

(2017), in which the author proposed a new clinically effective and portable structure of the system, characterized by a number of original upgraded implementations that enable not only to expand the application of laser technologies in dentistry in general, but also to take into account the dynamic development of the technical components of these devices with the ability of their periodic improvement and replacement at the stage of choosing modified patient-centred treatment algorithms, based on available evidence base of provided systematic research.

УДК: 615.916'16+616-092.9

Костенко В.О., Акімов О.Є., Ковальова І.О., Міщенко А.В., Френкель Ю.Д.

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ ФТОРИДІВ НА ОРГАНІЗМ ССАВЦІВ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Миколаївський національний університет ім. В.О. Сухомлинського, м. Миколаїв

У статті представлений огляд літератури з метою узагальнення сучасних даних про вплив йонів фтору на організм людини та ссавців. Зроблено висновки, що йони фтору можуть мати позитивний вплив на кісткову систему та зубну емаль, молекулярний механізм якого полягає в утворенні більш резистентних до кислот фтор-апатитів. Проте їх позитивний ефект можливий лише у мікромолярних дозах. У той же час навіть у цих концентраціях генерація вільних радикалів і, як наслідок, активація MAPK-залежних шляхів апоптозу зростає у всіх інших органах та системах. Окрім апоптичних змін в різних органах та тканинах відбувається посилення процесів пероксидації ліпідів. Функціонування циклу оксиду азоту зміщується в бік активації індукцйбельних форм NO-синтаз, зниження аргіназного шляху метаболізму L-аргініну. Фтор здатний викликати одночасний розвиток декількох видів гіпоксії. Розвиток деяких, найбільш загрозливих, ефектів фторидів є дозозалежним і вимагає мілімолярних концентрацій. Враховуючи дані останнього десятиліття постає питання ефективності фторування води як засобу профілактики стоматологічних захворювань. Тому дослідження молекулярних механізмів впливу фторидів, незважаючи на дослідження проведені до цього часу, є перспективним напрямком для розширення уявлень про загальні механізми розвитку фтор-асоційованих захворювань.

Ключові слова: фториди, молекулярні механізми, органи та системи, організм ссавців

Вступ

Фтор – один із найрозповсюдженіших елементів на Землі. Він, у зв'язаному стані, складає 0,078% маси земної кори. Оптимальний вміст фтору у питній воді 0,7-1,1 мг/л. Існують регіони, де його вміст значно нижчий. Наприклад, у водах Англії та Уельсу вміст фтору не перевищує 0,3 мг/л [8]. Аналогічна ситуація спостерігається у високогірних регіонах Закарпатської області, де вміст фтору не перевищує 0,15 мг/л. У той же час для вод Португалії характерна концентрація фтору 12 мг/л, в Іспанії вміст фтору може досягати в окремих регіонах 21 мг/л. У Полтавській області вміст фтору у питній воді складає 5 мг/л [13]. Отже, на території Європи та України є регіони, де вміст фтору відрізняється від оптимального як у більшу, так і у меншу сторону. Обидва відхилення від норми можуть мати негативний вплив на організм ссавців.

Метою роботи є огляд та систематизація даних літературних джерел, що висвітлюють вплив йонів фтору на організм ссавців та механізми цього впливу.

Джерела надходження фтору в організм

В організм людини фторид-йони можуть надходити з питною водою, особливо в регіонах, де вміст цих йонів в ґрунтових водах значно перевищує допустимі показники. Продукти харчування, особливо рослинного походження, також можуть виступати джерелом надлишкового надходження йонів фтору. В останні роки фтор на-

буває все більшої актуальності у якості галогеного модифікатора лікарських препаратів. Завдяки тому, що радіус Ван-дер-Ваальса атома фтору знаходиться між атомом водню та кисню, включення цього галогену до структури лікарських засобів збільшує їх розчинність у ліпідах та кислотостійкість, одночасно суттєво не впливаючи на їх конформацію. Тому ятрогенне фторидне навантаження потребує ретельного контролю. Йони фтору, маючи велику електронегативність, здатні в умовах шлункової кислотності утворювати плавикову кислоту (HF), яка набагато легше проходить крізь біологічні мембрани [39].

