P ≤ 0,05 – 0,001/. обсеменения *A. naeslundii* свидетельствуют о сохранении

окислительно-восстановительного равновесия в тканях в сравнении с контролем.

Увеличение активности гексокиназы и малатдегидрогеназы во всех тканях крыс (табл. 24, 25) позволяют предположить избыток содержания углекислоты в тканях, непосредственно влияющей на активность ферментных белков и развитие защелачивания, то есть изменения КОС противоположные тем, которые наблюдаются при контаминации *A. eriksonii*. В то же время, достоверное снижение активности фруктозоdifосфатазы (табл. 25), ключевого фермента глюконеогенеза, в результате контаминации *A. naeslundii* связано с усилением окислительных свойств в тканях, накоплением окисленных метаболитов, вызывающих регуляторное снижение активности этого фермента, что приводит к подавлению процессов глюконеогенеза. Таким образом, контаминация актиномицетами двух разных видов вызывает различные сдвиги метаболической системы регуляции КЩР альтернативного характера.

Состояние метаболизма, к которому приводит контаминация актиномицетами, в связи с выраженностью и продолжительностью воздействия патогенного фактора, отличало большое количество разнообразных компенсаторных реакций метаболизма в печени, костной и мышечной системе. Так, *A. eriksonii* в отличие от *A. naeslundii* приводят к ряду обменных нарушений и накоплению восстановленных соединений. Изменение содержания органических кислот, таких как малат и оксалоацетат при контаминации *A. eriksonii* в отличие от *A. naeslundii*, вызывает снижение отношений окисленных метаболитов к восстановленным. Тогда как при контаминации *A. naeslundii* в печени и костной ткани этот показатель возрастает. Таким образом, при *A. eriksonii* уменьшаются окислительные свойства тканей. Это подтверждается накоплением тиоловых соединений и снижением содержания дисульфидных групп. Уменьшение окислительных свойств в тканях при

контаминации *A. eriksonii* подтверждает преобладание неацетилированной формы КоА (рис. 26).

Увеличение активности гексокиназы и малатдегидрогеназы во всех исследованных тканях крыс при контаминации *A. naeslundii* в отличие от *A. eriksonii*, свидетельствуют об избытке содержания углекислоты в тканях (рис. 24, 25).

Контаминация *A. eriksonii*, в отличие от *A. naeslundii*, способствует изменению содержания метаболитов цикла Кребса – малата и оксалоацетата, снижению отношения окисленных метаболитов к восстановленным, накоплению тиоловых соединений и снижению содержания дисульфидных групп, т.е. росту восстановительных свойств тканей, что сопровождается развитием метаболического ацидоза.

Контаминация *A. naeslundii* способствует повышению отношения восстановленных соединений к окисленным, росту активности гексокиназы и малатдегидрогеназы во всех исследованных тканях, что свидетельствует об некотором избытке содержания углекислоты в тканях и развитии начальных явлений метаболического алкалоза.

Таким образом, контаминация актиномицетами двух разных видов приводит к различным сдвигам метаболизма на путях развития двух альтернативных состояний кислотно-щелочного гомеостаза – метаболического ацидоза и метаболического алкалоза.

ГЛАВА VII. ЛАЗЕРНОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ РАЗЛИЧНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ ВЫЗЫВАЕТ АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО ГОМЕОСТАЗА В КРОВИ ЛЮДЕЙ

Лазерное излучение по характеру воздействия можно отнести к группе антропогенных физических факторов внешней среды. Видимый рассеянный свет лазеров является неионизирующим излучением, способным вызвать формирование ответной реакции мембранных структур клеток, носящей стрессовый характер в ответ на световое возбуждение: от мембраносвязанного акцептора через посредство аденилатциклазной системы к усилению биосинтетических и биоэнергетических процессов /89/.

Поскольку влияние на экспериментальных животных различных видов стрессов, которые были рассмотрены в предыдущих главах: эмоционально-болевого, иммобилизационного и хирургического, а также гипокинезии, вызывает два альтернативных состояния метаболической системы КЩР - метаболический ацидоз и метаболический алкалоз, можно предположить, что адаптационные изменения, постоянно наблюдаемые в эксперименте на животных, несомненно должны иметь место у обследуемых людей. Следует также подчеркнуть важность сопоставления результатов натурных исследований с данными, полученными в эксперименте.

Нами были обследованы 47 юстировщиков лазерных установок - мужчин молодого возраста (22-34 года), которые были разделены на две группы по воздействию на организм рабочих низко- и высокоэнергетического лазерного облучения. Уровень плотности отраженного и рассеянного лазерного излучения на рабочих местах не превышал уровня пороговой плотности энергии. Контрольную группу, сопоставимую по полу и возрасту, составили 50 рабочих, не имевших профессионального контакта с лазерным излучением.

Нами определено, что в эритроцитах крови людей, подвергавшихся воздействию низкоэнергетического лазерного облучения, возрастает содержание как сульфгидрильных, так и дисульфидных групп растворимых тиоловых соединений, однако соотношение сульфгидрильных групп к дисульфидным группам снижалось при низкоэнергетическом облучении в 6,5 раз, а при высокоэнергетическом облучении в 14,4 раза (табл. 27).

Таблица 27

Состояние тиол-дисульфидной системы в эритроцитах и плазме крови людей при воздействии лазерного облучения различной интенсивности / мкмоль/мл эритроцитарной массы или мл плазмы/

Исследуемый показатель	Контроль	Воздействие низкоэнергетического лазерного облучения	Воздействие высокоэнергетического лазерного облучения
эритроциты			
SH-группы	25,9 ± 1,80	145,0 ± 19,0*	81,50 ± 16,50*
SS-группы	0,40 ± 0,03	14,20 ± 6,20*	18,00 ± 9,10*
SH/SS	65,0	10,2	4,52
плазма			
SH-группы	1,82 ± 0,14	14,70 ± 1,65*	7,10 ± 1,29*
SS-группы	5,39 ± 0,30	9,38 ± 0,66*	12,40 ± 1,48*
SH/SS	0,34	1,57	0,57
Лактат	4,14 ± 1,43	53,20 ± 0,42*	5,55 ± 1,53

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» /P ≤ 0,05 – 0,001/.

Изменение содержания тиоловых соединений, обладающих антиоксидантными свойствами, можно поставить в зависимость от усиления протекания ПОЛ у обследованных рабочих, о чем свидетельствует увеличение содержания малонового диальдегида (табл. 28) как при воздействии низкоэнергетического, так и высокоэнергетического лазерного облучения. Повышение активности глутатион-редуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы отражает усиление функционирования глутатионовой защиты при воздействии низкоэнергетического лазерного облучения (табл. 28). Однако, у людей, подвергавшихся воздействию высокоэнергетического лазерного облучения, усиления активности глутатионовой защиты практически не происходит.

Лазерное облучение различной интенсивности приводит к значительному снижению активности НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы - катализирующей реакцию образования восстановленной формы НАДФ (НАДФ*Н), в том числе для функционирования глутатионовой защиты от липоперекисей (табл. 28).

Повышение активности креатинкиназы /89, 90/ в плазме крови людей при воздействии низкоэнергетического лазерного облучения может свидетельствовать о дистрофических нарушениях в мышечных и паренхиматозных тканях организма (табл. 30). Повышение энергии лазерного облучения приводит к дальнейшим дистрофическим и атрофическим изменениям и снижению функционирования креатинкиназной системы. Под влиянием лазерного облучения любой интенсивности снижается содержание креатина (табл. 29).

В плазме крови под влиянием низкоэнергетического облучения возрастает содержание тиоловых соединений (табл. 27), причем отношение сульфгидрильных групп к дисульфидным соединениям значительно возрастает, что свидетельствует об увеличении восстановительных свойств плазмы крови. Вместе с тем, с повышением

энергии лазерного облучения значительно увеличивается концентрация дисульфидных групп, снижается содержание сульфгидрильных групп и, соответственно, соотношение сульфгидрильных групп к дисульфидным (табл. 27).

Увеличение восстановительных свойств плазмы крови при низкоэнергетическом облучении подтверждается накоплением восстановленного метаболита - лактата (табл. 27). Высокоэнергетическое облучение приводит к снижению содержания лактата и снижению восстановленности среды.

Лазерное облучение приводит к увеличению содержания малонового диальдегида (табл. 28, 29) и активации ПОЛ.

Таблица 28

Биохимические показатели в эритроцитах крови при воздействии на организм людей лазерного облучения /нмоль/мл эритроцитарной массы/.

Исследуемый показатель	Контроль	Воздействие низкоэнергетического лазерного облучения	Воздействие высокоэнергетического лазерного облучения
Малоновый диальдегид	1,36 ± 0,13	34,50 ± 2,69*	32,90 ± 3,25*
Глутатионредуктаза	94,10 ± 5,47	122 ± 5,00*	117,00 ± 11,00
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа	3,27 ± 0,38	5,22 ± 0,21*	4,24 ± 0,31
НАДФ-зависимая малатдегидрогеназа	9,13 ± 2,14	2,18 ± 0,27*	1,46 ± 0,09*
Гексокиназа	1,29±0,23	9,81±2,48*	16,6±1,18*

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» /P ≤ 0,05 – 0,001/.

Повышение содержания сульфгидрильных групп в растворимых соединениях плазмы людей, подвергавшихся воздействию низкоэнергетического облучения, отражает активацию антиоксидантной защиты в крови, так как связано с увеличением пероксидации липидов. Наиболее значительное увеличение содержания малонового диальдегида наблюдается под влиянием низкоэнергетического облучения. Под воздействием лазерного облучения в плазме крови людей достоверно увеличивается активность глутатион-редуктазы (табл. 29). Однако, активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы не отличалась от контроля, а активность НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы даже снижалась по сравнению с контролем. Подобное несоответствие изменений отдельных показателей глутатионовой защиты от липоперекисей свидетельствует о нарушении ее функционирования под влиянием лазерного облучения. По-видимому, влияние перекисного окисления способствует усилению проницаемости мембран для различных электролитов, в том числе для ионов Ca^{+2} /91, 92, 93/. По литературным данным, накопление ионов Ca^{+2} в цитоплазме мышечных клеток является одной из причин контрактуры последних при развитии гипоксии или ишемии мышечных клеток /94/.

Уменьшение отношений сульфгидрильных групп к дисульфидным в эритроцитах крови свидетельствует об усилении окислительных процессов в сравнение с контрольной группой (табл. 27). Как известно, увеличение окислительных свойств в тканях сопровождается развитием защелачивания. На фоне защелачивания среды наблюдалось увеличение активности гексокиназы в эритроцитах крови (табл. 28).

По-видимому, происходит избыточное образование органических кислот в периферических тканях, что приводит к их накоплению в плазме крови, как это отмечается у людей, подвергавшихся низкоэнергетическому облучению на примере значительного увеличения содержания лактата (табл. 27).

Таким образом, проведенные исследования метаболической системы кислотно-щелочного гомеостаза организма подопытных животных нашли свое подтверждение при изучении воздействия низко- и высокоэнергетического лазерного облучения на организм людей. К наиболее значительным изменениям обмена веществ относятся увеличение общего содержания тиоловых и дисульфидных соединений как в эритроцитах, так и в плазме крови, активация ПОЛ, усиление антиоксидантной защиты при увеличении восстановительных свойств плазмы крови.

Таблица 29

Биохимические показатели в плазме крови при воздействии на организм людей лазерного облучения /мкмоль/л плазмы, нмоль/мл плазмы, нмоль/(с*мл) плазмы/

Исследуемый показатель	Контроль	Воздействие низкоэнергетического лазерного облучения	Воздействие высокоэнергетического лазерного облучения
Малоновый диальдегид	1,26 ± 0,10	20,2 ± 4,8*	8,35 ± 1,17*
Глутатионредуктаза	84,2 ± 2,90	154,0 ± 8,00*	121,0 ± 6,00*
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа	0,60 ± 0,33	0,41 ± 0,04	0,55 ± 0,05
НАДФ-зависимая малатдегидрогеназа	0,52 ± 0,13	0,12 ± 0,04*	0,16 ± 0,04*
Креатинкиназа	0,16 ± 0,10	0,69 ± 0,14*	0,16 ± 0,03
Креатин	0,76 ± 0,33	1,01 ± 0,36	0,98 ± 0,08

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» /P ≤ 0,05 – 0,001/.

Низкоэнергетическое лазерное облучение вызывает в организме людей развитие стрессовой реакции, и развитие выраженного метаболического ацидоза и диабетоподобной направленности обменных процессов.

Высокоэнергетическое лазерное облучение, в сравнении с воздействием низкоэнергетического облучения, сопровождается накоплением дисульфидных групп как в эритроцитах, так и в плазме крови, на фоне высокой активностью ПОЛ при снижении активности ключевого фермента АОЗ – глутатионредуктазы, значительным увеличением активности гексокиназы в эритроцитах, что вызывает развитие окислительных процессов и усиление защелачивания крови и характерно для развития явлений метаболического алкалоза.

Данные убедительно показывают, что необходимо уделять больше внимания контролю за состоянием кислотно-щелочного гомеостаза не только у больных, но и у здоровых людей. Полученные результаты следует учитывать при планировании и проведении мероприятий, направленных на гигиеническую профилактику заболеваний у лиц, работающих с источниками лазерного облучения.

ГЛАВА VIII. ИОНИЗИРУЮЩЕЕ ИЗЛУЧЕНИЕ НИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ ВЫЗЫВАЕТ У ЛЮДЕЙ, ПОСТРАДАВШИХ ОТ АВАРИИ НА ЧАЭС, РАЗВИТИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЛКАЛОЗА И ВТОРИЧНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА

В результате воздействия совокупности радиационных и нерадиационных факторов аварии на Чернобыльской АЭС пострадала значительная часть населения Украины (более 3 млн человек без учета жителей г. Киева), а также близлежащих государств /95/. Одним из последствий аварии является снижение здоровья жителей Украины. Многие исследователи отмечают у них снижение физической работоспособности /96/, нарушения иммунитета, повышение заболеваемости, «омоложение» атеросклероза /97/, повышение заболеваемости детей /98/ и т.д.

