

20. World health report 2008. World Health Organization website. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: apps.who.int/gho/data/node.main.A865. – 03.04.2018.

21. 2016 ECEAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias / A. L. Catapano [et al.] // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37(39). – P. 2999–3058.

Поступила 03.05.2018.

УДК 612.82 : 615.27 : 546.16

ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ ФТОРИДОВ НА СОСТОЯНИЕ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В ТКАНЯХ МОЗГА

Матвиенко Т.Н., Комышан И.В., Нечепалева Л.В.

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава, Украина

ASSESSMENT OF FLUORIDE IMPACT ON PROOXIDANT- ANTIOXIDANT SYSTEM IN BRAIN TISSUES

Matvienko T.M., Komyschan I.V., Nечepajeva L.V.

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Ukraine, Poltava

Реферат. Воздействие повышенных доз фторидов на прооксидантно-антиоксидантный гомеостаз в тканях мозга изучено недостаточно.

Материал и методы исследования. Выполнен эксперимент на 31 морской свинке 3 групп – 2 опытных и 1 интактной: 1-ая и 2-ая исследуемые группы 100 дней получали фторид натрия в дозах 10 и 25 мг/кг массы тела в сутки, соответственно. Объектом исследования были ткани мозга животных. Об уровне перекисного окисления судили по накоплению малонового диальдегида, диеновых конъюгатов; состояние антиоксидантной системы оценивали по содержанию аскорбиновой и дегидроаскорбиновой кислот, а также определяли активность цитохромоксидазы.

Выводы. Не выявлено дозозависимое повышение перекисного окисления липидов в тканях мозга, активность цитохромоксидазы в исследуемых тканях снижается.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, фториды, мозг.

Abstract. The effect of increased doses of fluorides on prooxidant-antioxidant homeostasis has not been adequately studied in brain tissues.

An experiment was carried out on 31 guinea-pigs of 3 groups: 2 test groups and 1 control group: 1 and 2 test groups received sodium fluoride in doses of 10 and 25 mg / kg of body weight per day during 100 days respectively. Brain tissues of animals were tested object. The level of peroxidation was evaluated from the accumulation of malonic dialdehyde, diene conjugates; the state of the antioxidant system was assessed by the content of ascorbic and dehydroascorbic acids, and also the activity of cytochromoxidase was determined.

Lipid peroxidation dose-dependent increase was not detected in brain tissues, the activity of cytochromeoxidase was reduced in tested tissues.

Key words: lipid peroxidation, antioxidant protection, fluorides, brain.

Введение. Избыточное поступление фторидов является одним из экзогенных неблагоприятных факторов [1, 3], которое вызывает нарушение функций организма на различных уровнях, включая биологические мембраны. На их уровне действуют универсальные механизмы реализации воздействия токсических эндо- и экзогенных факторов, в том числе и окислительный стресс, сопровождающийся активацией неферментативного СРО и перекисного окисления липидов (далее – ПОЛ) [4, 6, 7, 8].

Из данных литературы известно, что избыточное поступление фтора [9-15] приводит к чрезмерной активации перекисного окисления липидов и истощению антиоксидантных систем защиты живых систем в целом, но данных относительно влияния фторид-иона на состояние ПОЛ и антиоксидантной защиты (далее – АОЗ) в тканях мозга недостаточно [7].

Экспериментальный аспект решений этих вопросов тесно связан с задачами профилактики функциональных нарушений, ведущих к различному роду хронических заболеваний, причиной которых являются неблагоприятные факторы окружающей среды.

Цель исследования: изучение процессов перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты в мозге морских свинок при избыточном действии фторидов в условиях токсикологического эксперимента и выявление дозозависимых эффектов.

Материал и методы исследования. В эксперименте на лабораторных животных пытались воспроизвести токсикологическую нагрузку соединениями фтора, получаемую жителями Полтавской области, Украина.

Водоснабжение в Полтавской области организовано за счет поверхностных вод и подземных вод бучакского водоносного горизонта, специальные методы обработки (дефторирование) для этих вод не применяются. Воды бучакского водоносного горизонта содержат до 15 мг/дм³ фтора, поэтому для воспроизведения фтористой интоксикации животным вводили ежедневно фторид натрия в дозах, сопоставимых с реальной нагрузкой фторидами.

