

Жукова А.Г.^{1,2}, Горохова Л.Г.^{1,2}, Киселёва А.В.³, Сазонтова Т.Г.⁴, Михайлова Н.Н.^{1,2}

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ НИЗКИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ФТОРА НА УРОВЕНЬ БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВА HSP В ТКАНЯХ

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк;

² Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк;

³ ГБУЗ «Новокузнецкий клинический онкологический диспансер», 654041, Новокузнецк;

⁴ Факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», 119991, Москва

Введение. Соединения фтора в высоких концентрациях оказывают токсическое действие не только на костную ткань, но и на сердце, печень, почки и головной мозг. В реализации ответа на токсические дозы фтора участвуют белки семейства HSP (Heat Shock Proteins), регулирующие внутриклеточный и тканевой гомеостаз при различных стрессорных воздействиях. Токсическое действие высоких концентраций фтора, механизмы которого раскрыты при флюорозе, может реализоваться и на уровне значительно ниже токсического. В литературе имеется мало данных об особенностях действия низких концентраций фтора на тканевом и клеточном уровнях.

Цель исследования – изучить в эксперименте действие низких концентраций фтора на уровень белков семейства HSP в тканях головного мозга и печени лабораторных животных.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 60 белых крысах-самцах массой 200–250 г одного возраста. Крысы были разделены на 2 группы: контрольную группу и группу животных с воздействием фторида натрия (NaF) в течение 6 недель (в концентрации 10 мг/л, что соответствовало суточной дозе фтора 1,2 мг/кг массы тела). В тканях головного мозга и печени определяли уровень белков семейства HSP (Heat shock proteins) – индуцибельных HSP72 и HSP32 (гем-оксигеназы-1), активность свободнорадикальных процессов и антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы.

Результаты. Показана важная роль стресс-индуцибельного белка HSP72 в защите мозга от повреждений, вызываемых длительным действием низких концентраций фтора. В печени защитную роль от фтористого воздействия играет белок с антиоксидантными свойствами HSP32. На тканевом уровне установлено удлинение сроков развития хронической фтористой интоксикации при поступлении в организм низких концентраций фтора. Высокочувствительным органом к накоплению фтора является печень, в которой выявлены значительные повреждения.

Ключевые слова: низкие концентрации фтора; головной мозг; печень; HSP72; HSP32; супероксиддисмутаза; каталаза; свободнорадикальное окисление.

Для цитирования: Жукова А.Г., Горохова Л.Г., Киселёва А.В., Сазонтова Т.Г., Михайлова Н.Н. Экспериментальное исследование действия низких концентраций фтора на уровень белков семейства hsp в тканях. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(7): 604-608. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-7-604-608>

Для корреспонденции: Жукова Анна Геннадьевна, доктор биол. наук, зав. лаб. медико-генетических исследований, НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: nyura_g@mail.ru

Zhukova A.G.^{1,2}, Gorokhova L.G.^{1,2}, Kiseleva A.V.³, Sazontova T.G.⁴, Mikhailova N.N.^{1,2}

EXPERIMENTAL STUDY OF THE IMPACT OF LOW FLUORINE CONCENTRATIONS ON THE TISSUE LEVEL OF HSP FAMILY PROTEINS

¹ Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases”, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation;

² Novokuznetsk Institute (Branch) of FSBEI HE “Kemerovo State University”, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation;

³ Novokuznetsk Clinical Oncology Centre, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation;

⁴ M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991, Russian Federation

Introduction. Fluoride in high concentrations has a toxic effect not only on bone tissue but also on the heart, liver, kidneys, and brain. In the implementation of the response to toxic doses of fluorine the proteins of the HSP family are involved regulating intracellular and tissue homeostasis under various stress effects. The toxic effect of high fluorine concentrations the mechanisms of which are disclosed in fluorosis can be realized and at a level significantly lower than a toxic one. In the literature, there is little data on the peculiarities of the effects of low fluorine concentrations at the tissue and cellular levels.

The aim of the study. To investigate the impact of low fluorine concentrations on the tissue level of HSP family proteins in the brain and liver of laboratory animals.

