

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.314.11:577.118]-073.916

Ю.А. Петрович¹, В.К. Леонтьев¹, Р.П. Подорожная², С.М. Киченко¹, И.М. Дмитриев²**ТРАНСПОРТ КАРБОНАТА, ЦИТРАТА И СЕЛЕНАТА МЕЖДУ ЭМАЛЬЮ И РОТОВОЙ ЖИДКОСТЬЮ**¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, 127473, г. Москва; ²Институт стоматологии Академии медицинских наук Украины, 65026, г. Одесса, Украина

Исследования метаболизма карбоната, цитрата и селената в эмали здоровых зубов и костях (минерализованные ткани – МТ), а также при патологии недостаточно. Большинство исследователей уделяли внимание различным аспектам метаболизма кальция, фосфата и белков. Вместе с тем известно, что карбонат, цитрат и селенат оказывают существенное влияние на состояние гидроксиапатита (ГАП) МТ. С учетом сказанного в данном сообщении освещены флюктуации [¹⁴C]-карбоната, [3-¹⁴C]-цитрата и [⁷⁵Se]-селената между МТ и кровью, а также и ротовой жидкостью. Использование радиоактивных изотопов, оценка их концентрации в исследованных тканях с помощью новых коэффициентов ОРА и КР_{ОРА} позволили впервые выявить волнообразные закономерности транспорта химических соединений, описать временную и возрастную динамику изменений интенсивности транспорта различных веществ в преобладающем направлении между биологическими жидкостями и МТ.

Ключевые слова: метаболизм карбоната, цитрата, селената, эмаль зуба, кости, радиоактивные изотопы

Yu.A. Petrovic¹, V.K. Leontiev¹, R.P. Podorozhnaya², S.M. Kichenko¹, I.M. Dmitriev²**TRANSPORT CARBONATE, CITRATE AND SELENATE BETWEEN THE ENAMEL AND ORAL FLUID**¹The A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 127473, Moscow; ²Institute of Dentistry, Academy of Medical Sciences of Ukraine, 65026, Odessa

Metabolic studies carbonate citrate and selenate enamel of healthy teeth and bones (MT) and the pathology is not enough. Most research has focused on different aspects of calcium metabolism, phosphate and proteins. However, it is known that carbonate, citrate, and selenate have a significant impact on the hydroxyapatite (HAP) MT. In view of the foregoing, in the message highlighted fluctuations [¹⁴C] carbonate, [3-¹⁴C] citrate and [⁷⁵Se] selenate between MT and blood, as well as oral fluid. The use of radioactive isotopes, the evaluation of their concentration in the tissues examined, with the help of new factors and OPA core has allowed for the first time reveal the undulating patterns of transport of chemical compounds to describe the temporal and age dynamics of changes in the intensity of transport of various substances in the prevailing direction between the body fluids and MT.

Keywords: metabolism carbonate, citrate, selenate, tooth enamel, bone, radioactive isotopes

Метаболизм карбоната, цитрата и селената, содержание которых в сформированных костях не превышает 4, 1 и 0,01% соответственно, в эмали зуба и костях исследован меньше, чем метаболизм фосфорно-кальциевых соединений и белков [1–11]. Вместе с тем известно, что они значительно влияют на состояние главного минерального компонента минерализованных тканей (МТ) гидроксиапатита (ГАП) Ca_n(PO₄)₆(OH)₂, в формуле которого n может составлять от 6 до 12.

Метаболизм карбоната, цитрата, селената в эмали недостаточно или вообще не изучен не только при патологии, но и в эмали здоровых зубов.

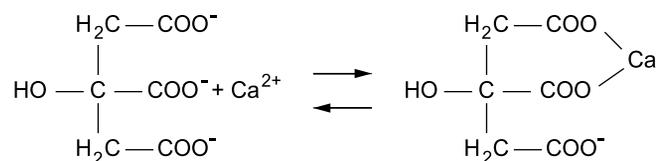
С учетом сказанного в представляемом сообщении освещены флюктуации указанных микрокомпонентов эмали, в том числе между эмалью и ротовой жидкостью (РЖ).

Изменение оптимального уровня карбоната модифицирует растворимость и прочность ГАП в МТ, а также рН РЖ за счет замещения остатков ортофосфа-

та в молекуле ГАП с образованием карбонатгидроксиапатита (КГАП)



Цитрат влияет на транспорт Са между МТ и биологическими жидкостями (БЖ) в прямом направлении как транспортер Са из крови в МТ при моделировании структур ГАП и в обратном направлении как хелат при резорбции МТ.



Ю.А. Петрович и соавт. [4, 12, 13] впервые выявили быструю и медленную фазы связывания цитрата с МТ. «Двугорбые» изменения коэффициента относительной радиоактивности (КР_{ОРА}) у месячных крысят хорошо согласуются с двумя фазами связывания цитрата. Это подтвердили [14], показав, что бисфосфонат ингибирует быстрое связывание цитрата с поверхностью синтетического кристалла гидроксиапатита, а на медленное связывание не влияет.

Недостаток Se в пище приводит к нарушению реминерализации [15]. Повышенную заболеваемость

Петрович Юрий Александрович (Petrovich Yuriy Alexandrovich); Леонтьев Валерий Константинович (Leont'ev Valery Konstantinovich); Подорожная Ранса Петровна (Podorozhnaya Paisa Petrovna); Киченко Сергей Михайлович (Kichenko Sergey Michaylovich) kichenko-ser@ya.ru; Дмитриев Игорь Модестович (Dmitriev Igor Modestovich); Киченко Сергей Михайлович (Kichenko Sergey Michaylovich) kichenko-ser@ya.ru.

