

Статья поступила в редакцию 29.08.2017 г.

Жукова А.Г., Михайлова Н.Н., Казницкая А.С., Алехина Д.А.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»,
г. Новокузнецк, Россия

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМАХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО И ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЙ ФТОРА НА ОРГАНИЗМ

В обзоре обобщены современные литературные данные о молекулярных механизмах физиологического и токсического действия соединений фтора на организм.

Ключевые слова: фтор; окислительный метаболизм; транскрипция; трансляция; внутриклеточная сигнализация.

Zhukova A.G., Mikhailova N.N., Kazitskaya A.S., Alekhina D.A.

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases,
Novokuznetsk Institute (Branch) of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, Russia

CONTEMPORARY CONCEPTS OF MOLECULAR MECHANISMS OF THE PHYSIOLOGICAL AND TOXIC EFFECTS OF FLUORINE COMPOUNDS ON AN ORGANISM

The review summarizes current literature data on the molecular mechanisms of the physiological and toxic effects of fluorine compounds on an organism.

Key words: fluorine; oxidative metabolism; transcription; translation; intracellular alarm system.

Соединения фтора широко распространены в природе и являются производственным загрязнителем. В свободном состоянии фтор в природе не существует, однако образует неорганические и органические комплексные соединения — фториды, содержание которых в Земной коре составляет примерно 0,06-0,09 % [6, 35]. Так, фторид натрия в природе встречается в виде минерала виллиомита, а также входит в состав криолита [30].

Известно, что низкие концентрации фтора необходимы для нормального роста и развития организма. Фтор оказывает регуляторное влияние не только на клетки костной ткани (остеобласты и остеокласты), но и на клетки эндотелия, печени, почек, миокарда и нервной системы [6, 11, 12].

Суточная потребность во фторе составляет 1,5-4 мг. Токсические дозы фтора для человека варьируют в широком диапазоне: для взрослых 16-64 мг/кг, для детей 3-16 мг/кг [6, 35]. Токсичность фтора связана с его высокой химической и биологической активностью.

Суточное поступление фторидов с пищей составляет в среднем до 2-3 мг, 90-97 % которого абсорбируется через желудочно-кишечный тракт в кровь. Из плазмы крови фтор быстро распределяется во внутриклеточных и внеклеточных жидкостях, тканях и органах. Фтор способен быстро проникать через биологические мембраны в форме фтористого водорода (HF) путём пассивной диффузии. Эксперименты с

радиоактивным фтором показали, что его внутриклеточная концентрация зависит от градиента pH и на 10-50 % ниже, чем в плазме крови. Равновесные концентрации фтора достигаются быстрее между плазмой и хорошо снабжаемыми кровью органами (сердце, лёгкие и печень), чем между плазмой и скелетными мышцами, кожей и другими органами [3]. В результате соединения фтора в организме распределяются следующим образом: костная ткань > эмаль зубов > дентин > паренхиматозные органы.

Фтор как химический элемент не подвергается метаболическим превращениям, а может либо накапливаться, либо только выводиться из организма. При этом максимальное его накопление показано в почках, меньшее в головном мозге и отсутствие в печени [1]. Выведение фтора из организма происходит через кожные покровы, пищеварительный тракт и мочевыделительную систему. Период полувыведения фтора из организма составляет от 2 до 9 часов [21].

В тканях животных существуют разные формы неорганического фтора:

- 1) фтор в виде свободных ионов, который может быть измерен с помощью ионоселективных электродов;
- 2) фтор в виде соединений и комплексов, включая металлоорганические, такие как:
 - а) HF при низких значениях pH,
 - б) комплексы фтора, связанного с ионами металлов (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+} и др.),
 - в) фтор, абсорбированный в минералоорганических осадках, например, в слюне,
 - г) фтор, инкорпорированный в апатитные элементы костей и зубов.

Все эти неорганические фракции фтора могут быть превращены в ионный неорганический фтор, и их содержание может быть измерено.

Корреспонденцию адресовать:

ЖУКОВА Анна Геннадьевна,
654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23,
ФГБНУ «НИИ КПППЗ».
Тел.: +7-983-212-81-81.
E-mail: nyura_g@mail.ru

Избыточное поступление соединений фтора в организм приводит к развитию хронической фтористой интоксикации — флюороза. Различают эндемический, профессиональный (производственный), «соседский» и ятрогенный флюороз. Эндемический флюороз вызывается высоким содержанием фтора в водоемных источниках (более 1,5–2 мг/л) [23, 35]. Профессиональный флюороз возникает при производственном контакте с соединениями фтора и, в частности, с фторидом натрия. Характерен для рабочих электролизных цехов алюминиевых заводов и работников, задействованных на производстве суперфосфата и криолита [19]. Под «соседским» флюорозом понимают заболевание населения, не принимающего непосредственного участия в производстве. Так, у лиц, проживающих около алюминиевого завода более 5 лет, но никогда не работавших на нём, отмечается высокий уровень содержания фтора в волосах и ногтях, высокий уровень флюороза. Форма флюороза, возникающая при использовании фтора в лечебных и профилактических целях, получила название ятрогенного флюороза.

Элективность поражения соединениями фтора высокоминерализованных тканей, в частности костей скелета и зубов, хорошо известна [3]. Однако флюороз относится к полисистемным заболеваниям, при которых наблюдаются патологические изменения во многих органах. При флюорозе поражаются печень, почки, зубы, нейроэндокринная, сердечно-сосудистая и костная системы [35].

