

ОРДЕНОВ ЛЕНИНА И ДРУЖБЫ НАРОДОВ
АКАДЕМИЯ НАУК УКРАИНСКОЙ ССР
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ имени А.А.БОГОМОЛЬЦА

На правах рукописи

ЛИМАРЕНКО НИНА ПЕТРОВНА

УДК 616.127-005.1-03:546.16-08.835.3

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЗМ МИОКАРДА ПРИ ОСТРОЙ
КРОВОПОТЕРЕ В УСЛОВИЯХ ФТОРИСТОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ЛЕЧЕБНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ

14.00.16 Патологическая физиология

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Киев - 1987

Работа выполнена на кафедре патологической физиологии Полтавского медицинского стоматологического института.

Научные руководители: кандидат медицинских наук, доцент И.М. Тьртышников; доктор медицинских наук, старший научный сотрудник И.И. Лановенко.

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор В.Т. Антоненко; доктор медицинских наук, профессор В.А. Березовский.

Ведущая организация: Киевский ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт им. А.А.Богомольца МЗ УССР.

Защита состоится "____" _____ 198__ г. в "____" часов на заседании специализированного совета Д-016.15.01 при Институте физиологии им. А.А.Богомольца АН Украинской ССР (252024, г. Киев - 24, ул. Богомольца, 4).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института.

Автореферат разослан "____" _____ 198__ г.

Ученый секретарь
специализированного совета
доктор биологических наук

З.А. СОРОКИНА-МАГИНА

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Известно, что фтор является жизненно необходимым для организма микроэлементом, но избыточное поступление его в организм приводит к хронической интоксикации, многие проявления которой достаточно хорошо изучены. В условиях производства и загрязнения окружающей среды фторсодержащими промышленными выбросами фтор может поступать в организм с воздухом и через неповрежденную кожу.

В народном хозяйстве широко используются различные фторсодержащие соединения. Контакт с фтористыми соединениями у рабочих алюминиевой промышленности, криолитовых заводов и других производств, связанных с использованием фторидов, приводит к развитию флюороза (Богданов Н.А., Гембицкий Е.В., 1975; Зислин Д.М., Андреева Г.Д., Гирская Е.Я., 1979; Зислин Д.М., 1982; Хасанова К.А., 1983; Melson F., 1983; Smith Geoffrey E., 1985). Наряду с этим фтористая интоксикация может быть связана с повышенным поступлением фтора в организм в основном с питьевой водой в эндемичных по флюорозу регионах (Ковган Н.И., 1973; Касьяненко А.С., 1978; Авцын А.П., Жаворонков А.А., 1981; Ribang L., Jian An.T., Wnyi W., Lizhen W., 1983; Pastuszewska B., 1984).

Наряду с существованием представления о флюорозе как заболевании опорно-двигательного аппарата с преимущественным накоплением фторидов в костной ткани (Suttie W., Phillips P.S., Miller R.T., 1958; Waldbott G.L., 1962), сформировалось представление о несkeletalных формах фтористой интоксикации с системным нарушением различных видов обмена (Габович Р.Д., Овруцкий Г.Д., 1969; Строчкова Л.С., Сороковой В.И., 1983). По данным ряда авторов, токсическое влияние фторидов обусловлено их влиянием на биоэнергетику клеток, на продукцию макроэргических фосфорных соединений (Садилова М.С., Генкина С.Б., 1976; Костенко А.Г., Тьртышников И.М., 1984). Возникающие в условиях фтористой интоксикации изменения энергетического метаболизма могут способствовать увеличению заболеваемости населения, в частности сердечно-сосудистыми заболеваниями. Обнаружена, например, взаимосвязь между содержанием фторидов во внешней среде и частотой возникновения гипертонической болезни (Krol Wladyslaw, 1983). Одним из важных механизмов при этом является расстройство энергообеспечения сократительной

функции миокарда (Гирская Е.Я., 1967; Набиева Ш.Д., 1971; Потянко М.М., 1979).

Следовательно, дальнейшее изучение механизмов нарушения энергетического метаболизма в миокарде при фтористой интоксикации может оказаться важным для разработки мер профилактики и лечения.

Из общетоксических эффектов повышенного поступления фтора недостаточно выяснено его влияние на разные стороны реактивности организма, на резистентность к гипоксии, которая как известно, в значительной степени зависит от эффективности компенсаторных процессов. Особенно недостаточно изучено влияние фтора в динамике его повышенного поступления в организм, начиная от ранней стадии полной компенсации до развития фтористой интоксикации с глубокими нарушениями энергетического метаболизма, на резистентность организма к дополнительным повреждающим факторам, в частности к острой кровопотере.

Гипоксия, развивающаяся вследствие острой массивной кровопотери, нередко встречается в клинике и, являясь по патогенезу циркуляторно-анемической, характеризуется тяжелым течением. Среди компенсаторных механизмов при этой гипоксии, как известно, особенно большая роль принадлежит срочным гемодинамическим реакциям (Козинер В.Б., 1973; Антоненко В.Т., 1983; Дановенко И.И., 1986). Нарушение функции сердца при циркуляторно-анемической гипоксии, как свидетельствуют многочисленные литературные данные, обусловлено изменением коронарного кровотока и энергетического метаболизма миокарда. Очевидно, при сочетании фтористой интоксикации и кровопотери исход патологического процесса во многом зависит от состояния сердца, так что этот вопрос требует глубокого изучения.

