

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ АГРАРНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ІНСТИТУТ БІОЛОГІЇ ТВАРИН**

**ХОПТА НАДІЯ СТЕПАНІВНА**

УДК 546.48:546.173:577.12:591.84

**ВПЛИВ СОЛЕЙ КАДМІЮ ТА НІТРИТІВ  
НА МЕТАБОЛІЗМ У КІСТКОВІЙ ТКАНИНІ**

03.00.04 – біохімія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата біологічних наук

Львів – 2015

**Дисертацією є рукопис.**

Робота виконана в ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України.

**Науковий керівник** – доктор біологічних наук, професор

**ЕРСТЕНЮК Ганна Михайлівна,**

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, перший проректор, завідувач кафедри біологічної та медичної хімії імені академіка Г. О. Бабенка

**Офіційні опоненти:** доктор біологічних наук, професор

**ВОРОБЕЦЬ Наталія Миколаївна,**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, професор кафедри фармакогнозії і ботаніки;

доктор біологічних наук, професор

**ФІРА Людмила Степанівна,**

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського» МОЗ України, завідувач кафедри фармації Навчально-наукового інституту післядипломної освіти.

Захист відбудеться “03” листопада 2015 року о 14 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.368.01 в Інституті біології тварин НААН за адресою: вул. В. Стуса, 38, м. Львів, 79034.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Інституту біології тварин НААН за адресою: вул. В. Стуса, 38, м. Львів, 79034.

Автореферат розісланий “ 02 ” жовтня 2015 р.

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради**

**Віщур О. І.**

Применение экстракта артишока, содержащего комплекс уникальных биофлавоноидов, каротин, витамины С, группы В, в условиях кадмий-нитритной интоксикации животных содействует нормализации метаболических процессов в КТ, ускоряет процессы восстановления и минерализации. Об этом свидетельствует снижение концентрации ГП и активности КФ, нормализация показателей фосфорно-кальциевого обмена в крови, содержания основных остеотропных биоэлементов в КТ, параметры МПКТ животных и восстановление ее гистологической структуры.

**Ключевые слова:** хлорид кадмия, нитрит натрия, костная ткань, маркеры костного метаболизма, остеотропные биоэлементы, минеральная плотность костной ткани, экстракт артишока.

**Khopta N. S. Effect of Cadmium Salts and Nitrites on Metabolism in Bone Tissue. – Manuscript**

Thesis for the degree of candidate of biological sciences, specialty 03.00.04 – biochemistry. Institute of Animal Biology of UAAS, Lviv, 2015.

The work investigates peculiarities of metabolic processes, bioelemental composition and structural changes in white rats' bone tissue in the presence of cadmium ions ( $\text{CdCl}_2$ , 1,2 mg/kg) and nitrites ( $\text{NaNO}_2$ , 2,1 mg/kg) damage both singly and in combination; it has been substantiated the use of artichoke extract for the revealed disturbances correction.

Administration of cadmium ions and nitrites in male rats has been found to cause the development of dysmicroelementosis accompanied by the disturbance of metabolic processes in bone tissue. It has been observed the disturbance of phosphorous-calcium metabolism in terms of level of different forms of calcium, phosphates, acid and alkaline phosphatase in the dynamics of intoxication development. It has been investigated the content of osteotropic elements and bone tissue mineral density, collagen matrix damage degree by hydroxyproline level and histological examinations. Changes in parathormone and calcitonin levels have been detected. This comprehensive study showed that the most severe disturbances occur on the 14<sup>th</sup> day after ten-day period of animals' intoxication with  $\text{CdCl}_2$  singly and in combination with  $\text{NaNO}_2$ . The use of artichoke extract in the presence of cadmium-nitrite intoxication of animals contributes to the improvement of metabolic processes in bone tissue, promotes recovery and mineralization. This is proved by the decrease of hydroxyproline level and acid phosphatase activity, normalization of indices of phosphorous-calcium metabolism in blood, contents of major osteotropic bioelements in the animals' bone tissue, bone tissue mineral density parameters and regeneration of its histological structure. Based on the research findings it has been found out that the use of artichoke is the most effective when toxicants are singly introduced. Obtained complex data are illustrative of the condition and biochemical peculiarities of bone tissue reaction-response in the presence of  $\text{CdCl}_2$  and  $\text{NaNO}_2$  both singly and in combination, they also make it possible to suggest artichoke extract for the correction of the revealed disturbances.

**Key words:** Ca chloride, Na nitrite, bone metabolism markers, osteotropic bioelements, bone tissue mineral density, artichoke extract.

