підвищеною продукцією імуноглобулінів і спостерігається при гострих і хронічних інфекціях, колагенозах. Результати досліджень дають підстави вважати, що в організмі експериментальних тварин відбувається порушення білкового обміну, яке проявляється диспротеїнемією і прямо пропорційно залежить від терміну експерименту [5; 6].

Внаслідок застосування ретаболілу у тварин із ЕАА ми виявили зростання альбумінів до 34,6 % на 64-ту добу експерименту порівняно з неліkованими морськими свинками. Разом із тим застосування препарату позитивно впливає і на рівень глобулінів. Так, загальний рівень глобулінів на 64-й день знизився на 53 % порівняно з групою морських свинок, яких не піддавали впливу ретаболілу. Показники α1-, α2-, β-, γ-глобулінів у лікованих тварин відповідно знизилися на 52,6; 43,4; 53 і 43,4 % порівняно з тваринами, яким не вводили препарат. На підставі отриманих результатів можна стверджувати, що ретаболіл спричинив коригувальний вплив на білковий обмін, який проявився підвищенням вмісту альбумінів і зниженням глобулінових показників у крові експериментальних тварин.

Одержані результати дозволяють зробити висновок про здатність цього препарату коригувати білковий обмін при експериментальному алергічному альвеоліті.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Регеда М. С.* Екзогенний алергічний альвеоліт / М. С. Регеда. — Львів : Сполом, 2001. — 166 с.

2. *Регеда М. С.* Екзогенний алергічний альвеоліт / М. С. Регеда, Ф. Й. Щепанський // Лікування та діагностика. — 2005. — № 2. — С. 45-71.

3. *Стан* клітинного та гуморального імунітету при експериментальному та алергічному альвеоліті в різні періоди його формування / М. С. Регеда, О. А. Ковалишин, В. М. Фрайт [та ін.] // Актуальні проблеми медицини, фармації та біології. — 2007. — № 3. — С. 28-29.

4. *Пухлик Б. М.* Алергічні захворювання : навч. посібник / Б. М. Пухлик. — Вінниця : Нова книга, 2004. — 240 с.

5. *Клінічна* біохімія : підручник / Д. П. Бойків, Т. І. Боднарчук, О. Л. Іванків [та ін.]. — К. : Медицина, 2006. — 432 с.

6. *Біохімічні* показники в нормі і при патології / Д. П. Бойків, Т. І. Боднарчук, О. Л. Іванків [та ін.]. — К. : Медицина, 2007. — 318 с.

7. *Орехов О. О.* Патоморфология легких и микроциркуляторного русла малого круга кровообращения при хроническом экспериментальном аллергическом альвеолите / О. О. Орехов, Ю. А. Кирилов // Архив патологии. — 1985. — № 10. — С. 54-61.

8. *Задорожный А. А.* Влияние ретаболила и аппликации лейкопластыря на приживление и объемный кровоток в аутотрансплантатах разных участков кожи у крыс / А. А. Задорожный, С. Ю. Штрыголь, С. И. Китаев // Методология флоуметрии. — М. : Трансоник, 2002. — Кн. 6. — С. 131-142.

9. *Камышников В. С.* Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. — М. : Медицина, 2004. — 920 с.

УДК 577.2+616.71+615.466

А. П. Левицький, Х. Аль-Баюш М.

ВПЛИВ КАЛЬЦІЄВМІСНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ФЕРМЕНТНІ ПОКАЗНИКИ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ФТОРИДНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

ДУ «Інститут стоматології АМН України», Одеса

Хронічна фторидна інтоксикація (ХФІ) виникає в умовах промислових хімічних виробництв, при тривалому проживанні в біогеохімічних регіонах із підвищеним вмістом фторидів у воді, а також внаслідок систематичного застосування питної води, харчових продуктів і засобів ротової гігієни з великим вмістом фторидів [1; 2]. За умов ХФІ спостерігаються ураження зубів флюорозом [3; 4], а також суттєві порушення обміну речовин і функціональної активності кісток [5]. Негативний вплив ХФІ пов'язаний із дією іонів фтору на функцію остеобластів (пригнічення біосинтезу та секреції колагену), остеокластів (активація та підвищена секреція матриксних металопротеїназ), із затримкою клітинного циклу й індукцією апоптозу [6–8].