Вплив фторидів на органи та системи

Вплив на кісткову систему та зуби. Позитивний вплив йонів фтору на формування емалі є досить вивченим. Так фтор, як більш електро-негативний йон, має здатність витіснити із молекули гідроксиапатиту гідроксильну групу, утворюючи таким чином новий вид апатиту – фторидний. Цей вид апатиту є більш стійким до дії кислот, що утворюються в порожнині рота, та має більшу мікротвердість [20, 25, 35]. Фториди здатні впливати і на швидкість ремінералізації зубів, особливо в умовах ураження зубів флюорозом. Так Н. Alhawij та співавтори показали, що зуби, вражені флюорозом, мають вищу здатність до ремінералізації, ніж інтактні. Проте такий ефект спостерігається лише за умов наявності надлишку йонів фтору [19]. Також кислотність у порожнині рота впливає на швидкість реакції заміщення гідроксильної групи на йон фтору. Так,

оптимальна величина рН (4,5-5,1) збільшує швидкість заміщення, також у процесі реакції може утворюватись фторид кальцію [20]. Оскільки гідроксиапатити присутні і в кістковій тканині, то схожий процес можливий і в скелеті і, ймовірно, може посилити міцність кісток за рахунок збільшення їх мікротвердості [25]. Але важливо відмітити, що процеси мінералізації та демінералізації кісток та зубів проходять за різним механізмом. Зубна емаль у сформованому зубі не містить клітин, здатних виконувати ремінералізуючу функцію, тому цей процес залежить від мінерального складу ротової рідини. Також є дані про ремінералізуючий вплив зубного ліквору, що міходить із пульпи через дентин до емалі. Кістки ж мають у своєму складі клітини, що контролюють процеси ремінералізації та демінералізації. За мінералізацію відповідають остеобласти, остеокласти ж навпаки резорбують кістку. Фторид натрію у мікромолярних концентраціях здатний інгібувати диференціацію клітин-попередників в остеокласти за умов відтворення пародонтиту, цей ефект можливий за рахунок інгібування матриксних металопротеїназ (ММ9 зокрема) та шляхом зменшення активації рецепторного активатора NF-κB ліганда (RANKL) [22]. Таким чином, йони фтору сприяють зменшенню резорбції кісток. Проте збільшення концентрації йонів фтору до мілімолярних величин (1 мМ та вище) навпаки збільшує процеси резорбції та може призвести до деструкції кісткової тканини. Механізм цього явища пов'язаний із активацією процесів апоптозу у остеобластах [25, 43]. Цей ефект пов'язаний із збільшенням мембранного потенціалу та збільшенням проникності мембрани мітохондрій. Це створює умови для потрапляння цитохрому с в цитоплазму. Також було встановлено, що йони фтору здатні посилювати експресію BCL2 та B1M та активувати каспази (8,9,10) [43]. У концентрації від 50 мкМ йони фтору здатні збільшувати продукцію супероксидного аніон-радикала в мітохондріях остеобластів, одночасно зменшуючи використання ними кисню [26]. Збільшена продукція активних форм кисню відбувається в умовах зниження активності антиоксидантних систем: супероксиддисмутаза (СОД, К.Ф. 1.15.1.1) та каталаза (КАТ, К.Ф. 1.11.1.6) різко зменшують свою активність в умовах інтоксикації фторидами. Хондроцити також зазнають токсичного uszkodження, а це створює умови для резорбції хрящової тканини [30]. Таким чином, вплив йонів фтору на кісткову систему залежить від дози, і може бути як позитивним, так і негативним.

Нервова система. Кісткова система не єдина система організму, що зазнає впливу йонів фтору. Даних про позитивний ефект на нервову систему в літературі за останні 15 років немає. Але негативний ефект описаний досить детально. Так, відомо, що при концентрації йонів фтору в питній воді понад 1,2 мг/л суттєво знижується інтелект (за даними IQ-тесту) людей [24, 31]. Ме-

ханізмом, що лежить в основі нейротоксичності, є зміна об'єму астроцитів. Це пов'язано з активацією йонних каналів для Cl^- , надлишкове виведення хлору із клітини змінює осмотичний баланс та призводить до зневоднення клітини [29]. Оскільки об'єм клітини та функціонування йонних каналів відіграє важливу роль у передачі нервового імпульсу, то функціонування нейронів в умовах інтоксикації фторидами значно утруднюється. Є дані про те, що активація цих каналів відбувається за участю мітоген-активованої протеїнкінази (МАРК). Йони фтору є активаторами G-білків та інгібіторами фосфатаз, тому вони здатні активувати МАРК-залежні хлорні йонні канали [29, 31].

Система крові та серцево-судинна система. Йони фтору здатні зменшувати швидкість гліколізу в цільній крові. Цей ефект можна пояснити інактивацією енолази (К.Ф. 4.2.1.11) [23]. Оскільки еритроцити не здатні використовувати аеробний шлях окиснення глюкози, інактивація анаеробного шляху призведе до енергетичного голодування еритроцитів, що, у свою чергу, спричинить їхнє uszkodження шляхом гемолізу через порушення роботи АТФ-залежних йонних каналів [34]. Збільшений гемоліз еритроцитів створює умови для формування гемічної гіпоксії.

Є дані про uszkodження лімфоцитів людини йонами фтору у мікромолярних концентраціях (<1 мкМ). Механізмом uszkodження в даному випадку є збільшення генерації у них вільних радикалів. Це створює умови для зміни функціонування імунної системи в бік зниження імунної резистентності [28].