До настоящего времени остается не выясненной степень воздействия факторов риска крупномасштабной радиационной катастрофы на здоровье человека. Особенно актуальным является исследование роли малых доз ионизирующего облучения в угнетении иммунной системы, нарушениях метаболизма организма, риске развития различных злокачественных новообразований, повреждения генов и т.п. /99, 100/. Считается, что доза радиации выше 100 мЗв достоверно повышает риск развития онкологических заболеваний: при постоянном воздействии небольших доз радиации организм успевает восстановиться, однако могут накапливаться мутации в ДНК, что приводит к развитию онкологических заболеваний /100, 101/.

Давно известны исследования влияния ионизирующего облучения, повышающие защитно-приспособительные силы организма /101/. Профессор Бекман И.Н. в своей книге «Курс лекций по ядерной медицине» писал, что к радиации применим физиологический закон Ардна-Шульца: слабая стимуляция

оказывает активизирующее действие, средняя – нормализующее, сильная – ингибирующее, сверхсильная – подавляющее и повреждающее. Но до сих пор нет данных, которые бы указывали на то, какая доза безопасна — ни для однократного, ни для продолжительного воздействия /102/. Большинство неопределенностей в вычислении степени риска воздействия ионизирующего облучения являются сочетанием результатов различных генетических факторов, присущих отдельным живым организмам, и факторам окружающей среды, сопровождающихся воздействием облучения /100, 101, 102/.

Снижение и нарушение протекания метаболических процессов при радиационном поражении на уровне клеток и тканей играет важную роль в выраженности отдельных патологических реакций и снижении защитно-приспособительных механизмов организма. Например, факт значительных изменений активности некоторых ферментов указывает на серьезные нарушения энергетического метаболизма в цикле Кребса /103/.

Было обследовано с 1991 по 1996 гг. более 140 пострадавших от аварии на ЧАЭС (ПЧА). 78% обследованных находились в зоне ЧАЭС в 1986 г., остальные – в 1987-1988 гг. Все они подверглись действию ионизирующей радиации в дозах не более 90 сГр. В качестве контрольной группы были проведены аналогичные исследования у 70 практически здоровых лиц - доноров крови.

В плазме крови у пострадавших от аварии на ЧАЭС наблюдают накопление окисленных метаболитов гликолиза и цикла Кребса (пирувата, оксалоацетата) и снижение восстановленного метаболита (малата), что приводит к значительному увеличению отношений пируват/лактат, пируват/малат и оксалоацетат/малат (табл. 30) и свидетельствует об усилении окислительных свойств в организме пострадавших от аварии на ЧАЭС. При этом ускоряется функционирование гликолиза и некоторых реакций цикла

трикарбоновых кислот, что свидетельствует о накоплении органических кислот, направленных на поддержание рН /30 /.

В учебнике профессора П.Ф. Литвицкого по патологической физиологии рассматриваются клеточные механизмы компенсации метаболического алкалоза путем активации реакций гликолиза и цикла Кребса, обеспечивающие образование нелетучих органических кислот: молочной, пировиноградной, α -кетоглутаровой и др. Накапливающиеся органические кислоты повышают содержание ионов H^+ в клетках и диффундируют во внеклеточную жидкость, где они снижают концентрацию HCO_3^- , а также попадают в плазму крови, где также устраняют избыток аниона HCO_3^- /104/.

Таблица 30.

Содержание метаболитов и их отношения в плазме крови пострадавших от аварии на ЧАЭС /мкмоль/мл/.

Исследуемый показатель	Контроль	Пострадавшие от аварии на ЧАЭС
Пируват	0,29±0,05	5,44±0,08*
Лактат	3,42±0,17	8,40±0,38*
Оксалоацетат	0,23±0,02	14,1±0,06*
Малат	0,72±0,02	0,30±0,05*
Пируват/Лактат	0,053	0,65
Пируват/Малат	0,40	18,1
Оксалоацетат/ Малат	0,32	47,0

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» / $P \leq 0,05 - 0,001$ /.

Усиление свободнорадикальных процессов, в том числе перекисного окисления липидов, уменьшение содержания в тканях и жидкостях организма SH-групп, отражающее снижение функционирования антиоксидантной системы, связано с усилением протекания окислительных процессов под влиянием ионизирующего облучения /105, 106/.

Представленные в табл. 31 данные характеризуют изменения содержания тиолов и дисульфидных соединений в эритроцитах и плазме крови у пострадавших от аварии на ЧАЭС. Снижение содержания сульфгидрильных групп и высокие показатели дисульфидов в водорастворимых белках и низкомолекулярных соединениях эритроцитов крови указывают на снижение восстановительных свойств в эритроцитах крови. Снижение содержания тиолов и рост дисульфидных соединений, накопление окисленных метаболитов (пируват, оксалоацетат), повышение окисленных свойств свидетельствуют о развитии явлений метаболического алкалоза и окислительного стресса.

В плазме крови исследуемых пациентов, в сравнение с эритроцитами, наблюдают противоположные изменения содержания тиоловых соединений – достоверное увеличение содержания тиоловых соединений, в отличие от их снижения в эритроцитах крови, что приводит к увеличению отношения тиолы/дисульфиды (табл. 31). Функциональный сдвиг колебаний тиол-дисульфидного равновесия в сторону увеличения содержания SH-групп указывает на компенсаторное увеличение восстановленной форме глутатиона на фоне активации ПОЛ у пострадавших от аварии на ЧАЭС. Увеличение содержания в 8 раз в плазме крови малонового диальдегида у пострадавших от аварии на ЧАЭС (табл. 32) при усилении процессов перекисного окисления липидов, уменьшение содержания тиолов (SH-групп) в эритроцитах крови свидетельствуют об усилении протекания окислительных процессов.

Таблица 31.

Содержание сульфгидрильных и дисульфидных групп, принадлежащих низкомолекулярным соединениям и растворимым белкам в эритроцитах и плазме крови пострадавших от аварии на ЧАЭС /мкмоль/мл/.

Исследуемый показатель	Контроль	Пострадавшие от аварии на ЧАЭС
Эритроциты крови		
SH-группы	26,9 ± 0,61	5,40 ± 1,82*
SS-группы	0,42 ± 1,96	20,3 ± 0,85*
SH/SS	64,0	0,27
Плазма крови		
SH-группы	2,90 ± 0,52	7,40 ± 0,38*
SS-группы	6,43 ± 1,96	4,30 ± 0,85
SH/SS	0,45	1,72

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» / $P \leq 0,05 - 0,001$ /.

Усиление процессов пероксидации липидов увеличивает проницаемость мембран для ионов кальция, запускающих ускоренное образование органических кислот при алкалозе /107/. Высокий уровень пероксидации липидов отражает важность данного механизма усиления окислительных свойств у пострадавших при аварии на ЧАЭС.

Ускорение перекисного окисления липидов в плазме крови у пострадавших от аварии на ЧАЭС сопровождается незначительным повышением активности глутатионредуктазы (табл. 32), что свидетельствует о нарушении функционирования АОЗ организма и снижении формирования адаптивных процессов в организме ПЧА.

Таблица 32.

Содержание малонового диальдегида (мкмоль/мл) и активность глутатионредуктазы (нмоль/с в 1 мл) в плазме крови у пострадавших от аварии на ЧАЭС.

Исследуемый показатель	Контроль	Пострадавшие от аварии на ЧАЭС
Малоновый диальдегид	1,30±0,24	11,3±2,37*
Глутатионредуктаза	84,2±2,90	108,7±4,23*

Примечание: уровень значимости достоверных отличий по сравнению с контролем обозначен знаком «*» / $P \leq 0,05 - 0,001$ /.

Таким образом, в организме пострадавших от Чернобыльской аварии компенсация явлений метаболического алкалоза, выражается окислительным стрессом и повышением содержания окисленных соединений в крови, что осуществляется за счет внутриклеточного ускоренного образования органических кислот для поддержания рН в гликолизе и цикле Кребса, что способствует повышению восстановительных свойств в организме и формирует развитие вторичного метаболического ацидоза. При малых дозах облучения ионизирующей радиации защитные компенсаторные процессы развиваются на молекулярном и клеточном уровне и призваны первыми компенсировать нарушения гомеостаза организма. Долговременное протекание развития компенсаторных процессов в организме влечет за собой напряжение в формировании защитных реакций и истощение клеточных запасов для биосинтеза белков, нуклеиновых кислот и др. соединений в клетках, а также изменения кислотно-щелочного равновесия, что может привести к формированию структурных изменений в отдельных органах и тканях и способствовать развитию патологических процессов.

ГЛАВА IX. АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ИНТЕГРАТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ФАКТОРОВ РИСКА

Открытия молекулярной биологии позволили более точно сформулировать взгляды на внешние причины заболеваний. Центр тяжести поиска причин заболеваний переместился с факторов окружающей среды на организм, функции которого основаны на физико-химических явлениях. Механизмы возникновения болезней заключаются в самом организме, приводя в сочетании с воздействием факторов риска к развитию заболеваний. Факторы среды не обязательно являются патогенными, их действие зависит от молекулярных изменений и генотипа организма.

До сих пор не создано единой теории возникновения заболеваний, хотя известно немалое количество предположений. В начале XX века академик Сперанский А.Д. в работах о теории нервизма, в разработке которой принимал участие ряд ученых - И.П. Павлов, И. М. Сеченов, С. П. Боткин, К. Бернар и др., писали о необходимости объединения всех без исключения патологических процессов по общему признаку своей природы. Согласно концепции об общем адаптационном синдроме, предложенной Г. Селье, болезнь представляет собой напряжение - стресс, возникающий в организме при воздействии на него чрезвычайного раздражителя /60/. П.Д. Горизонтов определял болезнь как общую сложную реакцию, возникающую в результате нарушения взаимоотношений организма и среды и сопровождающуюся развитием патологических процессов, представляющих местные проявления общей реакции организма /3/. Возникновение патологического процесса разделено во времени от момента контакта раздражителя с организмом, а если изменений в организме нет, то, независимо от наличия

раздражителя, нет и болезни. Возникновение этих процессов, т.е. реакцию самого организма на определенный раздражитель, стали рассматривать как непосредственную причину заболевания. Общим же в этих процессах признавались изменения соотношения наиболее распространенных электролитов (Na, K, Ca, Mg и т.д.) в крови /3/.

Даже незначительные изменения рН могут оказывать сильное влияние на скорость протекания метаболических реакций и стабильность белков, поэтому функциональным назначением любого живого организма является сохранение стабильности этой величины. Например, при биологических значениях рН имидазольные группы гистидина протонированы наполовину, что позволяет им уникальным образом выполнять разнообразные функции, требующие обратимого присоединения и отщепления протонов /11/. Обратимое протонирование является регуляторным моментом таких процессов, как взаимодействие фермента с лигандом, а также фаза катализа ферментативной реакции, структурные переходы в молекулах белков и реакции в буферных системах. На ранних этапах эволюции первичной клетки путем отбора выполнение этих функций стал осуществлять гистидин, потому что величина его рК близка к биологическому значению рН - он протонирован при этом наполовину /11/.

Одним из важнейших и наиболее строго стабилизируемых параметров гомеостаза является кислотно-основное состояние организма. От соотношения концентрации водородных и гидроксильных ионов зависит активность ферментов, в частности способность молекулы гемоглобина связывать кислород и отдавать его тканям, интенсивность и направленность окислительно-восстановительных реакций, процессы основных реакций обмена веществ, функции различных органов и систем организма и т.д. Концентрация ионов H^+ и OH^- может меняться в зависимости от интенсивности тех или иных процессов обмена веществ в организме, однако состоянию нормы соответствует лишь определенный

диапазон колебаний рН крови от 7,35 ед. до 7,45 ед. со средней величиной 7,4 ед., что составляет сдвиг на 10 нэкв/л /108/. Более значительные изменения рН крови связаны с патологическими нарушениями обмена. Если компенсаторные механизмы организма не способны предотвратить сдвиги концентрации водородных ионов наступает расстройство кислотно-основного равновесия.

Организм располагает несколькими видами механизмов, которые способны поддерживать кислотно-щелочное равновесие. Помимо известных трех основных систем поддержания кислотно-щелочного гомеостаза в организме человека и животных (респираторной, экскреторной и буферной) в последние годы установлено существование еще четвертой системы - метаболической /11, 18/. Эта система представляет собой совокупность определенных изменений направленности и интенсивности обмена углеводов, липидов, аминокислот, нуклеотидов (соответственно, белков и нуклеиновых кислот), имеющих место непосредственно в клетках в ответ на нарушение кислотно-щелочного равновесия в организме. Физиологический смысл указанных изменений обмена веществ заключается в регулировании интенсивности взаимопревращений сильных органических кислот и оснований в более слабые кислоты и основания или в нейтральные соединения и наоборот /11, 18, 30/.

Анализ результатов многочисленных исследований особенностей различных сторон обмена веществ у человека и животных в зависимости от состояния кислотно-щелочного равновесия позволил установить основные закономерности. На ранних этапах развития изменений кислотно-щелочного равновесия помимо буферной системы для обеспечения постоянства внутриклеточного рН включаются гомеостатические молекулярные механизмы тканей, направленные на связывание избытка протонов при ацидозе и образование органических кислот при дефиците протонов в случае алкалоза /20/.

При алкалозе, наоборот, ускорение функционирования гликолиза и цикла трикарбоновых кислот способствует образованию органических кислот, направленных на поддержание рН. Соответственно, при этом снижены процессы глюконеогенеза (рис. 8).

