

- Челябин. мед. ин-т
М-ва здравоохранения РСФСР

Материал поступил
в редакцию 20.04.91

І. М. Тиртишніков, В. П. Педик

Под влиянием фтористой интоксикации у крыс существенно снижается резистентность печени к экспериментальной ишемии, а также наблюдается угнетение репаративных пластических процессов в ней в период восстановления. Можно предвидеть, что поступление фторида натрия в организм крыс усугубит тяжесть патологических процессов, в патогенезе которых основная роль принадлежит повреждениям клеток любых тканей.

Актуальність вивчення впливу фтору на різноманітні сторони життєдіяльності організму пов'язана з прогресивно зростаючим використанням фторидів у різних галузях виробництва, а також з підвищеним надходженням фтору у організм з водою в регіонах, неспокійних за флюорозом [1]. Дані літератури свідчать про те, що під впливом підвищеного надходження фтору в організм спостерігаються численні порушення обміну у тканинах, зокрема, пригнічення синтезу макроергічних сполук та білків [3, 5].

Метою цієї роботи було — вивчити особливості розвитку і перебігу ішемії печінки та змін у її тканинах енергетичного та білкового обміну на фоні підвищеного надходження фтору у організм щурів.

Експериментальні дослідження проведені на білих щурах лінії Вістар масою 200—250 г у двох серіях дослідів. У першій серії вивчали зазначені обміни у тканинах печінки контрольних тварин, у яких відтворювали 30-хвилинну ішемію печінки, у другій — тварин, у яких відтворювали 30-хвилинну ішемію печінки після попереднього введення фториду натрію протягом 3 міс. Фторид натрію вводили тваринам щодня перорально через спеціальний зонд із розрахунку 1,2 мг на 100 г маси. Ішемія печінки відтворювалась шляхом накладення затискувача на печінково-дванадцятипалу зв'язку протягом 30 хв. Оперативне втручання при цьому здійснювали під гексеналовим наркозом. Черевну по-

42

ISSN 0201-8489. Физиол. журн. 1992. Т. 38. № 1

Через 30 хв після
рез 24, 72 год і 8 діб
забивали, вилучали пе-
нуклеотидів, а також
темі, що її готували з
рації аденинпуклеоти-
хроматографії [4]. Роз-
де E — екстинція світл
заповнена фотоколом
му дослідженні це 3 м
фіцієнт молярної екст-
(0,4 г); V_p — об'єм до-
ний папір (0,1 мкл). Е-
лою (АТФ+1/2 АДФ)
ність печінки визначал-
левським [2]. Печінку
сифугували при 15000
ну амінокислоту викор-
Суміш реактивів для
поненти: АТФ, ГТФ, к-
зин, соловий розчин (
 $MgCl_2$, дистильована
сення компонентів у пр-
об'єм води, фракція, м-
кубували при 37 °С 6
ТХО з 0,1 % неміченої
10 хв і наносили на м-
чинного осаду на фільт-
сцинтиляційному лічиль-
на система працює, суд-
2 порядки перевищува-
тати обчислювали стат-
дента.

Як показали результати енергоутворення та інтегрування фториду натрію, вони значно знижувались. Такі високі концентрації АТФ в енергетичній системі супроводжуються підвищенням потенціалу.

Становило інтерес
му у печінці під вплив
хвилиноної ішемії та на

Вивчення енергетич-
нення фториду натрію і
30-хвилинної ішемії су-
на 71 % та енергетично-
рації АМФ на 113 %. Ч-
печінці залишалась зни-
АМФ — підвищеною на

ISSN 0201-8489. Физиол. жу

technique for identification of human
diomed. Express.—1975.—23, N 6.—
J. Exp. Med.—1972.—135, N 3.—

Матеріал поступив
в редакцію 20.04.91

гичний
щурів
у крис существенно снижает
гальной ишемии, а также наб-
стических процессов в ней в
деть, что поступление фторидов
есть патологических процессов,
инадлежит повреждением кле-

на різноманітні сторони житте-
есивно зростаючим використан-
цтва, а також, з підвищенням
дою в регіонах, неспокійних за
про те, що під впливом підви-
спостерігаються численні по-
ригнічення синтезу макроергіч-

і ішемічні стани також супро-
нтезу АТФ [10] та тканинних
впливу підвищеного надход-
озвиток ішемічних ушкоджень,
нах.
особливості розвитку і перебі-
енергетичного та білкового об-
фтору у організм щурів.