Нами було експериментально встановлено, що йони фтору здатні впливати на функціонування NO-синтаз (NOS, К.Ф. 1.14.13.39) та аргінази (К.Ф. 3.5.3.1) у крові. Йони фтору здатні збільшувати загальну активність NOS, одночасно знижуючи активність аргінази. Надмірна продукція оксиду азоту (NO) може збільшити фторид-індукований оксидативний стрес через формування пероксинітриду. Аргіназний шлях метаболізму L-аргініну призводить до утворення поліамінів (путресцину, спермідину, сперміну), які беруть участь у мітотичному поділі клітин, тому пригнічення цього шляху призведе до зниження регенераторних властивостей тканин [1]. Вміст нітритів за цих умов збільшується. Нітрити є окисненими похідними NO, який утворився через посилену діяльність NOS. Нітрити можуть нітрувати білки плазми крові, знижуючи їх функціональну активність чи повністю інактивуючи їх.

За даними наших досліджень, активність NOS в серці щурів зростає при введенні фториду натрію в дозі 10 мг / кг протягом 30 днів. Активність аргінази знижується, що в цілому має схожу тенденцію до змін із кров'ю. Відмінним є зниження вмісту нітритів в гомогенаті серця.

Система травлення. Йони фтору здатні знижувати важливі біохімічні показники діяльності слинних залоз. D.C. Picco із співавторами по-

казав, що при додаванні 20 ppm NaF до питної води протягом 30 днів, збільшується слиновиділення. Також знижується концентрація йонів кальцію в секреті слинних залоз [32].

Власні дослідження продемонстрували, що інтоксикація фторидом натрію в дозі 10 мг/кг при введенні в організм протягом 30 днів здатна змінювати функціонування циклу NO у тканинах пародонта, слинних залоз та слизової оболонки шлунка щурів [7,15,18]. Під впливом фториду натрію зростає активність NOS та зменшується вміст пероксинітритів лужних та лужно-земельних металів (ONOO⁻) [7,18]. Збільшення продукції NO та вмісту ONOO⁻ свідчить про можливість розвитку нітрозативного ушкодження клітин, а зниження активності аргінази зменшить можливість регенерації пародонта та слизової оболонки шлунка. В слизовій оболонці шлунка зростає активність нітрит-редуктази, що може розглядатись як компенсаторна реакція на збільшення вмісту нітритів [18]. Також зростає продукція супероксидного аніон-радикалу НАДФН-залежними електронно-транспортними ланцюгами (ЕТЛ; від мікросом та NO-синтази), НАДН-залежними ЕТЛ (від мітохондрій) та НАДФН-оксидазою (від фагоцитів тканини). На цьому тлі знижується активність каталази та збільшується активність супероксиддисмутази. Таким чином, йони фтору зміщують прооксидантно-антиоксидантний баланс у бік переважання процесів окисації, що підтверджується зростанням в цих умовах концентрації продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-реактивів) [2].

За даними А.В. Міщенко та А.Г. Костенко, гостра фторидна інтоксикація, яка моделювалась шляхом перорального введення фториду натрію у дозі 200 мг/кг, знижує активність супероксиддисмутази та каталази в тканинах тонкого кишечника білих щурів. Закономірно в цих умовах зростає концентрація ТБК-реактивів [9]. Також у тканинах тонкого кишечника під впливом гострої фторидної інтоксикації знижується дихальний контроль, що показує залежність процесів тканинного дихання від концентрації АДФ. Коефіцієнт ефективності фосфорилування АДФ/О через 5 діб після введення розчину фториду натрію зменшується. Активність термінального ферменту дихального ланцюга (цитохромоксидази, К.Ф. 1.9.3.1) знижується, що створює умови для розвитку тканинної гіпоксії в тканинах тонкого кишечника [10, 12]. В цих умовах вміст АДФ знижується у 1 добу після введення фториду натрію та зростає вміст АМФ [11].

Генерація вільних радикалів та індукція апоптозу є механізмами, що лежать в основі ушкодження печінки при фтористій інтоксикації. Це створює умови для накопичення продуктів, що не зазнали детоксикації, та збільшує загальну інтоксикацію організму [21, 27].

Нещодавно досліджено роль нейрональної

(nNOS) та індуцибельної (iNOS) NO-синтази, пероксинітриту та ядерного фактора κB (NF-κB) у механізмах пошкодження пародонта та слинних залоз щурів за умов поєднаної токсичної дії нітрату та фториду натрію [3-7,14-16]. Виявлено, що одночасний вплив цих сполук призводить до дизрегуляторних змін активності ферментів окисного (NO-синтазного) та неокисного (аргіназного) шляхів метаболізму L-аргініну в м'яких тканинах пародонта, потенціює продукцію супероксидного аніон-радикала НАДФН- і НАДН-залежними ЕТЛ, збільшує його генерацію НАДФН-оксидазою лейкоцитів, потенціює пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ), знижує активність каталази, посилює колагеноліз у м'яких тканинах пародонта, збільшує резорбцію альвеолярних відростків щелеп.

