

УДК 577.1+616.71+615.466

ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ФТОРИДОВ И РОЛЬ КАЛЬЦИЙСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ В ЕГО ПРОФИЛАКТИКЕ

Левицкий А.П., Гороховский В.Н., Селиванская И.А.

ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины»

Показано гепатотоксическое действие фторидов, проявляющееся развитием воспалительно-дистрофических процессов в печени. Доказано, что кальцийсодержащие препараты (цитрат Са, СаСО₃) оказывают гепатопротекторное действие.

Ключевые слова: *печень, фториды, препараты кальция*

Хроническая фтористая интоксикация (ХФИ), как правило, имеет место в условиях химических производств, при проживании в биогеохимических провинциях с избыточным содержанием фторидов в воде и в пище, при искусственной фторизации питьевой воды, пищевых продуктов и средств гигиены [1-3].

В ряде работ показано, что антидотом фтора при ХФИ может быть кальций [4, 5]. Однако остается неизвестным, какие соединения кальция наиболее эффективны в предотвращении токсического действия фтора.

Цель настоящей работы – изучение защитного по отношению к печени действия различных солей кальция при хронической фтористой интоксикации у крыс.

Материалы и методы исследования

В работе были использованы 40 крыс самок линии Вистар стадного разведения (13 месяцев, средняя масса 280±13 г), которые были разделены на 4 группы по 10 крыс в каждой. 1 группа – контроль (интактная); 2 группа – ХФИ, вызываемая потреблением питьевой воды, содержащей 20 мг/л NaF, что в пересчете на чистый фтор составляет 9 мг/л. Эта концентрация фтора вызывает ХФИ средней тяжести [3]; 3 группа крыс с экспериментальным ХФИ получала *per os* в течение месяца цитрат кальция в дозе 500 мг/кг, что соответствует 100 мг/кг чистого кальция; 4 группа также с ХФИ полу-

чала *per os* карбонат кальция (СаСО₃) в дозе 250 мг/кг, что соответствует 100 мг/кг кальция.

Продолжительность опыта составила 30 дней, после чего крыс умерщвляли под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг), удаляли печень и получали сыворотку крови. В гомогенате печени определяли концентрацию малонового диальдегида (МДА) [6], общую протеолитическую активность протеаз (ОПА) [7], активность щелочной (ЩФ) и кислой (КФ) фосфатаз [8] и активность каталазы [9]. В сыворотке крови определяли содержание МДА, активность протеаз и каталазы. По соотношению активности каталазы и содержанию МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [7].

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 1й представлены результаты исследования влияния кальцийсодержащих препаратов на маркеры воспаления в ткани печени крыс при ХФИ. Как видно из этих данных, при ХФИ уровень всех маркеров достоверно возрастает, причем ОПА в 1,5 раза, а КФ – в 2 раза. Это свидетельствует о токсическом действии фторидов на печень, что согласуется с данными литературы [1-5]. Все испытанные нами кальциевые препараты оказывают защитное действие на печень, о чем свидетельствует достоверное снижение МДА и КФ. Уровень ОПА также снижается при введении препаратов, однако недостаточно.

Таблица 1 Как видно из этих данных,

Влияние кальцийсодержащих препаратов на уровень маркеров воспаления в ткани печени крыс при ХФИ

№ группы	Группы	МДА, ммоль/кг	ОПА, нкат/кг	КФ, мкат/кг
1	Контроль (интактная)	10,2 ± 0,5	32,0 ± 4,45	125,4 ± 9,8
2	ХФИ	12,8 ± 0,9 p < 0,05	48,2 ± 5,5 p < 0,05	233,0 ± 9,7 p < 0,001
3	ХФИ + цитрат Са	8,3 ± 0,7 p < 0,05 p ₁ < 0,01	40,2 ± 4,3 p > 0,1 p ₁ > 0,2	171,7 ± 6,3 p < 0,01 p ₁ < 0,001
4	ХФИ + СаСО ₃	7,7 ± 0,4 p < 0,01 p ₁ < 0,001	42,6 ± 2,8 p > 0,05 p ₁ > 0,3	156,3 ± 8,2 p < 0,05 p ₁ < 0,001

Примечания: p – показатель достоверности различий по сравнению с гр. 1; p₁ – показатель достоверности различий по сравнению с гр. 2.