В настоящее время вопрос о биогенном влиянии фтора на клеточном уровне остаётся открытым, поскольку необходимое его количество находится близко к дозе, вызывающей повреждающее действие. Показано, что эффекты фтора на физиологические функции организма и клеточный метаболизм зависят от типа клеток, концентрации и времени действия [6, 46, 47]. Так, например, в костной и зубной тканях фтор в микромолярных концентрациях вызывает клеточную пролиферацию и рост, тогда как в миллимолярных — подавляет пролиферацию и индуцирует апоптоз клеток [41, 42].

Выделяют несколько механизмов действия неорганических соединений фтора на организм человека и животных (рис.) [6].

Так, соединения фтора влияют на:

- 1) метаболизм клеток;
- 2) проницаемость клеточных мембран;
- 3) редокс-статус клеток и процессы транскрипции и трансляции;

- 4) различные пути внутриклеточной сигнализации;
- 5) механизмы пролиферации и пути программируемой гибели клеток (апоптоз и некроз).

ГОРМОНАЛЬНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ФТОРИДАМИ

Имеются морфологические исследования, свидетельствующие о согласованных изменениях в гипоталамо-нейросекреторной системе, аденогипофизе и коре надпочечников при интоксикации фтором. Показано снижение морфофункциональной активности коры надпочечников и аденогипофиза, что может проявляться угнетением секреции гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГНЧС). Результатом такой гормональной перестройки является развитие метаболической недостаточности в тканях [2, 3].

Показано, что при фтористой интоксикации повышается функциональная активность основных клеток паращитовидных желёз и С-клеток щитовидной железы [24, 37]. В результате этого повышается уровень гормонов, регулирующих гомеостаз Ca^{2+} в организме — паратиреоидного гормона (ПТГ) и кальцитонина. При этом секреция ПТГ в ответ на фтористую интоксикацию была избыточной — уровень этого гормона в крови экспериментальных крыс превышал контрольные значения в 5 раз. В настоящее время показано, что высокие уровни ПТГ, увеличивая ток Ca^{2+} в клетки, способствуют разобщению окислительного фосфорилирования, уменьшению образования АТФ, оказывают неблагоприятное влияние на липидный и углеводный обмен [25].

Длительное действие фтора приводит к изменению содержания в крови тиреотропного гормона (ТТГ) и гормонов щитовидной железы — трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4). При этом динамика уровня этих гормонов зависит от продолжительности действия повреждающего фактора. Первая фаза характеризуется повышением в крови уровня как ТТГ, так и T_4 , на фоне сниженного содержания T_3 . Затем уровень ТТГ и гормонов щитовидной железы возвращается к контрольным значениям, а по мере продолжительности действия повреждающего фактора наступает фаза угнетения, характеризующаяся снижением уровня ТТГ, T_4 и T_3 [35, 38]. Гормоны щитовидной железы регулируют окислительно-восстановительные процессы и основной обмен, в результате чего обеспечива-

Сведения об авторах:

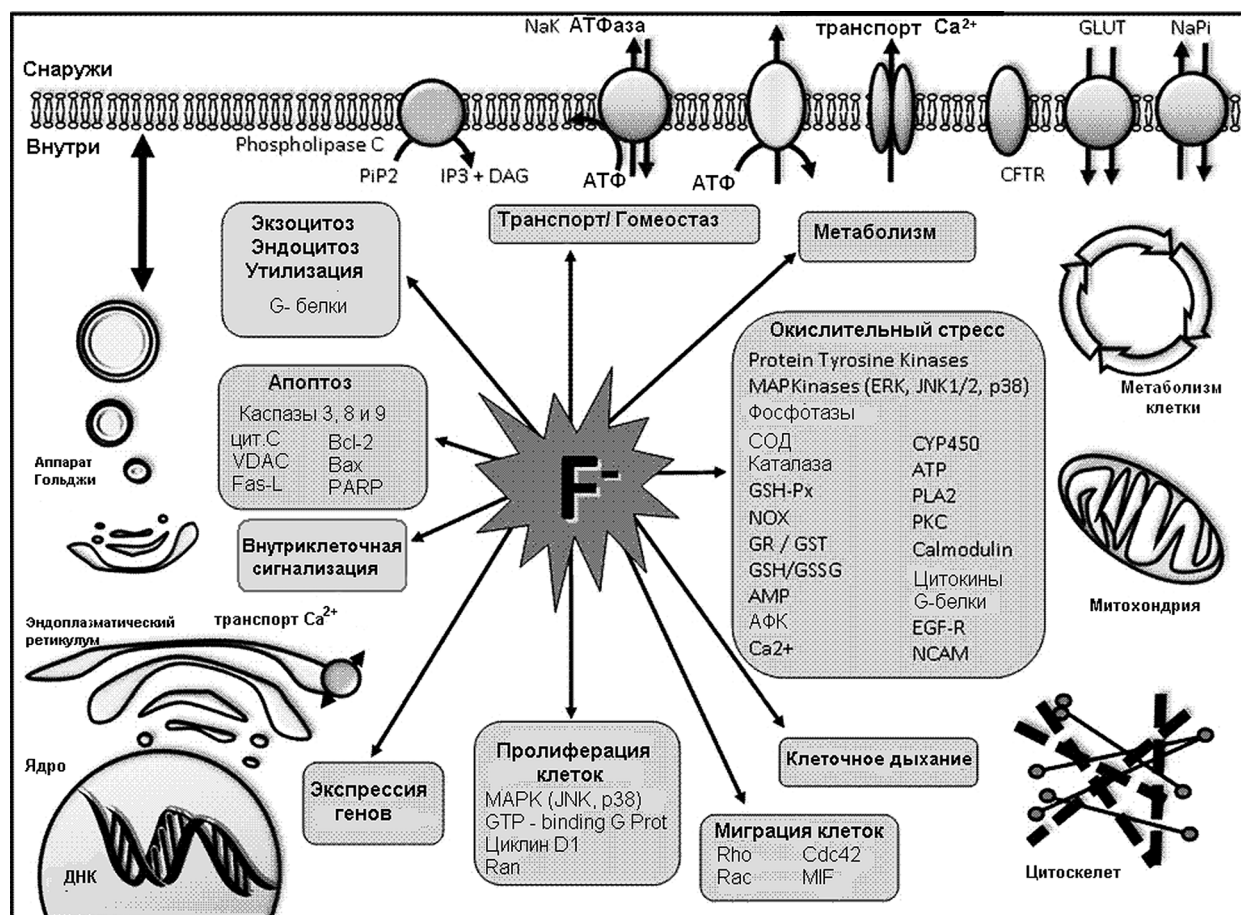
ЖУКОВА Анна Геннадьевна, доктор биол. наук, профессор, зав. лабораторией популяционной генетики, ФГБНУ «НИИ КППГЗ»; профессор кафедры естественнонаучных дисциплин и методики преподавания, Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «КГУ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: nyura_g@mail.ru