Відомо, що лікувально-профілактичними засобами за умов ХФІ є кальцієвмісні препарати, які зв'язують іон фториду, пригнічують його всмоктування у

шлунково-кишковому тракті, суттєво знижують рівень фторидної інтоксикації [9–11].

У наших попередніх роботах було показано, що захисну дію при ХФІ виявляють різні сполуки кальцію (карбонат, цитрат), особливо природні вапняки [12; 13].

Метою даного дослідження стало вивчення впливу різних препаратів кальцію на стан кісткової тканини за умов експериментальної фторидної інтоксикації.

Стан кісткової тканини визначали за ферментативними показниками [14].

Матеріали та методи дослідження

У роботі було використано 50 щурів лінії Вістар (самиці віком 13 міс. середня маса (280±±13) г), яких було поділено на 5 груп по 10 щурів у кожній: 1-ша група — контроль (інтактні щурі); 2-га група — щурі з ХФІ (споживання питної води, що містила фторид натрію — 20 мг/л, протягом 1 міс); 3-тя група — щурі з ХФІ + цитрат кальцію в дозі 500 мг/кг живої маси, що відповідає 100 мг кальцію; 4-та група щурів із ХФІ отримувала карбонат кальцію (х. ч.) у дозі 250 мг/кг маси (відповідає дозі 100 мг чистого кальцію) і 5-та група — щурі з ХФІ + природний вапняк «Хайсамін» [12] у дозі 250 мг/кг, що відповідає 100 мг кальцію.

Усі кальцієвмісні препарати вводили *per os* протягом 30 днів із першого дня переведення щурів на фторидну воду. Евтаназію щурів здійснювали під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг), виділяли стегнову кістку і готували з неї гомогенат на цитратному буфері pH 6,1 із розрахунку 75 мг кісткової тканини на 1 мл буферного розчину. У гомогенаті кістки визначали активність лужної та кислої фосфатаз (відповідно ЛФ і КФ) за гідролізом р-нітрофеніл фосфату [15], активність еластази за методом Visser і Blouf [15] та загальну протеолітичну активність (ЗПА) за гідролізом казеїну при pH 7,6 [15].

За співвідношенням активності ЛФ і КФ визначали індекс мінералізації, а за співвідношенням ЗПА / еластаза — індекс колагеноутворення [14].

Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 подано результати вивчення впливу різних кальцієвих препаратів на активність фосфатаз стегнової кістки щурів за умов ХФІ. Як відомо, активність ЛФ є маркером функціональної активності остеобластів, а активність КФ — остеокластів [14]. При ХФІ активність ЛФ знижується в 2,3 разу, що може свідчити про пригнічення функції остеобластів. Карбонат кальцію (чистий або у складі природного вапняку) мало впливає на знижений за умов ХФІ рівень ЛФ. Лише цитрат кальцію повертає активність ЛФ у стегновій кістці щурів при ХФІ до показників контролю.

Активність КФ, навпаки, за умов ХФІ суттєво збільшується, що свідчить про активність остеокластів, які спричиняють остеолізис. Усі використані нами кальцієвмісні препарати знижують активність КФ, однак найбільшою мірою — карбонати кальцію.

Співвідношення ЛФ/КФ є показником процесу мінералізації у кістковій тканині. Як видно з даних табл. 1, за умов ХФІ цей індекс знижується в 5,5 рази. Усі кальцієвмісні препарати однаковою мірою підвищують цей індекс, але не повертають його до рівня контролю. Ця обставина може свідчити про те, що за умов ХФІ порушуються процеси мінералізації кістки не тільки внаслідок нестачі іонізованого кальцію, але й за рахунок інших механізмів.

У табл. 2 наводяться результати досліджень впливу кальцієвмісних препаратів на активність протеаз стегнової кістки за умов ХФІ. Як видно з цих даних, у щурів за умов ХФІ удвічі знижується ЗПА у стегновій кістці, що може свідчити про пригнічення активності остеобластів і, зокрема, їх колагеноутворювальної функції [14].