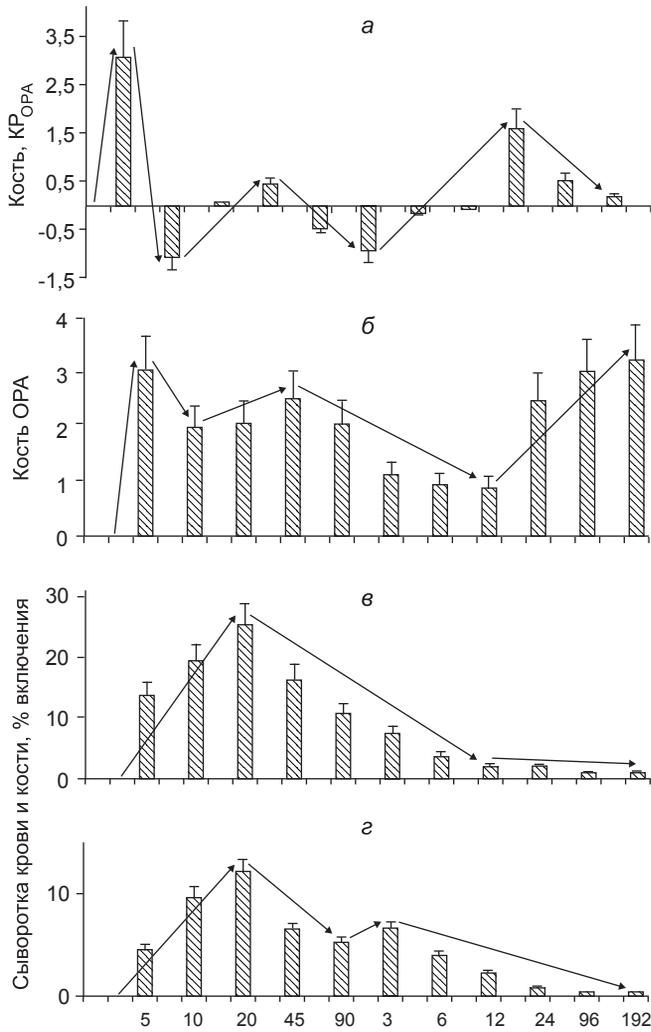


Рис. 1. Колебания параметров процента включения импульсов в 1 мин в 1 мл сыворотки крови – г и нижнечелюстной кости – в, коэффициента относительной радиоактивности (ORA) – б и разности двух ближайших ORA ($ORA_{n+1} - ORA_n$) $KP_{ORA} - a$.

кариесом связывают с изменением содержания Se в почвах Черновицкой области [16]. Антиоксидант Se препятствует свободнорадикальному нарушению неминерализованных структур и функций МТ [17, 18]. Микроэлемент Se участвует в антиоксидантной защите, преимущественно находясь в составе селенсодержащих ферментов А и В глутатионпероксидазы, форматдегидрогеназы, глицинредуктазы и некоторых других [19].

Следует учесть, что количество вещества в МТ – это конечный результат его синтеза, распада и транспорта между БЖ и МТ. Поэтому без сведений об изменении во временной динамике содержания вещества в МТ и в контактирующей с ней БЖ нельзя точно определить, как изменялась за конкретное время интенсивность транспорта вещества между БЖ и МТ в превалирующем направлении.

Для получения точных результатов нами предложен способ количественной оценки превышения интенсивности транспорта вещества в превалирующем направлении между МТ и БЖ в разных физиологических и патологических условиях. Он защищен патен-

том на изобретение № 2242007 от 10 декабря 2004 г. «Способ определения направления транспорта и интенсивности обмена веществ между МТ и контактирующей с ней БЖ» [20]. Способ можно применять не только при изучении превалирования транспорта $[^{14}C]$ -карбоната, как предложено в патенте, но и $[3-^{14}C]$ -цитрата, $[^{75}Se]$ -селената и других радиоактивных и нерадиоактивных веществ.

Согласно методике патента, крысам разного возраста внутрибрюшинно вводили $[^{14}C]$ -карбонат, $[3-^{14}C]$ -цитрат и $[^{75}Se]$ -селенат по 0,5–1 мКи на 1 г массы тела. На рис. 1 показана последовательность многократных определений в таких БЖ, как сыворотка крови или РЖ, и в очищенных МТ кости или эмали зуба после инъекций радиоизотопов с целью изучения временной динамики их обмена. Поэтому ниже в методике определения по патенту после слова «кости» указано в скобках слово «эмаль», а после слова «сыворотка крови» – «РЖ».

Сначала определяют процент включения радиоизотопов в кости (эмали) и сыворотке крови (РЖ) по отношению числа импульсов (в имп/мин) в 1 г кости (эмали) или в 1 мл сыворотки крови (РЖ) к числу импульсов в 1 мин, введенных на 1 г кости (эмали), затем вычисляют временную динамику коэффициента разности ORA (KP_{ORA}), многократно рассчитанного из величин относительной радиоактивности (ORA) двух ближайших ORA. Вычисляют ORA_0 до введения изотопа, затем ORA_1, ORA_2, ORA_3 и т. д.:

$$ORA = \frac{\% \text{ включения радиоизотопа в кости (эмали) или коронке зуба}}{\% \text{ включения радиоизотопа в сыворотке крови (РЖ)}}$$

При значении ORA выше 1 метки будет больше в кости (эмали и коронке зуба), при значении ORA меньше 1 – в сыворотке крови (РЖ), при ORA, равной 1, их количество в МТ и БЖ одинаково.

Превалирование транспорта вещества рассчитывают по коэффициенту разности ORA (KP_{ORA}): $KP_{ORA0} = KP_{ORA1} - KP_{ORA2}$, $KP_{ORA1} = KP_{ORA2} - KP_{ORA3}$ и т. д. Величины каждого KP_{ORA} отражают изменения транспорта в превалирующем направлении за время вычисления двух последовательных ORA после инъекции изотопа. Более высокая интенсивность транспорта – у KP_{ORA} с большим значением. На каждом этапе опыт повторяют не меньше чем на 4 крысах.

На рис. 2 показана схема превалирования транспорта вещества между БЖ и МТ после инъекции вещества. Светлая часть прямоугольника отражает величину превалирования транспорта.

Исследовали меченый ^{14}C -карбонат во временной динамике до 11 раз – с 5-й минуты до 192-го часа после введения изотопа [4, 10, 12, 21]. Направления колебаний уровня изотопа в МТ (рис. 3, в) и БЖ (рис. 3, г) часто совпадают. Максимальный подъем процента включения изотопа в МТ и БЖ наблюдается на 20-й минуте, затем отмечается почти похожее снижение до конца опыта, но с небольшим подъемом в БЖ через 3 ч. Быстрое проникновение меченого карбоната в известной мере объясняется его структурой, похожей

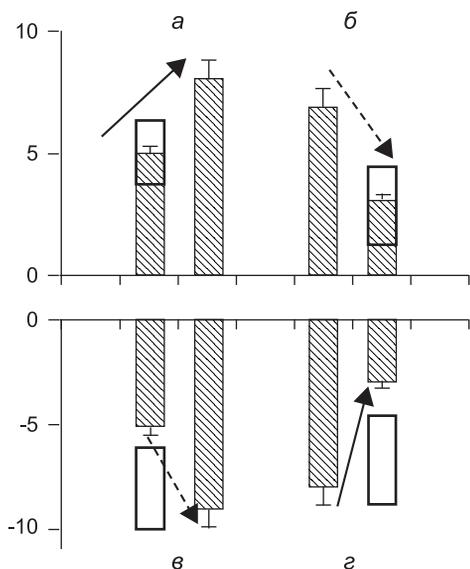
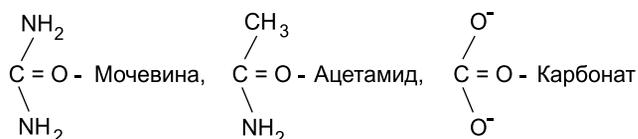


Рис. 2. Превалирование транспорта вещества при значении KP_{ORA} выше (а) и ниже (б) нуля.