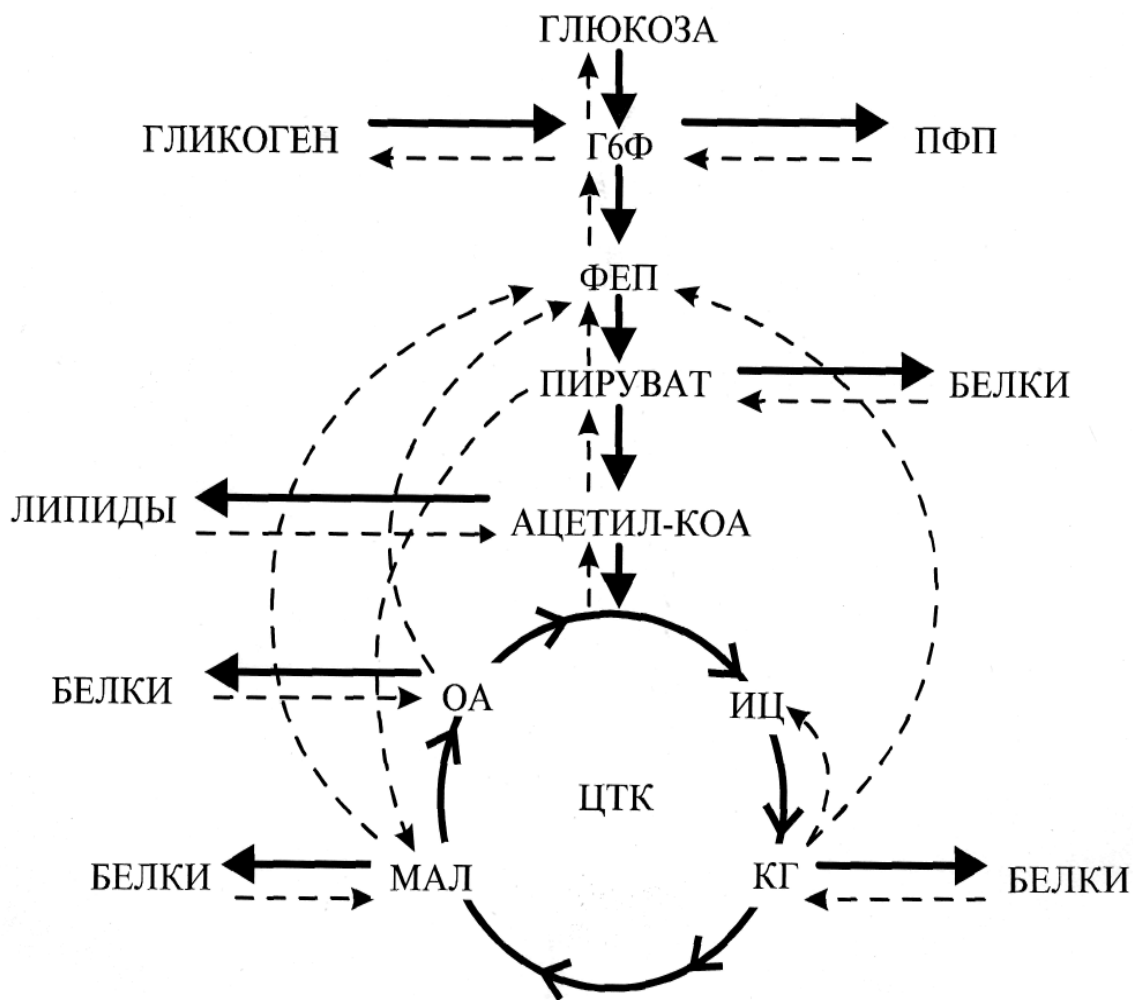


Рис. 8. Окислительный стресс при повышении окислительных и снижении восстановительных свойств - метаболические механизмы компенсации метаболического алкалоза.

Пути образования органических кислот в тканях организма находятся под многоуровневым контролем гормональных внутриклеточных регуляторов. В процессах освобождения при алкалозе катехоламинов участвуют ионы Ca^{++} , содержание которых в клетке прямо пропорционально скорости секреции катехоламинов /109/. Однако, состояние алкалоза способно осуществить регуляцию всех последующих обменных изменений без участия катехоламинов. Алкалоз, как и катехоламины, оказывает регуляторное влияние на компенсаторные процессы организма в трех направлениях. Первый путь заключается в ускорении образования органических кислот, механизм которого зависит от увеличения образования циклического АМФ и активации протеинкиназ, приводящих к распаду гликогена и активации фосфорилазы с последующей активацией гликолиза. Второй путь заключается в активации транспорта кальция через мембраны, приводящего к активации фосфорилазы. Третий путь - компенсаторная активация липазы и липолиза, с последующим увеличением количества свободных жирных кислот, что характеризует включение метаболических реакций, свойственных ацидозу. Все три реакции направлены на сохранение внутриклеточного рН.

Таким образом, содержание в тканях и биологических жидкостях органических кислот и направленность обменных процессов служат показателем сдвига кислотно-щелочного равновесия в организме.

Одним из наиболее значительных по своему воздействию на организм человека является фактор питания. Несбалансированность рациона с превалированием белков или углеводов успешно моделируют с помощью соответствующей диеты с повышенным содержанием аммония или сахарозы /11, 13, 26, 28, 29/. Как показали проведенные исследования, избыток в рационе аммония приводит к развитию компенсированного метаболического ацидоза, а избыток

сахарозы – компенсированного метаболического алкалоза (рис. 9, 10).

Рис. 9. pH крови крыс при содержании на рационах с избытком хлорида аммония и сахарозы.

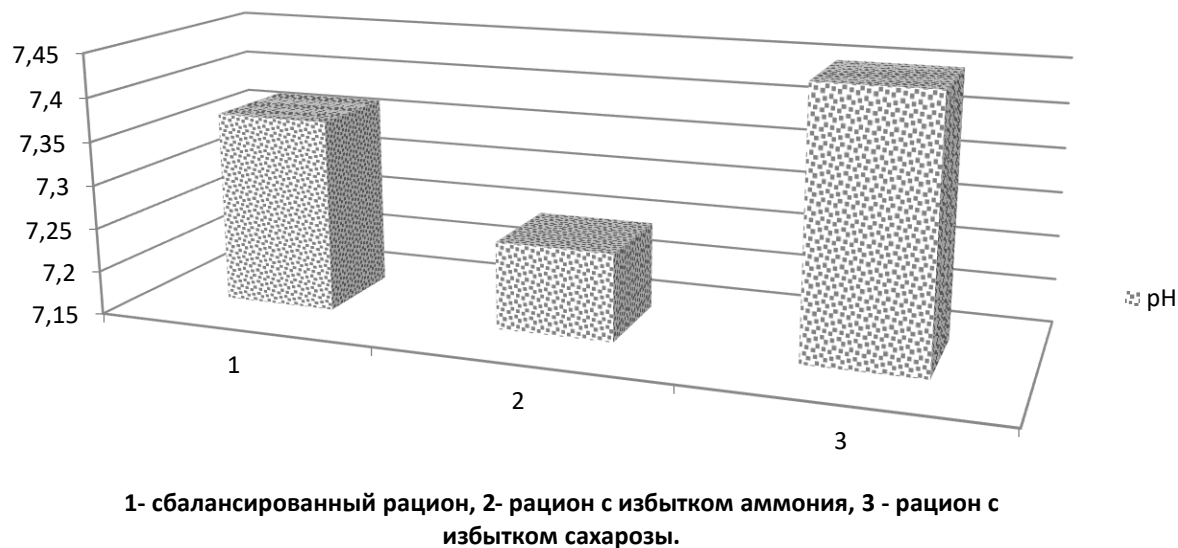
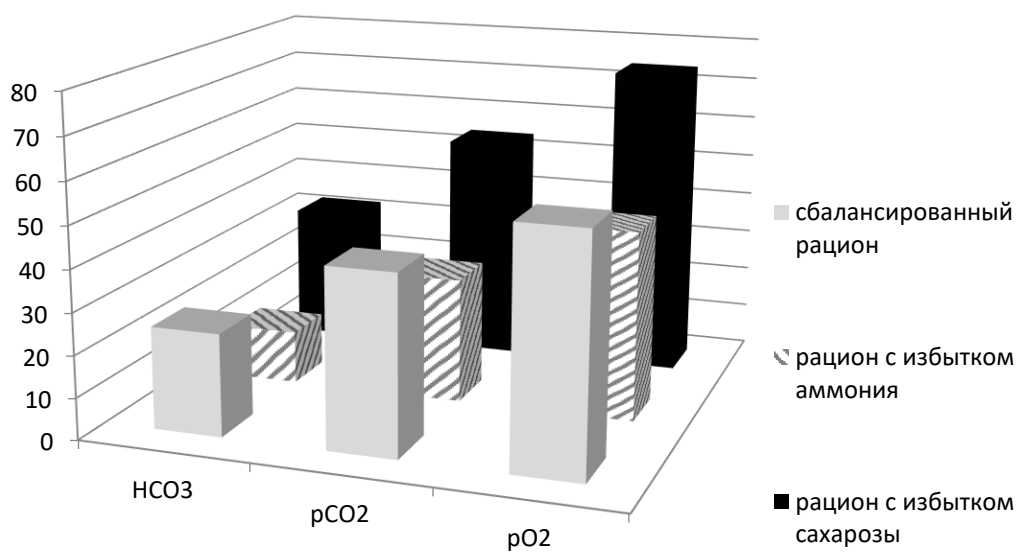


Рис. 10. Показатели КЩР крови крыс при содержании на рационах с избытком хлорида аммония и сахарозы.



При содержании крыс на рационе с избытком аммония в печени, миокарде, костной и мышечной тканях наблюдали повышение отношений тиоловых групп к дисульфидным на 50-230 % в сравнение с контролем, тогда как при сахарозном рационе значение этих показателей уменьшалось на 40-90 %, а содержание дисульфидных групп увеличивается. Снижение окислительных и повышение восстановленных свойств в тканях при развитии метаболического ацидоза под влиянием хлористого аммония подтверждается достоверным снижением содержания окисленных метаболитов (пирувата, α -кетоглутарата) и их отношений к восстановленным метаболитам (лактату, малату, изоцитрату). В отличие от этого, сахарозный рацион приводит к значительному достоверному накоплению окисленных метаболитов: содержание пирувата в печени повышалось на 275% в сравнение с контролем, в бедренной кости - на 327%, в бедренной мышце - на 375%, оксалоацетата в печени - на 469%, в бедренной кости - на 190%, α -кетоглутарата в печени - на 338%, в миокарде - на 400% и, соответственно, к увеличению отношений окисленных метаболитов к восстановленным (рис. 11).

Альтернативное состояние внутриклеточных регуляторов направленности обменных процессов под влиянием диеты с избытком хлорида аммония в сравнение с сахарозным рационом способствует усилению реакций глюконеогенеза, о чем свидетельствует активация ключевых ферментов – фруктозодифосфатазы (повышение активности в 7,2 раза в бедренной мышце, в 3 раза в печени), глюкозо-6-фосфатазы (в 11 раз в бедренной мышце и в 44 раза в печени) и липолиза (активность липазы повышалась в 12 раз в бедренной мышце и в 1,5 раза в печени) (рис. 12).

Содержание крыс на рационе с избытком сахарозы способствует альтернативным изменениям: снижению активности фруктозодифосфатазы в тканях мышцы, печени и сердца и

повышению активности гексокиназы. Данные изменения складываются как компенсаторные процессы, призванные помочь организму поддержать рН.

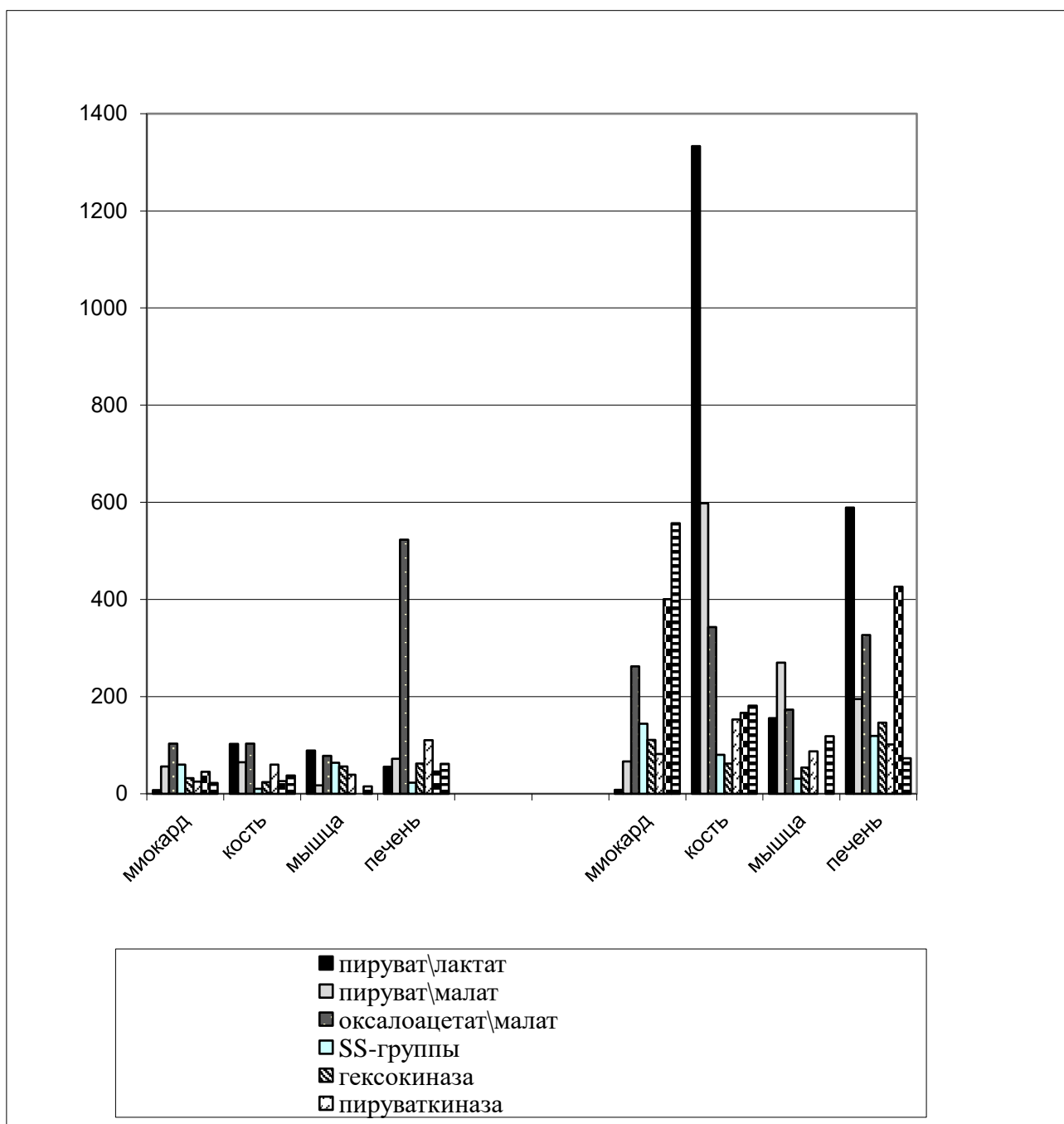


Рис. 11. Активность ферментов, отношения окисленных метаболитов к восстановленным и содержание окисленных дисульфидных соединений в тканях крыс при несбалансированном питании: рацион с избытком хлорида аммония (группа столбцов слева) и избытком сахарозы (группа столбцов справа) (в % к контролю)