Material and methods. The experiments were carried out on 60 white male rats of the same age weighing 200-250 g. The rats were divided into 2 groups: the control and the group of the animals exposed to sodium fluoride (NaF) within 6 weeks (at a concentration of 10 mg/l corresponding to the daily fluorine dose of 1.2 mg/kg per body weight). We determined the level of inducible HSP72 and HSP32 (heme-oxygenase-1) referred to proteins of HSP family (Heat shock proteins), the activity of free radical processes and antioxidant enzymes (superoxide dismutase (SOD) and catalase) in the brain and liver tissues.

Results. The important role of stress-inducible HSP72 protein in protecting the brain from the damage caused by the prolonged exposure to low fluorine concentrations was shown. In the liver, a protective role against fluoride exposure is played by the protein HSP32 with antioxidant properties. At the tissue level, the prolongation of the terms of the

development of chronic fluoride intoxication with low fluorine concentrations was revealed. In the liver appeared to be the highly sensitive organ to the fluorine accumulation, the significant lesion was detected.

Key words: low fluorine concentrations; brain; liver; HSP72; HSP32; superoxide dismutase; catalase; free radical oxidation.

For citation: Zhukova A.G., Gorokhova L.G., Kiseleva A.V., Sazontova T.G., Mikhailova N.N. Experimental study of the impact of low fluorine concentrations on the tissue level of HSP family proteins. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2018; 97(7): 604-608. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-7-604-608>

For correspondence: Anna G. Zhukova, MD, Ph.D., DSci., head of the Laboratory for medical and genetic researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation. E-mail: nyura_g@mail.ru

Information about authors:

Zhukova A.G., <http://orcid.org/0000-0002-4797-7842>; Gorokhova L.G., <http://orcid.org/0000-0002-0545-631X>.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received: 07 March 2018

Accepted: 24 April 2018

Введение

Фтор в течение длительного времени считался одним из важных микроэлементов, необходимых для нормального физиологического развития и жизнедеятельности организма человека [1]. В микромолярных концентрациях фтор оказывает регуляторное влияние на клетки костной ткани (остеобласты и остеокласты), эндотелия, печени, почек, миокарда и нервной ткани [2–4].

Однако широкое применение неорганических соединений фтора в промышленности, сельском хозяйстве и особенно для фторирования питьевой воды привело к антропогенному загрязнению окружающей среды за счёт увеличения концентраций фтора до токсичных уровней [1, 5].

Избыточное поступление фтора в организм оказывает токсическое действие, которое проявляется в виде эндемического или профессионального флюороза. Токсические дозы фтора для человека варьируют в широком диапазоне, а его токсичность связана с высокой химической и биологической активностью. Для взрослого человека количество чистого фтора, считающееся смертельным, соответствует 35–70 мг/кг [1], токсичным – 16–64 мг/кг массы тела [5]. Поступление соединений фтора в организм приводит к увеличению его уровня в крови и аккумуляции в костной ткани, почках и головном мозге (головной мозг < почки < костная ткань) [1, 6, 7]. Кроме того, фториды оказывают токсическое действие и на другие ткани, включая сердце, лёгкие и печень. При этом в реализации ответа на токсические дозы фтора участвуют белки семейства *HSP* (*Heat Shock Proteins*), регулирующие внутриклеточный и тканевой гомеостаз при различных стрессорных воздействиях. Так, показано увеличение уровня *HSP27*, *HSP32*, *HSP60* и *HSP70*, но снижение экспрессии *HSP40* и *HSP90* в сердце и печени экспериментальных крыс при действии высоких доз фторида натрия (45 мг/кг массы тела) [8].

За последнее десятилетие совершенствование технологии производства алюминия привело к снижению общей фтористой нагрузки, действующей на организм работающих и населения, проживающего в селитебных зонах [9]. Клинические данные по работникам, контактирующим с соединениями фтора, показывают изменения в картине развития хронической фтористой интоксикации при оценке минеральной плотности костной ткани и иммунного статуса организма [10]. Поэтому не менее важной является необходимость изучения влияния соединений фтора в концентрациях ниже пороговых при длительном поступлении в организм. Важно, что токсическое действие высоких концентраций соединений фтора, механизмы которого раскрыты при флюорозе [1, 5], может реализоваться и на уровне значительно ниже токсическо-

го [6]. Кроме того, в литературе крайне немногочисленны сведения об особенностях действия низких доз фтора на тканевом и клеточном уровнях. В связи с этим актуальным является изучение молекулярных механизмов тканевых повреждений, развивающихся в условиях длительного воздействия на организм низких концентраций фтора и его соединений.