В профилактике и терапии гипоксии, отравлений, различных интоксикаций все шире используется гипербарическая оксигенация. Так, применение гипербарической кислородной терапии оказалось эффективным при лечении отравлений окисью углерода, фосфорными соединениями, цианидами, лекарственными препаратами (Беккер Д.Д., 1981; Орынбаев Т.О., Гаврилиди С.Х., Гаврильчик А.И., Мырзалиев В.Н., 1981; Дужников Е.А., Дукин-Бутенко Г.А., Исаков Д.В., Макаренко О.Н., 1983).

Отсюда очевидна актуальность изучения влияния гипербарической оксигенации на развитие фтористой интоксикации, а также адаптационные метаболические реакции в миокарде и резистентность организма при острой кровопотере в условиях фтористой интоксикации.

Диссертационная работа является экспериментальным фрагментом комплексной темы, шифр ВН.06.00.0001.81, регистрационный № 81 006 462, выполняющейся в Полтавском медицинском стоматологическом институте по ведомственному плану.

Цель и задачи исследования. Целью работы было изучение энергетического метаболизма в миокарде при острой кровопотере в условиях фтористой интоксикации и лечебного применения гипербарической оксигенации.

При выполнении работы ставились следующие задачи:

1. Выяснить влияние повышенного введения фторида натрия на энергетический метаболизм миокарда.
2. Изучить изменения энергетического метаболизма миокарда при кровопотере у интактных животных и в условиях повышенного поступления фтора в организм.
3. Изучить влияние гипербарической оксигенации на резистентность организма и энергетический метаболизм миокарда при острой кровопотере в условиях повышенного поступления фтора в организм.

Научная новизна. Получены данные о том, что под влиянием избыточного поступления фторида натрия в организм развивается фтористая интоксикация, сопровождающаяся выраженными сдвигами энергетического метаболизма в миокарде. Отмеченные сдвиги сопровождаются снижением резистентности к кровопотере. Впервые изучены особенности энергетического обмена в миокарде при кровопотере в условиях повышенного поступления фтора в организм. Установлено, что применение ГБО в условиях повышенного введения фторида натрия в организм предупреждает развитие фтористой интоксикации и снижение резистентности животных к постгеморрагической гипоксии.

Теоретическое и практическое значение. В работе раскрыты некоторые метаболические механизмы влияния фтора на миокард, углублены представления о метаболических механизмах воздействия ГБО на организм. Полученные экспериментальные данные могут служить в качестве обоснования к использованию ГБО в клинической практике с целью профилактики и лечения фтористой интоксикации. Результаты исследования могут быть также использованы для разработки рациональной терапии гипоксических состояний, в частности постгеморрагической гипоксии, протекающей на фоне фтористой интоксикации.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы доложены на Республиканской (г. Запорожье, 1985) и областных (г. Полтава, 1985, 1986) научных конференциях, а также ежегодных (1980-1985) научных конференциях Полтавского медицинского стоматологического института.

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 9 научных работ.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, главы "Материал и методы исследования", трех глав собственных исследований, обсуждения и заключения, выводов, списка литературы. Работа изложена на 180 страницах машинописного текста, содержит 36 таблиц и 8 рисунков. Библиография включает 235 отечественных и 110 зарубежных литературных источника.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные исследования выполнены на 357 белых крысах обоего пола массой 150-200 г. Поставлено 6 серий опытов, в каждой из которых проводили комплексное изучение необходимых показателей: 1-я серия - у интактных (здоровых) животных; 2-я - при введении фторида натрия в течение 1, 3, 6 месяцев; 3-я - при воспроизведении начальной и агональной постгеморрагической стадии у интактных животных; 4-я - при воспроизведении стадий кровопотери на фоне введения фторида натрия в течение 1, 3 и 6 месяцев; 5-я - при сочетании применения гипербарической оксигенации и введения фторида натрия в течение 1, 3 и 6 месяцев; 6-я - при воспроизведении начальной и агональной стадий кровопотери в условиях

сочетанного применения гипербарической оксигенации с введением фторида натрия.

Фтористая интоксикация воспроизводилась путем перорального ежедневного введения раствора фторида натрия из расчета 1,5 мг на 100 г массы животного в течение 1, 3 и 6 месяцев.

В качестве общей характеристики развития фтористой интоксикации у животных контролировали общее состояние массы тела, внешний вид, состояние шерсти, активность поведенческих актов, выживаемость. Специфическим тестом служило определение состояния пародонта зубов, поражение которого служит классическим признаком интоксикации. Степень выраженности дистрофического процесса в пародонте определяли по методу А.В. Николаева и Е.С. Розовской (1965).

Острую массивную кровопотерю воспроизводили методом струйно-прерывистого кровопускания из правой яремной вены в объеме 3% от массы тела в течение 1 ч со скоростью 1% за 20 мин. Объем ее от общего количества крови достигал 40-50%. После завершения кровопускания развивалась начальная постгеморрагическая стадия, во время которой часть животных декапитировалась для проведения исследований; другую часть животных оставляли для развития агональной стадии.