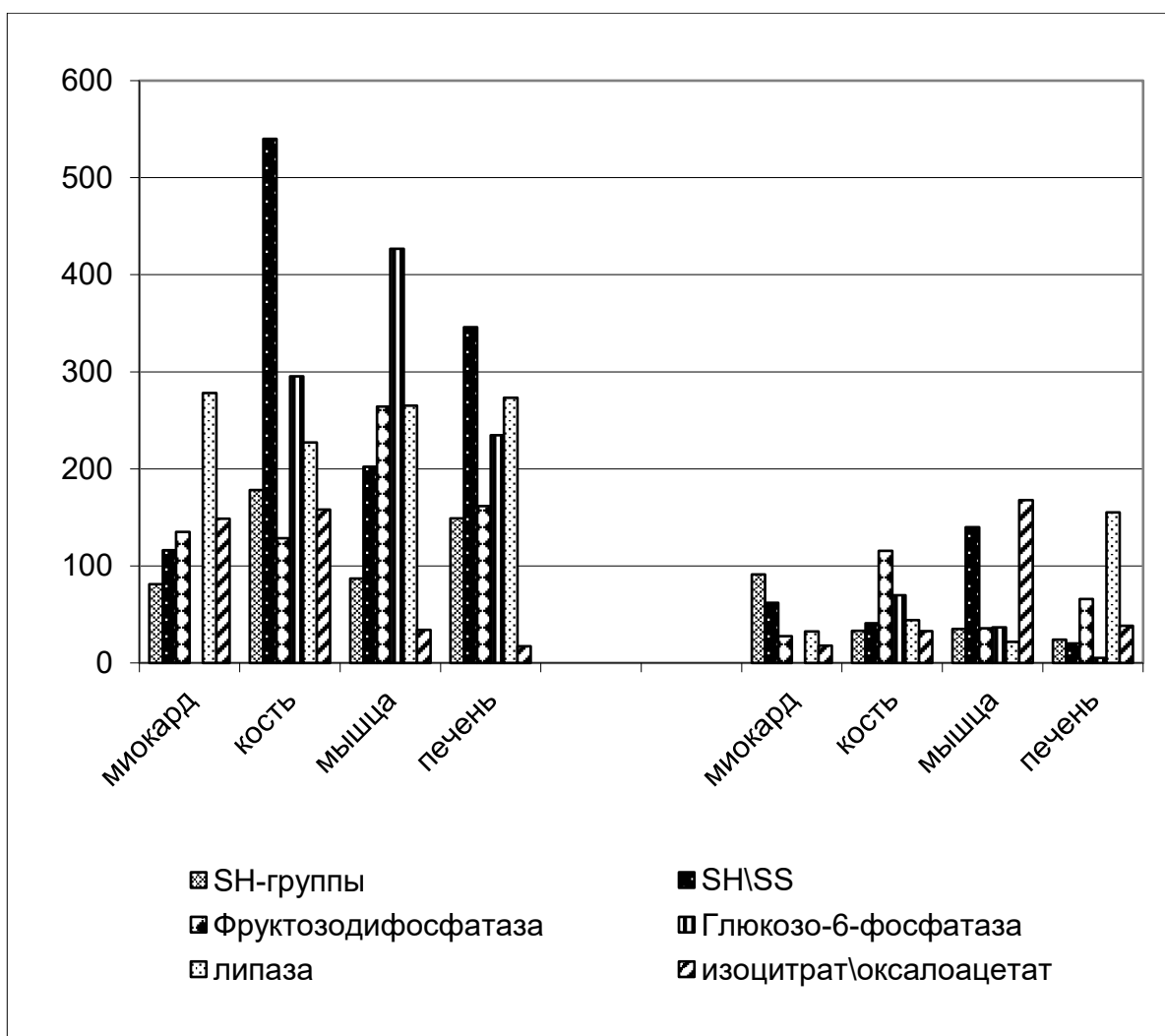


Рис. 12. Активность ферментов, соотношение восстановенного метаболита к окисленному (изоцитрат/оксалоацетат), содержание SH-групп и соотношение SH/SS-группы в тканях крыс при несбалансированном питании: рацион с избытком хлорида аммония (группа столбцов слева) и с избытком сахарозы (группа столбцов справа) (в % к контролю).

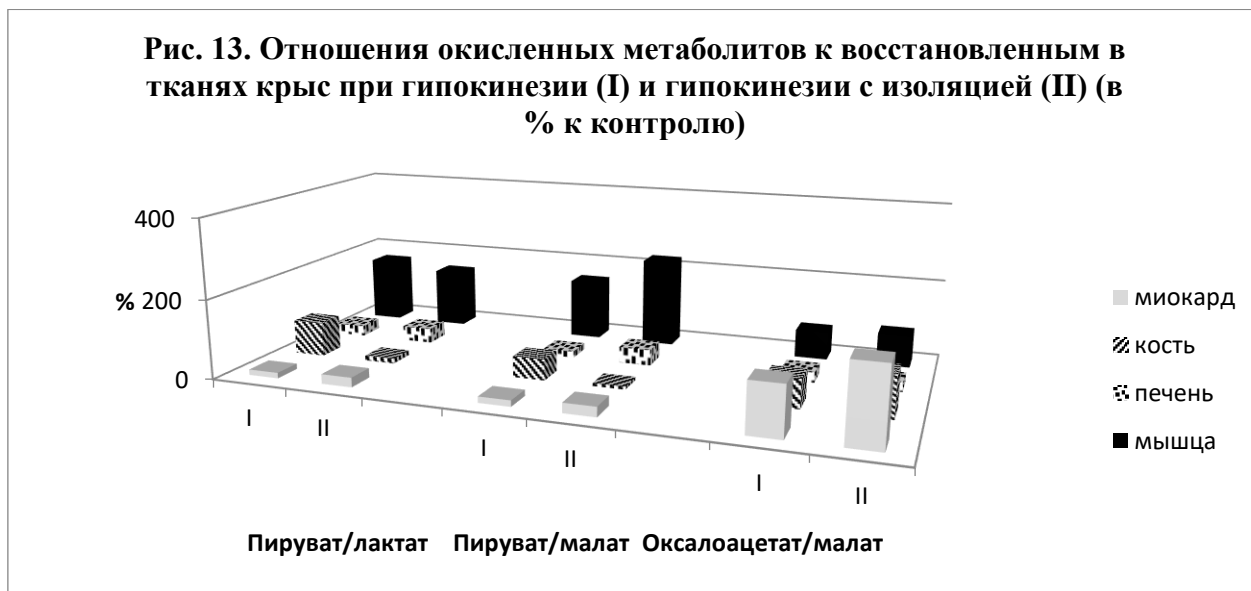
Избыток в рационе аммония приводит к снижению активности ключевых ферментов гликолиза и цикла Кребса – гексокиназы, пируваткиназы, НАД-зависимых изоцитратдегидрогеназы и малатдегидрогеназы в исследованных тканях. Пусковой реакцией ацидотического состояния является активация липолиза и повышение активности липазы (рис. 12), сопровождающие

снижением функционирования цикла Кребса, что подтверждается снижением активности ключевых ферментов цикла Кребса: НАД-зависимой изоцитратдегидрогеназы и матаддегидрогеназы во всех исследованных тканях (рис. 11). Напротив, увеличение в рационе сахарозы способствует повышению активности данных дегидрогеназ и увеличению образования органических кислот (рис. 11).

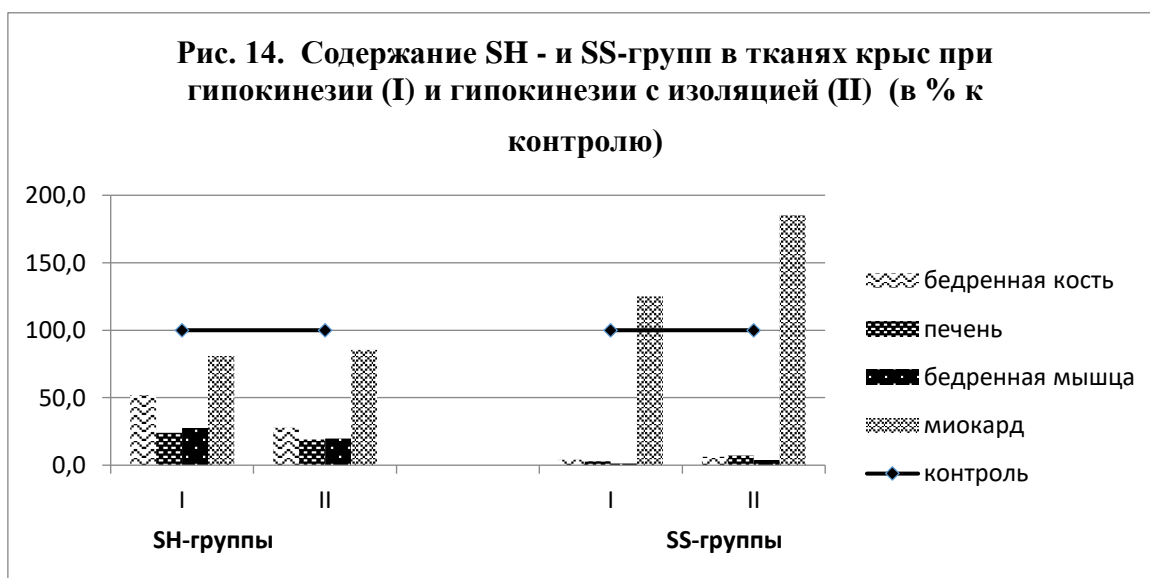
Таким образом, различные диеты, содержащие в своем составе избыток аммония или сахарозы, вызывают вследствие формирования внутренних адаптационных реакций организма всего лишь две формы нарушений гомеостаза: метаболические ацидоз и алкалоз, причем каждому из этих состояний соответствуют альтернативные по своей направленности метаболические процессы. Так, состояние метаболического ацидоза характеризуется преобладанием восстановленных метаболитов над окисленными, восстановленных тиоловых соединений над окисленными, ингибированном реакцией цикла Кребса и гликолиза и активированием реакций глюконеогенеза, при этом наблюдается повышение активности липазы. В противоположность этому, состояние метаболического алкалоза характеризуется накоплением окисленных метаболитов и повышением активности липазы, повышением активности ферментов цикла Кребса, снижением отношений восстановленных тиоловых соединений к окисленным, повышением активности ферментов гликолиза и ингибированием глюконеогенеза.

Вызванные гипокинезией изменения направленности метаболических процессов свидетельствуют о развитии явлений метаболического ацидоза в организме в следствие накопления восстановленных соединений (изоцитрата и малата в печени в миокарде, лактата в бедренной кости). При этом повышаются восстановленные свойства тканей, как при моделировании у крыс метаболического ацидоза. В тканях миокарда, печени и костной тканях наблюдают снижение ряда отношений окисленных

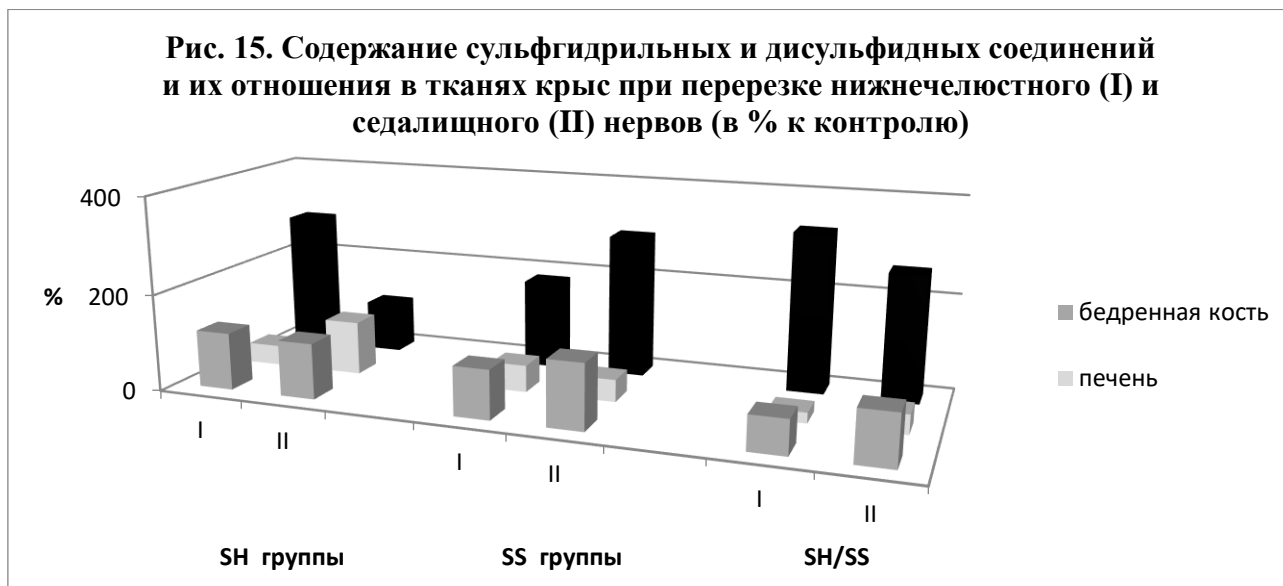
соединений к восстановленным (в миокарде - пируват/лактат, пируват/малат, α -кетоглутарат/изоцитрат, в печени – пируват/малат и оксалоацетат/малат, в бедренной кости – пируват/малат и оксалоацетат/малат) (рис. 13).