Цель исследования – изучить в эксперименте действие низких концентраций фтора на уровень белков семейства *HSP* в тканях головного мозга и печени лабораторных животных.

Материал и методы

Эксперименты проведены на 60 белых крысах-самцах массой 200–250 г одного возраста, выращенных в условиях вивария института при свободном доступе к пище и воде, а также естественном чередовании суточной освещённости. Рандомизацию животных осуществляли методом случайных чисел. Крысы были разделены на 2 группы: контрольную группу и группу животных с воздействием фторида натрия (*NaF*) в течение 6 недель. Ежедневно крысы получали в свободном доступе раствор *NaF* в концентрации 10 мг/л, что соответствовало суточной дозе фтора 1,2 мг/кг массы тела. Содержание животных и проведение экспериментов проводилось в соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (Страсбург, 1986) и «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (GLP)» (утверждены приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.06.2003, № 267). На проведение исследования было получено разрешение биоэтического комитета НИИ КППЗ (протокол № 3 от 26 ноября 2015 г.).

Осуществляли забор тканей коры больших полушарий и печени (левая доля) после декапитации крыс под эфирным наркозом на третьей сутки и через 1, 3 и 6 недель фтористого воздействия. Уровень белков семейства *HSP* – индуцибельных *HSP72* и *HSP32* (гемоксигеназы-1) определяли в цитозольной фракции тканей методом Western blot с использованием первых специфических моноклональных антител (Stressgen, Канада) и вторых антител с пероксидазной меткой (Jackson ImmunoResearch, США). Детекцию проводили по хемилюминесценции с использованием реактивов ECL (Amersham) на рентгенографическую плёнку (Kodak). Активность ферментов антиоксидантной защиты определяли спектрофотометрически по классическим методам: супероксиддисмутазы (СОД) – методом I. Fridovich по разнице между скоростью образования супероксид-

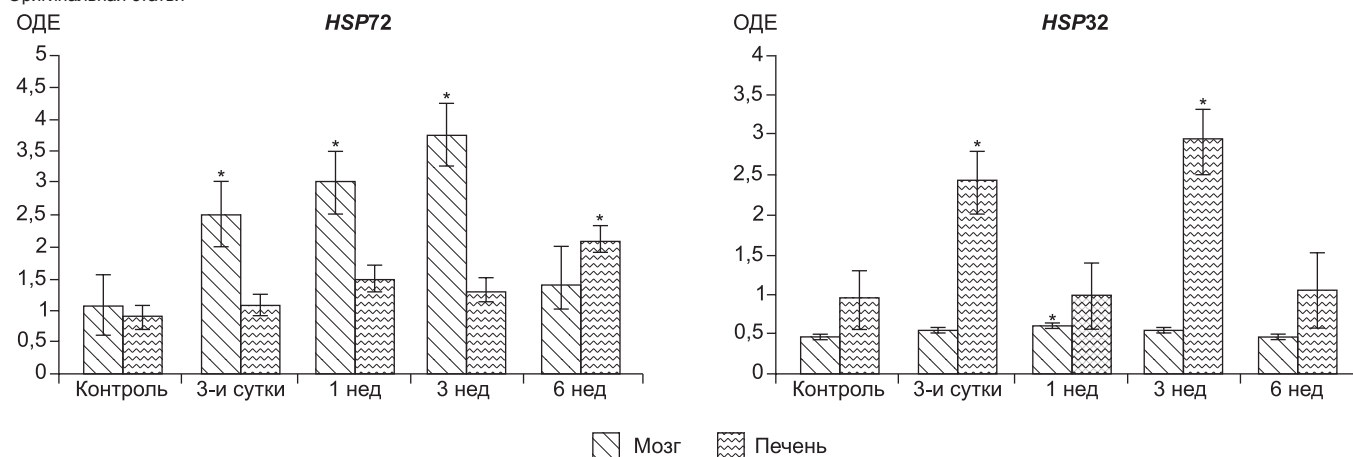


Рис. 1. Влияние низких концентраций фтора на уровень белков семейства *HSP* в тканях экспериментальных крыс. ОДЕ – относительные денситометрические единицы; * – достоверность отличий ($p \leq 0,05$) по сравнению с контролем (U-критерий Манна–Уитни).