МИХАЙЛОВА Надежда Николаевна, доктор биол. наук, профессор, зам. директора по научной работе, зав. лабораторией экспериментальных гигиенических исследований, ФГБНУ «НИИ КППГЗ»; зав. кафедрой естественнонаучных дисциплин и методики преподавания, Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «КГУ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: narmih@mail.ru

КАЗИЦКАЯ Анастасия Сергеевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, ФГБНУ «НИИ КППГЗ», г. Новокузнецк, Россия.

АЛЕХИНА Дарья Александровна, соискатель, лаборатория экспериментальных гигиенических исследований, ФГБНУ «НИИ КППГЗ», г. Новокузнецк, Россия.

Рисунок
Молекулярные механизмы физиологического и токсического действия фтора на клетки млекопитающих [Barbier O, Arreola-Mendoza L, Del Razo LM; 6]
Figure
Molecular mechanisms of the physiological and toxic effects of fluorine on mammalian cells [Barbier O, Arreola-Mendoza L, Del Razo LM; 6]



ют более интенсивное функционирование всего организма в условиях действия повреждающего фактора.

Таким образом, при фтористой интоксикации наблюдаются разнонаправленные изменения в содержании важных адаптивных гормонов в крови – гормонов ГНС, ТТГ, T₃, T₄, ПТГ, кальцитонина и др. При этом фазовые изменения в содержании этих гормонов отражают компенсаторную реакцию организма в ответ на длительное действие соединений фтора. В частности, может изменяться активность ферментов,

ответственных за поддержание метаболизма в организме на физиологическом уровне [46, 47].

Показано, что соединения фтора обладают высоким сродством к некоторым ионам металлов, играющих роль кофакторов в активности ферментов основных метаболических путей. В большинстве случаев фтор действует как ингибитор ферментов, но иногда он может стимулировать их активность. Механизмы зависят от типа фермента, концентрации и длительности действия фтора [1, 3]. Так, в микромолярных

Information about authors:

ZHUKOVA Anna Gennadyevna, doctor of biology, professor, head of the laboratory of population genetics, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases; professor of the chair for natural science disciplines and teaching methods, Novokuznetsk Institute (Branch) of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, Russia. E-mail: nyura_g@mail.ru

MIKHAILOVA Nadezhda Nikolaevna, doctor of biology, professor, deputy director on scientific work, head of the laboratory for experimental hygienic researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases; head of the chair for natural science disciplines and teaching methods, Novokuznetsk Institute (Branch) of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, Russia. E-mail: napmih@mail.ru

KAZITSKAYA Anastasiya Sergeevna, candidate of biological sciences, senior research associate, the laboratory of population genetics, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

ALEKHINA Darya Aleksandrovna, applicant, laboratory for experimental hygienic researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

дозах фтор считается эффективным анаболическим агентом, в то время как миллимолярные концентрации ингибируют различные ферменты, включая и фосфатазы (табл.).

Кроме того, ионы фтора способны связываться с функциональными группами аминокислотных остатков в активном центре ферментов, что также вызывает их ингибирование. Таким путём ингибируется активность Na^+, K^+ -АТФазы, что ведёт к истощению уровня АТФ в клетке и нарушению клеточного мембранного потенциала [1, 2]. Снижение продукции АТФ вызывает увеличение уровня в клетке АМФ, АДФ, ГДФ и фосфора неорганического.

Хроническое действие высоких концентраций фтора изменяет также параметры углеводного и липидного обмена. Так, в экспериментах на мышах было показано развитие гипергликемии к 4-й неделе фтористой интоксикации [14]. При этом в β -клетках поджелудочной железы этих мышей был снижен уровень мРНК инсулина. Ионы фтора ингибируют также пентозофосфатный путь окисления глюкозы, в частности фермент глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу [8, 46, 47].