Общее количество сульфгидрильных и дисульфидных соединений в большинстве исследуемых тканей снижено, однако наблюдается значительное повышение отношений тиоловых соединений к дисульфидам – в печени в 8,8 раз, в бедренной кости в 25 раз, в бедренной мышце в 23 раза (рис. 14).



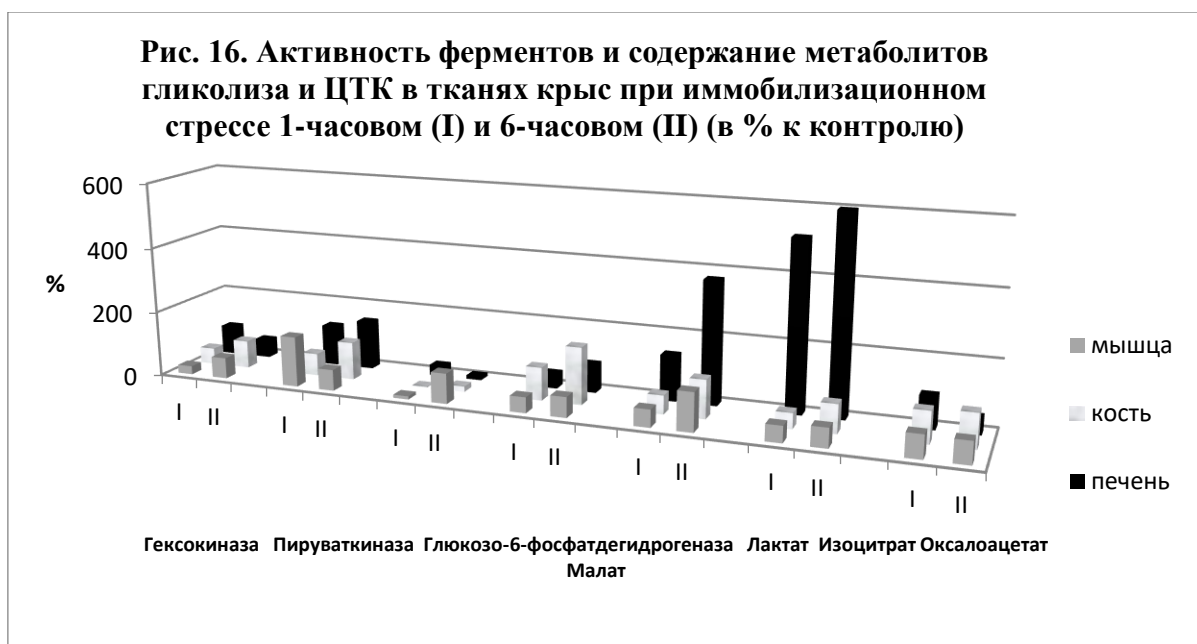
Проведение хирургической перерезки смешанных нервов способствует снижению в печени, костной и мышечной тканях содержания дисульфидов, благодаря чему увеличивается отношение сульфгидрильных групп к дисульфидным соединениям (рис. 15).



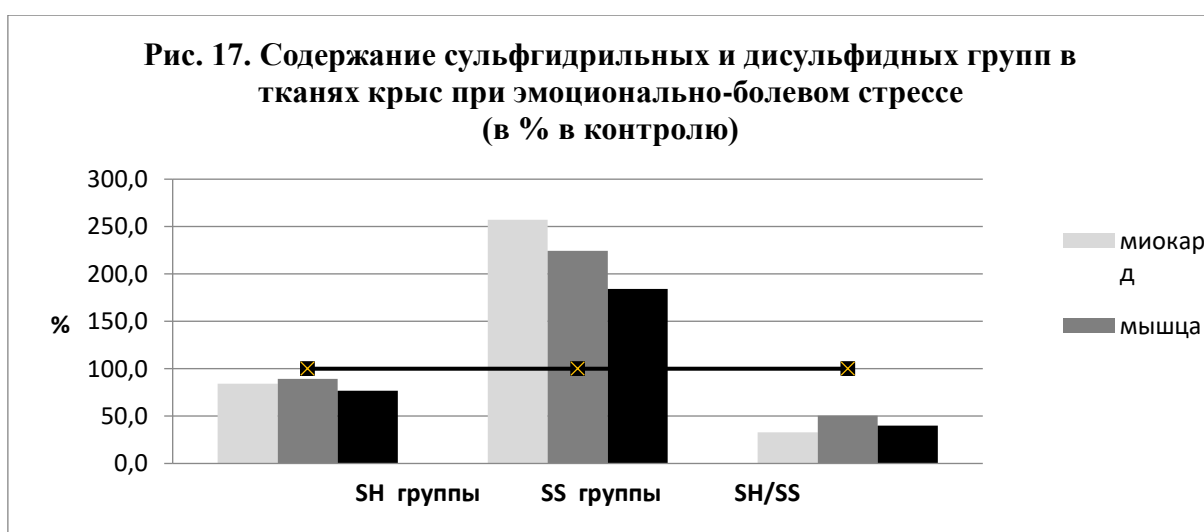
Во всех исследованных тканях определяют снижение окисленных метаболитов (пирувата, оксалоацетата) к восстановленным (лактату, малату), активности гексокиназы (на 70% в бедренной мышце в сравнение с контролем, на 60 % в бедренной кости) и НАД-зависимой малатдегидрогеназы (на 30 % в бедренной мышце в сравнение с контролем, на 80 % в бедренной кости), что характерно для развития явлений метаболического ацидоза.

Влияние иммобилизационного стресса на показатели обменных процессов в тканях крыс проявляется снижением в мышечной и костной тканях активности ферментов гликолиза (гексокиназы – на 50% и 75% соответственно) и содержания некоторых метаболитов цикла Кребса. Одновременно наблюдается достоверное увеличение активности ключевого фермента глюконеогенеза – фруктозо-дифосфатазы (в мышце на 75%) и накопление субстратов и метаболитов глюконеогенеза, а также

достоверное увеличение содержания сульфгидрильных групп (в печени в 1,4 раза) (рис. 16).

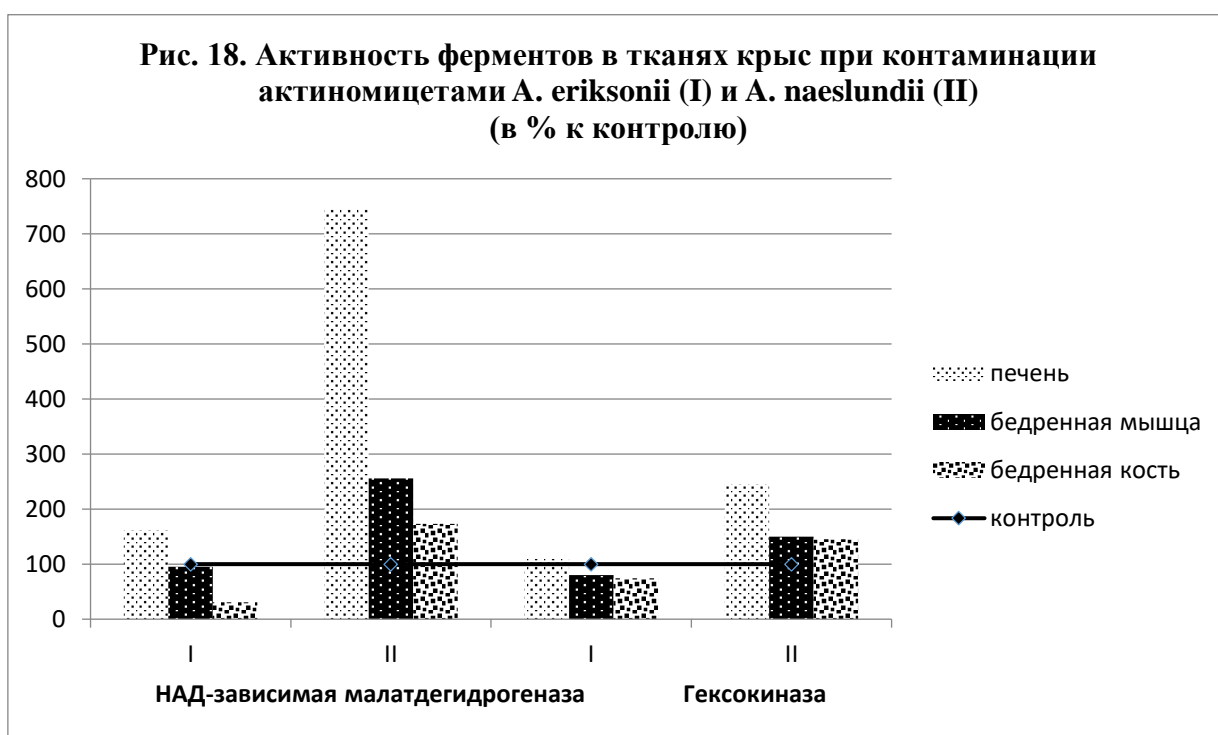


Воздействие эмоционально-болевого стресса – «тревоги ожидания» на организм крыс проявляется, прежде всего, достоверным снижением содержания сульфгидрильных групп (в печени в 1,3 раза) и увеличением содержания дисульфидных соединений в сердечной и мышечной тканях (в 2,6 и в 2,2 раза соответственно) (рис. 17).

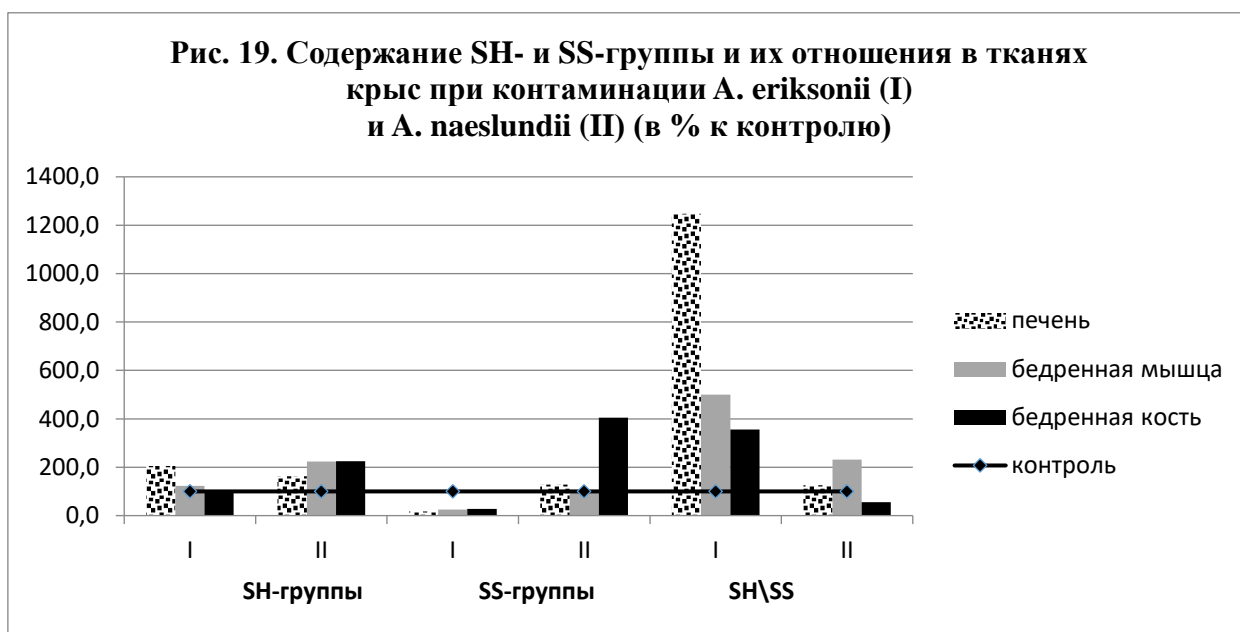


Накопление окисленных и снижение восстановленных соединений приводит к нарушению функционирования глутатионредуктазной системы, что проявляется достоверным снижением активности глутатионпероксидазы в печени (на 30%), глутатионредуктазы в мышечной ткани (на 20%), а также глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в миокарде крыс (на 50%), что, в свою очередь, снижает резистентность тканей к окислительному воздействию продуктов ПОЛ. Вследствие воздействия эмоционально-болевого стресса, в отличие от рассмотренных ранее факторов риска, формируется состояние метаболического алкалоза и окислительного стресса.

Контаминация актиномицетами *A. naeslundii* у подопытных животных способствует повышению отношения восстановленных соединений к окисленным, росту активности гексокиназы и малатдегидрогеназы во всех исследованных тканях, что свидетельствует о содержании углекислоты в тканях и развитии явлений метаболического алкалоза и окислительного стресса (рис. 18).