ного радикала в системе ксантин – ксантиноксидаза до и после добавления пробы [11], каталазы – по методу Н. Luck [12] по потреблению H_2O_2 , регистрируемому при 240 нм.

Повреждающее действие низких доз фтора на кору больших полушарий и печень оценивали по уровню продуктов свободнорадикального окисления, индуцированного *in vitro* системой, содержащий аскорбат (0,2–0,3 мМ), при концентрации белка не выше 2,5 мг/л [12, 13]. Концентрацию продуктов окисления оценивали по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК) по классическому методу Н. Ohkawa et al. [14] в модификации К. Kikugawa et al. [15].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. Для сравнения независимых выборок использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Различия между выборками считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

Известно, что высокие концентрации фтора при однократном или длительном действии оказывают токсическое действие на нервную систему и гепатоциты [7, 17, 18]. Поэтому в работе были оценены эффекты низких концентраций фтора на ткань головного мозга и печени в динамике их длительного поступления в организм.

Хроническое действие низких концентраций фтора приводило к изменению уровня белков семейства *HSP* и ферментов антиоксидантной защиты в тканях экспериментальных крыс.

Таблица 1

Влияние низких концентраций фтора на активность ферментов антиоксидантной защиты в коре мозга экспериментальных крыс

Серия	СОД, у.е./г белка	Каталаза, мкМ H_2O_2 /мин/г/белка
Контроль	4,6–4,6–6,2	18,1–22,2–29,5
3-и сутки	2,6–3,0*–3,3	23,3–24,7–26,0
Первая неделя	2,8–3,2*–3,4	22,0–23,1–30,0
3 недели	3,2–3,9–4,7	18,6–21,7–25,8
6 недель	5,1–6,5*–7,8	29,5–39,0*–48,4

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – достоверность отличий ($p \leq 0,05$) по сравнению с контролем U-критерий Манна–Уитни; указаны медиана (выделена полужирным), верхний и нижний квартили.

Так, в *коре головного мозга* быстрый ответ на фтористое воздействие был характерен для индуцибельного белка *HSP72*: его уровень увеличивался с третьих суток в 2,3 раза (рис. 1), достигая максимальных значений к 3 неделе эксперимента (превышая контрольные значения в 3,5 раза). На 6 неделе экспрессия *HSP72* снижалась до контрольных значений. Уровень белка *HSP32* увеличивался только к первой неделе фтористого воздействия.

Хроническое действие низких концентраций фтора приводило также к разнонаправленным изменениям антиоксидантных ферментов в коре головного мозга (табл. 1). Активность СОД на первой неделе фтористого воздействия была снижена в 1,5 раза и увеличивалась в 1,4 раза к 6-й неделе эксперимента. Активность каталазы повышалась в 1,8 раза к концу эксперимента.

Длительное поступление низких концентраций фтора изменяло свободнорадикальные процессы в ткани мозга. Из рис. 2 видно, что у крыс снижался уровень свободнорадикальных продуктов как исходный (0 мин), так и через 60 мин после индукции окисления *in vitro* по сравнению с контролем.

В отличие от головного мозга в *печени* максимальные изменения в экспрессии зарегистрированы для белка *HSP32* (см. рис. 1). Видно, что уровень *HSP32* изменялся нелинейно и достигал максимума на третьи сутки и через 3 недели фтористого воздействия, превышая контрольные значения в 2,6 и 3 раза соответственно. Синтез индуцибельного белка *HSP72* проходил непрерывно, увеличиваясь в 2,3 раза к 6-й неделе действия низких концентраций фтора.

Кроме того, в печени была увеличена активность СОД на третьи сутки и через 6 недель фтористого воздействия в 2,6 и 1,3 раза соответственно (табл. 2). Тогда как активность каталазы была снижена на первой неделе эксперимента в 4,6 раза по сравнению с контролем. К 6-й неделе активность этого антиоксидантного фермента восстанавливалась до контрольных значений.