ні на білих щурах лінії Вістар
в. У першій серії вивчали заз-
рольних тварин, у яких відтво-
другій — тварин, у яких від-
і після попереднього введення
натрію вводили тваринам що-
із розрахунку 1,2 мг на 100 г
ляхом накладення затискувача
отягом 30 хв. Оперативне втру-
наловим наркозом. Черевну по-

рожнину розтинали по середній лінії, починаючи від мечеподібного від-
ростка завдовжки 2 см. Після інфільтрації 0,5 %-ним розчином ново-
каїну печінково-дванадцятипалу зв'язку перетискали спеціальним за-
тискувачем. Операцію завершували пошаровим ушиванням рани.

Через 30 хв після накладання затискувача на судинний пучок, че-
рез 24, 72 год і 8 діб після відновлення кровообігу в печінці щурів
забивали, вилучали печінку і визначали у ній концентрацію аденин-
нуклеотидів, а також білоксинтезуючу активність у безклітинній сис-
темі, що її готували з печінки білих щурів. Для визначення концент-
рації адениннуклеотидів користувались методом одномірної висхідної
хроматографії [4]. Розрахунок вели за формулою $АТФ = E V_e / 14,2 m V_p$,
де E — екстинція світлових струменів, що спрямовані до рідини, якою
заповнена фотоколориметрична кювета; V_e — об'єм елюенту (у нашо-
му дослідженні це 3 мл НСІ концентрацією 0,1 моль/л); 14,2 — кое-
фіцієнт молярної екстинції; m — маса наважки замороженої тканини
(0,4 г); V_p — об'єм дослідного розчину, нанесеного на хроматографіч-
ний папір (0,1 мкл). Енергетичний потенціал розраховували за форму-
лою $(АТФ + 1/2 АДФ) / (АТФ + АДФ + АМФ)$. Білоксинтезуючу актив-
ність печінки визначали за методикою, описаною Угаровою [6] та Гу-
левським [2]. Печінку подрібнювали, гомогенізували на холоді, цент-
рифугували при 15000 об/хв, надосадкову фракцію збирали. Як міче-
ну амінокислоту використовували C^{14} -лейцин, який вносили в пробу.
Суміш реактивів для безклітинної системи печінки містила такі ком-
поненти: АТФ, ГТФ, креатинфосфат, креатинкіназу, глютамін, тиро-
зин, сольовий розчин (0,7 моль тріс-НСІ-буфер, 3 моль КСІ, 0,15 моль
 $MgCl_2$, дистильована вода), мічену амінокислоту. Послідовність вне-
сення компонентів у пробу була такою: суміш реактивів, розрахований
об'єм води, фракція, мічена амінокислота. Пробу перемішували та ін-
кубували при 37 °С 6 хв. Реакцію зупиняли охолодженням 10 %-ною
ТХО з 0,1 % неміченої амінокислоти. Пробу витримували на холоді
10 хв і наносили на міліпорові фільтри. Радіоактивність кислото-роз-
чинного осаду на фільтрах вимірювали в толуоловому сцинтиляторі на
сцинтиляційному лічильнику фірми «Beckman». Про те, що безклітин-
на система працює, судили тоді, коли радіоактивність в досліді на 1—
2 порядки перевищувала радіоактивність контролю. Отримані резуль-
тати обчислювали статистично [4] з використанням критерію Стю-
дента.

Результати та їх обговорення

Як показали результати експериментальних досліджень (табл. 1, 2),
енергоутворення та інтенсивність синтезу білка у печінці щурів після
введення фториду натрію піддослідним тваринам протягом 3 міс іс-
тотно знижувались. Так, концентрація АТФ знизилась на 27 % при під-
вищенні концентрації АМФ на 31 %. Перерозподіл компонентів адені-
лової системи супроводжувався зниженням на 15 % енергетичного по-
тенціалу.