Показано, що за умов поєднаної інтоксикації нітратом та фторидом натрію стан вільнорадикальних процесів у тканинах пародонта і слинних залоз залежать від функціональної активності nNOS і iNOS, що реалізують відповідно протективні та цитотоксичні ефекти ендogenous NO [4,15].

Автори показали, що введення щурам інгібітора активації NF-κB JSH-23 при моделюванні поєднаної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію зменшує в м'яких тканинах пародонта сумарну активність NOS, збільшує активність орнітиндекарбоксилази, знижує у них продукцію супероксидного аніон-радикала, обмежує активність ПОЛ, підвищує антиоксидантний потенціал, а також зменшує колагеноліз та деполімеризацію протеогліканів як у м'яких і кістковій тканинах пародонта, знижує резорбцією альвеолярних відростків щелеп [5].

Серцево-судинна система. Беручи до уваги зміни у використанні кисню мітохондріями за умов фторидної інтоксикації тканини, що потребують великої кількості кисню для своєї роботи, зазнають істотних ушкоджень. М'язова тканина загалом та серцевий м'яз зокрема суттєво пошкоджуються в умовах фторидної інтоксикації. Процеси некрозу через збільшення ПОЛ та апоптозу в м'язовій тканині відбуваються одночасно. Ушкодження серцевого м'язу створює умови для поступового розвитку циркуляторної гіпоксії [21, 42].

Сечовидільна система. Нирки також страждають від збільшеної генерації супероксидного аніон-радикала та деградації антиоксидантних систем. У нирках фторидно-опосередкована активація апоптозу виражена меншою мірою. При цьому використання антиоксидантів суттєво зменшує пошкодження викликані йонами фтору [21, 36, 41].

Система дихання. Також є дані про необоротні ушкодження тканини легень, що проявляються, з одного боку, потовщенням альвеолярної стінки. При цьому потовщена альвеолярна стінка містить збільшену кількість макрофагів. З іншого боку, частина альвеолярних перетинок

руйнується, збільшуючи кількість повітряних просторів. Це зменшує загальну поверхню газообміну, що може призвести до респіраторної гіпоксії [17].

Статева система. Оскільки збільшена генерація вільних радикалів на тлі зниженої активності антиоксидантних систем призводить до активації пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), що є універсальним механізмом ушкодження клітин, це створює умови, за яких вміст клітин буде потрапляти в оточуючі тканини, стимулюючи запальну відповідь організму. Механізми апоптозу, що також запускаються фторидною інтоксикацією, в такому випадку відіграють захисну роль, оскільки зменшують запальну відповідь. Але активація процесів апоптозу в тканинах, які постійно перебувають в процесі поділу, утруднена. Цим можна пояснити розвиток запалення у ячках за умов фтористої інтоксикації, оскільки сперматогенез відбувається постійно протягом життя ссавців [40]. Оскільки в організмі ссавців тканини ячок знаходяться за специфічним бар'єром, імунологічна толерантність до них не розвивається, тому розвиток запалення в них загрожує розвитком аутоімунного ушкодження. Це лежить в основі зниження фертильності за умов хронічної інтоксикації фторидами.

Ендокринна система. Є дані про зміни функції щитоподібної залози, а саме зниження продукції гормонів (переважно тироксину та трийодтироніну), оскільки ці гормони мають переважно анаболічний ефект, зменшення їх кількості знижує регенеративний потенціал [33].

Шкіра. Епітелій також не уникає ушкоджень за умов фторидної інтоксикації. Зміни в епітелії пов'язані із активацією ПОЛ та апоптозу. Було встановлено суттєве пошкодження ДНК в епітеліальних клітинах. Морфологічно таке ушкодження проявляється у вигляді ерозій та виразок [27, 37, 38].

Висновки

Отже можна зробити такі висновки, щодо впливу фтору на організм:

1. Йони фтору можуть мати позитивний вплив на кісткову систему та зубну емаль, але їх позитивний ефект можливий лише у мікромолярних дозах. У той же час навіть у цих концентраціях генерація вільних радикалів і, як наслідок, активація MAPK-залежних шляхів апоптозу зростає у всіх інших органах та системах.

2. Фтор здатний викликати одночасний розвиток декількох видів гіпоксії.

3. Розвиток деяких найбільш загрозливих ефектів, спричинених фторидами, є дозозалежним і вимагає мілімолярних концентрацій.

4. Враховуючи дані останнього десятиліття, постає питання ефективності фторування води як засобу профілактики стоматологічних захворювань. Тому дослідження молекулярних механізмів впливу фторидів, незважаючи на попередні напрацювання, є перспективним для розши-

рення уявлень про загальні механізми розвитку фтор-асоційованих захворювань.