Печень оказалась высокочувствительным органом и к длительному действию низких концентраций фтора, что проявлялось в увеличении накопления свободнорадикальных продуктов окисления, индуцированного *in vitro* (рис. 3). Видно, что на третьи сутки фтористого воздействия было увеличено накопление свободнорадикальных продуктов через 60 мин окисления в 1,5 раза по сравнению с контролем. Через 6 недель эксперимента в 2 раза был

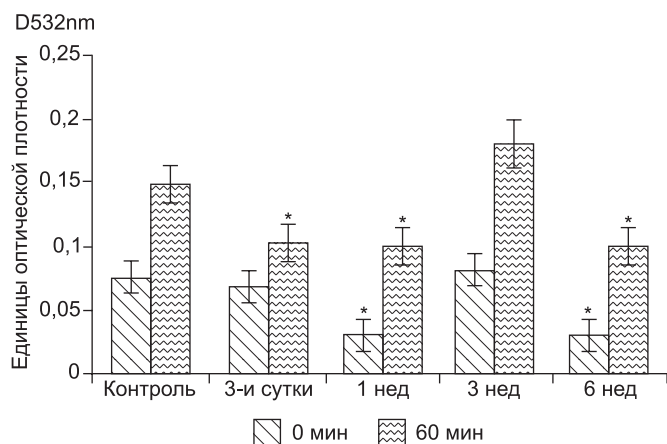


Рис. 2. Уровень продуктов свободнорадикального окисления при его индукции *in vitro* в коре мозга крыс при воздействии фтора в низких концентрациях.

* – достоверность отличий ($p \leq 0,05$) по сравнению с контролем (U-критерий Манна–Уитни).

увеличен как исходный уровень свободнорадикальных продуктов (0 мин), так и через 60 мин после индукции окисления *in vitro*.

Обсуждение

Результаты, полученные в нашей работе, подтверждают данные других авторов об участии белков семейства *HSP* в реакции организма на фтористое воздействие. В исследованиях L. Panneerselvam показано, что однократное воздействие высоких концентраций фтора приводит к увеличению уровня как низкомолекулярных (*HSP27* и *HSP32*), так и средномолекулярных (*HSP60* и *HSP70*) белков в миокарде экспериментальных крыс. При этом уровень *HSP40* и *HSP90* значительно снижается [7]. Длительное воздействие (больше шести недель) высоких концентраций фтора, наоборот, подавляет синтез белков семейства *HSP*, а также активность ферментов антиоксидантной защиты в миокарде, гепатоцитах и остеобластах [19–21].

В настоящем исследовании показаны тканеспецифические изменения в экспрессии белков семейства *HSP* в динамике длительного воздействия низких концентраций фтора. В коре головного мозга в ответе на фтористое воздействие важную роль играет стресс-индуцибельный белок *HSP72*, который выполняет функцию молекулярного шаперона, участвует в утилизации необратимо поврежденных белков, а также защищает клетки от различных стрессорных воздействий [22–24]. Не исключено, что высокий уровень *HSP72* в ткани мозга поддерживал на

Таблица 2

Влияние низких концентраций фтора на активность ферментов антиоксидантной защиты в печени экспериментальных крыс

Серия	СОД, у.е./г белка	Каталаза, мкМ H_2O_2 /мин/г/белка
Контроль	0,37–0,39–0,41	93,5–94,2–95,1
3-и сутки	0,68–1,0*–1,3	61,4–62,6*–63,1
Первая неделя	0,33–0,40–0,45	20,0–20,5*–21,8
3 недели	0,39–0,45–0,49	76,6–81,0–87,6
6 недель	0,49–0,49*–0,51	80,9–81,4–81,8