Соединения фтора оказывают влияние на уровень фосфолипидов в мембранах разных органов и сыворотке крови. Показано достоверное повышение лизофосфатидилхолина, сфингомиелина, фосфатидилсерина (детергентная фракция фосфолипидов) и снижение фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина в плазме крови, мембранах эритроцитов и клеток разных органов (печень, почки) [2, 35, 38]. Фтористая интоксикация сопровождается и изменением количественного состава насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот — в липидах эритроцитов, гепатоцитов преобладают повышенные уровни миристиновой (14:0), олеиновой (18:1;9), линолевой (18:2;9,12), достоверно снижается уровень арахидоновой кислоты (20:4;5,8,11,14) [38]. Важно, что изменения в составе жирных кислот происходят на фоне повышенной активности фосфолипазы A_2 и указывают на возможность нарушения синтеза эйкозаноидов: простагландинов, простациклинов, тромбоксанов и лейкотриенов. Кроме того, изменения в уровне мембранных фосфолипидов и насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот свидетельствуют о нарушении структуры мембран клеток — увеличивается их жёсткость, изменяются липид-белковые взаимодействия, что приводит к нарушению функционирования транспортных и ферментных систем клетки.

В целом, в настоящее время известно около 80 белков, активность которых обратимо изменяется ионами фтора. Практически все эти белки участвуют в основных метаболических процессах в организме.

ВЛИЯНИЕ СОЕДИНЕНИЙ ФТОРА НА ПРОНИЦАЕМОСТЬ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН

Показано, что ионы фтора изменяют гомеостаз Ca^{2+} в клетках. Так, при фтористом воздействии сокращается транспорт Ca^{2+} по эндоплазматическому ретикулуму и через плазматические мембраны в клетках

Таблица
Ингибирование металлсодержащих ферментов высокими концентрациями фтора
Table
Inhibition of metal-containing enzymes by high fluorine concentrations

Ион металла	Фермент	Метаболический путь
Магний	Фосфоглюкомутаза	Синтез гликогена
	Гексокиназа	Фосфорилирование глюкозы
	Глюкозо-6-фосфатаза	Распад гликогена
	Енолаза	Гликолиз
	α -Кетоглутаратдегидрогеназа	Цикл Кребса
	Пируваткиназа	Гликолиз
	Дезоксирибонуклеаза	Расщепление ДНК
Кальций	Аденозинтрифосфатаза	Активный транспорт ионов
	Транскетолаза	Пентозофосфатный путь
	Железо	Сукцинатдегидрогеназа
Железо	Цитохромоксидаза	Перенос электронов на O_2
	Каталаза и пероксидаза	Антиоксидантная защита

почек, а также в саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов в результате уменьшения количества Ca^{2+} -транспортирующих белков и ингибирования Ca^{2+} -насосов. В клетках нервной системы фтор ингибирует фермент фосфолипазу C , подавляя образование вторичного мессенджера диацилглицерина (ДАГ) и поступление Ca^{2+} в клетку. Однако в цитозоле клеток других тканей (эритроциты, остеобласты, проксимальные трубочки, фибробласты, эндотелиальные клетки) фтористая интоксикация увеличивала концентрацию Ca^{2+} [2].

С обменом Ca^{2+} тесно связан обмен фосфора. Показано, что соединения фтора ингибируют ферменты, регулирующие фосфорно-кальциевый обмен, в частности ингибируется активность 1α -гидроксилазы в проксимальных канальцах, в результате чего снижается продукция и содержание в сыворотке крови $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -кальцитриола [2, 3]. Соединения фтора в эритроцитах, мозге, почках ингибируют Na^+/K^+ -АТФазу, либо выступают в роли котранспортёров, в результате чего поступление фосфора в клетку может снижаться.

Соединения фтора нарушают функции митохондрий, вызывая падение мембранного потенциала и образование гигантской поры в их наружной мембране [20]. Следствием раскрытия поры является набухание митохондриального матрикса, разрыв наружной мембраны митохондрий и выход цитохрома c из межмембранного пространства. Потеря митохондриями цитохрома c приводит к торможению дыхательной цепи, подавлению синтеза АТФ и усилению образования активных форм кислорода (АФК). Кроме того, нарушение барьерных свойств мембран митохондрий под действием ионов фтора приводит к развитию апоптоза.

ВЛИЯНИЕ ФТОРА НА РЕДОКС-СТАТУС КЛЕТОК И ПРОЦЕССЫ ТРАНСКРИПЦИИ И ТРАНСЛЯЦИИ

Поддержание редокс-гомеостаза важно для жизнедеятельности клеток, поскольку его нарушение сопровождается повышением уровня АФК, ведущим к повреждению липидов, ДНК и белков.

Фтор является прооксидантом — под его действием в клетках увеличивается генерация O_2^\bullet , H_2O_2 , OH^\bullet и оксида азота (NO) [14, 18, 20].

Окислительный стресс является одним из механизмов цитотоксичности фтора, что было показано на различных экспериментальных моделях. Соединения фтора ингибируют активность антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатионпероксидазы. Нарушение баланса про- и антиоксидантов ведёт к активации свободнорадикальных процессов и повреждению мембранных структур клеток различных органов и тканей [4, 12, 18, 44].

Высокие концентрации фтора приводят к интоксикации организма, что подтверждается высоким уровнем глутатионтрансферазы и низким глутатионредуктазы в слюне больных флюорозом [15]. Снижение активности глутатионредуктазы при интоксикации фтором может свидетельствовать о подавлении пентозофосфатного пути окисления глюкозы. Так, у больных флюорозом активность ключевого фермента этого пути метаболизма глюкозы — α -глицеральдегидфосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ) была снижена на 35 %.