Введення фториду натрію щурам призводило також до зниження
питомої радіоактивності у безклітинній системі, отриманої з печінки,
на 35 % порівняно з інтактними тваринами, що свідчить про знижен-
ня білкового синтезу в гепатоцитах.

Становило інтерес з'ясувати, який вплив учиняє зміни метаболі-
зму у печінці під впливом фториду натрію на її резистентність до 30-
хвилинної ішемії та на перебіг періоду відновлення.

Вивчення енергетичного метаболізму в печінці показало, що вве-
дження фториду натрію тваринам протягом 3 міс і відтворення у них
30-хвилинної ішемії супроводжувалось зниженням концентрації АТФ
на 71 % та енергетичного потенціалу на 52 %, підвищенням концент-
рації АМФ на 113 %. Через 24 год рециркуляції концентрація АТФ в
печінці залишалась зниженою на 34 %, АДФ — підвищеною на 12 %, АМФ —
підвищеною на 64 % відносно концентрації цих сполук у ін-

тактичних тварин. Зазначені розлади енергетичного метаболізму супроводжувалися зниженням на 32 % енергетичного потенціалу.

Зіставлення отриманих результатів з результатами аналогічного періоду рециркуляції у тварин без фториду натрію показало, що концентрація АТФ була зниженою на 15 %, АМФ — підвищена на 37 %. Через 72 год рециркуляції значення показників енергетичного метаболізму в печінці шурів, які зазнавали попереднього впливу фториду натрію протягом 3 міс, відрізнялись від значень показників у печінці інтактних тварин: концентрація АТФ була знижена на 12 %, АДФ — підвищена на 11 %, енергетичний потенціал — знижений на 21 %. Під час зіставлення з аналогічним періодом рециркуляції у здорових тварин контрольної групи концентрація АТФ була знижена на 13 %; концентрація АДФ і АМФ виявляла тенденцію до підвищення. На 8-у добу після відновлення кровообігу показники енергетичного метаболізму в печінці у дослідних тварин, в основному, не відрізнялись від таких у інтактних тварин.

Зниження синтезу АТФ за умов фтористої інтоксикації веде, як відомо, до пригнічення енергозалежних процесів у печінці. Додатковий вплив на цьому фоні — ішемія печінки, як показали наші дослідження, поглиблює важкість гіпоксичних пошкоджень і знижує активність протеїнового синтезу у відновний період. Як показали експериментальні дослідження, через добу після відновлення кровообігу в органі у тварин, яким протягом 3 міс вводили фторид натрію, анаболічна активність печінки була значно нижчою, ніж у тварин аналогічного

Таблиця 1. Зміна показників енергетичного та білкового метаболізму в печінці білих шурів у постішемичний період ($M \pm m$)

Умови досліджу	Концентрація аденіну нуклеотидів мкмоль/г тканини			Енергетичний потенціал	Питома радіо- активність, БК/мг білка
	АТФ	АДФ	АМФ		
I серія (n=32)					
Вихідний стан	2,76±0,06	1,25±0,05	0,920±0,08	0,686±0,02	74,5±1,46
Ішемія (30 хв)	1,23±0,03 P<0,01	1,56±0,06 P<0,01	1,715±0,07 P<0,01	0,429±0,04 P<0,01	21,2±3,08 P<0,01
Рециркуляція: через 24 год	2,14±0,07 P<0,01	1,35±0,07	1,101±0,05	0,612±0,06	84,1±3,17 P<0,05
через 72 год	2,48±0,04	1,30±0,08	0,986±0,06	0,657±0,08	72,8±4,13
через 8 діб	2,69±0,07	1,28±0,09	0,980±0,03	0,672±0,05	79,3±2,8
II серія (n=30)					
Інтоксикація фторидом натрію:					
через 3 міс після введення	2,01±0,05 P<0,01	1,36±0,04	1,213±0,03 P<0,01	0,587±0,04 P<0,05	48,4±1,75 P<0,01
теж саме і 30- хвилинна ішемія	0,795±0,04 P<0,01 P ₁ <0,01	1,13±0,07 P<0,01	1,930±0,03 P<0,01 P ₁ <0,02	0,352±0,07 P<0,02	25,8±4,38 P<0,01 P ₁ <0,01
теж саме і 24 год рециркуляції	1,826±0,08 P<0,01 P ₁ <0,01	1,40±0,03 P<0,05	1,513±0,04 P<0,01 P ₁ <0,01	0,533±0,06 P<0,05	41,9±3,61 P<0,01 P ₁ <0,01
теж саме і 72 год рециркуляції	2,16±0,04 P<0,01 P ₁ <0,01	1,42±0,06 P<0,05	1,082±0,05	0,536±0,07 P<0,05	40,6±2,24 P<0,01 P ₁ <0,01
теж саме і 8 діб рециркуляції	2,50±0,07 P<0,02	1,32±0,03	0,995±0,07	0,656±0,04	53,5±1,22 P<0,01 P ₁ <0,01