З-поміж усіх досліджуваних кальцієвих препаратів лише цитрат Са суттєво підвищував рівень ЗПА, тимчасом як карбонат кальцію та вапняк не впливали на ЗПА.

За умов ХФІ у стегновій кістці щурів збільшується активність еластази, яка походить, го-

Таблиця 1

Вплив кальцієвмісних препаратів на активність фосфатаз стегнової кістки щурів за умов ХФІ

Група	Активність ЛФ, мк-кат/кг	Активність КФ, мк-кат/кг	ЛФ/КФ
1. Контроль (інтактні)	234,3±27,0	8,13±1,29	28,8±3,0
2. ХФІ	102,0±11,0 P<0,001	19,42±1,43 P<0,001	5,2±0,4 P<0,001
3. ХФІ + цитрат Са (500 мг/кг)	184,0±36,7 P>0,1 P_1>0,05	14,26±1,23 P<0,01 P_1<0,05	12,9±1,1 P<0,001 P_1<0,001
4. ХФІ + карбонат Са (250 мг/кг)	99,8±9,1 P<0,001 P_1>0,9	7,79±0,95 P>0,6 P_1<0,001	12,8±1,2 P<0,001 P_1<0,001
5. ХФІ + «Хайсамін» (250 мг/кг)	116,3±7,7 P<0,001 P_1>0,1	9,45±1,57 P>0,3 P_1<0,001	12,3±1,2 P<0,001 P_1<0,001

Примітка. У табл. 1 і 2: P — вірогідність різниці порівняно з 1-ю групою; P_1 — вірогідність різниці порівняно з 2-ю групою.

Таблиця 2

Вплив кальцієвмісних препаратів на активність протеаз стегнової кістки щурів за умов ХФІ

Група	ЗПА, нкат/кг	Активність еластази мк-кат/кг	ЗПА/Е
1. Контроль (інтактні)	362,6±50,0	6,46±0,88	56,1±6,9
2. ХФІ	177,4±18,8 P<0,01	9,72±1,05 P<0,05	18,2±2,1 P<0,01
3. ХФІ + цитрат Са (500 мг/кг)	252,1±38,3 P>0,05 P_1>0,05	7,24±0,51 P>0,3 P_1<0,05	34,8±3,3 P<0,05 P_1<0,001
4. ХФІ + карбонат Са (250 мг/кг)	172,5±31,9 P<0,01 P_1>0,9	4,98±0,34 P>0,1 P_1<0,001	34,6±3,6 P<0,05 P_1<0,001
5. ХФІ + «Хайсамін» (250 мг/кг)	203,3±20,5 P<0,05 P_1>0,1	6,51±0,40 P>0,9 P_1>0,05	31,2±3,4 P<0,05 P_1<0,001

ловним чином, з нейтрофілів і виконує руйнівну функцію в кістковій тканині, тому що спричинює деполімеризацію колагену, еластину й усіх інших білків [14].

Кальцієвмісні препарати знижують активність еластази у стегновій кістці щурів за умов ХФІ, однак найбільшою мірою — карбонат кальцію. Співвідношення ЗПА / еластаза є індикатором стану процесу колагеноутворення [14]. При ХФІ цей показник знижується утричі. Усі кальцієвмісні препарати підвищують його удвічі (приблизно однаково), проте не повертають до рівня у контрольних тварин.

Таким чином, ХФІ викликає у кістковій тканині порушення не тільки процесу мінералізації, але й колагеноутворення. Певною мірою цим порушенням можна запобігти за допомогою кальцієвмісних препаратів, однак у механізмі токсичної дії фторидів важлива не тільки їх здатність зв'язувати іонізований кальцій, наявні ще якісь інші фактори, пошук яких стане предметом наших подальших досліджень.

Висновки

1. За умов ХФІ у стегновій кістці щурів знижується активність ЛФ, ЗПА, але збільшується активність КФ і еластази, що свідчить про пригнічення функції остеобластів й активацію остеокластів.