Ферменты глутатионредуктазы и α -ГФДГ являются сопряжёнными, поскольку около 65 % НАДФН, образуемого в пентозофосфатном пути окисления глюкозы, используется глутатионредуктазой, а также для обезвреживания токсинов (монооксигеназный путь), синтеза липидов, стероидных гормонов и др. Исходя из этого, снижение активности пентозофосфатного пути может отражать и подавление анаболических процессов при фтористой интоксикации. Кроме того, существует обратная зависимость между содержанием глутатиона, активностью глутатионтрансферазы и степенью развития флюороза. Показано, что степень поражения флюорозом коррелирует с уменьшением содержания глутатиона и повышением активности глутатионтрансферазы в слюне больных.

Таким образом, в результате хронической фтористой интоксикации наблюдается нарушение баланса в про- и антиоксидантной системе. При этом существует корреляционная связь между клиническими признаками, отражающими степень патологии, и активностью ферментов антиоксидантной защиты.

Среди наиболее значимых механизмов действия неорганических соединений фтора на клетку выделяют влияние на процессы **транскрипции и трансляции**. До недавнего времени считалось, что фтор ингибирует данные процессы. Однако современными исследованиями показана активация транскрипции и трансляции в различных тканях при фтористом воздействии.

Показано, что соединения фтора являются модуляторами транскрипции в разных типах клеток [34].

С помощью метода рекомбинантных ДНК было выявлено 183 гена, экспрессию которых изменяют соединения фтора. В экспериментах на лабораторных мышцах показана активация экспрессии 34 генов и подавление экспрессии 63 [36]. Активированы гены сигнальной трансдукции, окислительного стресса, апоптоза, факторов транскрипции p53 и NF- κ B, тогда как снижена экспрессия генов гликолиза, окислительного фосфорилирования, клеточного цикла и др.

Неорганические соединения фтора также участвуют в регуляции трансляции — обнаружен синтез de novo 21 белка в сердце, 28 в остеобластах и 13 в почках [27, 39, 40]. Большая часть этих белков при флюорозе регулирует окислительный метаболизм клеток и механизмы апоптоза. Показано увеличение уровня теломеразы, обратной транскриптазы, дисульфидизомеразы (участвует в фолдинге белков), митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) [27]. Кроме того, происходит увеличение уровня белковых факторов, регулирующих процессы выживания/гибели клеток — c-fos, c-jun, каспазы 3 и 9 [43].

Показан органоспецифический ответ на интоксикацию фтором, реализуемый за счёт системы фактора транскрипции HIF-1 (Hypoxia Inducible Factor) и стресс-индуцибельных белков семейства HSP (Heat Shock Protein). Высокие концентрации фтора снижают уровень фактора транскрипции HIF-1 α , что приводит к подавлению синтеза защитных белков в клетках печени, остеобластах — HSP70, ферментов антиоксидантной защиты СОД, каталазы, глутатионпероксидазы [7, 10, 31]. При этом в почках уровень HSP70 был увеличен и коррелировал со степенью повреждения в клетках [9].

При субхроническом действии фтора на организм, наоборот, показано повышение уровня HIF-1 α и белков семейства HSP в сердце, печени и лёгких [5, 29, 45]. Увеличение уровня этих защитных белков на ранних сроках фтористого воздействия сопровождалось приспособительной перестройкой метаболизма в тканях. Так, в сердце и лёгких повышалась активность ферментов, обеспечивающих работу цикла Кребса (аспартатаминотрансферазы), липидного (гидроксibuтиратдегидрогеназы) и белкового обмена (γ -глутамилтрансферазы), а в печени активировался фермент глюкозо-аланинового шунта (аланинаминотрансфераза).

Таким образом, в ответ на фтористую интоксикацию в клетке активируется или подавляется синтез различных белков, качественный состав которых зависит от концентрации и длительности воздействия фтора. Активируются системы срочного ответа, но ингибируются транскрипция и синтез структурных белков и ферментов, регулирующих метаболизм.

ВЛИЯНИЕ СОЕДИНЕНИЙ ФТОРА НА ПУТИ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ И ПРОГРАММИРУЕМОЙ ГИБЕЛИ КЛЕТОК

Одной из важных систем, через которую формируется ответ клетки на действие факторов среды в

норме и при патологических состояниях, является система внутриклеточной передачи сигнала.

Показано, что соединения фтора активируют каскады вторичных мессенджеров [2]. Например, неорганические соединения фтора активируют G-белки в клетках печени, поджелудочной железы, эндотелия. Основными эффекторами G-белков являются ферменты аденилатциклаза и фосфолипаза C. Показано, что NaF в организме способен образовывать комплексы с ионами металлов, в частности с ионами алюминия — AlF_4^- . Молекула AlF_4^- является структурным аналогом фосфатной группы (PO_4^{3-}) и поэтому способна действовать на АТФ- и ГТФ-превращающие ферменты, действуя на многие метаболические реакции в клетке. AlF_4^- способен проходить через клеточную мембрану и взаимодействовать с мембранно-связанной α -субъединицей G-белка, в результате чего образуется комплекс G α — ГДФ — AlF_4^- . Этот комплекс активирует G-белок с последующей стимуляцией различных внутриклеточных путей передачи сигнала — протеинкиназу A, протеинкиназу C, фосфатидилинозитол-3-киназу и др. [32, 33, 39].