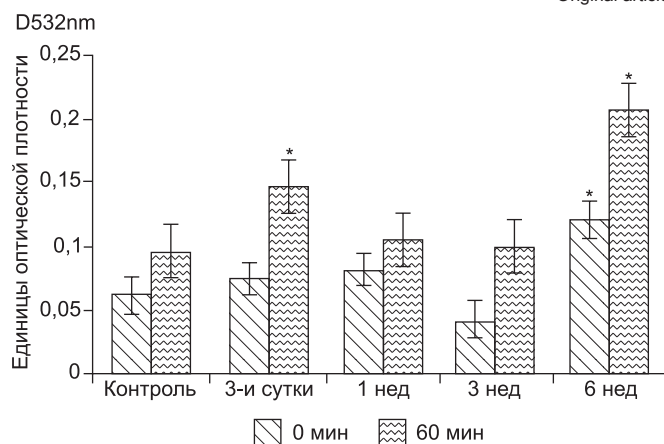


Рис. 3. Уровень продуктов свободнорадикального окисления при его индукции *in vitro* в печени крыс при воздействии фтора в низких концентрациях.

* – достоверность отличий ($p \leq 0,05$) по сравнению с контролем (U-критерий Манна–Уитни).

контрольном уровне активность каталазы [25–27] и способствовал восстановлению активности СОД к 6-й неделе фтористого воздействия. В результате этого ткань мозга была устойчива к действию фтора, что было показано по уровню свободнорадикальных процессов (см. рис. 2).

В отличие от головного мозга в печени важную роль в ответе на фтористое воздействие играет белок *HSP32*, который обладает выраженными антиоксидантными свойствами и является маркером активации свободнорадикальных процессов в тканях [26, 28]. Высокий уровень этого белка поддерживал свободнорадикальное окисление в печени на контрольном уровне на третьи сутки и через 3 недели действия фтора в низких концентрациях (см. рис. 3). Увеличение уровня *HSP72* к 6-й неделе эксперимента (см. рис. 1), возможно, связано с накоплением значительных повреждений в ткани печени, что подтверждается как активацией свободнорадикальных процессов, показанной в данной работе, так и ранее полученными результатами на биохимическом и морфологическом уровнях [29, 30]. Так, чрезмерная активация свободнорадикальных процессов, начиная с шестой недели фтористого воздействия, приводила к нарушению энергетического обмена, формированию очагов некроза в печени и к дистрофическим изменениям в гепатоцитах.

Заключение

Увеличение уровня белков *HSP72* и *HSP32*, а также высокая активность антиоксидантных ферментов СОД и каталазы свидетельствует об их участии во внутриклеточной защите организма от длительного поступления и аккумуляции низких концентраций фтора. На тканевом уровне выявлено удлинение сроков развития хронической фтористой интоксикации при поступлении в организм низких концентраций фтора. Высокочувствительным органом к длительному поступлению низких концентраций фтора является печень, в которой выявлены значительные повреждения. При этом важную роль в формировании хронической фтористой интоксикации играет активация свободнорадикальных процессов и изменение уровня белков семейства *HSP* в отдаленные сроки действия низких концентраций фтора.

Таким образом, внутриклеточные параметры в ходе субхронического эксперимента позволяют разграничи-

вать специфические механизмы реагирования на действие токсических факторов. Полученная информация о фазовых изменениях, выявленных на молекулярном уровне в динамике хронической интоксикации при относительно низких концентрациях фтора, является основой для разработки дополнительных критериев, используемых в комплексной оценке состояния здоровья людей, контактирующих с профессиональными ксенобиотиками.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

(пп. 2–4, 6–8, 11, 12, 15–20, 24–26, 28 см. References)