Гипербарическую оксигенацию применяли в сочетании с введением фторида натрия по специально разработанной схеме, исключая развитие кислородной интоксикации. Сеансы ГБО проводились 3 раза в неделю в барокамере объемом 3 л, куда подавался чистый кислород. Использовали следующие режимы ГБО: на протяжении 1-го месяца - 40 мин, 71-100 кПа (503 мм рт.ст.); 2-3-го месяцев - 45 мин, 151 кПа (1135 мм рт.ст.); 4-6-го месяцев - 60 мин, 182 кПа (1368 мм рт.ст.). Функциональное состояние сердца оценивалось с помощью электрокардиограммы, ЭКГ регистрировали в трех стандартных отведениях на электрокардиографе "ЭКГТ-03М"; производили качественный и количественный анализ ЭКГ.

Для оценки энергетического метаболизма миокарда биохимическими методами определяли следующие показатели: содержание адениннуклеотидов - аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), мкмоль/г ткани; аденозиндифосфорной кислоты (АДФ), мкмоль/г; аденозинмонофосфорной кислоты (АМФ), мкмоль/г ткани (Сытинский И.А., 1956; Лызлова С.Н., Пантелеева Н.С., 1960); суммарное содержание адениннуклеотидов (сумма нуклеотидов), мкмоль/г ткани; содержание

неорганического фосфора (НФ), мкмоль/г ткани (Мешкова П.П., Северин С.Е., 1950); энергетический потенциал (ЭП), представляющий собой отношение $\frac{ATP+I/2ADP}{ATP+ADP+AMP}$ (Atkinson D.E., 1968); содержание креатинфосфата (КФ), мкмоль/г ткани (Сопин Е.Ф., 1961); содержание циклических нуклеотидов - циклического аденозинмонофосфата (3,5-цАМФ), пмоль/г ткани; циклического гуанозинмонофосфата (3,5-цГМФ), пмоль/г ткани (Steiner A.L., Wehmann R.E., Parker Ch.W., Kirpiv D.M., 1972); активность аденозинтрифосфатаз (АТФ-аз) - общей, Mg -зависимой, Na -К-зависимой, нмоль НФ/ I мг белка-мин (Болдырев А.А., 1977); активность креатинкиназы (КК), мкмоль креатина/I мг белка-мин (Miller H.G., Wollenberger A., Kovarikova A., 1962).

Кусочки тканей для биохимических исследований забирали из сердца, охлаждали жидким азотом. Концентрацию белка в пробах измеряли по методу Lowry A.N., et al (1951), концентрацию креатина (мкмоль/г ткани) - по методу Колба В.Г., Камышникова В.С. (1976).

Кусочки тканей для биохимических исследований забирали из сердца, охлаждали жидким азотом. Концентрацию белка в пробах измеряли по методу Lowry A.N., et al (1951), концентрацию креатина (мкмоль/г ткани) - по методу Колба В.Г., Камышникова В.С. (1976).

Энергетический метаболизм в миокарде исследовался через 2 недели, 1, 3 и 6 месяцев ежедневного введения фторида натрия.

Результаты исследований обработаны методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента и определением коэффициента корреляции на ЭВМ "ЕС-1022".

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение энергетического метаболизма в миокарде белых крыс под влиянием повышенного введения фтора в организм.

В литературе имеются данные, что повышенное поступление фтора в организм сопровождается глубокими обменными нарушениями (Габович Р.Д., Овруцкий Г.Д., 1969), развитием тканевой гипоксии (Окунев В.Н., Мирошниченко Э.Н., Рымарь-Щербина И.Б. и др., 1974; Степаненко Г.А., 1967).

Поскольку в механизмах компенсации при патологических процессах в организме важную роль играет состояние сердца, в задачи работы входило изучение влияния фтора на энергетический метаболизм в миокарде.

В наших исследованиях, учитывая возможную ориентацию результатов на клиническую патологию, характерную, в частности, для Подтавской области, фторид натрия вводился животным длительно (в

течение 6 месяцев). Это позволило проследить динамику энергетического метаболизма в миокарде, начиная от ранних этапов, характеризующихся компенсаторными сдвигами, и заканчивая поздними, при которых обнаруживаются тяжелые проявления фтористой интоксикации.

Наблюдения над животными показали, что с конца I-го месяца перорального введения фторида натрия у них возникали и к 6-му месяцу постепенно прогрессировали исхудание и выпадение шерсти, язвы на коже, угнетение пищевого и защитного рефлексов, гиподинамия, одышка. На протяжении 6 месяцев введения препарата выживало 47% животных, а остальные погибали при явлениях выраженной фтористой интоксикации. В пародонте начальные патологические нарушения обнаруживались уже со 2-й недели введения фторида натрия, а после 3-месячного введения наблюдались значительные дистрофические поражения. При этом у опытных животных значительно увеличивались показатели обнажения корней зубов левой и правой половины нижней челюсти в сравнении с контрольной группой.

Исследование ЭКГ у животных, получавших фторид натрия в течение I месяца, обнаружило снижение частоты ритма и вольтажа зубцов R и T. У животных, которые получали фторид в течение 3 месяцев, в сравнении с контрольными на 78% ($p < 0,01$) увеличивалась длительность комплекса QRS, что свидетельствует о нарушении функции сердца в условиях фтористой интоксикации.

При изучении энергетического метаболизма миокарда установлено, что через 2 недели после введения фторида натрия в исследуемых тканях наблюдается тенденция к увеличению концентрации АТФ, АДФ и креатинфосфата. Содержание цАМФ достоверно увеличилось, а цГМФ - уменьшалось.