Неорганические соединения фтора оказывают влияние на систему циклических нуклеотидов — циклические аденозинмонофосфат (цАМФ) и гуанозинмонофосфат (цГМФ) [32]. Изменение уровня циклических нуклеотидов регулирует степень фосфорилирования соответствующих белков, что и определяет активность и направление метаболических процессов. Показано увеличение этих нуклеотидов в сердце, печени, почках и надпочечниках. При этом внутриклеточное содержание цАМФ в изученных органах было увеличено в результате повышенной активности фермента аденилатциклазы. Кроме того, в условиях фтористой интоксикации происходит изменение соотношения цАМФ/цГМФ за счёт значительного превышения цАМФ.

В настоящее время появились работы о роли соединений фтора в индукции программируемой гибели клеток — апоптоза и некроза. Высокие концентрации фтора вызывают некроз гепатоцитов [16] и тимоцитов [28]. Показано, что в развитие некроза вовлечены АФК и увеличение уровня внутриклеточного Ca^{2+} .

Фтор является индуктором апоптоза в лейкоцитах, фибробластах, альвеолах и эпителиальных клетках лёгкого [17, 22]. Механизмы фтор-индуцированного апоптоза включают:

- 1) повышение уровня АФК и активацию свободно-радикального окисления [17];
- 2) повреждение митохондрий и активацию митохондриального пути включения апоптоза [22, 28], который требует экспрессии про- и антиапоптотических генов, синтеза de novo мРНК и белка — Bcl-2, p53 [13, 26];
- 3) увеличение внутриклеточного уровня Ca^{2+} и увеличение количества клеток, экспрессирующих маркер апоптоза — аннексин V [28];
- 4) активацию каспазного каскада — каспазы 3, 8 и 9 [26, 38, 43];
- 5) изменение активности внутриклеточных сигнальных путей — повышение активности протеинкиназы C [32], MAPK [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате анализа многочисленных исследований выявлено, что соединения фтора являются цитотоксическим фактором, который участвует в изменении метаболизма, модуляции путей внутриклеточной сигнализации и активации программируемой гибели клеток. Механизмы физиологического или токсического эффектов соединений фтора на организм зависят от их концентрации и длительности воздействия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Adamek E, Pawiowska-Gyral K, Bober K. In vitro and in vivo effects of fluoride ions on enzyme activity. *Ann. Acad. Med. Stetin.* 2005; 51(2): 69-85.
2. Agalakova NI, Gusev GP. Fluoride-induced death of rat erythrocytes in vitro. *Toxicology in Vitro.* 2011; (25): 1609-1618.
3. Agalakova NI, Gusev GP. Effect of inorganic fluorine on living organisms of different phylogenetic level. *Journal of evolutionary biochemistry and physiology.* 2011; 47(5): 337-347. Russian (Агалакова Н.И., Гусев Г.П. Влияние неорганических соединений фтора на живые организмы различного филогенетического уровня // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2011. Т. 47, № 5. С. 337-347.)
4. Alekhina DA, Yadykina TK, Zubkova MV, Mikhailova NN, Zhukova AG. The ratio of pro- and antioxidant systems in the liver tissue in the dynamics of fluoride intoxication. *Medical Academic Journal.* 12(5): 14-17. Russian (Алехина Д.А., Ядыкина Т.К., Зубкова М.В., Михайлова Н.Н., Жукова А.Г. Соотношение про- и антиоксидантных систем в ткани печени в динамике фтористой интоксикации // Медицинский академический журнал. 2012. Т. 12, № 5. С. 14-17.)
5. Alekhina DA, Zhukova AG, Sazontova TG. Low dose of fluoride influences to free radical oxidation and intracellular protective systems in heart, lung and liver. *Technologies of living systems.* 2016; 13(6): 49-56. Russian (Алехина Д.А., Жукова А.Г., Сазонтова Т.Г. Влияние малых доз неорганических соединений фтора на уровень свободнорадикального окисления и внутриклеточных защитных систем в сердце, лёгких и печени // Технологии живых систем. 2016. Т. 13, № 6. С. 49-56.)
6. Barbier O, Arreola-Mendoza L, Del Razo LM. Molecular mechanisms of fluoride toxicity. *Chemico-Biological Interactions.* 2010; (188): 319-333.
7. Basha MP, Sujitha NS. Chronic fluoride toxicity and myocardial damage: antioxidant offered protection in second generation rats. *Toxicol. Int.* 2011; 18(2): 99-104.
8. Bergandi L, Aina V, Garetto S. Fluoride-containing bioactive glasses inhibit pentose phosphate oxidative pathway and glucose 6-phosphate dehydrogenase activity in human osteoblasts. *Chem Biol Interact.* 2010; 183(3): 405-415.
9. Chattopadhyay A, Podder S, Agarwal S. Fluoride-induced histopathology and synthesis of stress protein in liver and kidney of mice. *Arch Toxicol.* 2010; 85(4): 327-335.