1. Агалакова Н.И., Гусев Г.П. Влияние неорганических соединений фтора на живые организмы различного филогенетического уровня. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2011; 47 (5): 337-47.
5. Шалина Т.И., Васильева Л.С. Общие вопросы токсического действия фтора. *Сибирский медицинский журнал*. 2009; 88 (5): 5-9.
9. Росляк О.Ф., Гурвич В.Б., Плотко Э.Г., Кузьмин С.В., Федорук А.А., Росляк Н.А. и др. Актуальные вопросы гигиены в алюминиевой промышленности России. *Медицина труда и промышленная экология*. 2012; (11): 8-12.
10. Росляк Н.А., Лихачева Е.И., Оранский И.Е., Одинокая В.А., Плотко Э.Г., Жовтяк Е.П. и др. Клинико-патогенетические особенности хронической профессиональной интоксикации соединениями фтора в современных условиях. *Медицина труда и промышленная экология*. 2012; (11): 17-22.
13. Архипенко Ю.В., Диденко В.В., Сазонтова Т.Г., Меерсон Ф.З. Сравнительная оценка влияния иммобилизационного стресса на динамику устойчивости к индукции перекисного окисления липидов внутренних органов и головного мозга. *Доклады АН СССР*. 1989; 304 (6): 1500-03.
14. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Коновалова Г.Г. и др. Концентрационная инверсия антиоксидантного и прооксидантного действия β -каротина в тканях in vivo. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1999; 128 (9): 314-8.
21. Жукова А.Г., Алехина Д.А., Сазонтова Т.Г. и др. Механизмы внутриклеточной защиты и активность свободнорадикального окисления в миокарде крыс в динамике хронической фтористой интоксикации. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013; T.156 (8):190-94.
22. Андреева Л.И., Бойкова А.А., Маргулис Б.А. Особенности внутриклеточного содержания и функциональная роль белков теплового шока семейства 70 кДа при стрессе и адаптации. *Технологии живых систем*. 2009; T.6 (3): 11-7.
23. Тараканов И.А., Тихомирова Л.Н., Жукова А.Г., Сафонов В.А. Устойчивость нервной ткани ствола мозга к свободнорадикальному окислению у крыс при периодическом дыхании после введения оксипутирата. *Патол. физиол. и эксперим. терапия*. 2013; 4: 21-5.
27. Евдонин А.Л., Медведева Н.В. Внеклеточный белок теплового шока 70 и его функции. *Цитология*. 2009; T.51 (2): 130-7.
29. Жукова А.Г., Михайлова Н.Н., Ядыкина Т.К., Алехина Д.А., Горхова 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): 21-4.
30. 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; 13 (6): 49-56.

References

1. Agalakova N.I., Gusev G.P. Effect of inorganic fluoride on living organisms of different phylogenetic level. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii*. 2011; 47 (5): 337-47. (in Russian)
2. Cicek E., Aydin G., Akdogan M., Okutan H. Effects of chronic ingestion of sodium fluoride on myocardium in a second generation of rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 2005; 24 (2): 79-87.
3. Chouhan S., Lomash V., Flora S.J.S. Fluoride-induced changes in haem biosynthesis pathway, neurological variables and tissue histopathology of rats. *J. Appl. Toxicol.* 2010; 30 (1): 63-73.
4. Barbier O., Arreola-Mendoza L., Del Razo L.M. Molecular mechanisms of fluoride toxicity. *Chem. Biol. Interact.* 2010; 188 (2): 319-33. Doi: 10.1016/j.cbi.2010.07.011
5. Shalina T.I., Vasilyeva L.S. General problems of toxic effect of fluorine. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009; 88 (5): 5-9. (in Russian)
6. Lee M., Arikawa K., Nagahama F. Micromolar levels of sodium fluoride