Примітка. Р — показник вірогідності відмінності результатів відносно інтактних тварин; Р₁ — показник вірогідності відмінності результатів відносно групи тварин аналогічного періоду, але без введення фториду натрію.

періоду, але без введення літової радіоактивності 51 %. Через 72 год після інтоксикацією порівняння рин контрольної групи тивності білка в цій сума радіоактивність у б ішемії підлягали впливу показника в такій же с 32 % стосовно тварин натрію.

Таблиця 2. Зміна білкової з печінки шурів, у постішемії

Умова експерименту	До попе введення нат
До ішемії (контроль)	74,5
Ішемія (30 хв)	21,2
Рециркуляція:	
через 24 год	84,1
через 72 год	72,8
через 7 діб	79,3

Примітка. Р — показник в рециркуляції відносно результ татів дослідів по введенню фт

Таким чином, надли нізму супроводжувалось енергетичних фосфатних активності гепатоцитів. линна ішемія печінки пр енергоутворення, ніж у тварин теж істотно зниж сліджень також показали в організм призводило д у печінці в постішемичн натрію на білковий синт боку, були пов'язані, маб ня в гепатоцитах, з друг ється під впливом фтори ментів білкового синтезу Одержані нами резу впливом фтористої інтокс чінки до експерименталь чення репаративних пласт ня. Можна передбачати, організму буде поглиблю генезі яких основна рол будь-яких тканин.

I. M. Tyrtlyshnikov, V. P. Pedik

SODIUM FLUORIDE INFLUEN LIVER METABOLISM AFTER

The experimental study of 88 w fluoride at a rate of 1.2 mg per lowed by the development of flu

ISSN 0201-8489. Физиол. журн.

енергетичного метаболізму супро-
гетичного потенціалу.

в з результатами аналогічного
риду натрію показало, що кон-
%, АМФ — підвищена на 37 %.
казників енергетичного метабо-
переднього впливу фториду на-
назначень показників у печінці ін-
ла знижена на 12 %. АДФ —
ціал — знижений на 21 %. Під
и рециркуляції у здорових тва-
ГФ була знижена на 13 %; кон-
нцію до підвищення. На 8-у до-
ники енергетичного метаболізму
ому, не відрізнялись від таких

тористій інтоксикації веде, як
к процесів у печінці. Додатко-
інки, як показали наші дослід-
х пошкоджень і знижує актив-
період. Як показали експери-
я відновлення кровообігу в ор-
или фторид натрію, анаболічна
ю, ніж у тварин аналогічного

та білкового метаболізму в печінці

леотидів и	Енергетичний потенціал	Питома радіо- активність, Бк/мг білка
АМФ		

0,920±0,08	0,686±0,02	74,5±1,46
1,715±0,07	0,429±0,04	21,2±3,08
P<0,01	P<0,01	P<0,01
1,101±0,05	0,612±0,06	84,1±3,17
		P<0,05
0,986±0,06	0,657±0,08	72,8±4,13
0,980±0,03	0,672±0,05	79,3±2,8

1,213±0,03	0,587±0,04	48,4±1,75
P<0,01	P<0,05	P<0,01
1,930±0,03	0,352±0,07	25,8±4,38
P<0,01	P<0,02	P<0,01
P ₁ <0,02		P ₁ <0,01
1,513±0,04	0,533±0,06	41,9±3,61
P<0,01	P<0,05	P<0,01
P ₁ <0,01		P ₁ <0,01
1,082±0,05	0,536±0,07	40,6±2,24
	P<0,05	P<0,01
		P ₁ <0,01
0,995±0,07	0,656±0,04	53,5±1,22
		P<0,01
		P ₁ <0,01

ості результатів відносно інтактних
езультатів відносно групи тварин ана-
ю.