При значении KP_{ORA} выше нуля и большем значении следующего KP_{ORA} , чем предыдущее, превалирует транспорт из БЖ в МТ (а). При значении KP_{ORA} выше нуля и меньшем значении следующего KP_{ORA} , чем предыдущее, превалирует транспорт из МТ в БЖ (б). При значении KP_{ORA} ниже нуля и меньшем значении следующего KP_{ORA} , чем предыдущее, превалирует транспорт из МТ в БЖ (в). При значении KP_{ORA} ниже нуля и большем значении следующего KP_{ORA} , чем предыдущее, превалирует транспорт из БЖ в МТ (г).

на мочевины и ацетамида, что способствует проникновению за 20–30 мин в кость на 3,5 мм [22]:



На рис. 3, б приведены превалирование и амплитуда колебаний ОРА МТ/БЖ. Этот коэффициент быстро повышался с нулевой отметки до введения изотопа к 5-й минуте после введения. Затем снижался с 5-й по 45-ю минуту почти в 3 раза, а с 45-й по 90-ю минуту несколько увеличивался. С 90-й минуты к концу опыта видно дальнейшее снижение ОРА.

Флюктуации направлений KP_{ORA} показаны стрелками (рис. 3, а). У месячных крыс за 180 мин опыта имелись два подъема и один спуск, у крыс старше года – два подъема и два спуска. У молодых крыс на 20–60-й минуте KP_{ORA} упал значительно ниже нулевой линии, а у старых крыс в это же время значение KP_{ORA} было выше нулевой линии и снижалось к 60–180-й минуте. У молодых крыс на 60–180-й минуте, наоборот, отмечается повышение KP_{ORA} выше нулевой линии, что свидетельствует о противоположной направленности транспорта во второй половине эксперимента.

Первую, быструю фазу пула метаболизма двухфазных изменений ОРА МТ/БЖ можно объяснить как следствие быстрой сорбции карбоната на поверхности ГАП с последующим быстрым десорбированием

из-за непрочной сорбции, а вторую, медленную фазу следует рассматривать как результат медленного, но более прочного связывания аниона карбоната со структурой апатита (гемосорбция) с образованием КГАП.

Изменения во времени коэффициентов ОРА (см. рис. 3, б), основанных на анализах БЖ и МТ, несколько отличаются через 3 ч из-за сравнительно небольшого повышения процента включения в БЖ (см. рис.

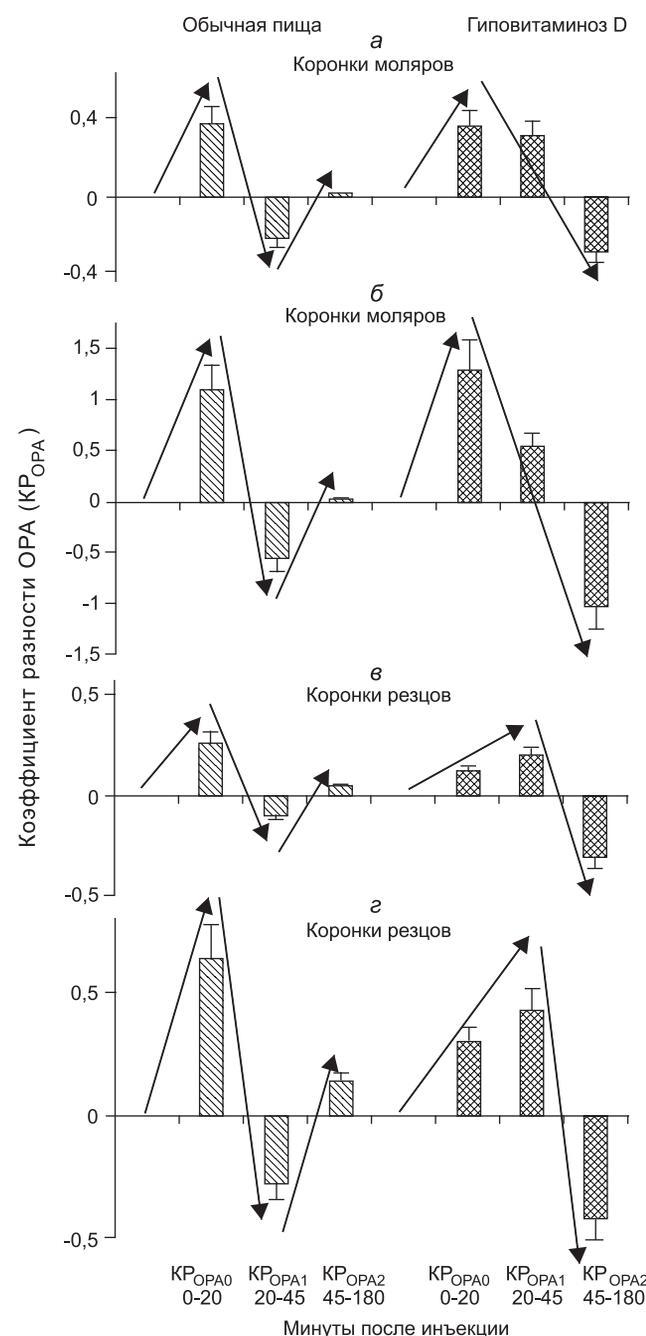


Рис. 3. Зубы. Коэффициент разности ОРА (KP_{ORA}) через 20, 45 и 180 мин после внутрибрюшинного введения $[^{14}\text{C}]$ -карбоната двухмесячным крысам, получавшим обычный корм вивария (столбцы с косой штриховкой) и двухмесячным крысам, последний месяц находившимся на диете с низким содержанием витамина D (столбцы с перекрестной штриховкой).

Таблица 1. Динамика ОРА и КР_{ОРА} коронки моляров через 20, 45 и 180 мин после внутрибрюшинного введения [¹⁴C]-карбоната крысам разного возраста, получавшим обычный корм вивария

Показатель	Время после инъекции, мин		
	20	45	180
<i>Месячные крысы. Коронки моляров</i>			
	ОРА ₁	ОРА ₂	ОРА ₃
ОРА	0,51	0,34	0,41
	КР _{ОРА1}	КР _{ОРА2}	КР _{ОРА3}
КР _{ОРА}	+0,51	-0,17	+0,07
<i>Двухмесячные крысы. Коронки моляров</i>			
	ОРА ₁	ОРА ₂	ОРА ₃
ОРА	0,37	0,17	0,19
	КР _{ОРА1}	КР _{ОРА2}	КР _{ОРА3}
КР _{ОРА}	+0,37	-0,20	+0,02
<i>Крысы старше года. Коронки моляров</i>			
	ОРА ₁	ОРА ₂	ОРА ₃
ОРА	0,23	0,42	0,45
	КР _{ОРА1}	КР _{ОРА2}	КР _{ОРА3}
КР _{ОРА}	+0,23	+0,19	+0,03

3, з) и продолжающегося снижения процента включения ¹⁴C-карбоната в МТ (см. рис. 3, в).