После введения фторида в течение I месяца незначительно снижалась концентрация АТФ в миокарде и повышалась - АДФ. Содержание неорганического фосфора увеличилось на 18% ($p < 0,05$). Активность ферментов изменялась неоднозначно: наблюдалось глубокое угнетение Na -К-зависимой АТФ-азы, составившее 71,5% ($p < 0,01$), и тенденция к повышению активности Mg -зависимой АТФ-азы и креатинкиназы. Полученные данные отражают увеличение распада АТФ и нарушение ее ресинтеза, а также нарушение процессов трансмембранного обмена веществ вследствие угнетения активности ферментов.

В результате введения фторида натрия в течение 3 месяцев

значительно снижались содержание креатинфосфата - на 21,8% ($p < 0,01$) и концентрация АТФ- на 17,7% ($P < 0,01$), а содержание АМФ и неорганического фосфата возрастало соответственно на 24,1% ($p < 0,01$) и 23,5% ($p < 0,01$). Выявлено также достоверное уменьшение энергетического потенциала и содержания цАМФ ($p < 0,01$). Значительные изменения претерпевали показатели активности ферментов: общая АТФ-аза снижалась на 26,1% ($p < 0,01$) в сравнении со значениями у интактных животных; угнетение Na-K-зависимой АТФ-азы составило 78,1% ($p < 0,01$), креатинкиназы - 20,9% ($p < 0,01$) (рис.1). Обнаруженные изменения соотношения показателей энергетического метаболизма свидетельствуют о повышенном расходовании АТФ, недостаточном ее ресинтезе на фоне интоксикации, нарушении процессов внутриклеточного переноса энергии в кардиомиоцитах. Ингибирование ферментов приводит к нарушению энергообеспечения важнейших метаболических процессов в клетках.

Глубокие расстройства энергетического метаболизма в миокарде наблюдались после 6-месячного введения фторида натрия. В условиях развивающейся тяжелой фтористой интоксикации процессы распада макроэргических соединений преобладали над их ресинтезом, возникал дефицит высокоэргических соединений (рис.2). Концентрация АТФ снижалась на 31,1% ($p < 0,05$), АДФ - на 17,9% ($p < 0,05$), КФ - на 35,9% ($p < 0,01$); значительно увеличивалось содержание неорганического фосфора - на 47,5% ($p < 0,01$). Определение активности ферментов, участвующих в регуляции утилизации макроэргов, обнаружило угнетение активности общей АТФ-азы на 36,4% ($p < 0,01$), Mg-зависимой АТФ-азы - на 92,9% ($p < 0,01$). Полученные данные показали, что на поздних этапах фтористой интоксикации нарушалась выработка макроэргических фосфатов, угнетались процессы утилизации энергии клетками, необходимой для нормального функционирования миокарда.

Таким образом, из представленных результатов следует, что в первые 2 недели введения фторида натрия в организм увеличивается ресинтез макроэргов, улучшается энергообеспечение миокарда. С увеличением сроков введения фторида у животных развивались общие признаки фтористой интоксикации с выпадением шерсти, появлением язв на коже, дистрофическими изменениями в пародонте, увеличением коэффициента обнажения корней моляров. В миокарде прогрессивно снижались запасы АТФ и КФ, увеличивались концентрации АМФ и НФ. АТФ является источником энергии для обеспечения синтетических процессов, мышечного сокращения, ионного транспорта, поэтому

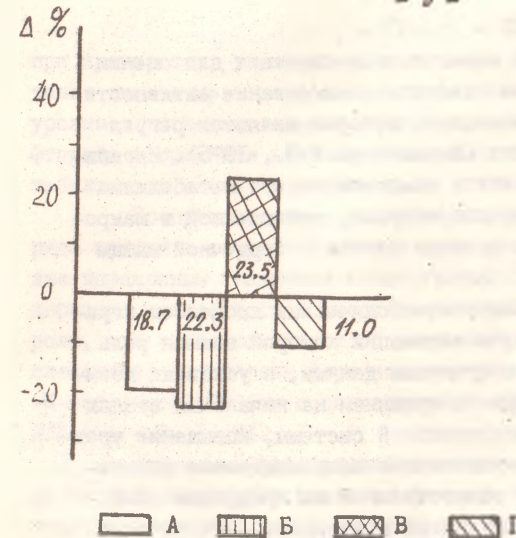


Рис. 1. Изменение показателей энергетического метаболизма после введения фторида натрия в течение 3 месяцев

А - АТФ
Б - креатинфосфат
В - АМФ
Г - ЭП

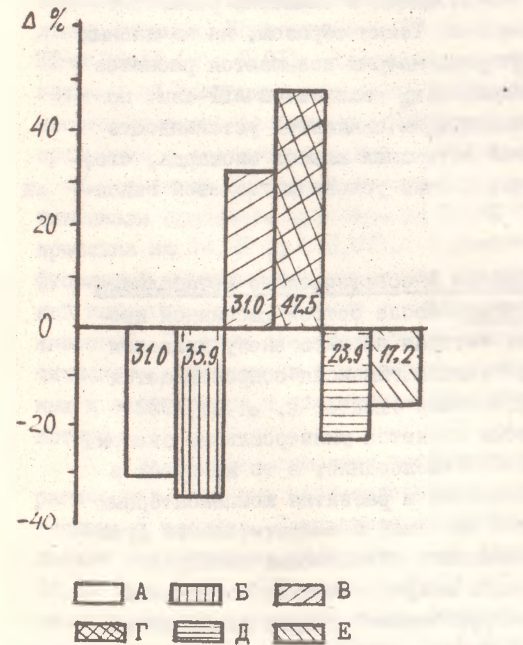


Рис. 2. Изменение показателей энергетического метаболизма после введения фторида натрия в течение 6 месяцев