Перспективи подальших досліджень

Перспективними є дослідження впливу фторидів на розвиток та перебіг соматичних захворювань. Для практичних лікарів актуальною є проблема лікування та профілактики негативно впливу фторидів. Ефективним засобом для запобігання надлишковому надходженню йонів фтору в організм може бути використання сорбентів.

Література

1. Акімов О.Є. Функціонування аргіназного та NO-синтазного шляху метаболізму L-аргініну в крові щурів за умов поєданого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію та застосування суспензії нанодисперсного кремнезему / О.Є. Акімов, І.О. Ковальова, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2016. – Т.16, – №1. – С. 169-173.
2. Акімов О.Е. Генерация свободных радикалов и процессы пероксидного окисления липидов в слизистой оболочке желудка крыс в условиях сочетанной нитратной и фторидной интоксикации / О.Е. Акімов, А.В. Мищенко, В.О. Костенко // Вестник АГУИВ. – 2016. – №3. – С. 42-45.
3. Богданов О.В. Вільнорадикальні процеси в тканинах пародонта щурів за умов поєданого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію / О.В. Богданов, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2016. – Т.16, №2. – С. 210-213.
4. Богданов О.В. Вплив інгібіторів та субстрату NO-синтаз на вільнорадикальні процеси в тканинах пародонта щурів за умов поєданого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію / О.В. Богданов, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2016. – Т.16, №3. – С. 143-146.
5. Богданов О.В. Вплив інгібітора ядерної транслокації транскрипційного фактора кВ на окисний метаболізм у тканинах пародонта щурів за умов поєданого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію / О.В. Богданов, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2017. – Т.17, №1. – С. 217-219.
6. Богданов О.В. Вплив сквенджерів пероксинітриду на окисний метаболізм у тканинах пародонта щурів за умов поєданого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію / О.В. Богданов, В.О. Костенко // Світ медицини та біології. – 2016. – №3. – С. 95-98.
7. Богданов А.В. Механизмы дизрегуляции нитроксидагической системы в тканях пародонта крыс в условиях сочетанного избыточного поступления нитратов и фторида натрия / А.В. Богданов, Ю.М. Гришко, В.А. Костенко // Wiadomości Lekarskie. – 2016. – Т. LXIX, №3 (cz. II). – S. 457-461.
8. Жовинский Э.Я. Прикладное значение геохимии фтора / Э.Я. Жовинский, Н.О. Крюченко // Пошукова та екологічна геохімія. – 2007. №1. – С.3-13.
9. Мищенко А.В. Вплив гострої фтористої інтоксикації на зміну активності антиоксидантного захисту і процесів переокисного окислення ліпідів у тканинах тонкого кишківника білих щурів / А.В. Мищенко, А.Г. Костенко // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2000. – №2. – С. 409-410.
10. Мищенко А.В. Зміна тканинного дихання та окисного фосфорилування в тканинах тонкого кишечника і печінки білих пацюків під впливом фтористої інтоксикації та радіації / А.В. Мищенко, А.Г. Костенко // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2001. – №2. – С. 329-331.
11. Мищенко А.В. Зміни вмісту аденіннуклеотидів у тканинах тонкого кишечника та печінки білих щурів при фтористій інтоксикації та впливу іонізуючої радіації / А.В. Мищенко, А.Г. Костенко, Л.Ю. Глебова // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2001. – Т. 1., Вип. 1-2. – С. 34-35.
12. Мищенко А.В. Механизмы повреждения клетки при фтористой интоксикации / А.В. Мищенко // Вісник проблем біології і медицини. – 1999. – №6. – С.36-39.
13. Назаренко Е.А. Проблеми забруднення фторидами ґрунтів і вод геохімічної провінції (на прикладі Полтавської області) / Е.А. Назаренко, Ю.Б. Нікозяць, О.Д. Іващенко // Екологічна безпека. – 2014. – №1. – С. 59 – 63.
14. Стасюк О.А. Зміни окиснювального метаболізму у слинних залозах щурів за умов спільного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію / О.А. Стасюк, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2012. – Т.12, №4. – С. 167-171.