2. Кальцієвмісні препарати знижують активність КФ й еластази та відповідно до змін індексів мінералізації (ЛФ / КФ) і колагеноутворення (ЗПА / еластаза) стимулюють ці процеси.

3. Неможливість повністю нормалізувати процеси остеогенезу за допомогою кальцієвмісних препаратів може свідчити про наявність інших, не кальційзв'язувальних механізмів у токсичній дії фторидів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Воздействие* фтора и его производных на окружающую среду и организм человека / О. И. Попов, Л. В. Подригало, Г. Н. Даниленко, Н. Г. Семко // Врачебное дело. — 2000. — № 1. — С. 87-89.

2. *Экспериментальные* исследования патогенеза хронической фтористой интоксикации / Н. Н. Михайлова, А. С. Анохина, Е. В. Уланова [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2006. — № 3. — С. 19-21.

3. *Николишин А. К.* Современный взгляд на состояние твердых тканей зуба при различных степенях флюороза / А. К. Николишин // Український стоматологічний альманах. — 2002. — № 6. — С. 52-54.

4. *Гафаров В. Г.* Факторы риска в возникновении некариозных поражений зубов и их профилактика / В. Г. Гафаров, Н. Х. Мирзагулов, Э. Н. Паредес // Стоматология детского возраста и профилактика. — 2006. — № 3-4. — С. 26-27.

5. *Boivin G.* Fluoride salts and bone deseases / G. Boivin, P. J. Meunier // J. Trace. Elem. Exp. Med. — 1998. — Vol. 11, N 4. — P. 346.

6. *Влияние* избытка фторида на коллаген типа I в опытах на крысах *in vivo* и *in vitro* / Q. Miao, M. Xu, B. Liu, B. Yon // J. Hyg. Res. — 2002. — Vol. 31, N 3. — P. 145-147.

7. *Влияние* интенсивного воздействия фтора на остеокластическую активность / K. Hua, S.-J. Yang, W.-C. Zhang, G.-S. Li // J. Jilin Univ. Med. Ed. — 2004. — Vol. 30, N 3. — P. 345-347.

8. *Влияние* фторида на клеточный цикл и апоптоз в культивируемых остеобластах крыс / Ying Zhang, Sun Guifan, Yaping Jin, Yi Wang // J. Hyg. Res. — 2003. — Vol. 32, N 5. — P. 432-433.

9. *Tenuta-Filho A.* Reduction of the bioavailability of fluoride from Antarctic krill by calcium / A. Tenuta-Filho, R. C. C. Aluarenga // Int. J. Food Sci. and Nutr. — 1999. — Vol. 50, N 4. — P. 297-302.

10. *Влияние* различных доз цитрата кальция на протеолиз в костной ткани крыс при фторидной интоксикации / В. Н. Горохивский, О. В. Деньга, А. П. Левицкий, Л. Н. Россаханова // Вісник стоматології. — 2006. — № 2. — С. 3-5.

11. *Вплив* цитрату кальцію на перебіг гострої фтористої інтоксикації у щурів / О. А. Макаренко, А. П. Левицький, І. В. Ходаков [та ін.] // Одеський медичний журнал. — 2003. — № 6 (80). — С. 20-23.

12. *Аль-Баюш Х. М.* Экспериментальное изучение кальцийсодержащего препарата «Хайсамин» / Х. М. Аль-Баюш, В. Н. Горохивский // Вісник стоматології. — 2007. — № 6. — С. 8-12.

13. *Левицкий А. П.* Гепатопротекторное действие кальцийсодержащих препаратов при хронической фтористой интоксикации / А. П. Левицкий, Х. М. Аль-Баюш, В. Н. Горохивский // Вісник стоматології. — 2008. — № 3. — С. 10-13.

14. *Ферментативний* метод оцінки стану кісткової тканини / А. П. Левицький, О. А. Макаренко, І. В. Ходаков, Ю. В. Зеленіна // Одеський медичний журнал. — 2006. — № 3. — С. 17-21.

15. *Экспериментальные* методы исследования стимуляторов остеогенеза : метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга [и др.] — К. : ГФЦ, 2005. — 30 с.