А - АТФ
Б - креатинфосфат
В - АМФ
Г - НФ
Д - сумма нуклеотидов
Е - ЭП

определение этого показателя имеет важное значение для оценки функции ткани, органа. Важным является исследование активности аденозинтрифосфатаз и креатинкиназы, которые являются регуляторами утилизации АТФ в клетке (Верболович В.П., 1975). Ингибирование фтором ключевых ферментов энергетического метаболизма приводит к нарушению освобождения энергии, заключенной в макроэргических связях, нарушению функции клеток и сердечной мышцы в целом.

Большую роль в регуляции метаболических процессов играет аденилатциклазная система, в активации которой важная роль принадлежит фтору. Согласно полученным данным, в условиях повышенного введения фторида натрия в организм на начальных этапах наблюдается активация аденилатциклазной системы, повышение уровня цАМФ. Тяжелая фтористая интоксикация сопровождается угнетением ферментативной системы, ответственной за продукцию цАМФ, что приводит к нарушению молекулярных механизмов, обеспечивающих адаптацию клеток сердца и приводящих к снижению резистентности к гипоксии организма в целом. Таким образом, на начальных этапах повышенного введения фторида натрия повышается ресинтез макроэргов, увеличивается активность Mg-зависимой АТФ-азы. По мере нарастания фтористой интоксикации снижается устойчивость животных, падает энергетический потенциал клеток миокарда, что, очевидно, указывает на развитие в этих условиях тканевой гипоксии.

Влияние фтора на изменения энергетического метаболизма в миокарде при острой кровопотере. После острой массивной кровопотери развивается гипоксия, которая по патогенезу является циркуляторно-анемической. Нарастающая гипоксия сопровождается глубокими метаболическими нарушениями (Reuter U. et al, 1982; Pass L.J. et al, 1982). Гипоксия является универсальным звеном в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в то же время в механизмах резистентности к гипоксии и развития компенсаторных реакций важная роль принадлежит насосной и сократительной функции сердца, состоянию энергетического обеспечения миокарда.

Исследования концентрации макроэргических соединений в миокарде в начальной постгеморрагической стадии после введения фторида натрия в течение 2 недель выявили тенденцию к повышению содержания АТФ и снижению КФ по сравнению со значениями

при кровопотере у интактных животных. Сумма адениннуклеотидов также снижалась, энергетический потенциал оставался на прежнем уровне. Эти данные свидетельствуют, что через 2 недели введения фторида в организм адаптационные изменения энергетического метаболизма в миокарде сохранились.

Воспроизведение кровопотери у животных с введением фторида натрия в течение I месяца сопровождалось относительно более выраженным снижением концентрации АТФ, КФ, суммарного содержания нуклеотидов и энергетического потенциала, чем в контроле, что свидетельствует об уменьшении резервов адаптации. Исследование активности ферментов выявило глубокое угнетение Na-K-зависимой АТФ-азы с одновременным повышением Mg-зависимой АТФ-азы - на 16,4%.

Изменение показателей энергетического метаболизма миокарда после 3-месячного введения фторида и воспроизведения постгеморрагической гипоксии было более выраженным и в сравнении с теми, которые были выявлены у животных с I-месячным сроком введения фторида. Концентрация АТФ уменьшалась на 17,4% ($p < 0,01$), КФ - на 34,3% ($p < 0,01$), суммарное содержание нуклеотидов и энергетический потенциал снижались на 35,7% ($P < 0,01$), содержание неорганического фосфата увеличивалось на 15,0% ($p < 0,05$) в сравнении с соответствующими контрольными значениями, активность Na-K-зависимой АТФ-азы полностью блокировалась. Активность креатинкиназы снижалась при этом на 18,5% ($p < 0,01$), а концентрация креатина на 14,3% ($p < 0,01$). С увеличением сроков развития фтористой интоксикации нарастала тяжесть течения постгеморрагической гипоксии по сравнению с аналогичным состоянием у интактных животных. Об этом свидетельствуют выраженные нарушения энергетического метаболизма в миокарде, снижение резистентности животных к кровопотере и увеличение процента их гибели после кровопотери.

Наибольшее снижение устойчивости животных к постгеморрагической гипоксии наблюдалось после введения фторида натрия в течение 6 месяцев. Показатели энергетического метаболизма претерпевали значительные изменения. Так концентрация АТФ снижалась на 34,2% ($p < 0,01$), АДФ - на 31,7% ($p < 0,01$), наблюдалось увеличение содержания неорганического фосфата. Достоверно уменьшались сумма нуклеотидов и энергетический потенциал в сравнении со зна-

чениями у интактных животных, у которых воспроизводилась постгеморрагическая гипоксия. Обнаружено глубокое угнетение активности ключевых ферментов энергетического метаболизма: общая АТФ-аза - снижалась на 41,2% ($p < 0,01$), Mg -зависимая АТФ-аза - на 38,1% ($p < 0,01$), активность креатинкиназы - на 35,1% ($p < 0,01$).