Временная динамика ОРА (см. рис. 3, в) существенно отличалась от динамики процента включения: максимальные величины на 5-й, 45-й минуте и на 192-м часу, снижение – на 10-й минуте и 12-м часу, что объясняется неполной синхронностью изменения скорости снижения процента включения в БЖ и МТ. Временные изменения величины и направления КР_{ОРА} (см. рис. 3, а) часто не совпадают со сдвигами ОРА (см. рис. 3, б) и резко отличаются от направления колебаний процента включения в БЖ и МТ.

Кроме того, динамика КР_{ОРА} в коронках моляров крыс отличается в разном возрасте (табл. 1). Колебания больше выражены у месячных крыс (от +0,51 до -0,17 с амплитудой 0,68), чем у двухмесячных (от +0,37 до -0,20 с амплитудой 0,57) и еще меньше у животных старше года (от +0,23 до +0,03 с амплитудой 0,20).

Аналогичны возрастные отличия в коронках резцов (табл. 2): у крыс в возрасте 1 мес от +0,44 до -0,05 с амплитудой 0,49, у двухмесячных крыс от +0,26 до -0,10 с амплитудой 0,36, у животных старше года от +0,12 до -0,02 с амплитудой 0,14.

Учитывая, что витамин D влияет на экспрессию белков матрикса эмали, поставили опыты с кормлением месячных крыс в течение 1 мес пищей с недостатком витамина D [1, 12]. Это изменило ритм амплитуды флюктуаций ¹⁴C-карбоната в коронках и корнях моляров и резцов при обследовании их в двухмесячном возрасте. При гиповитаминозе D были один подъем КР_{ОРА} 0–20 мин и одно снижение КР_{ОРА} 20–45 мин и КР_{ОРА} 45–180 мин вместо двух подъемов КР_{ОРА} 0–20 мин и КР_{ОРА} 45–180 мин и одного снижения КР_{ОРА} 20–45 мин.

При исследовании ¹⁴C-цитрата определяли временные и возрастные изменения процента включения меченого цитрата в эмаль моляра и коронку резца [13, 22] с помощью коэффициентов ОРА и КР_{ОРА}. Затем сопоставили значения ОРА и КР_{ОРА}, вычисленных по проценту включения как в сыворотке крови, так и в БЖ, чтобы определить, какой путь является основным при поступлении цитрата в эмаль моляра и коронку резца.

Кровь и стимулированную пилокарпином без применения наркоза слюну получали дробными дозами через 10–12, 20, 60, 125–180 мин после внутрибрюшинного введения радиоизотопа.

Объекты наблюдений – эмаль, коронки резцов, сыворотка крови и РЖ.

Для опыта брали белых крыс в возрасте 1, 3 мес и животных старше года, получавших обычную пищу вивария. [3-¹⁴C]-цитрат вводили внутрибрюшинно 0,05–0,1 мкКи на 1 г массы тела.

Через 10 и 20 мин после инъекций меченого цитрата ОРА и КР_{ОРА} эмали моляров и коронки резцов месячных и трехмесячных крыс оказались в 17 раз выше при расчете по РЖ, чем по сыворотке крови (см. рис. 3).

Таким образом, основным и непосредственным путем доставки, по которому цитрат очень быстро транспортируется в эмаль моляра и коронку резца, служит РЖ, а не кровь.

Роль крови для быстрого транспорта цитрата в эмаль моляра и коронку резца невелика очевидно из-за плохой проницаемости эмалево-дентинной границы.

При определении перечисленных параметров у месячных животных результаты резко отличались с 20-й до 60-й минуты только в коронке резца по проценту включения и ОРА, превышая показатели трехмесячных крыс.

Таблица 2. Динамика ОРА и КР(ОРА) МТ коронки резцов через 20, 45 и 180 мин после внутрибрюшинного введения [¹⁴C]-карбоната крысам разного возраста, получавшим обычный корм вивария

Показатель	Время после инъекции, в мин		
	20	45	180 мин
<i>Месячные крысы. Коронки резцов</i>			
	ОРА ₁	ОРА ₂	ОРА ₃
ОРА	0,44	0,39	0,29
	КР _{ОРА0}	КР _{ОРА1}	КР _{ОРА2}
КР _{ОРА}	+0,44	-0,05	-0,1
<i>Двухмесячные крысы. Коронки резцов</i>			
	ОРА ₁	ОРА ₂	ОРА ₃
ОРА	0,26	0,16	0,21
	КР _{ОРА0}	КР _{ОРА1}	КР _{ОРА2}
КР _{ОРА}	+0,26	-0,10	+0,05
<i>Крысы старше года. Коронки резцов</i>			
	ОРА ₁	ОРА ₂	ОРА ₃
ОРА	0,12	0,14	0,15
	КР _{ОРА0}	КР _{ОРА1}	КР _{ОРА2}
КР _{ОРА}	+0,12	-0,02	+0,01

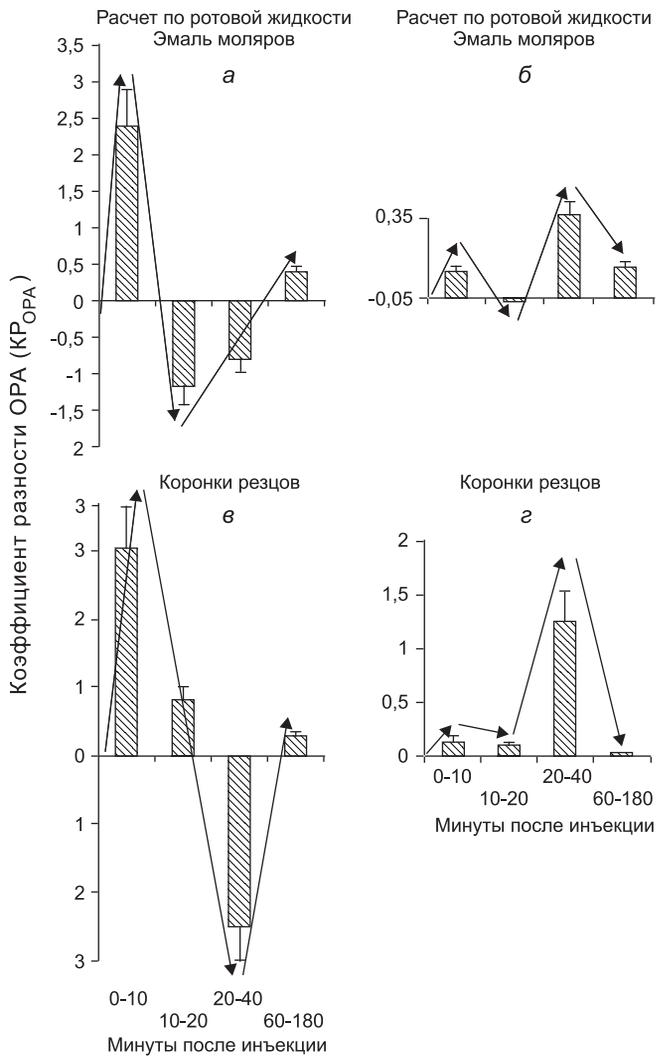


Рис. 4. Коэффициент относительной радиоактивности ОРА (KP_{ORA}) эмали моляров (а, б) и коронок резцов (в, г), вычисленные по величинам % включения ^{14}C в РЖ (а, в) и сыворотку крови (б, г), у месячных крыс через 10, 20, 60 и 180 мин после внутрибрюшинного введения $[3-^{14}C]$ -цитрата.