10. Chen Q, Wang Z, Xiong Y. Selenium increases expression of HSP70 and antioxidant enzymes to lesser oxidative damage in fincoal-type fluorosis. *J. Toxicol. Sci.* 2009; (34): 399-405.
11. Chouhan S, Lomash V, Flora SJS. Fluoride-induced changes in haem biosynthesis pathway, neurological variables and tissue histopathology of rats. *J. Appl. Toxicol.* 2010; (30): 63-73.
12. Cicek E, Aydin G, Akdogan M. Effects of chronic ingestion of sodium fluoride on myocardium in a second generation of rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 2005; (24): 79-87.
13. Flora SJ, Mittal M, Mishra D. Co-exposure to arsenic and fluoride on oxidative stress, glutathione linked enzymes, biogenic amines and DNA damage in mouse brain. *J. Neurol. Sci.* 2009; (285): 198-205.
14. Garcia-Montalvo EA, Reyes-Perez H, Del Razo LM. Fluoride exposure impairs glucose tolerance via decreased insulin expression and oxidative stress. *Toxicology.* 2009; (263): 75-83.
15. Gavriilyuk LA, Stepko YeA, Spinei Yu G, Vartichan AI, Lysyi LT. Impact of antioxidative therapy on the activity of salivary glutathione-dependent enzymes in patients with fluorosis. *Clinical laboratory diagnostics.* 2007; (1): 22-37. Russian (Гаврилюк Л.А., Степко Е.А., Спинеи Ю.Г., Вартичан А.И., Лысый Л.Т. Влияние антиоксидантной терапии на активность глутатионзависимых энзимов слюны пациентов с флюорозом //Клиническая лабораторная диагностика. 2007. № 1. С. 22-37.)
16. Ghosh J, Das J, Manna P. Cytoprotective effect of arjunolic acid in response to sodium fluoride mediated oxidative stress and cell death via necrotic pathway. *Toxicol In Vitro.* 2008; 22(8): 1918-1926.
17. Gutierrez-Salinas J, Morales-Gonzalez JA, Madrigal-Santillan E. Exposure to sodium fluoride produces signs of apoptosis in rat leukocytes. *Int J Mol Sci.* 2010; 11(9): 3610-3622.
18. Hassan HA, Yousef MI. Mitigating effects of antioxidant properties of black berry juice on sodium fluoride induced hepatotoxicity and oxidative stress in rats. *Food and Chemical Toxicology.* 2009; (47): 2332-2337.
19. Izmerov NF, Bukhtiyarov IV, Prokopenko LV, Kuzmina LP, Sorkina NS, Burmistrova TB et al. Contemporary aspects of maintenance and promotion of health of the workers employed at the aluminum production enterprises. *Occupational medicine and industrial ecology.* 2012; (11): 1-7. Russian (Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В., Кузьмина Л.П., Соркина Н.С., Бурмистрова Т.Б. и др. Современные аспекты сохранения и укрепления здоровья работников, занятых на предприятиях по производству алюминия //Медицина труда и промышленная экология. 2012. № 11. С. 1-7.)
20. Izquierdo-Vega JA, Sanchez-Gutierrez M, Del Razo LM. Decreased in vitro fertility in male rats exposed to fluoride-induced oxidative stress damage and mitochondrial transmembrane potential loss. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2008; (230): 352-357.
21. Kaletina NI. Toxicological chemistry. Metabolism and analysis of toxicants: manual for higher education institutions. М.: GEOTAR-Media, 2007. 1016 p. Russian (Калетина Н.И. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1016 с.)
22. Karube H, Nishitai G, Inageda K. NaF activates MAPKs and induces apoptosis in odontoblast-like cells. *J Dent Res.* 2009; 88(5): 461-465.
23. Kazarina LN, Samarkina AN, Pursanova AE. Medical aspects of complex prophylaxis and treatment of fluorosis in the case of children living in endemic district. *Medical almanac.* 2015; (3): 172-175. Russian (Казарина Л.Н., Самаркина А.Н., Пурсанова А.Е. Медицинские аспекты комплексной профилактики и лечения флюороза у детей, проживающих в эндемичном районе //Медицинский альманах. 2015. № 3. С. 172-175.)
24. Khandare AL, Suresh P, Kumar PU. Beneficial effect of copper supplementation on deposition of fluoride in bone in fluoride- and molybdenum-fed rabbits. *Calcif. Tissue Int.* 2005; 77(4): 233-238.
25. Koroglu BK, Ersoy IH, Koroglu M. Serum Parathyroid hormone levels in chronic endemic fluorosis. *Biol. Trace Elem. Res.* 2011; 143(1): 79-86.
26. Lee JH, Jeong MW, Kim W. Cooperative roles of c-Abl and Cdk5 in regulation of p53 in response to oxidative stress. *J Biol Chem.* 2008; 283(28): 19826-19835.
27. Lu J, Xu Q, Liu H. Comparative proteomics analysis of cardiac muscle samples from pufferfish Takifugu rubripes exposed to excessive fluoride: initial molecular response to fluorosis. *Toxicology Mechanisms and Methods.* 2009; (19): 468-475.
28. Matsui H, Morimoto M, Horimoto K. Some characteristics of fluoride-induced cell death in rat thymocytes: cytotoxicity of sodium fluoride. *Toxicol In Vitro.* 2007; 21(6): 1113-1120.
29. Mikhailova NN, Kazitskaya AS, Gorokhova LG, Zhukova AG. The experimental search of immunological criteria for identifying stages of development of chronic fluoride intoxication. *Occupational medicine and industrial ecology.* 2012; (11): 32-37. Russian (Михайлова Н.Н., Казицкая А.С., Горохова Л.Г., Жукова А.Г. Экспериментальный поиск иммунологических критериев определения стадий развития хронической фтористой интоксикации //Медицина труда и промышленная экология. 2012. № 11. С. 32-37.)
30. Musiychuk Yul, Grebenyuk AN, Shirokov AYU. Fluorine and its compounds. Series «Toxicology for Physicians». St. Petersburg: FOLIANT Publ., 2012. 104 p. Russian (Мусийчук Ю.И., Гребенюк А.Н., Широков А.Ю. Фтор и его соединения. Серия «Токсикология для врачей». СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2012. 104 с.)
31. Otsuki S, Morshed R., Chowdhury SA. Possible link between glycolysis and apoptosis induced by sodium fluoride. *Journal of Dental Research.* 2005; (84): 919-923.
32. Refsnes M, Schwarze PE, Holme JA. Fluoride-induced apoptosis in human epithelial lung cells (A549 cells): role of different G protein-linked signal systems. *Hum Exp Toxicol.* 2003; 22(3): 111-123.
33. Reyland ME, Bradford AP. PKC and the control of apoptosis, Protein kinase C in cancer signaling and therapy. *Current Cancer Research.* 2010; (2): 189-222.
34. Salgado-Bustamante M, Ortiz-Perez E, Calderon-Aranda L. Pattern of expression of apoptosis and inflammatory genes in humans exposed to arsenic and/or fluoride. *Science of the Total Environment.* 2010; (408): 760-767.
35. Shalina TI, Vasilyeva LS. General problems of toxic effect of fluorine. *Siberian Medical Journal.* 2009; 88(5): 5-9. Russian (Шалина Т.И., Васильева Л.С. Общие вопросы токсического действия фтора //Сибирский медицинский журнал. 2009. Т. 88, № 5. С. 5-9.)
36. Sun Z, Niu R, Wang B. Fluoride-induced apoptosis and gene expression profiling in mice sperm in vivo. *Archives of Toxicology.* 2011; (85): 1441-1452.