Таким образом, под влиянием введения фторида натрия существенно изменялась резистентность животных к постгеморрагической гипоксии. На начальных этапах она несколько повышалась, а затем устойчивость животных снижалась, что, очевидно, связано с нарастающей дезинтеграцией процессов энергетического метаболизма, дефицитом образования макроэргических соединений.

Воспроизведение у животных агонального состояния в различные сроки введения фторида также убедительно показало, что течение агональной стадии анемизации и резистентность к кровопотере зависит от длительности избыточного поступления фтора в организм. 2-недельный срок затравки сопровождался незначительным отличием показателей энергетического метаболизма от таковых контрольной группы животных, но уже при введении фторида в течение 1 месяца и воспроизведении агонии отмечалось достоверное снижение концентрации макроэргов, энергетического потенциала.

У животных, получавших фторид в течение 3 месяцев, то есть с выраженными проявлениями фтористой интоксикации в виде общих дистрофических изменений с выпадением шерсти и поражением пародонта, энергетические показатели в миокарде также характеризовались относительно более выраженными нарушениями: снижением концентрации фосфорных соединений, нарастанием H^+ , угнетением активности общей, Mg -зависимой АТФ-азы и креатинкиназы. В целом эти показатели использования АТФ в кардиомиоцитах четко указывали на прогрессирующее ухудшение обеспечения энергией миокарда.

Глубокие расстройства энергетического метаболизма в агональной стадии кровопотери наблюдались у животных после 6-месячного введения фторида натрия. В ткани миокарда резко уменьшилось содержание макроэргических соединений: АТФ - на 62,2% ($p < 0,05$), АДФ - на 48,8% ($p < 0,01$), ЭП - на 44,7% ($p < 0,01$), угнеталась активность аденозинтрифосфатаз и креатинкиназы. У животных этой группы отмечались более ранние сроки развития агональной стадии по отношению к контрольной группе. Отдельные животные погибали

сразу после окончания кровопотери, в то же время некоторые животные (5%) были сравнительно устойчивы к кровопотере и сроки развития агонии у них приближались к таковым у интактных животных. Повышенная резистентность к гипоксии, по-видимому, объяснялась их индивидуальной реактивностью (Березовский В.А., 1978), в частности, большей мощностью митохондриальных систем в клетках.

Поскольку энергия макроэргических соединений в миокарде необходима не только для выполнения насосной функции сердца, но и для обеспечения анаболических процессов, в частности для синтеза нуклеиновых кислот и белков, дефицит энергии может привести к снижению интенсивности биосинтетических процессов. В эксперименте показано, что при острой массивной кровопотере в миокарде наблюдается падение концентрации суммарной РНК, а также угнетение ее синтеза (Тыртышников И.М., 1973). Полученные нами данные показали, что у животных после 6 месяцев введения фторида снижался синтез суммарной РНК и тотальных белков в миокарде (Тыртышников И.М., Лимаренко Н.П., 1983). Таким образом, у животных, длительно получавших фторид натрия, наблюдается выраженное нарушение энергетического и пластического обеспечения функции сердца.

Влияние ГБО на энергетический метаболизм миокарда при фтористой интоксикации и острой кровопотере. Из литературы известна высокая эффективность ГБО при отравлениях и при гипоксии (Петровский Б.В., Ефун С.Н., 1970; Бураковский В.И., Божерия В.А., Бухарин В.А., 1977; Беккер Д.Д., 1981; Орынбаев Т.О., Гаврильчик С.Х., Гаврильчик А.И., Мырзалиев В.Н., 1981; Лукиянов Е.А., Дагаев В.Н., Фирсов Н.Н., 1982), поэтому важно было исследовать влияние ГБО на развитие фтористой интоксикации, на устойчивость животных к постгеморрагической гипоксии. Положительный эффект гипербарической оксигенации, как известно, связан с увеличением доставки кислорода тканям.

В наших исследованиях ГБО применялась по специально разработанной схеме на протяжении 6 месяцев в сочетании с введением животным фторида натрия. 2-недельная затравка фторидом в сочетании с применением ГБО показала положительное влияние кислорода

под давлением на адаптационные изменения энергетического метаболизма в миокарде. Сочетанное применение ГБО с введением фторида натрия в течение I месяца предупреждало снижение концентрации АТФ, креатинфосфата, энергетического потенциала. В условиях увеличенного поступления кислорода в организм, очевидно, наряду с повышенным расходом макроэргов под влиянием фторида натрия увеличивается их ресинтез. В более поздние сроки введения фторида в организм (3, 6 месяцев) концентрация макроэргов возрастает в меньшей степени, наряду с накоплением НФ. Вероятно, по мере нарастания фтористой интоксикации нарушаются процессы окислительного фосфорилирования, угнетается тканевое дыхание. Так, концентрация АТФ у леченных кислородом животных, которые 3 месяца получали фторид, была выше на 14,01% ($p < 0,01$) в сравнении с таковой у нелеченных животных; у леченных животных относительно менее выражено снижалось содержание неорганического фосфора, а суммарное содержание нуклеотидов и энергетический потенциал повышались. Полученные данные свидетельствуют о том, что наблюдающиеся при длительном введении фторида натрия глубокие расстройства энергетического метаболизма миокарда, выражающиеся падением концентраций АТФ, АДФ, КФ, величины энергетического потенциала и другими нарушениями, в значительной степени предотвращались или устранялись в условиях сочетанного применения гипербарической оксигенации. Весьма характерно, что после применения ГБО улучшались не только показатели энергообеспечения кардиомиоцитов, но уменьшались проявления внешних признаков интоксикации, возрастала выживаемость животных.