Высота прямоугольников отражает интенсивность транспорта ^{14}C в из крови или РЖ в МТ. Стрелки указывают на превалирующее направление транспорта.

Сравнение KP_{ORA} эмали моляров и коронок резцов, вычисленных по БЖ и по сыворотке крови, позволило обнаружить отличие направления и превышения на порядок высоты прямоугольников у месячных крыс по сравнению с таковыми у животных старше года. Высота прямоугольников и стрелки характеризуют превышение интенсивности транспорта в превалирующем направлении.

Флюктуации направлений KP_{ORA} показаны стрелками (рис. 4). У месячных крыс имелись два подъема и один спуск, у крыс старше года – два подъема и два спуска за 180 мин опыта. У молодых крыс на 20–60-й минуте KP_{ORA} упал значительно ниже нулевой линии, а у старых крыс в это же время значение KP_{ORA} было выше нулевой линии и снижалось к 60–180-й минуте. У молодых крыс на 60–180-й минуте, наоборот, отмечается повышение KP выше нулевой линии, что

свидетельствует о противоположной направленности транспорта во второй половине эксперимента.

Различаются KP_{ORA} эмали моляров и коронок резцов, вычисленные по одной и той же РЖ. В эмали моляров падение KP_{ORA} проявляется с 0–10-ю минуте к KP_{ORA} 10–20-й минуте, в коронках резцов еще большее падение KP_{ORA} с 0–10-ю минуте обнаруживается позже – к 20–60-й минуте. Вероятно, это вызвано разной проницаемостью эмали моляров и коронок резцов для цитрата.

Таким образом, нужно перечислить основные сведения, полученные с помощью новых коэффициентов ОРА и KP_{ORA} : впервые описана временная и возрастная динамика изменений интенсивности транспорта цитрата в превалирующем направлении между био-

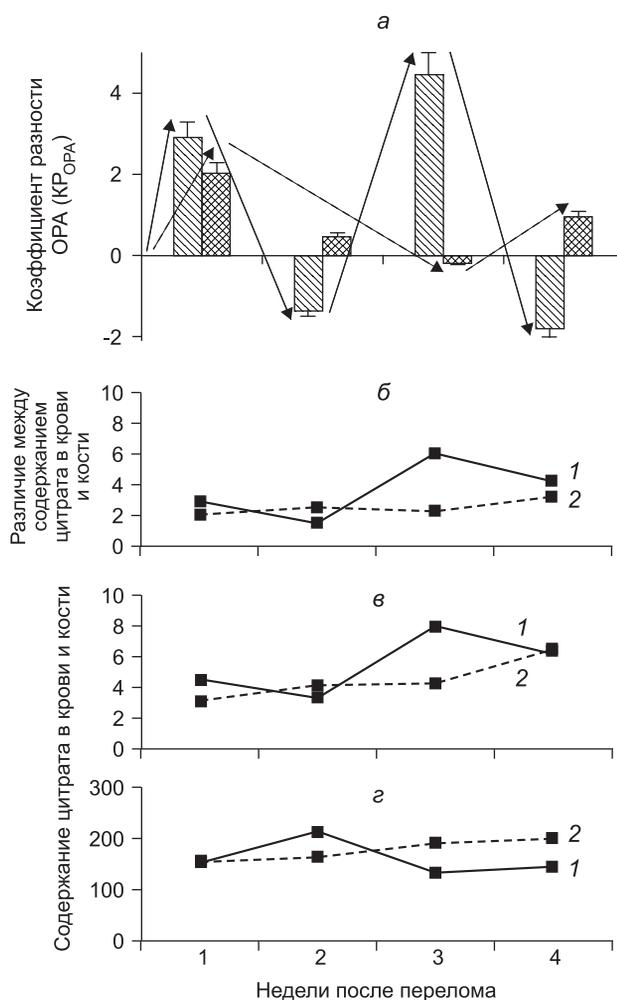


Рис. 5. Коэффициент разности – а, соотношение между содержанием цитрата кость/кровь – б, содержание (в мкмоль/1 г сухого веса) цитрата в диафизе бедренной кости – в и БЖ (в нмоль/мл) – г через 1, 2, 3 и 4 нед у взрослых крыс после перелома диафиза бедренной кости.

Перелом с фиксацией отломков – столбцы с косой штриховкой и сплошные линии. Перелом без фиксации отломков – столбцы с перекрестной штриховкой и пунктирные линии.

Содержание цитрата в кости – в и в сыворотке крови – г взяты из статьи Б.Я. Власова, А.М. Хрусцелевской [3]. На основании этих величин вычислены коэффициенты ОРА и KP_{ORA} (а и б) по формуле патента Ю.А. Петровича и соавт. [14].

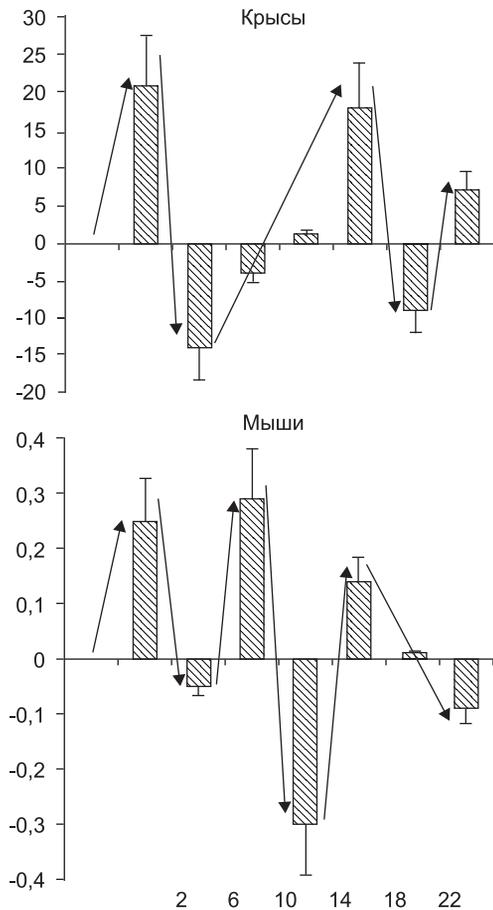


Рис. 6. $[^{75}\text{Se}]$ -L-селенометионин. Суточный ритм коэффициентов разности ОРА ($KP_{\text{ОРА}}$) крыс и мышей, вычисленных по нашему способу.

Для вычисления коэффициента разности ОРА использованы значения % включения в кости и крови, взятые из статьи M.N. Eakins [26].

логической жидкостью и эмалью моляров и резцов здоровых животных.