- promote osteoblast differentiation through Runx2 signaling. *Biol. Trace Elem. Res.* 2017. DOI 10.1007/s12011-017-0930-5
7. Zhou Z., Wang H., Zheng B., Han Zh., Chen Ya., Ma Yan. A rat experimental study of the relationship between fluoride exposure and sensitive biomarkers. *Biol. Trace Elem. Res.* 2017; 180 (1): 100-9.
 8. Panneerselvam L., Raghundth A., Perumal E. Differential expression of myocardial heat shock proteins in rats acutely exposed to fluoride. *Cell Stress & Chaperones*. 2017; 22 (5): 743-50.
 9. Rosly O.F., Gurchik V.B., Plotko E.G., Kuzmin S.V., Fedoruk A.A., Roslaya N.A. et al. Emerging issues concerning hygiene in the Russian aluminum industry. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2012; (11): 8-12. (in Russian)
 10. Roslaya N.A., Likhachyova E.I., Oransky I.E., Odinskaya V.A., Plotko E.G., Zhovtyak E.P. et al. Clinical and pathogenetic aspects of the chronic occupational intoxication with fluorine compounds in modern reality. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2012; (11): 17-22. (in Russian)
 11. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Accounts Chem. Res.* 1972; 5: 321-6. DOI: 10.1021/ar50058a001
 12. Luck H. Catalase. In: Bergmeyer H.U., ed. *Methods of enzymatic analysis*. New York: Verlag-Chemie Academic Press; 1963: 885-88.
 13. Archipenko Yu.V., Didenko V.V., Sazontova T.G., Meerson F.Z. Comparative evaluation of the effect of immobilization stress on the dynamics of resistance to induction of lipid peroxidation of internal organs and brain. *Doklady AN SSSR*. 1989; 304 (6): 1500-503. (in Russian)
 14. Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Konovalova G.G. et al. Concentration inversion of antioxidant and prooxidant action of β -carotene in tissues in vivo. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1999; 128 (9): 314-8. (in Russian)
 15. Ohkawa H., Ohishi N., Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem.* 1979; 95 (2): 351-8.
 16. Kikugava K., Kojima T., Yamaki S. et al. Interpretation of the thiobarbituric acid reactivity of rat liver and brain homogenates in the presence of ferric ion and ethylenediaminetetraacetic acid. *Anal. Biochem.* 1992; 202: 249-55.
 17. Reddy K.P., Sailaja G., Krishnaiah C. Protective effects of selenium on fluoride induced alterations in certain enzymes in brain of mice. *J Environ Biol.* 2009; 30 (5 Suppl.): 859-64.
 18. 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): 327-35.
 19. Chen Q., Wang Z., Xiong Y., Xue W., Kao X., Gao Y. et al. Selenium increases expression of HSP70 and antioxidant enzymes to lesser oxidative damage in Fincoal-type fluorosis. *J. Toxicol. Sci.* 2009; 34 (4): 399-405.
 20. Basha M.P., Sujitha N.S. Chronic fluoride toxicity and myocardial damage: antioxidant offered protection in second generation rats. *Toxicol. Int.* 2011; 18 (2): 99-104.
 21. Zhukova A.G., Alekhina D.A., Sazontova T.G. et al. Mechanisms of intracellular defense and activity of free radical oxidation in rat myocardium in the dynamics of chronic fluorine intoxication. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2013; 156 (2): 224-7. (in Russian)
 22. Andreeva L.I., Boykova A.A., Margulis B.A. Peculiarities of intracellular content and functional role of heat shock proteins 70 kDa under stress and adaptation. *Tekhnologii zhivyykh sistem*. 2009; 6 (3): 11-7. (in Russian)
 23. Tarakanov I.A., Tikhomirova L.N., Zhukova A.G., Safonov V.A. The resistance of low brainstem tissue to free radical oxidation in rats during periodic breathing following hydroxybutyrate treatment. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 2013; (4): 21-5. (in Russian)
 24. Reddy P.H., Reddy T.P., Manczak M. et al. Dynamin-Related Protein 1 and Mitochondrial Fragmentation in Neurodegenerative Diseases. *Brain Res. Rev.* 2011; 67(1-2): 103-18. Doi: 10.1016/j.brainresrev.2010.11.004.
 25. Tarakanov I.A., Tikhomirova L.N., Zhukova A.G., Safina N.F. Pro- and Antioxidant Systems in the Lower Portion of Rat Brainstem during Hydroxybutyrate-Induced Pathological Periodic Breathing. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2016; 162 (1):14-7.
 26. Zhukova A.G., Sazontova T.G. Hemeoxygenase: function, regulation, biological role. *Hypoxia Medical Journal*. 2004; 12 (3): 30-43.
 27. Evdonin A.L., Medvedeva N.D. The extracellular heat shock protein 70 and its functions. *Cytology*. 2009; 51 (2): 130-7. (in Russian)
 28. Hong J-M., Lee S-M. Heme oxygenase-1 protects liver against ischemia/reperfusion injury via phosphoglycerate mutase family member 5-mediated mitochondrial quality control. *Life Sciences*. 2018; (200): 94-104. Doi.org/10.1016/j.lfs.2018.03.017.
 29. Zhukova A.G., Mikhailova N.N., Yadykina T.K., Alekhina D.A., Gorokhova L.G., Romanenko D.V. et al. Experimental studies of intracellular liver protective mechanisms in development of chronic fluorine intoxication. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2016; (5): 21-4. (in Russian)
 30. 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. (In Russian)

Поступила 07.03.2018

Принята к печати 24.04.2018