15. Стасюк О.А. Роль ізоформ NO-синтази у механізмах порушень вільнорадикальних процесів у слинних залозах щурів за умов спільного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію / О.А. Стасюк, В. О. Костенко // Світ медицини та біології. – 2012. – № 4. – С. 101-104.
16. Стасюк О.А. Вплив сквенджерів пероксинітриду на окиснювальні процеси у тканинах слинних залоз білих щурів за умов спільного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію / О.А. Стасюк, В. О. Костенко // Проблеми екології та медицини. – 2012. – Т. 16, №5-6. – С. 30-33.
17. Abdel-Gawad F.A. Lung damage after long-term exposure of adult rats to sodium fluoride / F.A. Abdel-Gawad, M.H. Ashmawy, S.M. Zaki [et al.] // Arch Med Sci. – 2014. –Vol. 10. – № 5. –P.1035-1040.
18. Akimov O.Ye. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride / O.Ye. Akimov, V.O. Kostenko // J. Ukr. Biochem. – 2016. – Vol.88 – №6. – P.70-75.
19. Alhawij H. Relative fluoride response of caries lesions created in fluorotic and sound teeth studied under remineralizing conditions/ H. Alhawij, F. Lippert, E.A. Martinez-Mier // J Dent. – 2015. – Vol.43. – № 1. – P:103-109.
20. Arnold W.H. Effect of pH of amine fluoride containing toothpastes on enamel remineralization in vitro / W.H. Arnold, A. Haase, J. Hacklaender [et al.] // BMC Oral Health. -2007. – №17. –P.7-14.
21. Bharti V.K. Effects of melatonin and epiphyseal proteins on fluoride-induced adverse changes in antioxidant status of heart, liver, and kidney of rats. / V.K. Bharti, R.S. Srivastava, H. Kumar [et al.] // Adv Pharmacol Sci. -2014. – Art. №532969
22. Bhawal U.K. Micromolar sodium fluoride mediates anti-osteoclastogenesis in Porphyromonas gingivalis-induced alveolar bone loss / U.K. Bhawal U.K., H.J. Lee, K. Arikawa [et al.] // Int J Oral Sci. -2015. –Vol. №7. -№4. –P. 242-249.
23. Bonetti G. Effectiveness of citrate buffer-fluoride mixture in Terumo tubes as an inhibitor of in vitro glycolysis / G. Bonetti , M. Carta, M. Montagnana [et al.] // Biochem Med (Zagreb). -2016. – Vol. №26. -№ 1. –P.68-76.
24. Choi A.L. Developmental fluoride neurotoxicity: a systematic review and meta-analysis / A.L. Choi, G. Sun, Y. Zhang [et al.] // Environ Health Perspect. – 2012. –Vol. №120. – № 10. – P.1362-1368.
25. Everett E.T. Fluoride's Effects on the Formation of Teeth and Bones, and the Influence of Genetics / E.T. Everett // J Dent Res. – 2011. – №5. – P. 552-560.
26. Fina B.L. Fluoride Increases Superoxide Production and Impairs the Respiratory Chain in ROS 17/2.8 Osteoblastic Cells / B.L. Fina, M. Lombarte, J.P. Rigalli [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. № 9. – № 6. – Art.e100768.
27. He L.F. DNA damage, apoptosis and cell cycle changes induced by fluoride in rat oral mucosal cells and hepatocytes / L.F. He, J.G. Chen // World J Gastroenterol. – 2006. –Vol. №12. – № 7. – P.1144-1148.
28. Jothiramajayam M. Sodium fluoride promotes apoptosis by generation of reactive oxygen species in human lymphocytes / M. Jothiramajayam, S. Sinha, M. Ghosh [et al.] // J Toxicol Environ Health A. – 2014. – Vol. №77. -№ 21. –P.1269-1280.
29. Lee J. Fluoride Induces a Volume Reduction in CA1 Hippocampal Slices Via MAP Kinase Pathway Through Volume Regulated Anion Channels / J. Lee, Y.E. Han, O. Favorov [et al.] // Exp Neurobiol. – 2016. – Vol. №25. -№2. –P.72-78.
30. Meng H. Sodium fluoride induces apoptosis through the downregulation of hypoxia-inducible factor-1 α in primary cultured rat chondrocytes / H. Meng, T. Zhang, W. Liu [et al.] // Int J Mol Med. – 2014. – Vol. №33. -№2. –P.351-358.
31. Nguyen Ngoc T.D. Sodium fluoride induces apoptosis in mouse embryonic stem cells through ROS-dependent and caspase- and JNK-mediated pathways / T.D. Nguyen Ngoc, Y.O. Son, S.S. Lim [et al.] // Toxicol Appl Pharmacol. – 2012. –Vol. №259. – №3. – P.329-337.
32. Picco D.C. The effect of chronic treatment with fluoride on salivary activity, tooth, and bone in spontaneously hypertensive rats (SHR)/ D.C. Picco, A.C. Delbem, K.T. Sasaki [et al.] //Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. – 2014. – Vol.387. – № 4. – P:321-328.
33. Sarkar C. Ameliorative effect of resveratrol against fluoride-induced alteration of thyroid function in male wistar rats / C. Sarkar, S. Pal // Biol Trace Elem Res. – 2014. – Vol. №162. – № 1-3. –P.278-287.
34. Shashi A. Inhibitory Effect of Fluoride on Na⁺,K⁺ ATPase Activity in Human Erythrocyte Membrane / A Shashi, G. Meenakshi // Biol Trace Elem Res. – 2015. – Vol. №168. -№ 2. –P.340-348.
35. Shetty K.P. Comparative evaluation and effect of organic and inorganic fluoride dentifrices on enamel microhardness: An in vitro study / K.P. Shetty K.P., S.V. Satish, V. Gouda [et al.] // J Int Soc Prev Community Dent. – 2016. – Vol. №6. -№ 2. –P.130-133.
36. Song G.H. Sodium fluoride induces apoptosis in the kidney of rats through caspase-mediated pathways and DNA damage / G.H. Song, J.P. Gao, C.F. Wang [et al.] // J Physiol Biochem. – 2014. – Vol. №70. -№3. –P.857-868.
37. Susik M.S. Effects of Different Concentrations of Fluoride in Oral Mucosal Cells in Albino Rats / M.S. Susik, P.A. Prakash, T.M. Rao // J Clin Diagn Res. – 2015. – Vol. №9. -№12. – P.ZF01-ZF04.
38. Tabuchi Y. Genes and Gene Networks Involved in Sodium Fluoride-Elicited Cell Death Accompanying Endoplasmic Reticulum Stress in Oral Epithelial Cells / Y. Tabuchi, T. Yunoki, N. Hoshi [et al.] // Int J Mol Sci. – 2014. – Vol. №15. -№ 5. – P.8959-8978.
39. Tressaud A. Fluorine and Health / A. Tressaud, G. Haufe. – Elsevier, Hungary. – 2008. – 805 P.
40. Wei R. Chronic fluoride exposure-induced testicular toxicity is associated with inflammatory response in mice / R. Wei R., G. Luo, Z. Sun [et al.] // Chemosphere. – 2016. – №153. –P.419-425.
41. Yadav N. Protective role of diet supplements Spirulina and Tamarind fruit pulp on kidney in sodium fluoride exposed Swiss albino mice: Histological and biochemical indices / N. Yadav N, S. Sharma, K. Sharma [et al.]// Indian J Exp Biol. – 2016. – Vol. №54. -№ 1. –P.44-55.
42. Yan X. Sodium Fluoride Induces Apoptosis in H9c2 Cardiomyocytes by Altering Mitochondrial Membrane Potential and Intracellular ROS Level / X. Yan, X. Yang, X. Hao [et al.] // Biol Trace Elem Res. – 2015. – Vol. №166. -№ 2. –P.210-215.
43. Zhang Y.L. Genes associated with sodium fluoride-induced human osteoblast apoptosis / Y.L. Zhang Y.L., Q. Luo, Q. Deng [et al.] // Int J Clin Exp Med. – 2015. – Vol. №8. -№ 8. –P.13171-13178.