Эксперимент выполнялся на 31 морской свинке массой 200-400 г, которые после двухнедельного карантина были разделены на 3 группы – 2 опытных и 1 интактную (контроль).

1-ая исследуемая группа в течение 100 дней получала фторид натрия в виде 1,5% водного раствора с пищей (10 мг/кг массы тела в сутки).

2-ая группа в течение 100 дней получала фторид натрия в аналогичном виде в дозе 25 мг/кг массы тела в сутки.

Кормление, уход и забой лабораторных животных проводили в соответствии с принятыми методиками [2].

Для определения функционального состояния исследовали ткани мозга экспериментальных животных. Об уровне ПОЛ судили по накоплению в биосубстратах ТБК-активных продуктов, в частности малонового диальдегида (далее – МДА) [5].

Состояние АОЗ оценивали по содержанию аскорбиновой и дегидроаскорбиновой кислот [5]. Активность цитохромоксидазы определялась для оценки тканевого дыхания [16].

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики с использованием критерия достоверности Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты изучения биохимических показателей в тканях мозга подопытных животных представлены в таблице.

В тканях мозга наблюдались значительные изменения накопления малонового диальдегида за 1,5 ч инкубации, несмотря на то, что уровень ТБК-активных продуктов как до, так и после инкубации изменялся незначительно.

Возрастание накопления МДА было значительным у животных 3 исследуемой группы – 161%, в то время как у животных 2 исследуемой группы составляло 71,8%.

Таблица – Влияние избыточного поступления фтора на состояние ПОЛ, активность цитохромоксидазы и антиоксидантный статус мозга

Показатели	Статистические показатели	Контроль (n=10)	Опытные животные	
			10 мг/кг (n=11)	25 мг/кг (n=10)
ТБК-активные продукты до инкубации (мкмоль/кг)	М	12,98	12,85	11,35
	$\pm m$	1,11	0,96	1,54
	p		>0,05	>0,05
	p ₁			>0,05
ТБК-активные продукты после инкубации 1,5 ч. (мкмоль/кг)	М $\pm m$	25,48	22,05	29,62
	p	2,89	4,56	2,64
	p ₁		>0,05	>0,05
				>0,05
Накопление МДА в процессе инкубации (мкмоль/кг; %)	М $\pm m$	12,72	9,23	18,11
	p	1,47	1,22	1,20
	p ₁		>0,05	>0,05
		(96,3%)	(71,8%)	<0,01 (161%)
Активность цитохромоксидазы (ед/г)	М	1,093	0,810	0,923
	$\pm m$	0,045	0,025	0,054
	p		<0,01	<0,05
	p ₁			<0,05
Концентрация аскорбиновой кислоты (ммоль/кг)	М	1,313	1,010	1,142
	$\pm m$	0,367	0,216	0,193
	p		>0,05	>0,05
	p ₁			>0,05
Концентрация дегидроаскорбиновой кислоты (ммоль/кг)	М	0,632	0,856	0,947
	$\pm m$	0,109	0,097	0,176
	p		>0,05	>0,05
	p ₁			>0,05

Примечание – p – сравнение проведено между показателями контроля и опыта; p₁ – сравнение между двумя исследуемыми группами

Активность цитохромоксидазы уменьшалась, причем более значительно животных группы, получавшей фториды в дозе 10 мг/кг, что свидетельствует о глубоких нарушениях тканевого дыхания. Концентрации аскорбиновой и дегидроаскорбиновой кислот несколько изменялись, но не достоверно.

Таким образом, в тканях мозга существенных изменений уровня пероксидации не наблюдалось, если судить по незначительности изменений концентрации вторичных продуктов ПОЛ.

Как следует из данных таблицы, не установлено дозозависимого повышения процессов пероксидации при 100-дневном содержании животных в условиях ежедневной интоксикации фторидами в указанных дозах. Наблюдаемое накопление МДА свидетельствует о возрастании окислительного стресса в исследуемых тканях мозга при увеличении дозы фторид-иона и возможно связано с истощением перекисных субстратов вследствие глубокой деструкции клеточных мембран.