У животных с кровопотерей, воспроизводимой на фоне введения фторида и применения ГБО в течение от 2 недель до 3 месяцев, увеличивалась резистентность к постгеморрагической гипоксии (начальная постгеморрагическая стадия), уменьшились случаи гибели животных на операционном столе. Сравнительное изучение метаболизма миокарда у животных с кровопотерей, получавших фторид натрия и не леченных кислородом, и показателей в группе, которая перед кровопотерей получала сеансы ГБО, выявило, что у последних наблюдалась тенденция к увеличению концентрации АТФ, АДФ, достоверно повышалось содержание креатинфосфата (рис. 3). К 6-месячному сроку развития фтористой интоксикации лечебный эффект ГБО при постгеморрагической гипоксии был выражен незначи-

тельно (рис. 4). Выявленная активация ресинтеза АТФ носила адаптационный характер и, возможно, была направлена на биосинтез митохондрий в миокарде. Данные литературы свидетельствуют о том, что процессы адаптации миокарда к гипоксии сопровождаются возрастанием энергетической мощности митохондрий (Меерсон Ф.З., 1973). Очевидно, увеличение притока кислорода к клеткам повышает транспорт электронов дыхательной цепи, активность процессов энергообразования - и в конечном итоге функцию миокарда.

На различных временных этапах повышенного поступления фтора и применения ГБО у животных воспроизводилась также агональная стадия кровопотери. После применения ГБО у животных, получавших фторид натрия в течение 2 недель, агония развивалась позже по сравнению со сроками у нелеченных животных, наблюдали относительное улучшение энергообеспечения миокарда. С увеличением времени введения фторида и применения ГБО до I месяца время развития агонии сокращалось в сравнении с наблюдаемым после 2-недельного срока, но было продолжительнее, чем у нелеченных (контрольных) животных; соответственно выявились различия и в метаболизме миокарда. Наиболее выраженный положительный эффект ГБО проявился у животных, которые фторид натрия получали в течение 3 месяцев. У леченных животных в сравнении с нелечеными удлинялись сроки развития агонии, концентрация АТФ увеличилась на 11,2% ($p < 0,01$), КФ - на 36,0% ($p < 0,01$), достоверно повышался показатель энергетического потенциала. В агональной стадии анемизации у животных, которые получали фторид натрия и ГБО в течение 6 месяцев, отмечались недостоверные изменения энергетических показателей по сравнению с группой, не подвергавшейся действию кислородной терапии.

Таким образом, в результате экспериментальных исследований установлено, что кислород под повышенным давлением в адекватных дозах может выступать в качестве эффективного фактора профилактики фтористой интоксикации, снижения резистентности к постгеморрагической гипоксии и глубоких нарушений энергетического метаболизма в миокарде. Установленная в работе закономерность, выражающаяся снижением под влиянием фтора резистентности организма к постгеморрагической гипоксии дает основание предположить, что повышенное поступление фтора в организм может усугублять тяжесть

течения сердечно-сосудистых заболеваний и других гипоксических состояний. Из полученных результатов следует, что в клинике ГБО может способствовать повышению эффективности профилактики и терапии гипоксических состояний в условиях фтористой интоксикации. Тем самым показаны пути повышения эффективности профилактики фтористой интоксикации, что является важным в связи с неуклонно возрастающим применением фторидов в народном хозяйстве.

Практические предложения

1. Результаты проведенных экспериментальных исследований могут служить в качестве обоснования к использованию ГБО в клинической практике с целью профилактики и лечения фтористой интоксикации.
2. Полученные данные могут быть использованы для разработки рациональной терапии гипоксических состояний, в частности геморрагического шока, протекающих на фоне фтористой интоксикации.

Выводы

1. Изменение энергетического метаболизма в миокарде под влиянием повышенного поступления фтора в организм носит фазный характер. Некоторая активация ресинтеза АТФ и аденилатциклазной системы на ранних этапах введения фторида натрия (через 2 недели) сменяются затем угнетением этих процессов. Наиболее глубокие нарушения энергетического метаболизма в миокарде (снижение концентрации АТФ, креатинфосфата, энергетического потенциала, концентрации цАМФ, активности Mg- и Na-K-зависимых аденозинтрифосфатаз) наблюдаются на фоне тяжелых внешних проявлений фтористой интоксикации, развивающейся через 3 и 6 месяцев введения фторида натрия.

Рис. 3. Изменение энергетического метаболизма в миокарде в начальной постгеморрагической стадии, воспроизведенной после введения фторида натрия и применения ГБО в течение 3 месяцев