Реферат

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ФТОРИДОВ НА ОРГАНИЗМ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Костенко В.А., Акимов О.Е., Мищенко А.В., Ковалёва И.А., Френкель Ю.Д.

Ключевые слова: фториды, молекулярные механизмы, органы и системы, организм млекопитающих

В статье сделан обзор литературы с целью обобщения современных данных о влиянии фторид-ионов на организм человека и млекопитающих. Сделаны выводы о том, что ионы фтора могут иметь положительное влияние на костную систему и зубную эмаль, молекулярный механизм которого заключается в образовании более резистентного к кислотам фтор-апатита. Однако их положительный эффект возможен лишь в микромолярных дозах. В то же время даже в этих концентрациях генерация свободных радикалов и, как следствие, активация MAPK-зависимых путей апоптоза растет во всех других органах и системах. Кроме апоптотических изменений в различных органах и тканях происходит усиление процессов перекисного окисления липидов. Функционирование цикла оксида азота смещается в сторону активации индуцибельных форм NO-синтазы, снижения аргиназного пути метаболизма L-аргинина. Фтор способен вызвать одновременное развитие нескольких видов гипоксий. Развитие некоторых, наиболее угрожающих, эффектов фторидов является дозозависимым и требует миллимолярных концентраций. Учитывая данные последнего десятилетия, возникает вопрос эффективности фторирования воды, как средства профилактики стоматологических заболеваний. Поэтому исследования молекулярных механизмов влияния фторидов, несмотря на исследования, проведенные до сих пор, является перспективным направлением для расширения представлений об общих механизмах развития фтор-ассоциированных заболеваний.

Summary

MOLECULAR MECHANISMS OF FLUORIDES INFLUENCE ON MAMMALIAN ORGANISM

Kostenko V.O., Akimov O.Ye., Mischenko A.V., Kovalova I.O., Frenkel' Yu.D.