Также впервые с помощью коэффициентов ОРА и $KP_{\text{ОРА}}$ показано, что из РЖ почти в 20 раз интенсивнее поступает цитрат в эмаль моляров и коронки резцов, чем из крови через 10 и 20 мин после внутрибрюшинного введения $[3\text{-}^{14}\text{C}]$ -цитрата месячным и трехмесячным крысам, причем здесь можно предположить, что если не полностью, то значительная часть введенного цитрата поступает по основному пути из эмали в РЖ, а не по второму, низко активному пути в кровь и затем через гематосаливарный барьер в РЖ.

Изучение распределения $[^{75}\text{Se}]$ -селената между кровью и МТ выполнено [1, 5] в связи с наличием в России, на Украине и других странах биогеохимических провинций, аномальных по содержанию Se в почвах [15]. Его недостаточность способствует повышению количества переломов костей и замедляет их репаративную регенерацию.

Избытку Se в почвах приписывают определенную роль в повышенной пораженности кариесом населения, постоянно проживающего в Буковине [16].

На рис. 4 флюктуации $KP_{\text{ОРА}}$ (транспорт селена-

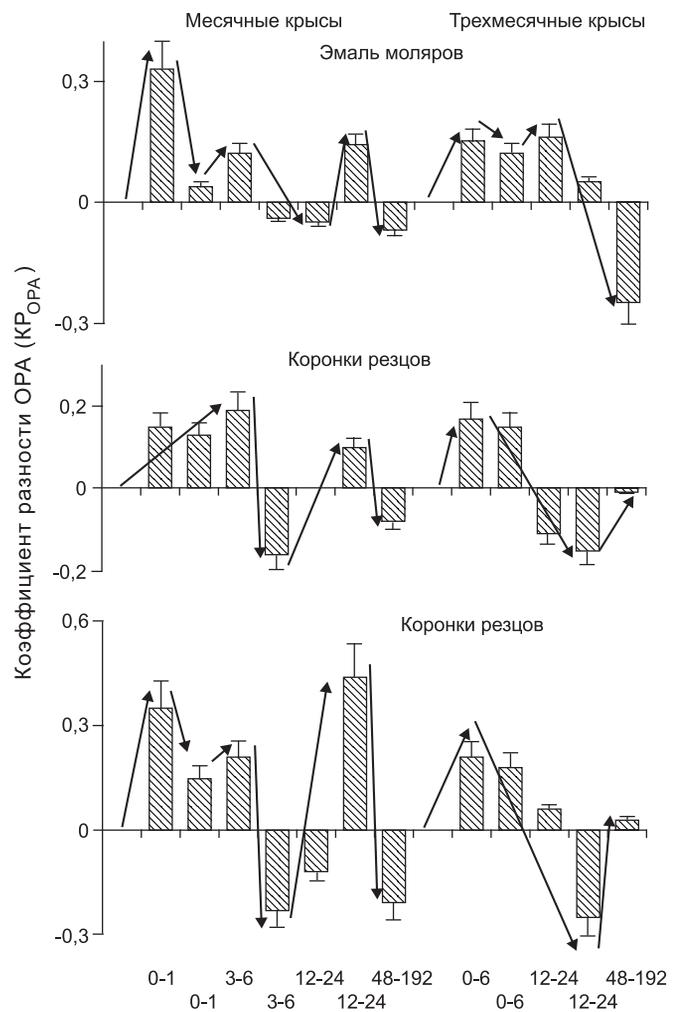


Рис. 7. Коэффициент разности ОРА ($KP_{\text{ОРА}}$) моляров коронок и корней резцов месячных крысят через 1, 3, 6, 12, 24, 48 и 192 ч и трехмесячных крыс через 6, 12, 24, 48 и 192 ч после внутрибрюшинного введения $[^{75}\text{Se}]$ -селената животным, получавшим обычный корм вивария.

та в преобладающем направлении) у молодых крыс в эмали моляров показаны тремя стрелками вверх и двумя вниз. В коронках резцов молодых и эмали моляров взрослых животных колебания выражены двумя стрелками вверх и тремя вниз. В коронках резцов взрослых животных две стрелки показывают направление флюктуации вверх и одна вниз.

У $KP_{\text{ОРА}}$ коронок месячных крысят после первого подъема наблюдается падение с 3–6-го к 6–12-му часу с резким увеличением с 6–12-го часа к 24–48-му часу и с вторым последующим снижением с 48-го к 192-му часу.

У $KP_{\text{ОРА}}$ эмали моляров другая картина: после первого подъема $KP_{\text{ОРА}}$ 0–1 ч первое снижение $KP_{\text{ОРА}}$ 1–3 ч, второй подъем $KP_{\text{ОРА}}$ 6–12 ч, второе снижение $KP_{\text{ОРА}}$ 12–24 ч, третий подъем $KP_{\text{ОРА}}$ 24–48 ч, третье последнее снижение $KP_{\text{ОРА}}$ 48–192 ч.

В эмали моляров трехмесячных крыс первый подъем $KP_{\text{ОРА}}$ 0–6 ч, первое снижение $KP_{\text{ОРА}}$ 6–12 ч, второй подъем $KP_{\text{ОРА}}$ 12–24 ч, второе последнее снижение $KP_{\text{ОРА}}$ к 48–192-му часу.

Выявленные нами флюктуации веществ между БЖ и МТ также нашли подтверждение в работах других авторов после того, как мы провели дополнительный анализ полученных ими результатов с помощью коэффициентов ОРА и $KP_{\text{ОРА}}$ либо эквивалентных коэффициентов.

Флюктуации между БЖ и МТ остались незамеченными авторами указанных публикаций, так как они определяли содержание нерадиоактивного соединения либо процент включения радиоактивного вещества отдельно в крови и кости в динамике без специального рассмотрения взаимосвязи этих двух рядов показателей.

Так, в диссертации и статье Б.Я. Власова и соавт. [23, 24] приведены результаты определения уровня нерадиоактивного цитрата в бедренной кости и сыворотке крови крыс после перелома с фиксацией либо без фиксации отломков кости, но не обсуждены соотношения уровня цитрата в крови и МТ.

Рассчитав коэффициенты, эквивалентные коэффициентам ОРА и $KP_{\text{ОРА}}$, мы на рис. 5 получили флюктуации, очень похожие на описанные в нашей работе (см. рис. 1). Выполненный нами дополнительный анализ показал, что после перелома без фиксации отломков флюктуации запаздывают по сравнению с опытами с фиксацией отломков и интенсивность транспорта цитрата в прямом и обратном направлении при переломе без фиксации ниже, чем при фиксации отломков.

Другим примером, на этот раз циркадианного суточного ритма флюктуаций транспорта [^{75}Se]-селенометионина между кровью и костью крыс и мышцей, может служить исследование, выполненное Eakins [26] в Лондоне, в 2, 6, 10, 14, 18, 22 ч и снова в 2 ч суток. За 30 мин до забоя он вводил радиоизотоп, определял процент включения в крови и кости, но не сопоставлял их. После дополнительного расчета ОРА и $KP_{\text{ОРА}}$ мы обнаружили характерную временную динамику флюктуаций (рис. 6), похожую на описанную нами в эмали (рис. 7).