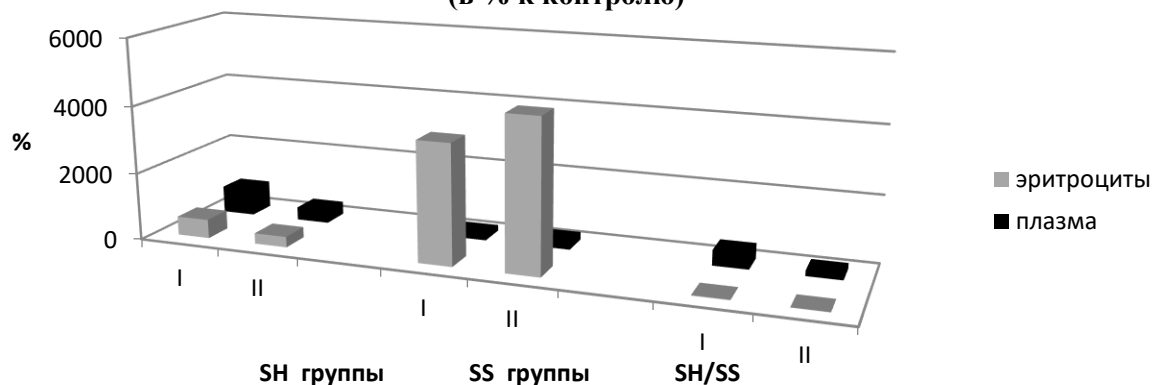
Контаминация *A. eriksonii*, в отличие от *A. naeslundii*, способствует изменению содержания метаболитов цикла Кребса – малата и оксалоацетата, снижению отношений окисленных метаболитов к восстановленным, накоплению тиоловых соединений и снижению содержания дисульфидных, росту восстановительных свойств тканей и развитию метаболического ацидоза (рис. 19).



В условиях профессионально-обусловленного контакта с лазерным излучением при действии данного фактора риска на организм человека обнаружено преимущественное накопление восстановленных соединений в плазме крови при воздействии низкоэнергетического лазерного облучения и окислительный стресс при контакте с высокоэнергетическим лазерным излучением.

Низкоэнергетическое лазерное облучение вызывает в организме людей развитие стрессовой реакции, сходной по состоянию метаболической системы регуляции кислотно-щелочного гомеостаза с воздействием, оказываемым диетой с избытком аммония и приводит к развитию метаболического ацидоза (рис. 20).

Рис. 20. Влияние низкоэнергетического (I) и высокоэнергетического (II) лазерного облучения на содержание сульфгидрильных и дисульфидных групп и их отношения в крови людей (в % к контролю)



Высокоэнергетическое облучение, сопровождающееся накоплением дисульфидных групп белков в эритроцитах и плазме крови, высокой активностью ПОЛ при снижении активности фермента АОЗ – глутатионредуктазы, увеличением активности гексокиназы в эритроцитах, вызывает развитие окислительных процессов, что характерно для развития метаболического алкалоза и сходно с воздействием диеты с избытком сахарозы у экспериментальных животных (рис. 21).

Рис. 21. Влияние низкоэнергетического (I) и высокоэнергетического (II) лазерного излучения на биохимические показатели в крови людей (в % к контролю)

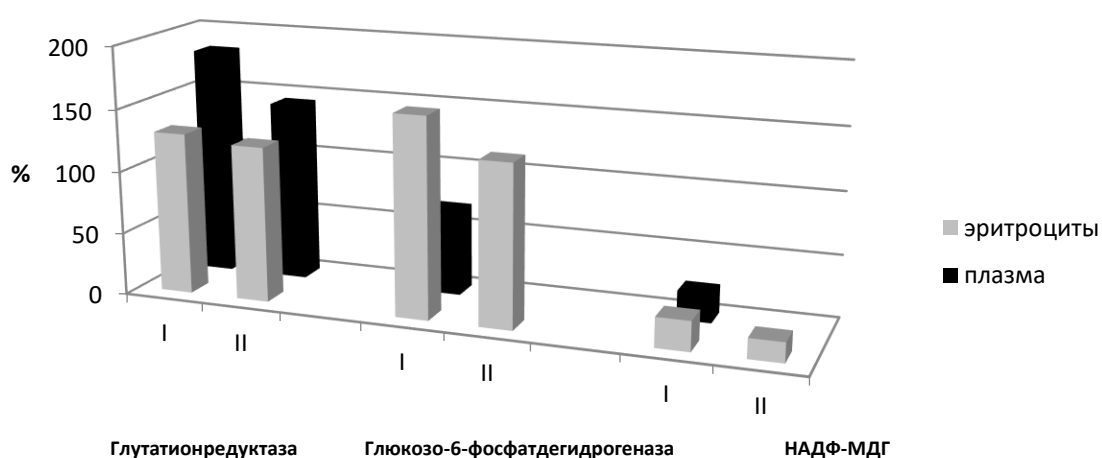
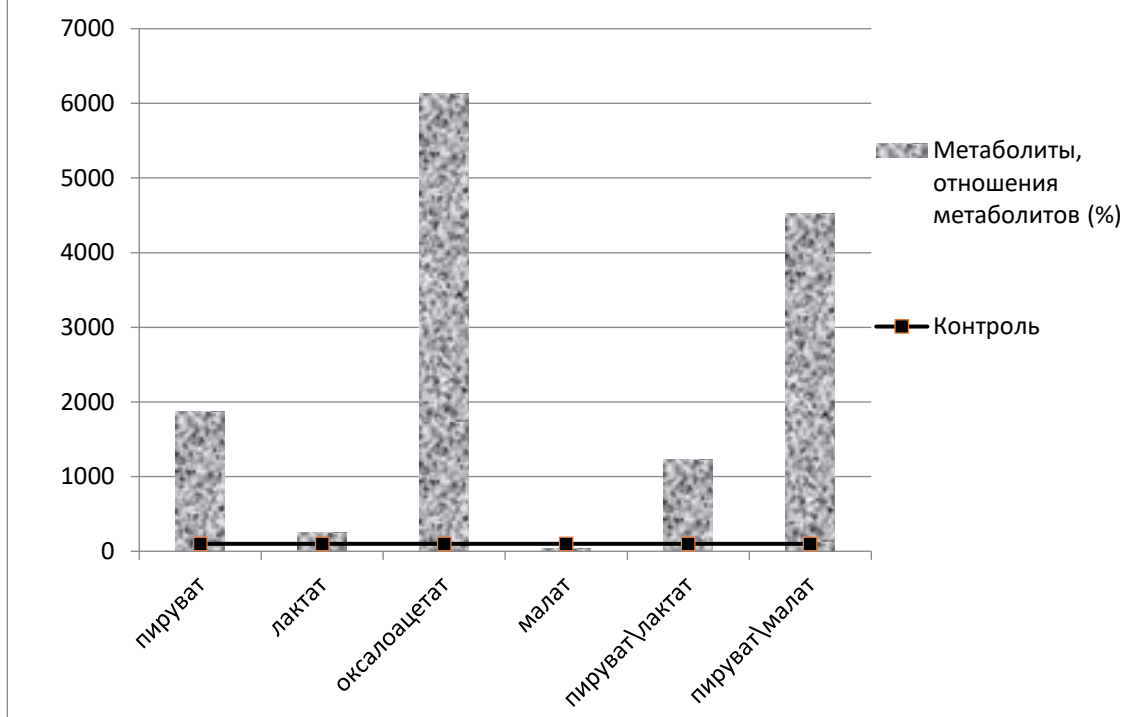


Рис. 22. Содержание метаболитов и их соотношения в плазме крови пострадавших от аварии на ЧАЭС (в % к контролю)



Исследование состояния метаболических процессов организма пострадавших людей от Чернобыльской аварии показало, что малые дозы ионизирующей радиации приводят к нарушению кислотно-щелочного гомеостаза, развитию метаболического алкалоза и окислительного стресса. Компенсация явлений метаболического алкалоза, выражающегося в повышении содержания окисленных соединений в крови, осуществляется за счет внутриклеточного ускорения образования органических кислот в гликолизе и цикле Кребса для поддержания рН (рис. 22), что способствует повышению восстановительных свойств в организме и формирует развитие вторичного метаболического ацидоза.

При малых дозах облучения ионизирующей радиацией защитные компенсаторные процессы призваны компенсировать нарушения гомеостаза организма. Долговременное развитие компенсаторных процессов в организме влечет за собой напряжение в формировании защитных реакций организма и истощение клеточных запасов для биосинтеза белков, нуклеиновых кислот и др.

соединений в клетках, что может привести к формированию структурных изменений в органах и тканях живого организма и способствовать развитию патологических процессов.

Итак, нами обнаружено два альтернативных состояния метаболической системы регуляции кислотно-щелочного гомеостаза, формирующихся под воздействием различных факторов внешней среды /110/. Компенсированный метаболический ацидоз возникает при избытке в рационе аммония - модели диеты с повышенным содержанием белка, под влиянием иммобилизационного стресса, хирургического стресса, гипокинезии, контаминации *A. eriksonii*, низкоэнергетического лазерного облучения, малых доз ионизирующей радиации. Состояние метаболического ацидоза характеризует преобладание в печени, сердечной и бедренной мышцах, костной ткани восстановленных соединений (лактата, малата, изоцитрата, тиоловых соединений) над окисленными соединениями. Снижение активности реакций карбоксилирования при ацидозе в условиях уменьшения содержания CO_2 и бикарбоната, а также реакций биосинтеза, активация липолиза к накоплению недоокисленных продуктов при сниженном функционировании трикарбонового цикла в тканях являются пусковой реакцией ацидотического состояния. Ускорение при этом трансаминирования, образования аммиака и скорости глюконеогенеза способствуют связыванию избыточного количества ионов водорода и предотвращению сдвига pH. Другой форме нарушений кислотно-щелочного равновесия, а именно компенсированному метаболическому алкалозу, который возникает под влиянием избытка в рационе углеводов и сахаров, контаминации *A. naeslundii*, высокоэнергетического лазерного облучения, свойственно преобладание окисленных метаболитов и дисульфидных соединений, активация гликолиза, ингибирование глюконеогенеза и липолиза, повышенное компенсаторное образование органических кислот в процессах гликолиза и цикла Кребса. Усиление

пероксидации липидов в условиях окисленной среды и недостатка восстановленного глутатиона увеличивает проницаемость мембран клеток для ионов кальция и формирует состояние окислительного стресса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в мировой медицинской практике показаны два альтернативных варианта изменений метаболической системы кислотно-щелочного гомеостаза при воздействии различных факторов риска. Явления компенсированного метаболического ацидоза возникают при избытке в рационе аммония и белков, иммобилизационного, хирургического и наркотического стрессов, гиподинамии, контаминации *A. eriksonii*, низкоэнергетического лазерного облучения. При действии таких факторов риска, как избыток в рационе углеводов и рафинированного сахара, эмоционально-болевого стресса, контаминации *A. naeslundii*, высокоэнергетического лазерного облучения и малых доз ионизирующей радиации возникает другая форма метаболических нарушений и кислотно-щелочного состояния - компенсированный метаболический алкалоз / 110 /.

Проведенные исследования подтвердили адекватность использованных экспериментальных моделей и их сопоставимость с изменениями, возникающими в организме человека. Полученные данные и сделанные обобщения дают основания для целого ряда рекомендаций практического характера, имеющих значение для интегральной профилактической медицины на донозологическом уровне. Описанные типические изменения метаболизма рекомендуется использовать при следующих профилактических и гигиенических мероприятиях:

1. при разработке принципов и методов определения характера и степени воздействия на организм человека факторов риска в отдельности и в комплексе друг с другом;
2. при выявлении типичных нарушений обмена веществ, являющихся принципиальным обоснованием интегральной своевременной профилактики заболеваний;
3. энзимология изменений КЩР является одним из основных

моментов разработки теоретических основ и практических рекомендаций интегральной профилактики;

4. при разработке методов коррекции нарушений на стадии предболезни.

Полученные данные экспериментального характера и их подтверждение при обследовании людей позволяет подразделять факторы риска на две большие группы по преимущественному типу метаболических изменений.

При действии различных факторов риска два альтернативных варианта метаболических нарушений отражают развитие метаболического ацидоза и метаболического алкалоза.

Избыточное поступление в организм хлорида аммония (модель несбалансированного питания с преобладанием белков в рационе), гипокинезия, различные виды стрессов и другие факторы риска приводят к преобладанию содержания в тканях и жидкостях организма восстановленных метаболитов над окисленными соединениями. Это обусловлено торможением гликолиза и ЦТК при повышении интенсивности липолиза и глюконеогенеза, формируя явления метаболического компенсированного ацидоза и диабетоподобную направленность обменных процессов.

Несбалансированное питание с преобладанием в рационе избытка углеводов и сахарозы, эмоционально-болевой стресс и некоторые другие факторы риска вызывают преобладание в тканях окисленных метаболитов над восстановленными. Это обусловлено преимущественной активацией гликолиза, торможением глюконеогенеза и липолиза при повышенном образовании окисленных субстратов цикла Кребса и усилении ПОЛ, в результате чего формируется состояние компенсированного метаболического алкалоза и окислительного стресса.

Одним из наиболее чувствительных и демонстративных показателей альтернативного сдвига кислотно-щелочного гомеостаза и метаболической системы его регуляции является

изменение соотношения тиоловых соединений к их окисленным формам в водорастворимых белках и низкомолекулярных соединениях.

При действии факторов риска в условиях профессионально-обусловленного контакта с низкоэнергетическим лазерным излучением обнаружен преимущественно ацидотический сдвиг и в сторону метаболического алкалоза при контакте с высокоэнергетическим лазерным излучением.

При моделировании у подопытных животных метаболического ацидоза и алкалоза установлена принципиальная непригодность общепринятого метода определения кислотно-основного состояния по показателям рН, содержанию углекислоты и бикарбонатов в крови животных. Уже через неделю от начала развития явлений метаболического алкалоза и при длительно существующих сдвигах определяют прямо противоположные изменения – вторичный ацидоз при первичном алкалозе и вторичный алкалоз в случае первичного ацидоза.

Необходимо дополнять общепринятый метод определения КОС более информативным методом – определением альтернативных изменений метаболической системы регуляции кислотно-щелочного гомеостаза, возникающих непосредственно в тканях и жидкостях организма при нарушении баланса образования и утилизации ионов водорода (110, 111).

Для экспресс-диагностики КЩР впервые предложено определять в капиллярной сети парциальное давление кислорода, отражающее альтернативные изменения активности реакций карбоксилирования при метаболическом ацидозе и алкалозе.