Key words: fluorides, molecular mechanisms, organs and systems, mammalian organism

The article reviews the literature in order to generalize current data on the effect of fluoride ions on the human and mammalian organism. We concluded that fluoride ions can have a positive effect on the bone system and tooth enamel, the molecular mechanism of which lies in the formation of a more acid-resistant fluoroapatite. However, their positive effect is possible only in micromolar doses. At the same time, even in these concentrations, the generation of free radicals and, as a consequence, activation of MAPK-dependent pathways of apoptosis grows in all other organs and systems. In addition to apoptotic changes in various organs and tissues, there is an intensification of the processes of lipid peroxidation. The functioning of nitric oxide cycle shifts towards the activation of inducible forms of NO-synthase, reducing the arginase dependent pathway of L-arginine metabolism. Fluoride can cause simultaneous development of several types of hypoxia. The development of some of the most threatening effects of fluoride is dose-dependent and requires millimolar concentrations. Taking into account the data of the last decade, the question of effectiveness of water fluoridation as a means of preventing dental diseases arises as discussible. Therefore, studies of the molecular mechanisms of fluorides effects, in spite of the investigations have been already conducted, are a promising direction for broadening the understanding of general mechanisms of fluoride-associated diseases development.

УДК 616.5-006.6-036.22

Кравець К.І., Богомолець О.В.

НАЙПОШИРЕНІШІ НЕМЕЛАНОМНІ РАКИ ШКІРИ

Харківська медична академія післядипломної освіти

Мета. Оскільки немеланомні раки є найпоширенішою групою злоякісних новоутворень шкіри, метою даної роботи було провести літературний огляд та узагальнити сучасні знання в цій сфері. Окрім клінічної картини, досить важливим є дерматоскопічний аналіз структури новоутворень, який підвищує рівень діагностики на 46-90%, а лікувальна тактика не обмежується лише видаленням. До найрозповсюдженіших варіантів раку шкіри відносяться плоскоклітинний та базально-клітинний. Розрізняють внутрішньоепідермальний та інвазивний плоскоклітинний рак шкіри. До внутрішньо-епідермальної форми належать хвороба Боуена та еритроплазія Кейра. Інвазивний плоскоклітинний рак шкіри може бути екзофітним та ендофітним. Розрізняють декілька підтипів базально-клітинного раку шкіри: виразкова форма, пігментована форма, кістозна форма, склеродермоподібна форма, поверхнева форма, фіброепітеліома Пінкуса, синдром Горліна. Лікування немеланомних раків шкіри поділяється на хірургічне (хірургічне висічення, кріотерапія, лазерна абляція, операція по Мосу) та консервативне (медикаментозне лікування, фотодинамічна терапія). Нещодавні дослідження патогенезу немеланомних раків шкіри запропонували застосування молекулярно-орієнтованої терапії як альтернативи традиційній хіміотерапії. *Висновки.* З групи немеланомних раків шкіри найчастіше зустрічаються плоскоклітинний та базально-клітинний раки шкіри. Вісімдесят відсотків (80%) новоутворень розвивається на шкірі голови, 20% - на шкірі тулуба. Діагностика на ранніх етапах розвитку новоутворень дозволяє застосовувати лікування з найменшими наслідками для пацієнтів, а світова тенденція направлена на пошуки нових методів лікування.

Ключові слова: немеланомні раки шкіри, базально-клітинний рак шкіри, плоскоклітинний рак шкіри, лікування раків шкіри.

Згідно Національного канцер-реєстру України, в 2016 році група немеланомних раків шкіри (НМРШ) посіла 1 місце серед чоловіків і склала 21,6% від усіх злоякісних новоутворень, і 2 місце серед жінок і склала 17,6% [1]. Основною причиною їх появи вважається сонячне випромінювання [2]. Дань моді та потоншення озонового шару вважаються складовою проблеми. Солярне пошкодження залежить від типу шкіри, кумулятивної експозиції ультрафіолетового опромінення, інтенсивності експозиції, сонячної експозиції в дитинстві. Солярний кератоз та плоскоклітинна карцинома виникають внаслідок хронічного сонячного опромінення. Деякі форми меланомні виникають у працівників закритих приміщень (офіси, фабрики, шахти), які потрапляють на сонце лише під час відпустки і часто згора-

ють. Люди, які отримали опіки в дитячому віці частіше схильні до появи раку шкіри. Доведений підвищений ризик для жителів екваторіальних зон.

Ультрафіолетове (УФ) світло розподіляється по діапазнам: УФА (315-400 нм), УФВ (280-315 нм), УФС (200-280 нм). Озоновий шар не пропускає УФ світло нижче рівня 290 нм. Тільки УФА досягає дерми, увесь інший спектр поглинається епідермісом. УФ світло викликає пошкодження на клітинному рівні. УФВ викликає мутацію гена-супресора пухлин, відіграючи головну роль у патогенезі [3]. УФ-випромінювання викликає пряме пошкодження ДНК, але це також може призвести до утворення реактивних видів кисню та реактивних азотних проміжних сполук, які потім викликають непрямі окислювальні пошкодження