Предложенный метод был применен нами и нашими сотрудниками, кроме описанного в представляемом сообщении, для изучения транспорта перечисленных 3 меченых соединений еще при переломах кости и при дистрофических изменениях, вызванных нарушением ее иннервации, с целью рекомендации оптимального времени введения этих соединений в определенной временной стадии патологии для получения оптимального эффекта [1, 5, 10].

S. Hurwitz и соавт. (1987) предложили модель осцилляций Са в плазме крови растущих цыплят до возраста 10 нед с периодичностью амплитуды колебаний приблизительно в 55 ч [27]. Н.В. Корнилов и соавт. (2002) также нашли флюктуации минеральной плотности в телах хвостовых позвонков крыс с изменением их амплитуды и ритма после остеотомии бедренной кости [28].

В заключение можно привести мнение проф. С.Э. Шноля, много и продуктивно изучавшего колебательные процессы в биологических и химических системах. Он пишет об «уместности колебательного образа мышления именно в медицине: как правило, врачебные назначения, в том числе назначения лекарств, — это воздействие линейно или монотонно мыслящего

врача на сложную колебательную систему — организм больного. Причем обычно неизвестно, в какую фазу колебаний воздействие попадает, а часто это имеет решающее значение. Неожиданные, часто неконтролируемые следствия таких воздействий могут быть весьма нежелательными» [29].

ЛИТЕРАТУРА

1. Киченко С.М. Обмен и перераспределение метаболитов в органах и биологических жидкостях при стоматологической патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2006.
2. Леонтьев В.К. Кариес и процессы минерализации: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 1977.
3. Петрович Ю.А., Дмитриев И.М. Включение карбоната- ^{14}C в зубы и кости белых крыс разного возраста, содержащихся на обычной и сахарозной диете. *Стоматология*. 1968; 5: 9–12.
4. Петрович Ю.А., Леонтьев В.К., Подорожная Р.П., Киченко С.М. Влияние возраста и кариесгенной пищи на направление и интенсивность транспорта цитрата между биологическими жидкостями и зубами. *Институт стоматологии*. 2005; 4: 8–14.
5. Подорожная Р.П. Возрастные особенности биохимии смешанной слюны, обывственных тканей и транспорта в слюнных железах в условиях физиологии и стоматологической патологии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 1973.
6. Подорожная Р.П., Петрович Ю.А., Трифонова В.Г. О связи белка с фосфатом в твердых тканях зуба и пародонта у животных разного возраста, здоровых и при пародонтозе. *Стоматология*. 1963; 5: 3–7.
7. Прохончуков А.А. Радиоизотопное исследование белкового и минерального обмена: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 1964.
8. Прохончуков А.А., Жижина Н.А. Влияние сахарозноказеиновой диеты на связывание ^{32}P -фосфата белками твердых тканей зуба. *Стоматология*. 1967; 3: 7–11.
9. Федоров Н.А., Грабецкий А.А., Лисенко Н.В. и др. Исследование минерального обмена в твердых тканях зуба с помощью радиоактивных индикаторов. *Стоматология*. 1953; 1: 3–17.
10. Burda K.A., Kichenko S.M., Petrovich Y.A., Podorozhnaya R.P. et al. Study of the blood/bone correlation the citrate and carbonate metabolism after trauma of bones. 20th International Congress of Biochemistry and Molecular Biology. Kyoto? Japan; 2006: 565.
11. Misra D.N. Interaction of citric acid with hydroxyapatite: surface exchange of ions and precipitation of calcium citrate. *J. Dent. Res.* 1996; 75 (6): 1418–25.
12. Дмитриев И.М. Радиоиндикационное исследование включения карбоната- ^{14}C в зубы и кости крыс разного возраста в условиях физиологии и патологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Одесса; 1970.
13. Подорожная Р.П., Петрович Ю.А. Включение [3- ^{14}C] лимонной кислоты в зубы в челюсти крыс разного возраста и содержащихся на кариесгенной диете. *Стоматология*. 1971; 50 (5): 21–4.
14. Jarvis M.F., Burns C.J., Pauls H.W. et al. Characterization of the bisphosphonate regulation site on hydroxyapatite using radioligand binding techniques with [^{14}C]citric acid. *Calcif. tissue intern.* 1993; 52 (9): 372–7.
15. Козлова М.В., Иванов В.Н., Пинелис И.С., Петрович Ю.А. Влияние селена на свободнорадикальное окисление в костном регенерате после перелома. *Пат. физиол. и эксперим. терап.* 1997; 2: 35–7.
16. Сучков Б.П., Катсан Т.М., Гулгащенко А.С. Возникновение кариеса зубов в зависимости от содержания селена в зубах населения Черновицкой области. *Стоматология*. 1973; 2: 21–3.
17. Меньшиков Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Медицина; 2006.
18. Тутельян В.А., Князев В.А., Хотимченко С.А. и др. Селен в организме человека. М.: Изд. РАМН; 2002.
19. Петрович Ю.А., Подорожная Р.П. Селеноэнзимы и другие селенопротеиды, их биологическое значение. *Успехи современной биологии*. 1981; 91 (1): 127–44.
20. Петрович Ю.А., Подорожная Р.П., Киченко С.М. Способ определения направления транспорта и интенсивности обмена веществ между минерализованной тканью и контактирующей с ней биологической жидкостью. Патент РФ № 2242007; 2004.
21. Дмитриев И.М. Особенности поступления меченого карбоната в кости зуба молодых и взрослых крыс после перелома нижней