Возможности антиоксидантной системы несколько напряжены, если судить опосредованно по росту ТБК-активных продуктов после инкубации и приросту МДА. Также фтор ингибировал активность цитохромоксидазы, что уменьшало потребление кислорода на ферментативное окисление и этим усиливало перекисные процессы.

Очевидно, такие показатели ПОЛ липидов и антиоксидантного статуса свидетельствуют о напряжении компенсаторных процессов в ткани мозга и даже некотором снижении их возможностей, нарушении жизненного цикла клеток и развитии патологических процессов.

Организмы человека и морских свинок несколько похожи в обменных процессах, поэтому можно предположить, что воздействие повышенных доз фтора на организм людей покажет аналогичные результаты. Поступление повышенных доз фтора будет усиливать предположительно уровень процессов пероксидации и ослаблять АОЗ, что может привести к патологическим нарушениям состояния здоровья человека.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости разработки мероприятий по профилактике негативных последствий действия фтора на организм человека.

Выводы:

1. Не выявлено дозозависимое повышение ПОЛ в тканях мозга при 100-дневном содержании морских свинок в условиях ежедневной интоксикации в дозах 10 и 25 мг/кг.

2. Активность цитохромоксидазы при избыточном поступлении фторидов в тканях мозга снижается, что свидетельствует о глубоких нарушениях тканевого дыхания.

Литература

1. Жаворонков, А. А. Микроэлементы и апоптоз / А. А. Жаворонков // Актуальные проблемы общей и частной патологии / Сб. трудов ИМЧ РАМН. – М., 1996. – С. 1–4.

2. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте/ И. П. Западнюк [и др.]. – 3 изд. – Киев: Вища школа. – 1983. – 383 с.

3. Микроэлементозы человека. / А. П. Авцын [и др.]. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.

4. Мищенко, В. П. Перекисное окисление липидов, антиоксиданты и гемостаз: монография / В. П. Мищенко, И. В. Мищенко, О. И. Цебржинский. – Полтава: АСМИ, 2005. – 159 с.

5. Посібник з експериментально-клінічних досліджень в фармакології, біології та медицині / ред. І. П. Кайдашев [та ін.]. – Полтава: АСМИ, 1996. – 271 с.

6. Тиунов, Л. А. Механизмы естественной детоксикации и антиоксидантной защиты / Л. А. Тиунов // Вестник РАМН. – 1995. – № 3. – С.9–13.

7. Характеристика изменений клеточных мембран головного мозга при действии экстремальных факторов / А. Т. Мусаев [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 1–1. – С. 47–51.

8. Цебржинский, О. И. Прооксидантно-антиоксидантный гомеостаз животных в норме и при различных воздействиях: автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.13 / О. И. Цебржинский; Белгородская ГСХА. – Белгород: 2001. – 32 с.

9. Экспериментальные исследования патогенеза хронической фтористой интоксикации / Н. Н. Михайлова [и др.]. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2006. – № 3. – С. 19–21.

10. Developmental fluoride neurotoxicity: a systematic review and meta-analysis / A. L. Choi [et al.] // Environ. Health Perspect. – 2012. – № 7 (20) [Epub ahead of print].

11. Gandhi, S. Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration / S. Gandhi, A.Y. Abramov // Oxidative Med. Cell. Longev. – PMID 226856618, 2012.

12. Inkielewicz, I. Fluoride effects on glutathione peroxidase and lipid peroxidation in rats / I. Inkielewicz, J. Krechniak // Fluoride. –2004. – Vol. 37, № 1. – P. 7–12.

13. Krechniak, J. Correlations between fluoride concentrations and free radical parameters in soft tissues of rats / J. Krechniak, I. Inkielewicz // Fluoride. – 2005. – Vol. 38, № 4. – P. 293–296.

14. Ranjan, R. Oxidative stress indices in erythrocytes, liver, and kidneys of fluoride-exposed rabbits / R. Ranjan, D. Swamp, R. C. Patra // Fluoride. – 2009. – Vol. 42, № 2. – P. 88–93.