При явлениях метаболического ацидоза и алкалоза в тканях и жидкостях организма наблюдают альтернативные изменения окислительно-восстановительных свойств и направленности обменных процессов: преобладание восстановительных свойств при ацидозе и окислительных свойств при алкалозе, о чем судят по

содержанию тиолов, дисульфидов, окисленных и восстановленных никотинамидных коферментов, отношений НАД/НАДН, тиолы/дисульфиды (110).

Альтернативные изменения окислительно-восстановительных свойств формируют диабетоподобную направленность обменных процессов при метаболическом ацидозе и окислительный стресс при метаболическом алкалозе, о чем свидетельствуют противоположные изменения активности ключевых ферментов гликолиза, ЦТК, процессов биосинтеза и глюконеогенеза (110, 111).

Окислительный стресс при метаболическом алкалозе характеризует увеличение активности ключевых ферментов гликолиза, трикарбонового цикла на фоне снижения активности ключевого фермента процессов глюконеогенеза – фруктозодифосфатазы (110, 111).

Диабетоподобная направленность обменных процессов при метаболическом ацидозе характеризуется прямо противоположными изменениями показателей: снижением активности ключевых ферментов – фосфофруктокиназы, НАД-зависимых изоцитрат-дегидрогеназы и малатдегидрогеназы, НАДФ-зависимой изоцитрат-дегидрогеназы на фоне повышения активности ключевого фермента процессов глюконеогенеза – фруктозодифосфатазы (110, 111).

Описанные в научной литературе методы определения активности вышеперечисленных ключевых ферментов метаболизма, разработанные для выделенных из биологических проб и подвергшихся очистке ферментов неточны. В результате определяют суммарную активность дегидрогеназ, работающих с внесенным в реакционную среду коферментом. Нами запатентован более точный способ определения активности дегидрогеназ в биологических пробах (42). Такой эффект достигается запуском исследуемой реакции субстратом после установления ферментативного равновесия предварительной инкубацией

реакционной среды, содержащей биологические пробы. Время преинкубации проб отработывают заранее для каждой ткани до проведения исследований. Оно составляет обычно от 10 до 60 минут.

Для профилактики заболеваний предпочтительней использовать средства интегральной коррекции метаболического ацидоза и алкалоза. Впервые в медицинской практике такие свойства установлены у комплекса минеральных соединений - лекарственного препарата «Намацит» и его производных (112-115, 117). Такие свойства установлены также у антиоксидантов, биофлаваноидов, гуминовых кислот лечебных грязей, но выражены они значительно слабее.

Сдвиги КЩР вызывают нарушения иммунитета. При метаболическом ацидозе развивается иммунодефицит. Уменьшение содержания иммуноглобулинов является частным случаем снижения при ацидозе биосинтеза белков и липидов (20). Снижение антивирусного иммунитета при метаболическом алкалозе является результатом снижения образования интерферона при недостатке в среде НАДФН в условиях окислительного стресса (26, 84, 116). Гипервосстановленная среда при метаболическом ацидозе восстанавливает дисульфидные связи уже образованных антител (116).

Таким образом, под воздействием факторов риска в организме формируются явления метаболического ацидоза и алкалоза, являющихся причиной развития заболеваний. Например, стоматологические заболевания, охватывающие практически все население. Ведущую роль в патогенезе пародонтита играет метаболический ацидоз, в патогенезе кариеса – метаболический алкалоз (117).

ПЕРЕЧЕНЬ ИСТОЧНИКОВ:

1. Воложин А.Н., Субботин Ю.К. Адаптация и компенсация - универсальный биологический механизм приспособления. М.: Медицина, 1987. 176 с.
2. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов: Изд. Ростовского университета, 1979. 99 – 100 с.
3. Горизонтов П.Д. Гомеостаз. М.: Медицина, 1981. 12 с.
4. Бочков Н.П., Иванов Б.И. Гомеостаз. Медицина, 1981. 241 - 255 с.
5. Александров О.А., Демченкова Г.З., Полонский М.Н. Профилактика - генеральное направление социального здравоохранения. *Совр. здравоохранение*. 2011. № 17. С. 9-16.
6. Куприянов В.В., Куликов В.В. Философские и социально-гигиенические аспекты учения о здоровье и болезни. М.: Медицина, 1975. 22 с.
7. Фролов В.А., Дроздова Г.А., Казанская Г.А. и др. Патологическая физиология. М.: изд. Университета дружбы народов, 1987. 217, 264 с.
8. Судаков К.В. Системные механизмы эмоционального стресса. М.: Медицина, 1981. 5-26 с.
9. Вальдман А.В., Козловская М.М., Медведев О.С. Психофармакология эмоций. М.: Медицина, 1979. 360 с.
10. Кутепов Е.Н. Проблемы диагностики донозологических и преморбидных состояний в связи с влиянием факторов окружающей среды. *Гигиена и санитария*. 1992. № 1. С. 6 - 8.
11. Мельничук Д.А. Метаболическая система кислотно-щелочного гомеостаза в организме человека и животных. *Укр. биохим. журн.* 1989. Т. 61, № 3. С. 3-21.
12. Кондрашова М.Н. Регуляция энергетического обмена и физиологическое состояние организма. *Переменное использование углеводов и липидов как форма регуляции физиологического*

состояния: монографія / М.Н. Кондрашова, Е.И. Маевский. Москва: Наука, 1978. С. 14.

13. Мельничук Д.О., Пахомова В.О., Протункевич О.О., Россаханова Л.М. Спосіб моделювання метаболічного алкалозу: пат. № 14771 А Україна, МКИ 6 А 61 К 31/00; заявники та патентовласники автори. № а 95041898; заявл. 25.04.1995; опубл. 30.06.1997, Бюл. № 3. 4 с.

14. Журавский Н.И. Влияние различных концентраций углекислоты на процессы гликолиза и ЦТК в ткани печени крыс. *Укр. биохим. журн.* 1978. Т. 50, № 5. С. 160 - 162.

15. Grigorov Ju.G., Sineok G.L. Altersspezifische Besonderheiten des sauran-Basen-Glichegewichts und seine Vceinflusaung durch verschiedene alimentare Einwirkungen. *Z. Alternsforsch.* 1982. Bd 37, № 4. P. 241-247.

16. Scandling J.D., Ornt D.B. Mechanism of potassium depletion during chronic metabolic acidosis in the rat. *Amer. J. Phisiol.* 1987. 252, № 1, Pt 2. P. 122-130.

17. Guder W.G., Haussinger D., Geroh W. Renal and Hepatic nitrogen metabolism in systemic acid base regulation. *J. Clin. Chem. and Clin. Biochem.* 1987. Bd 25, № 8. P. 457-466.

18. Луценко Н.Л., Стюнова Н.Л., Мельничук Д.О. та ін. Вплив різних концентрацій вуглекислоти на обмін білків, ліпідів та нуклеїнових кислот в печінці щурів. *Укр. біхім. журн.* 1977. Т. 49, № 2. С. 58 - 62.

19. Кебко Б.Г., Роговский С.П., Осьмакова М.М. Влияние повышения концентрации бикарбонатов и СО₂ в тканях на усвоение аммонийного азота в организме крупного рогатого скота. *Укр. биохим. журн.* 1980. Т. 52, № 2. С. 212, 216.

20. Greenkaff P., Gleason M. The effect of dietary manipulation on blood acidbase staturse and the performance of high intensity exercise. *Ewr. J. Appl. Phisiol. and Occup. Phisiol.* 1987. Bd 56, № 3. P. 331-337.

21. Sharief N., Macdonald A. Different of various carbohydrates on metabolic rate in rats. *Ann. Nubr. and Metab.* 1982. Vol. 26, № 1. P. 66-

72.

22. Е.В. Цапко. О биологической активности различных видов сахара и промежуточных продуктов сахарного производства. Владивосток, 1981. С. 93 - 97.

23. Simko V. Increase in serum lipids on feeding sucrose: the role of fructose and glucose. *Amer. J. Clin. Nutr.* 1980. Bd 33, № 10. P. 2217.

24. Halltrische S., Cohen G., Reiser S. Effect of feeding rats sucrose in a high fat diet. *J. Nutr.* 1981. Bd 111, № 3. P. 530-531.

25. Сторожук П.Г., Скляр В.А. Активность НАД- и НАДФ-содержащих ферментов и каталазы в эритроцитах человека после нагрузки сахарозой. *Укр. биохим. журн.* 1987. Т. 59, 11. С. 86-89.

26. Журавский Н.И., Мельничук Д.А., Лукинов Д.И. Влияние разных уровней углекислоты крови на биосинтез антител. *Доклады Академии наук Украинской ССР, серия "Б"*. 1980. № 1. С. 65-68.

27. Гулый М.Ф., Мельничук Д.А. Роль углекислоты в регуляции обмена веществ у гетеротрофных организмов. Киев: Наук. думка, 1978. 243 с.

28. Компенсовані зміни кислотно-лужної рівноваги під впливом надлишку амонію хлориду, сахарози, гіподинамії та стресу / В.О. Пахомова, Г.Ф. Білокліцька, Д.О. Мельничук та ін. *Фізіол. журн.* 1999. Т. 45, № 5. С. 68-75.

29. Алиментарный фактор в регуляции кислотно-основного состояния и атрофия костной ткани / Е.О. Пахомова, Г.Ф. Белоклицкая, Н.Ф. Коновалов, М.С. Протункевич и др. *Вісник морської медицини.* 2005. № 4(31). С. 30.

30. Мельничук Д.А. О механизме изменений обмена веществ у человека и животных при нарушении кислотно-щелочного равновесия в организме. *Биохимия человека и животных.* 1983. Вып.7. С.17-23.

31. Мельничук Д.А. Механизмы образования и биологическое значение карбаматов белков. *Укр. биохим. журн.* 1985. Т. 7, вып. 3. С. 98 - 115.
32. Великий В.Н, Пархомец П.П. Роль окислительно-восстановительного состояния никотинамидных коферментов в регуляции кислотно-щелочного метаболизма. *Витамины.* Киев: Наукова думка, 1976. С. 3 – 15.
33. Великий В.П., Пархомец П.П. Ферментативные аспекты регуляции внутриклеточного распределение кофакторов и метаболитов в печени крыс. *Биохимия жив. и чел.* 1988. Вып.2. С. 47 - 58.
34. Bergmeyer H. U. (Editor-in-Chief). *Methods of Enzymatic Analysis (Methoden der enzymatischen Analyse)*. 3rd Edition. Basel: Verlag Chemie, Weinheim. Deerfield Beach, 1983. XXVI. 605 p. (with 18 figs. and 43 tables).
35. Веревкина И. В., Точилкина Ж. Г., Попова Н. А. Колориметрический метод определения SH-групп и SS-связей в белках при помощи 1,2-дителиобиснитробензойной кислоты – ДТНБК. *Современные методы в биохимии / под ред. акад. В.Н. Ореховича.* Москва: Медицина, 1977. С. 223-231.
36. Grignani F., Lohr C. Uber die Hekokinase in menachlichen. *Clin. Wachr.* 1960. Bd 38, N 16. P. 769-799.
37. Underwood A.H., Neusholm E.R. Some properties of fructose-1,6-diphosphatase of rat liver and their regulation to the control of gluconeogenesis. *Biochem. J.* 1965. V. 95. P. 767.
38. Исок М.Э., Терас Л.Э. Определение активности глюкозо-6-фосфатазы. *Вопр. мед. химии.* 1973. № 6. С. 568 - 570.
39. Kornberg B., Horecker Q. Glucose-6-phosphatedehydrogenase. *Metod. Enzymol.* New-York: V. 1, 1955. P. 323-325.

40. Мешкова Н.Д. Определение активности пируваткиназы. *Практикум по биохимии* / под ред. проф. Н.Д. Мешковой, С.Е. Северина. М.: МГУ, 1979. С. 259 – 260.
41. Великий Н.Н., Кучмеровская Т.К., Пархомец П.К. Окислительно-восстановительное состояние свободных никотинамидных коферментов и синтез фосфоенолпирувата в печени крыс и морских свинок. *Укр. биохим. журн.* 1981. Т.3, № 1. С. 60-66.
42. Пахомова В.А., Козлянина Г.Н., Крюкова Г.Н. Способ определения активности малатдегидрогеназы : а. с. 930122 СССР, Ш (КЗ д.01 JP 33/46). Опубл. 23.05.1982, Бюл. N 19. 177 с.
43. Хашен Р., Шейх Д. Очерки по патологической биохимии. Москва: Медицина, 1981. 252 с.
44. Копычев В.А. Питание и регулирующие системы организма. Москва: Медицина, 1985. 34 с.
45. Хасина Э.И., Кириллов О.И. Стрессовые механизмы гипокинезии. Владивосток: Дальневосточный научный центр, 1987. 45 с.
46. Маилян Э.С., Коваленко Е.А. О тканевом дыхании при действии длительной гипокинезии и гипергравитации. *Современные проблемы биохимии дыхания и клиника*. Иваново, 1972. Т.1. 160-162 с.
47. Какурин Д. И., Катковский Б.С, Козлов А.И. Влияние гипокинезии на некоторые показатели работоспособности и функцию дыхания человека. *Авиац. и косм. медицина*. 1967. № 5. С. 67-71.
48. Федоров И.В. Обмен веществ при гиподинамии. *Науч. докл. высш. школы. Биол. науки*. 1972. № 12. С. 24 - 36.
49. Ю. И. Кондратьев и др. Изменение некоторых показателей химического состава мышц у белых крыс при длительной гипокинезии : тезисы II Всесоюз. конф. по биохимии мышечного сокращения. Л., 1972. С. 69 - 70.