А - АТФ
Б - креатинфосфат
В - ЭП

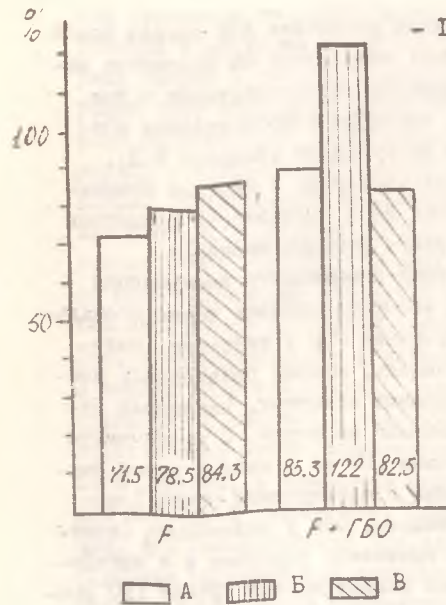
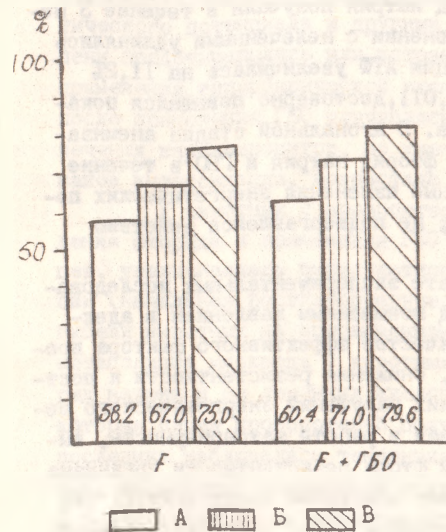


Рис. 4. Изменение энергетического метаболизма в миокарде в начальной постгеморрагической стадии, воспроизведенной после введения фторида натрия и применения ГБО в течение 6 месяцев

А - АТФ
Б - креатинфосфат
В - ЭП



2. Глубокие нарушения энергетического метаболизма в миокарде под влиянием фторида натрия сопровождаются выраженным снижением резистентности организма к острой постгеморрагической гипоксии. При острой кровопотере, воспроизведенной на фоне фтористой интоксикации, нарастает выраженность метаболических расстройств в миокарде и раньше развивается терминальное (агональное) состояние по сравнению с выявленными у животных, у которых кровопускание осуществлялось без предварительного введения фторида натрия.
3. Сочетанное применение гипербарической оксигенации с введением на протяжении 6 месяцев фторида натрия предупреждает развитие фтористой интоксикации и нарушение энергетического метаболизма в миокарде.
4. Положительное влияние гипербарической оксигенации на энергетический метаболизм в миокарде при фтористой интоксикации оказывает корригирующий эффект на снижение резистентности организма к моделируемой в этих условиях острой постгеморрагической гипоксии.
5. Гипербарическая оксигенация может выступать в качестве важного фактора профилактики и терапии фтористой интоксикации, развивающейся в условиях повышенного поступления фтора в организм.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Тьртышников И.М., Лимаренко Н.П. Метаболические реакции адаптации в миокарде в условиях гипоксии и гипероксии // Физиология и патофизиология сердца и коронарного кровообращения: Тезисы докладов I Всесоюзного симпозиума. Киев: Наукова думка, 1983. - С. 114.
2. Лимаренко Н.П., Тьртышников И.М. Энергетический метаболизм в миокарде и резистентность к гипоксии в условиях фтористой интоксикации // МРЖ. - 1984. - Раздел УП. - № 11. - Публ. 3722.

3. Лимаренко Н.П., Энергетический метаболизм в миокарде при циркуляторно-анемической гипоксии на фоне повышенного поступления фтора в организм // МРЖ. - 1984. - Раздел XV. - № 12. - Публ. 2075.
4. Лимаренко Н.П., Тьртышников И.М. Изменение метаболизма в миокарде под влиянием фтора и ГБО // МРЖ. - 1984. - Раздел XV. - № 12. - Публ. 2076.
5. Костенко А.Г., Волошина Т.А., Лимаренко Н.П., Тьртышников И.М. Влияние гипербарической оксигенации на развитие дистрофических поражений пародонта под влиянием фтора // МРЖ. - 1985. - Раздел XII. - № 1. - Публ. 143.
6. Тьртышников И.М., Лимаренко Н.П., Волошина Т.А., Костенко А.Г. Некоторые универсальные механизмы метаболической адаптации в условиях гипербарической оксигенации // Нервные и гуморальные механизмы компенсации в условиях действия патогенных факторов: Тезисы докладов научной конференции Украинского республиканского общества патофизиологов. Запорожье, 1985. - С. 140.
7. Тьртышников И.М., Волошина Т.А., Лимаренко Н.П., Костенко А.Г. Особенности метаболических механизмов адаптации при гипоксии на фоне фтористой интоксикации и применения ГБО // Охрана окружающей среды и здоровье. Тезисы докладов областной научно-практической конференции. - Полтава, 1986. - С. 158-160.
8. Костенко А.Г., Волошина Т.А., Лимаренко Н.П., Тьртышников И.М. Профилактика фтористой интоксикации с помощью ГБО // Современные методы диагностики и лечения в медицине. Тезисы докладов областной конференции. - Полтава, 1986. - С. 244-245.
9. Тьртышников И.М., Волошина Т.А., Лимаренко Н.П., Костенко А.Г. Некоторые особенности адаптации животных в условиях применения гипербарической оксигенации при гипоксии и фтористой интоксикации // Актуальные проблемы современной физиологии: сборник научных трудов Института физиологии им. А.А. Богомольца АН УССР - Киев: Наукова думка, 1986. - С. 234-235.

Подписано к печати 11.08.87г. БЗ №00700. Формат 60x84 1/16.
Бумага белая писчая. Печать офсетная. Объём 1 п.л. Тираж 102.
Заказ №1765. Бесплатно. Подразделение оперативной полиграфии
Статистического управления Полтавской области.
г. Полтава, ул. Пушкина, 103 .