15. Shanthakumari, D. Effect of fluoride intoxication on lipidperoxidation and antioxidant status in experimental rate / D. Shanthakumari, S. Srinivasalu, S. Subramanian // Toxicology. – 2004. –Vol. 204, № 2–3. – P. 219–228.

16. Straus, W. Colorimetic microdetermination of cytochrom oxydase / W. Straus // J. Biol. Chem. – 1954. – Vol. 207, № 2. – P. 733–743.

References

1. Zhavoronkov, A. A. Mikroelementyi i apoptoz / A.A. Zhavoronkov // Aktualnyie problemyi obschey i chastnoy patologii / Sb. trudov IMCh RAMN. – M., 1996. – S. 1–4.

2. Laboratornyie zhivotnyie. Razvedenie, sodержanie, ispolzovanie v eksperimente / I. P. Zapadnyuk [i dr.]. – 3 izd. – Kiev: Vischa shkola. – 1983. – 383 s.

3. Mikroelementozyi cheloveka. / A. P. Avtsyin [i dr.]. – M.: Meditsina, 1991. – 496 s.

4. Mischenko, V. P. Perekisnoe okislenie lipidov, antioksidanty i gemostaz: monografiya / V. P. Mischenko, I. V. Mischenko, O. I. Tsebrzhinskiy. – Poltava: ASMI, 2005. – 159 s.

5. Poslbnik z eksperimentalno-klinichnih doslidzhen v farmakologiyi, biologiyi ta meditsinI / red. I. P. Kaydashev [ta In.]. – Poltava: ASMI, 1996. – 271 s.

6. Tiunov, L. A. Mehanizmyi estestvennoy detoksikatsii i antioksidantnoy zaschity / L. A. Tiunov // Vestnik RAMN. – 1995. – № 3. – S.9–13.

7. Musaev, A. T. Harakteristika izmeneniy kletochnyih membran golovno mozga pri deystvii ekstremalnyih faktorov / A. T. Musaev [i dr.] // Mezhdunarodnyiy zhurnal prikladnyih i fundamentalnyih issledovaniy. – 2017. – № 1–1. – S. 47–51.

8. Tsebrzhinskiy, O. I. Prooksidantno-antioksidantnyiy gomeostaz zhivotnyih v norme i pri razlichnyih vozdeystviyah: avtoref. dis. ... d-ra biol. nauk: 03.00.13 / O. I. Tsebrzhinskiy; Belgorodskaya GSHA. – Belgorod: 2001. – 32 s.

9. Eksperimentalnyie issledovaniya patogeneza hronicheskoy ftoristoy intoksikatsii / N.N. Mihaylova [i dr.]. // Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya. – 2006. – № 3. – S. 19–21.

10. Developmental fluoride neurotoxicity: a systematic review and meta-analysis / A. L. Choi [et al.] // Environ. Health Perspect. – 2012. – № 7 (20) [Epub ahead of print].

11. Gandhi, S. Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration / S. Gandhi, A.Y. Abramov // Oxidative Med. Cell. Longev. – PMID 226856618, 2012.

12. Inkielewicz, I. Fluoride effects on glutathione peroxidase and lipid peroxidation in rats / I. Inkielewicz, J. Krechniak // Fluoride. – 2004. – Vol. 37, № 1. – P. 7–12.

13. Krechniak, J. Correlations between fluoride concentrations and free radical parameters in soft tissues of rats / J. Krechniak, I. Inkielewicz // Fluoride. – 2005. – Vol. 38, № 4. – P. 293–296.

14. Ranjan, R. Oxidative stress indices in erythrocytes, liver, and kidneys of fluoride-exposed rabbits / R. Ranjan, D. Swamp, R. C. Patra // Fluoride. – 2009. – Vol. 42, № 2. – P. 88–93.

15. Shanthakumari, D. Effect of fluoride intoxication on lipidperoxidation and antioxidant status in experimental rat / D. Shanthakumari, S. Srinivasalu, S. Subramanian // Toxicology. – 2004. – Vol. 204, № 2–3. – P. 219–228.

16. Straus, W. Colorimetic microdetermination of cytochrom oxydase / W. Straus // J. Biol. Chem. – 1954. – Vol. 207, № 2. – P. 733–743.

Поступила 03.04.2018.