періоду, але без введення фториду натрію. Це проявлялось зниженням
питомої радіоактивності у безклітинній системі печінки щурів на
51 %. Через 72 год після початку рециркуляції у тварин з фтористою
інтоксикацією порівняно з показниками аналогічного періоду у тва-
рин контрольної групи також зазначалось зниження питомої радіоак-
тивності білка в цій системі на 45 %. На 8-у добу рециркуляції пито-
ма радіоактивність у безклітинній системі з печінки щурів, які до
ішемії підлягали впливові фториду натрію, не досягала значень цього
показника в такій же системі у інтактних тварин і була нижчою на
32 % стосовно тварин цього періоду, але без введення фториду
натрію.

Таблиця 2. Зміна білкового синтезу в безклітинній системі, яку одержували
з печінки щурів, у постішемичний період (M±m; n=26)

Умова експерименту	Питома радіоактивність білка, Бк/мг				
	До попереднього введення фториду натрію	P	Після попереднього введення фториду натрію	P	P ₁
До ішемії (контроль)	74,5±1,46	—	48,4±1,75	<0,01	...
Ішемія (30 хв)	21,2±3,08	<0,01	25,8±4,38	<0,01	...
Рециркуляція:					
через 24 год	84,1±3,17	<0,01	41,9±3,61	<0,01	<0,01
через 72 год	72,8±4,13	...	40,6±2,24	<0,01	<0,01
через 7 діб	79,3±2,8	...	53,5±1,22	<0,01	<0,01

Примітка. P — показник вірогідності різниці результатів дослідів по дії ішемії та
рециркуляції відносно результатів контролю; P₁ — показник вірогідності різниці резуль-
татів дослідів по введенню фториду натрію відносно дослідів без його введення.

Таким чином, надлишкове надходження фториду натрію до орга-
нізму супроводжувалось глибоким порушенням метаболізму високо-
енергетичних фосфатних сполук, а також зниженням білоксинтезуючої
активності гепатоцитів. За умов фтористій інтоксикації тридцятихви-
линна ішемія печінки призводила до більш вираженого пригнічення
енергоутворення, ніж у контрольних тварин. При цьому виживання
тварин теж істотно знижувалось (на 26 %). Отримані результати до-
сліджень також показали, що підвищене надходження фториду натрію
в організм призводило до пригнічення відновних пластичних процесів
у печінці в постішемичний період. Зазначені результати дії фториду
натрію на білковий синтез у період відновлення в печінці, з одного
боку, були пов'язані, мабуть, з пригніченням аеробного енергоутворен-
ня в гепатоцитах, з другого боку, пригнічення синтезу білка відбува-
ється під впливом фториду натрію на функціональну активність фер-
ментів білкового синтезу [8].

Одержані нами результати експериментів свідчать про те, що під
впливом фтористій інтоксикації істотно знижується резистентність пе-
чінки до експериментальної ішемії, а також спостерігається пригні-
чення репаративних пластичних процесів в печінці у період відновлен-
ня. Можна передбачати, що тривале надходження фториду натрію до
організму буде поглиблювати важкість патологічних процесів, в пато-
генезі яких основна роль належить ішемичним ушкодженням клітин
будь-яких тканин.

I. M. Tyrtysnikov, V. P. Pedik

SODIUM FLUORIDE INFLUENCE UPON ENERGY AND PROTEIN LIVER METABOLISM AFTER ITS EXPERIMENTAL ISHEMIA

The experimental study of 88 white rats has stated that peroral introduction of sodium
fluoride at a rate of 1.2 mg per 100 g of mass in animals during 3 month period is fol-
lowed by the development of fluoride intoxication, that causes a considerable decrease of

Medical Stomatological Institute,
Ministry of Public Health of the Ukraine, Poltava