37. Ulanova EV, Anokhina AS, Danilov IP, Gorbunova IV, Gerasimova GA. Using nutraceuticals for occupational fluorosis prevention. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2006; (6): 44-48. Russian (Уланова Е.В., Анохина А.С., Данилов И.П., Горбунова И.В., Герасимова Г.А. Применение нутрицевтиков в качестве профилактики профессионального флюороза // Медицина труда и промышленная экология. 2006. № 6. С. 44-48.)
38. Wang H, Yang Z, Zhou B. Fluoride-induced thyroid dysfunction in rats: roles of dietary protein and calcium level. *Toxicol Ind Health*. 2009; 25(1): 49-57.
39. Xu H, Jin XQ, Jing L. Effect of sodium fluoride on the expression of bcl-2 family and osteopontin in rat renal tubular cells. *Biol Trace Elem Res*. 2006; 109(1): 55-60.
40. Xu H, Jing L, Li GS. Proteomic analysis of osteoblasts exposed to fluoride in vitro. *Biol. Trace Elem. J. Neuroche Res*. 2008; 123(1-3): 91-97.
41. Yan X, Feng C, Chen Q. Effects of sodium fluoride treatment in vitro on cell proliferation, apoptosis and caspase-3 and caspase-9 mRNA expression by neonatal rat osteoblasts. *Arch Toxicol*. 2009; 83(5): 451-458.
42. Yang S, Wang Z, Farquharson C. Sodium fluoride induces apoptosis and alters bcl-2 family protein expression in MC3T3-E1 osteoblastic cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011; 410(4): 910-915.
43. Zhan XA, Wang M, Xu ZR. Evaluation of caspase-dependent apoptosis during fluoride-induced liver lesion in pigs. *Arch Toxicol*. 2006; 80(2): 74-80.
44. Zhukova AG, Alekhina DA, Sazontova TG, Prokopyev YA, Gorokhova LG, Stryapko NV et al. Mechanisms of intracellular defense and activity of free radical oxidation in rat myocardium in the dynamics of chronic fluorine intoxication. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2013; 156(2): 224-227. Russian (Жукова А.Г., Алехина Д.А., Сазонтова Т.Г., Прокопьев Ю.А., Горохова Л.Г., Стряпко Н.В. и др. Механизмы внутриклеточной защиты и активность свободнорадикального окисления в миокарде крыс в динамике хронической фтористой интоксикации // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. Т. 156, № 8. С. 190-194.)
45. Zhukova AG, Mikhailova NN, Yadykina TK, Alekhina DA, Gorokhova LG, Romanenko DV et al. Experimental studies of intracellular liver protective mechanisms in development of chronic fluorine intoxication. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2016; (5): 21-24. Russian (Жукова А.Г., Михайлова Н.Н., Ядыкина Т.К., Алехина Д.А., Горохова Л.Г., Романенко Д.В. и др. Экспериментальные исследования внутриклеточных защитных механизмов печени в развитии хронической фтористой интоксикации // Медицина труда и промышленная экология. 2016. № 5. С. 21-24.)
46. Zhukova AG, Ulanova EV, Fomenko DV, Kazitskaya AS, Yadykina TK. Specificity of cellular response to various occupational toxicants. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2011; (7): 23-26. Russian (Жукова А.Г., Уланова Е.В., Фоменко Д.В., Казитская А.С., Ядыкина Т.К. Специфичность клеточного ответа на действие различных производственных токсикантов // Медицина труда и промышленная экология. 2011. №7. С. 23-26.)
47. Zhukova AG, Ulanova EV, Shcherbakova DA, Yadykina TK. Dynamics of compensatory mechanisms at early stages of fluorine intoxications. *Technologies of living systems*. 2011; 8(1): 10-17. Russian (Жукова А.Г., Уланова Е.В., Щербакова Д.А., Ядыкина Т.К. Динамика компенсаторных механизмов на ранних стадиях интоксикации фтором // Технологии живых систем. 2011. Т. 8, № 1. С. 10-17.)