в сыворотке крови достоверно повышается при ХФИ уровень маркеров воспаления – МДА и ОПА. Введение препаратов во всех случаях достоверно снижает уровень провоспалительных маркеров, причем ОПА снижается под действием препаратов даже ниже контроля после введения цитрата Са. Что же касается активности каталазы, то она мало изменяется при ХФИ, однако под действием кальциевых препаратов проявляет определенную тенденцию к росту.

Таблица 2

Влияние кальцийсодержащих препаратов на активность ЩФ и каталазы в печени крыс при ХФИ

№ группы	Группы	ЩФ, мкат/кг	Каталаза, мкат/кг
1	Контроль (интактная)	4,79 ± 0,42	4,40 ± 0,46
2	ХФИ	4,08 ± 0,24 p > 0,05	4,07 ± 0,20 p > 0,5
3	ХФИ + цитрат Са	4,94 ± 0,51 p > 0,5 p ₁ > 0,05	3,91 ± 0,29 p > 0,1 p ₁ > 0,5
4	ХФИ + СаСО ₃	4,75 ± 0,45 p > 0,9 p ₁ > 0,1	3,96 ± 0,39 p > 0,5 p ₁ > 0,8

Примечания: см. табл. 1.

Состояние процессов пероксидации и антиоксидантных систем лучше отражает индекс АПИ [7]. На рисунке представлены результаты определения этого индекса в сыворотке

В таблице 2 представлены результаты определения в печени активности ЩФ и каталазы. Следует отметить, что достоверных отличий в уровне этих ферментов мы не обнаружили.

В таблице 3 представлены результаты определения в сыворотке крови крыс концентрации МДА, активности каталазы и ОПА при ХФИ и ее лечения кальцийсодержащими препаратами.

крови и в печени крыс с ХФИ. Как видно из этих данных, уровень АПИ в сыворотке в среднем в 400 раз превышает АПИ печени, что свидетельствует о мощных антиоксидантных возможностях сыворотки крови, обусловленных наличием в ней большого числа антиоксидантов. Напротив, низкий уровень АПИ в печени объясняет ее высокую чувствительность к прооксидантам, которые легко вызывают в этом органе воспалительно-дистрофические процессы.

Таблица 3

Влияние кальцийсодержащих препаратов на биохимические показатели сыворотки крови крыс при ХФИ

№ группы	Группы	МДА, мкмоль/л	ОПА, нкат/л	Каталаза, мкат/л
1	Контроль (интактная)	1,39 ± 0,07	1,41 ± 0,13	125,4 ± 9,8
2	ХФИ	2,00 ± 0,17 p < 0,01	1,90 ± 0,12 p < 0,05	233,0 ± 9,7 p < 0,001
3	ХФИ + цитрат Са	1,49 ± 0,10 p > 0,3 p ₁ < 0,05	1,03 ± 0,13 p < 0,05 p ₁ < 0,001	171,7 ± 6,3 p < 0,01 p ₁ < 0,001
4	ХФИ + СаСО ₃	1,41 ± 0,11 p > 0,8 p ₁ < 0,05	1,20 ± 0,10 p > 0,05 p ₁ < 0,001	156,3 ± 8,2 p < 0,05 p ₁ < 0,001

Примечания: см. табл. 1.

По-видимому, фтор также является прооксидантом, поскольку при ХФИ индекс АПИ достоверно снижается и в печени, и в сыворотке крови. Нами было установлено, что все кальциевые препараты восстанавлива-

ют индекс АПИ и в печени, и в сыворотке крови, причем даже выше, чем в контроле.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что фториды оказывают токсическое действие на печень (снижение АПИ и увеличение уровня маркеров воспаления). Введение в организм одновременно с фтористым натрием калийсодержащих препаратов оказывает четко выраженное гепатопротекторное действие.