- челюсти. В кн.: Материалы расширенного пленума правления Всероссийского научного общества стоматологов. Москва. 1968; 1: 91–3.
22. *Wainwright W., Belgorod H.H.* Time studies of penetration of extracted teeth by radioactive nicotinamide, urea, thiourea and acetamide. II. J. Dent. Res. 1955; 34 (1): 28–37.
 23. *Варава Г.Н., Подорожная Р.П., Генесина Т.И.* Обмен лимонной кислоты в зубочелюстной системе крыс разного возраста при нарушении иннервации. Стоматология. 1988; 1: 21–4.
 24. *Власов Б.Я.* Посттравматическая регенерация костной ткани в биоэнергетическом аспекте и перспективы ее оптимизации. Дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 1987.
 25. *Власов Б.Я., Хрущева А.М.* Метаболизм цитрата в динамике консолидации экспериментального перелома. Вopr. мед. химии. 1986; 5: 44–7.
 26. *Eakins M.N.* Oscillations in tissue uptake of ⁷⁵Se-L-selenomethionine in rats and mice adapted to controlled feeding schedules. J. Nutr. 1979; 109 (11): 1865–73.
 27. *Hurwitz S., Fishman S., Talpaz H.* Model of plasma calcium regulation: system oscillations induced by growth. Am. J. Physiol. 1987; 252 (6): 1173–81.
 28. *Корнилов Н.В., Аврунин А.С., Суханов А.В., Паршин В.А.* Структура пространственно-временной организации ремоделирования костной ткани тел позвонков после остеотомии бедренной кости. Пат. физиол. и Экспер. терап. 2002; 4: 17–21.
 29. *Шноль С.Э.* Выступление в прениях по докладу В.К. Ткача В кн.: Колебательные процессы в биологических и химических системах. М.: Наука; 1967; 332–40.
 30. *Kichenko S.M.* Sharing and redistribution of metabolites in organs and body fluids in dental pathology. Dokt. med. Sci. Diss. Moskva; 2006 (in Russian).
 31. *Leont'ev V.K.* Tooth decay and mineralization processes. Dokt. med. Sci. Diss. Moskva; 1977 (in Russian).
 32. *Petrovich Yu.A., Dmitriev I.M.* The inclusion of carbonate-C14 in the teeth and bones of albino rats of different ages kept on a normal diet and a sucrose. Stomatologiya. 1968; 5: 9–12 (in Russian).
 33. *Petrovich Yu.A., Leont'ev B.K., Podorozhnaya R.P., Kichenko S.M.* The influence of age and cariogenic food on the direction and intensity of the citrate transport between the teeth and body fluids. Institut stomatologii. 2005; 4: 8–14 (in Russian).
 34. *Podorozhnaya R.P.* Age features of biochemistry mixed saliva, calcified tissues and transport in salivary glands in physiology and dental pathology. Dokt. med. Sci. Diss. Moskva; 1973 (in Russian).
 35. *Podorozhnaya R.P., Petrovich Yu.A., Trifonova V.G.* On the relationship between protein phosphate in hard tissues of the tooth and periodontal animals of different ages, healthy and with periodontitis. Stomatologiya. 1963; 5: 3–7 (in Russian).
 36. *Prohanchukov A.A.* Radioisotope study of protein and mineral. Dokt. med. Sci. Diss. Moskva; 1964 (in Russian).
 37. *Prohanchukov A.A., Zhizhina N.A.* The influence of diet on saharoznokazeinovy 32P-phosphate binding protein of dental hard tissues. Stomatologiya. 1967; 3: 7–11 (in Russian).
 38. *Fedorov N.A., Grabeckiy A.A., Lisenko N.V.* et al. The study of mineral metabolism in the hard tissues of the tooth using radioactive tracers. Stomatologiya. 1953; 1: 3–17 (in Russian).
 39. *Burda K.A., Kichenko S.M., Petrovich Yu.A., Podorozhnaya R.P.* et al. Study of the blood / bone correlation the citrate and carbonate metabolism after trauma of bones. 20th International Congress of Biochemistry and Molecular Biology. Abstract. Kyoto, Japan. 2006; 565.
 40. *Misra D.N.* Interaction of citric acid with hydroxyapatite: surface exchange of ions and precipitation of calcium citrate. J. Dent. Res. 1996; 75 (6): 1418–25.
 41. *Dmitriev I.M.* Radioindikatsionnoe study include carbonate-14C in the teeth and bones of rats of different ages in terms of physiology and pathology. Dokt. med. Sci. Diss. Odessa; 1970 (in Russian).
 42. *Podorozhnaya R.P., Petrovich Yu.A.* The inclusion of [³⁻¹⁴C] citric acid in the teeth in the jaws of rats of different age and kept on cariogenic diet. Stomatologiya. 1971; 50 (5): 21–4 (in Russian).
 43. *Jarvis M.F., Burns C.J., Pauls H.W.* et al. Characterization of the bisphosphonate regulation site on hydroxyapatite using radioligand binding techniques with [¹⁴C]citric acid. Calcif. tissue intern. 1993; 52 (9): 372–7.
 44. *Kozlova M.V., Ivanov V.N., Pinelis I.S., Petrovich Yu.A.* Effect of selenium on the free-radical oxidation in the bone regenerate after breaking. Pat. fiziol. i eksperim. terap. 1997; 2: 35–7 (in Russian).
 45. *Suchkov B.P., Katsan T.M., Gulgashenko A.S.* The occurrence of dental caries depends on the selenium content in the teeth of the population of Chernivtsi region. Stomatologiya. 1973; 2: 21–3 (in Russian).
 46. *Men'shikov E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K.* et al. Oxidative stress. Pro-oxidants and antioxidants. Moscow: 2006 (in Russian).
 47. *Tutelyan V.A., Knyazhev V.A., Hotimchenko S.A.* et al. Selenium, etc. in humans. Moscow: RAMN Publ; 2006 (in Russian).
 48. *Petrovich Yu.A., Podorozhnaya R.P.* Selenoenzimy and other selenoproteidy, their biological significance. Uspehi sovremennoj biologii. 1981; 91 (1): 127–44 (in Russian).
 49. *Petrovich Yu.A., Podorozhnaya R.P., Kichenko S.M.* The method of determining the direction of transport and metabolic rate between mineralized tissue and in contact with her biological fluid. Patent RF № 2242007; 2004 (in Russian).
 50. *Dmitriev I.M.* Features of receipt of the labeled carbonate in the bones and teeth of young adult rats after a fracture of the mandible. In.: Proceedings of the extended plenum of the All-med. Dental Society. Moscow. 1968; 1: 91–3.
 51. *Wainwright W., Belgorod H.H.* Time studies of penetration of extracted teeth by radioactive nicotinamide, urea, thiourea and acetamide. II. J. Dent. Res. 1955; 34 (1): 28–37.
 52. *Варава Г.Н., Подорожная Р.П., Генесина Т.И.* Exchange of citric acid in the dentition of rats of different ages in violation of innervation. Stomatologiya. 1988; (1): 21–4 (in Russian).
 53. *Власов Б.Я.* Posttraumatic regeneration of bone tissue in the bioenergy aspect and the prospects for its optimization. Dokt. med. Sci. Diss. Moscow; 1987 (in Russian).
 54. *Власов Б.Я., Хрущева А.М.* The metabolism of citrate in the dynamics of experimental fracture consolidation. Vopr. med. himii. 1986; 5: 44–7 (in Russian).
 55. *Eakins M.N.* Oscillations in tissue uptake of ⁷⁵Se-L-selenomethionine in rats and mice adapted to controlled feeding schedules. J. Nutr. 1979; 109 (11): 1865–73.
 56. *Hurwitz S., Fishman S., Talpaz H.* Model of plasma calcium regulation: system oscillations induced by growth. Am. J. Physiol. 1987; 252 (6): 1173–81.
 57. *Корнилов Н.В., Аврунин А.С., Суханов А.В., Паршин В.А.* The structure of space-time organization of remodeling bone of the vertebral bodies after osteotomy of the femur. Pat. fiziol. eksper. terap. 2002; 4: 17–21 (in Russian).
 58. *Shnol' S.E.* Speech in the debate on the report of V.K. Tkach. In: Oscillation processes in biological and chemical systems. Moscow: Nauka Publ.; 1967.

Поступила 25.11.12