1. Авцын А. П., Жворонков А. А. Патология флюороза.— Новосибирск: Наука, 1981.— 334 с.
2. Гулевский А. К. Влияние некоторых неводных растворителей на биосинтез белков в постмитохондриальном супернатанте из печени крыс // Докл. АН УССР.— Сер. Б.— № 4.— С. 335—337.
3. Лаврушенко Л. Ф. Влияние фторида натрия на сукцинатдегидрогеназу и НАД цитохром с-редуктазу митохондрий печени // Укр. биохим. журн.— 1982.— 54, № 1.— С. 86—88.
4. Лызова С. Н., Пантелева Н. С. Соотношение компонентов адениловой системы при тетанических сокращениях мышц // Физиол. журн. СССР.— 1960.— 46, вып. 9.— С. 1153—1159.
5. Костенко А. Г. Механизмы изменения резистентности организма к острой массивной кровопотере при повышенном поступлении фтора в организм и применения гипербарической оксигенации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Ростов н/Д, 1982.— 21 с.
6. Угарова Т. Ю. Бесклеточная белоксинтезирующая система из клеток асцитной карциномы «Кребс-2»/Современные методы в биохимии.— М.: Медицина, 1977.— С. 358—369.
7. Урбах В. Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях.— М.: Медицина, 1975.— 292 с.
8. Aikawa J. Trace elements and physiology of magnesium /Eds. A. Prasad, D. Oberlees.— London, 1976.— 2.— P. 47—48.
9. Hasselgren P. O., Fornander J., Jagenburg R., Sundstrom E. Effect of liver ischemia on hepatic synthesis in vitro // Acta Physiol. Scand.— 1982.— 114, N 1.— P. 143—147.
10. Slater T. F. Biochemical studies on liver injury // Biochemical mechanisms of liver injury.— London, 1978.— P. 1—44.

Матеріал надійшов
до редакції 18.02.91

Л. О. Дубицький, І. В. Шостаковська

Исследованиями, проведенными на изолированных железах желудка морских свинок, установлено, что карбахолин стимулирует экстензию пепсиногена в бескальциевой среде, которая содержит этиленгликоль-бис-(β-аминоэтил)N,N'-тетраацетат (0,25 ммоль/л). Этот эффект, на 70 % воспроизводился кофеином (10 ммоль/л) — специфическим активатором высвобождения кальция из внутриклеточного депо. Внеклеточный кальций в концентрации более 0,125 ммоль/л увеличивал экстензию пепсиногена, стимулированную карбахолином. Зависимость между уровнем экстензии пепсиногена и концентрацией кальция в среде инкубации желез носит S-подобный характер. La^{3+} (10^{-4} моль/л) угнетает экстензию пепсиногена, начиная с первых минут ее активации карбахолином. Из катионов щелочно-земельных металлов только Sr^{2+} частично воспроизводил эффект внеклеточного кальция на экстензию пепсиногена.

© Л. О. ДУБИЦЬКИЙ, І. В. ШОСТАКОВСЬКА, 1992

На сьогодні можна вв
Са²⁺ у запуску і коо
залоз [2, 10, 13]. За д
тинах підшлункової з
ся переважно за раху
зультати досліджень,
видалення позаклітин
нарними клітинами пі
ном, холецистостініно
в цьому відношенні г
метом дослідження в і

Дослідження проводили шлунка морських свинок отримували за методом перфузії шлунка на ній (рН 7,4) під високим тиском слизової оболонки шлунка ізольованих залоз від дії інкубації і інкубування в реалізації залоз лагенозою та реалізації закритих колбах, загортаючи в свіжому середовищі на 1 мл середовища (ммоль/л): NaCl — 13; MgSO₄ — 1,2; CaCl₂ — 0,6; бумін — 2 мг/мл; глюкози — 10 ммоль/л; фосфатів і сульфатів NaCl і MgCl₂, а також життєздатність дисперсії забарвлення та секреторної реакції екструзії пепсиногену екструзії та аерації струшування та аерації струшувала 30 хв, її протиолітичної активності центрах сумарної протеазної залоз шлунка. Промодифікації Четтингічно.

Одним з важливих ме-
суспензій ізольованих
виглядом в світловому
помітних пошкоджень
330 мкм. Клітини їх чі-
лоз з трипановим синім
нають барвника, і ли-
чали цю здатність і заб-
глинали кисень в поля-
рядку, реагували збіль-
середовище інкубації в
залози зберігали життє