Выводы

1. Показано гепатотоксическое действие фторидов, проявляющееся развитием воспалительно-дистрофических процессов в печени.
2. Кальцийсодержащие препараты (цитрат Ca, CaCO₃) оказывают гепатопротекторное действие.

Литература

1. Кнаппвост А. Влияние ионов фтора на физиологический и патологический обмен кальция: кариес, остеопороз, атеросклероз / Маэстро. – 2000. – № 4. – С. 57-59.
2. Попов О.И., Подригало Л.В., Даниленко Г.Н., Семко Н.Г. Воздействие фтора и его производных на окружающую среду и организм человека // Врачебное дело. - 2000. - № 1. - С. 87-89.
3. Михайлова Н.Н., Анохина А.С., Уланова Е.В., Фоменко Д.В., Кизиченко Н.В. Экспериментальные исследования патогенеза хронической фтористой интоксикации // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2006. - № 3. - С. 19-21.
4. Tenuta-Filho A., Aluarenga R.C.C. Reduction of the bioavailability of fluoride from Antarctic krill by calcium // Int. J. Food Sci. and Nutr. - 1999. - V. 50, № 4. - P. 297-302.
5. Макаренко О.А., Левицкий А.П., Ходаков И.В., Зеленина Ю.В., Деньга О.В., Горохівський В.Н. Вплив цитрату кальцію на перебіг гострої фтористої інтоксикації у щурів // Одеський медичний журнал. - 2003. - № 6 (80). - С. 20-23.
6. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с

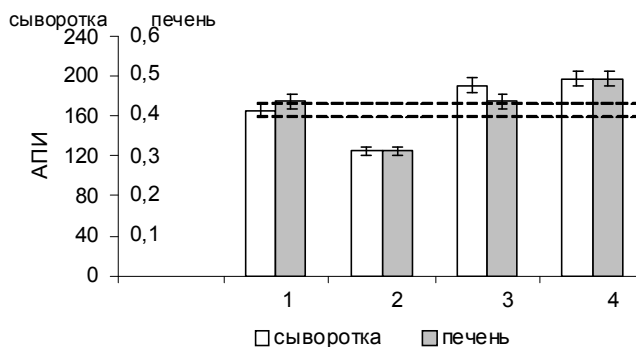


Рис. Влияние кальцийсодержащих препаратов на индекс АПИ сыворотки и печени крыс при ХФИ (1 – контроль, 2 – ХФИ, 3 – ХФИ+цитрат Ca, 4 – ХФИ+ CaCO₃)

помощью тиобарбитуровой кислоты / В кн. «Современные методы в биохимии». – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.

7. Левицкий А.П., Деньга О.В., Макаренко О.А., Демьяненко С.А., Россаханова Л.Н., Кнава О.Э. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации. – Одесса: КП ОГТ, 2010. – 16 с.
8. Левицкий А.П., Макаренко О.А., Деньга О.В., Сукманский О.И., Подорожная Р.П., Россаханова Л.Н., Ходаков И.В., Зеленина Ю.В. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: методические рекомендации. – К.: ГФЦ, 2005. – 30 с.
9. Гирин С.В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / Лабораторная диагностика. – 1999. – № 4. – С. 45-46.