50. Коваленко Е.А., Гуровский Н.Н. Гипокинезия. Москва: Медицина, 1980. 68 – 69 с.
51. Э. К. Мухамеджанов и др. Влияние характера питания на обменные процессы при гипокинезии : тезисы докл. V Всесоюзного биохимического съезда. Москва: Наука, 1986. С. 350.
52. Португалов В.В., Горбунова А.В. Исследование влияний 60-суточной гипокинезии на метаболизм в нейроне передних рогов спинного мозга. *Сборник трудов XIX-XX, посвященных 70-летию со дня рождения акад. А.Д. Зурбабшвили*. Тбилиси, 1974. С. 342 - 347.
53. Uchida L., Shibuya M., Katsuhiko Doi. Difference in the made of between rat and hamster. *Jap. J. Physiol.* 1967. Bd 37, N 2. P. 207-222.
54. Широченко Н.Д., Рыхликова Г.Г. Влияние гипокинезии на ионный состав крови и плазмы в эксперименте. *Медико-биологическое обеспечение подготовки спортсменов*. Омск, 1982. С. 60-62.
55. Состояние метаболизма и периферического кровообращения в условиях антиортостатической гипокинезии (АНОГ) / В.Е. Воробьев и др. *Косм. биология и авиакосм. медицина*. 1987. № 3. С. 46 - 49.
56. Ганин Ю.А. Активность окислительных ферментов ЦТК в печени крыс при гипокинезии. *Косм. биология и авиакосм. медицина*. 1983. Т. 17, № 1. С. 67 - 71.
57. Вальдман А.В., Звартау Э.Э., Козловская М.М. Психофармакология эмоций. Москва: Медицина, 1976. 27 с.
58. Стресс, адаптация и функциональные нарушения / А.В. Вальдман, Н.А. Бондаренко и др. Кишинев: Штиница, 1984. 322-323 с.
59. Пошивалов В.П. Психофармакология эмоционального стресса и зоосоциального взаимодействия. Социальная изоляция. Л.: Наука, 1975. 63 – 67 с.
60. Селье Г.П. Стресс без дистресса. М.: Прогресс, 1979. 9-21 с.
61. А.Г. Проводникова, Е.Г. Бутолин, М.П. Виленская. Изучение влияния акупунктуры на активность ферментов крови при

иммобилизационном стрессе : тез. докл. V Всесоюзного биохимического съезда. Москва; Наука, 1986. С. 299.

62. Изучение влияния диазепама в комбинации с мексидолом, тимогеном и гипербарической оксигенацией на кислотно-щелочное равновесие крови в условиях стресса / В.Г. Подсеваткин и др. *Медицинские науки. Теоретическая медицина*. 2015. №2(34). С. 13.

63. Панин Л.Е. Биохимические механизмы стресса. Новосибирск: Наука, 1983. 216 с.

64. Майорова С.С., Солодков В.П. Редокс-регуляция и функциональная активность кальций-активируемых калиевых каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2009. №2 (26). С. 122-125.

65. Левицкий А.П. Колориметрический микрометод определения панкреатической липазы в сыворотке крови. *Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины*. Киев, 1969. С 137 - 140.

66. Розанов А.И., Цитко Т.М. Определение макроэргического фосфора. *Укр. биохим. журн*. 1965. №3. С. 387 - 391.

67. Стальная И.Д., Гаршивили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. *Современные методы в биохимии* / под ред. акад. В.Н. Ореховича. - М., 1977. 66 – 68 с.

68. Moral M.V., Unzueta M.C. Reaccion al esters quirurgico y sus consecuencias nutricionales. *Rev. esp. anesteziol. y reanim*. 1987. Bd 34, N 1. P. 55-62.

69. Активность гексокиназ и дегидрогеназ пентозофосфатного пути в трансплантируемых гепатомах мышей / В.С. Ильин и др. *Вопр. мед. химии*. 1968. Т.14, вып.1. С. 51 - 54.

70. Разумовский Н.И. Индукция синтеза глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в скелетной мышце, лишенной нервной импульсации. *Биохимия*. 1971. Т.36, вып. 4. С. 702 -704.

71. Ильин В.С. Участие гормонов и нервной системы в регуляции активности и синтеза ферментов обмена глюкозо-6-фосфата и глюконеогенеза. *Вопр. мед. химии*. 1966. Т. 12, вып. I. С. 3 - 23.
72. Ильин В.С., Замосковская Г.А., Усатенко М.С. Влияние денервации и реинервации на ЛДГ и МДГ в скелетных мышцах кролика. *Журн. эволюц. биохимии и физиологии*. 1974. Т.10, вып. I. С. 10 - 16.
73. Chatamra K.-R., Daniel P.M. The loss of glycogen from denervated rat muscle. *J. Physiol. G. Brit.* 1987. N. 394. P. 143.
74. Metabolic changes in partial or complete muscle denervation: topical P-31 NMPS studies / C.F. Boltch. *5th Annu. Mut. Vol. r. Booc. Abastr. Calif.*; Breeley, 1986. P. 430-431.
75. Амирагова М.Г., Архангельская М.И. Нейроэндокринные механизмы эмоционального стресса. *Успехи соврем. биологии*. 1986. Т.102, вып.1. С. 97.
76. Соколовский В.В. Тиоловые антиоксиданты в молекулярных механизмах неспецифической реакции организма на экстремальное воздействие. *Вопр. мед. химии*. 1988. № 6. С. 2.
77. Соколовский В.В. Тиол-дисульфидная система и биоритмы : сб. избранных трудов IV Международного Конгресса «Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине». 2006. С. 121 – 131.
78. Соколовский В. В. Тиолдисульфидная система в реакции организма на факторы окружающей среды. СПб.: Наука, 2008. 111 с.
79. Тугушева Ф.А. Антиоксидантный коэффициент эритроцитов. *Вопр. мед. химии*. 1993. Т.39. №3. С. 18-21.
80. Флюктуации состояния биохимических систем / под ред. В. В. Соколовского. Л., Ленинградский санитарно-гигиенический медицинский институт, 1986. 75 с.
81. Смирнова Г.В., Октябрьский О.Н. Измерения редокс-потенциала и количества доступных SH-групп в культурах *E. coli* и *Bacillus subtilis* при переходных процессах. *Биохимия*. 1988. Т. 53,

вып. 12. С. 2042.

82. Чумакова А.С. Сравнительное изучение стресс-индуцированных свободнорадикальных реакций в легочной ткани, печени и сердце у разновозрастных белых крыс. *Фундаментальные исследования*. 2014. № 12 (часть 3). С. 537-541.

83. Desiderato O., MacKinnon J., Hissom H. Development of gastric ulcers in rats following stress termination. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 1974. Vol. 87. P. 208-214.

84. Пахомова В.А. Определение активности глутатион-пероксидазы с использованием гидроперекиси трет-бутила в качестве субстрата, центрифугирования и определения количества окисленного глутатиона при длине волны 265 нм : а.с. № 922637. Заявка № 2946885/28-13 от 24.06.1980., опубл. от 21.12.1982, Бюл. № 18. 3 с.

85. Путилина Ф.Е. Определение активности глутатионредуктазы. *Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен)* / под ред. М.И. Прохорова. Л.: Ленингр. у-та, 1982. 181-183 с.

86. Микробиология, вирусология и иммунология полости рта: учебник / под ред. В.Н. Царева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 576 с.

87. Кулинский В.И., Колисниченко Л.С. Система глутатиона. II. Другие ферменты, тиол-дисульфидный обмен, воспаление и иммунитет, функции. *Биомедицинская химия*. 2009. Том 55, вып. 4. С. 365-379.

88. Droge W., Breitkreutz R. Glutathion and immune function. *Proc. Nutr. Soc.* 2000. № 59. P. 595-600.

89. Девятков Н.Д., Зубкова С.М. Физико-химические механизмы биологического действия лазерного излучения. *Усп. совр. биологии*. 1987. Т.103, вып.1. С. 31.

90. Гринио Л.П., Консисторум А.В. Исследование креатинкиназы в сыворотке крови у больных прогрессивной мышечной дистрофией. *Вопр. мед. химии*. 1964. Т. 10, № 1. С. 70.

91. Шубин М.В. и др. Изучение влияния перекисного окисления липидов на проницаемость мембран липосом для ионов Ca^{++} .

Биофизика. 1975. Т.20, № 1. С. 161 - 163.

92. Rowe G., Gastillo C., Crumpton C. Effect of hyperventilation on systemic and coronary hemodynamics. *Amer. Heart. J.* 1962. Vol. 63, N 1. P. 67-73.

93. Flechenstein A., Nacayama K., Flechenstein-Grun G. Interaction of hydrochen ions, calcium antagonistic drugs with excitation-cantaction coupling of vascular smooth muscle. *Ionic action on vascular smooth muscle* / Ed. E. Betz. Berlin, 1973. 117-131 p.

94. Гендвилене В.И., Куджмайте Р.А., Юрявичус И.А. Влияние дельтаазема и тетродоксина на развитие гипоксической контрактуры миокарда морской свинки. *Бюл. exper. биологии и медицины*. 1988. № 6. С. 692 - 694.

95. Н.О. Артамонова и др. Экологические проблемы и здоровье нации. *Науковедческий анализ проблемы медико-биологических последствий аварии на Чернобыльской АЭС*. Киев, 1992. С. 18-23.

96. Замостьян В.П., Ракочи А.Г. Оценка работоспособности лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС. *Актуальные проблемы ликвидации медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС*. Киев, 1992. 83 с.

97. Чернышов В.Н., Кательницкая Л.И. Анализ структуры заболеваемости лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, проживающих в северокавказском регионе : тез. докл. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы ликвидации медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС». Киев, 21-23 апреля 1992. К., 1992. С. 88.

98. Бугаев В.Н., Трескунова Т.В., Бойко Е.И. Уровень и структура заболеваемости детей, проживающих на территории УССР, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на Чернобыльской АЭС. *Вестник АМН СССР*. 1991. № 8. С. 12-15.

99. Петин В.Г., Пронкевич М.Д. Анализ действия малых доз ионизирующего излучения на онкозаболеваемость человека. *Радиация и риск*. 2012. Т. 21. № 1. С. 39-57.

100. Демина Э.А. Малые дозы ионизирующей радиации – фактор риска развития опухолей у участников ликвидации последствий чернобыльской катастрофы. *Сибирский онкологический журнал. Приложение № 2*. 2009. С. 60-61.
101. Радонотерапия. Теоретические предпосылки, механизм лечебного действия, методики применения $^{86}\text{Rn}^{222}$ / под ред. проф. И. З. Самосюка. К.: Radom-Киев-Хмельник, 2011. 27 с.
102. Моссэ И.Б., Морозик П.М. Генетические эффекты ионизирующей радиации. Минск: «Беларуская навука», 2018. 133-135 с.
103. Влияние радиации на энергетический обмен / Рымбаева А.А. и др. *Успехи современного естествознания*. 2011. № 8. С. 131-131.
104. Литвицкий П.Ф. Клиническая патофизиология: учебник. Москва: Практическая медицина, 2015. 776 с.
105. Попова М.Ф. Радиочувствительность и стимулирующие свойства регенерирующих тканей млекопитающих. М.: Наука, 1984. 174 с.
106. Окислительные процессы при гамма-нейтронном облучении организма / под общ. ред. Е.Е. Чеботарева. Киев: Наукова думка, 1986. 216 с.
107. Петренко А.Ю. Изучение репарации мембран митохондрий после замораживания – отогрева. *Криобиология*. 1983. Вып. 13. № 2. С. 24-29.
108. Форман Г.В. Физиология кислотно-щелочного состояния в норме и при патологии. *Ранняя диагностика болезней обмена веществ*. М.; Медицина, 1966. 638 с.
109. Jasue H., Omoto S., Takizawa A. Alkalosis – induced coronary vasoconstriction: effects of calcium, diltiazem, nitroglycerin and propranolol. *Amer. Heart. J.* 1981. Bd 102, N 2. P. 206-210.
110. Мельничук Д.О., Розанов В.А., Пахомова В.А., Пахомова О.О. Спосіб оцінки впливу чиників ризику на людину та тварин шляхом оцінки інтегрального функціонального стану організму : пат.

України на винахід № 17360 А Україна; МПК: A61B 5/145; заяв. № 95041907 від 25.04.1995 р. Опубл. 15.04.1997 р., Бюл. 5. 10 с.

111. Мельничук Д.О., Пахомова В.О. Спосіб визначення зрушень кислотно-лужної рівноваги в біологічних тканинах і рідинах : пат. 17090 А Україна; МКИ 6 А 61 В 5/00; заяв. № 94042987 від 11.04.1994.; опубл. 31.10.1997, Бюл. N 5. 8 с.

112. Принципове обґрунтування та розробка засобів і методів інтегральної профілактики та базисної терапії розповсюджених хронічних захворювань людини та тварин / Д.О. Мельничук та ін. *Досягнення біології та медицини*. 2004. № 2 (4). С. 78-84.

113. Карпов Л.М., Протункевич М.С., Пахомова В.А. Применение комплекса витаминов „УНДЕВИТ” и минерального препарата „НАМАЦИТ” для интегральной коррекции метаболического ацидоза и алкалоза. *Вісник Одеського національного університету*, 2013. Т. 18, в. 3 (32). Р. 82-86.

114. Мельничук Д.А., Гулый М.Ф., Пахомова Е.О. и др. Средство для интегральной коррекции метаболического ацидоза и алкалоза : пат. № 2014077 Российская Федерация; МКИ 5 А 61 К 33/00.; заявл. № 874338297 от 26.10.1987 г.; опубл. 15.06.1994. Бюл. № 11. 4 с.

115. Мельничук Д.О. та ін. Засіб для інтегральної корекції метаболічного ацидозу та алкалозу : пат. № 3041 Україна, МКИ 5 А 61 К 33/00; заявл. № 4338297/SU від 26.10.1987; опубл. 26.12.1994, Бюл. N 5. 2с.

116. Данилейченко В.В., Федечко І.М., Корнійчук О.П. Мікробіологія з основами імунології : підручник. Київ: Медицина, 2009. 390 с.

117. Альтернативные интегративные механизмы патогенеза основных стоматологических заболеваний. Интегральная профилактика и базисная терапия кариеса зубов и пародонтита / Д.А. Мельничук, В.А. Пахомова, Н.Ф. Коновалов, Г.Ф. Белоклицкая и др. Одесса: Тов. «Удача», 2018. 138 с.