References

1. Knappvost A. Influence of fluoride ions on the physiological and pathologists-cal calcium metabolism: caries, osteoporosis, atherosclerosis / Maestro. - 2000. - № 4. - P. 57-59.
2. Popov OI, Podrigalo LV, Danilenko GN, Semko NG Exposure to fluoride and its derivatives on the environment and the human body // Doctoring. - 2000. № 1. - pp 87-89.
3. NN Mikhailova, AS Anokhin, Ulanova EV Fomenko DV, Kesey-Marchenko NV Experimental studies of the pathogenesis of chronic fluoride intoxication-porous // Pathological Physiology and Experimental Therapy. ? 2006. - № 3. - pp 19-21.
4. Tenuta-Filho A., Aluarenga R.C.C. Reduction of the bioavailability of fluoride from Antarctic krill by calcium // Int. J. Food

- Sci. and Nutr. - 1999. - V. 50, № 4. - R. 297-302.
5. Makarenko OA, Levitsky AP, Hodakov I.V., Zelenina YV, Denga OV Gorohivsky VN Vpliv citrate kaltsiyu on perebig gastroi ftoristoї intoksikatsii in schuriv // Metro Manila medichny magazine. - 2003. - № 6 (80). - pp 20-23.
 6. Steel ID, Garishvili TG Method for the determination of malondialdehyde using thiobarbituric acid / Proc. "Modern methods in biochemistry." - M.: Medicine, 1977 - S. 66-68.
 7. Levitsky AP, money OV, Makarenko OA, Dem'yanenko SA, Rossahanova LN, KNAW OE Biochemical markers of inflammation of the oral cavity: methodological recommendations. - Odessa: KP CDP, 2010 - 16.
 8. Levitsky AP, Makarenko OA, money OV Sukmansky OI, Podorozhnaya RP, Rossahanova LN, Hodakov IV, Zelenin Y. Experimental methods for studying bone formation stimulators: guidelines. - K.: SPC, 2005 - 30.
 9. Jilin SV Modification of the method for determining the activity of catalase in biological substrates / Laboratory diagnostics. - 1999. - № 4. - S. 45-46.

*Впервые поступила в редакцию 07.07.2014 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

Резюме

ГЕПАТОТОКСИЧНА ДІЯ ФТОРИДІВ І РОЛЬ ПРЕПАРАТІВ, ЩО МІСТЯТЬ КАЛЬЦІЙ В ЙОГО ПРОФІЛАКТИЦІ

Левицький А.П., Горохівський В.Н., Селіванская І.А.

Показано гепатотоксичну дію фторидів, що виявляється розвитком запально-дистрофічних процесів у печінці. Доведено, що препарати кальцію (цитрат Ca, CaCO₃) надають гепатопротекторну дію.

Ключові слова: печінка, фториди, препарати кальцію

Summary

HEPATOTOXIC ACTION OF FLUORIDE AND PROTECTIVE PROPHYLACTIC EFFECT OF THE CALCIUM-DRUGS

Levitsky A.P., Gorohivsky V.N. Selivanskaya I.A.

Hepatotoxic effects of fluoride, manifested the development of inflammatory and degenerative processes in the liver was studied. Hepatoprotective effect of calcium preparations (citrate, Ca, CaCO₃) is proved

Keywords: liver, fluoride, calcium-containing preparations

УДК 615.321.9.-001.5/008]-591.434

ДИНАМІКА АКТИВНОСТІ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ В ОРГАНАХ ЩУРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП ПІСЛЯ ІНТОКСИКАЦІЇ НІТРИТОМ НАТРІЮ

Лихацький П. Г., Фіра Л. С., Підгінний В.В.

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського;
luhatsky@mail.ru, ludafira@mail.ru*

Встановлено, що ураження нітритом натрію в дозі 45 мг/кг маси тіла призводить до активації вільнорадикальних процесів та поглиблення ендогенної інтоксикації у статевонезрілих, статевозрілих та старечих щурів через 72 год після отруєння. Найбільш чутливими до дії нітриту натрію є тварини статевонезрілого віку, у яких вміст активних форм кисню, нітрит-йону та метгемоглобіну після ураження є найвищим порівняно з тваринами інших вікових груп. Доведено, що органами-мішенями для дії токсиканта є печінка, нирки та 12-пала кишка, у яких відмічається високий вміст маркерів ендогенної інтоксикації – молекул середньої маси.