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Метаболічні процеси в кістковій тканині (КТ), ступінь її мінералізації, збалансованість процесів де- і ремінералізації великою мірою визначаються вмістом життєво необхідних макро- та мікроелементів (Martin N. J., 2008; Поворознюк В. В., 2011). Деякі автори (Романюк А. М., 2013; Макар Б. Г., 2011; Скальний А. В., 2012.) вказують на порушення структури кісток скелета під впливом чинників зовнішнього та внутрішнього середовища. Зважаючи на зростаюче техногенне й антропогенне забруднення довкілля (Воробець Н. М., 2013), сьогодні актуальним є вивчення роздільної та комбінованої дії на КТ поширених поллютантів, до яких належать солі важких металів, зокрема, кадмію (Cd), нітрати і нітриси (Gur A., 2010; Ревич Б. А., 2012; Трахтенберг І. М., 2013; Гордієнко В. М., 2007).

Механізм токсичного впливу Кадмію пов'язаний із його здатністю активувати процеси пероксидації ліпідів та білків за одночасного зниження активності системи антиоксидантного захисту, порушувати цілісність мембран, пригнічувати активність ферментів, блокуючи –SH групи (Chen Y., 2006; Jarup L., 2009; Губський Ю. І., 2012; Пихтєєва О. Г., 2015). Біоцидні ефекти йонів  $\text{Cd}^{2+}$  виявляються в його здатності до утворення хелатних комплексів із біомолекулами (Кудрин А. В., 2007; Satarug S., 2010), що призводить до інактивзації ферментних систем та значної кумуляції в тканинах і органах. Деякі автори (Bhattacharyya M. H., 2009; Trzchinka-Ochocka M., 2010) наголошують на прямому токсичному впливі йонів  $\text{Cd}^{2+}$  на мінеральний матрикс КТ, зумовлений їх антагонізмом із есенціальними макро- та мікроелементами. Інші вважають, що токсична дія Cd стосовно КТ зв'язана з ураженням нирок (Olsson I., 2007; Kobayashi E., 2009) та щитоподібної залози (Hammouda F., 2005). Токсичність нітратів зв'язана з їх відновленням метаболітом – нітрит-йонем, який, згідно з даними наукових джерел (Коротун О. П., 2010; Гжегоцький М. Р., 2008), сприяє окисненню гемоглобіну до метгемоглобіну, внаслідок чого розвивається гемічна гіпоксія (Горішна О. В., 2002; Фіра Л. С., 2013). Нітриси є джерелом високореакційного нітроген (II) оксиду та його похідних, які впливають на параметри вільнорадикального гомеостазу (Zamora R., 2003; Корда М. М., 2014). Нітриси, як стверджують К. П. Должкова (2009) та А. М. Романюк (2011), впливають на процеси репаративної регенерації кісток.

Стосовно комбінованої дії сполук Cd та нітритів, у наукових джерелах (Власик Л. І., 2012; Гонський Я. І., 2008) показано їх вплив на показники білкового обміну та стан захисних систем організму. Однак, незважаючи на різноманітність наукових публікацій, присвячених дослідженню впливу сполук Кадмію та нітритів на організм людини і тварин, не з'ясованими залишаються біохімічні механізми роздільного та комбінованого впливу цих токсикантів на обмінні процеси та структуру КТ. Це стало підставою для обрання теми цього дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана відповідно до плану наукових досліджень ДВНЗ

“Івано-Франківський національний медичний університет” МОЗ України (ІФНМУ) і є фрагментом науково-дослідної роботи «Розробка методів діагностики, лікування та профілактики стоматологічних захворювань у населення, що проживає в екологічно несприятливих умовах», № держ. реєстрації 0111U003681 (КПКВК 2301020 – прикладне дослідження).

У межах цієї тематики автор дослідила роздільний та комбінований вплив кадмію хлориду ( $\text{CdCl}_2$ ) і натрію нітриту ( $\text{NaNO}_2$ ) на метаболічні процеси, біоелементний склад і структуру КТ та доцільність застосування екстракту артишоку (ЕА) з метою корекції порушень, спричинених впливом досліджуваних токсикантів.

**Мета і завдання дослідження.** Мета роботи полягала у з'ясуванні особливостей метаболічних процесів, біоелементного складу та структури КТ тварин за умов окремої та комбінованої дії кадмію хлориду і натрію нітриту, обґрунтуванні на цій основі засобів корекції виявлених порушень.

Для досягнення поставленої мети в роботі визначено такі основні завдання:

1. Вивчити вплив кадмію хлориду, натрію нітриту та їх комбінованої дії на метаболічні процеси в КТ тварин.
2. Дослідити дію солей  $\text{CdCl}_2$  та  $\text{NaNO}_2$  як окремо, так і комбіновано на макро- та мікроелементний склад КТ.
3. Визначити вплив досліджуваних токсикантів на рівень кальцитоніну і паратгормону (ПТГ) в крові тварин.
4. Дослідити гістологічну структуру та мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) за умов ураження тварин  $\text{CdCl}_2$  і  $\text{NaNO}_2$  як окремо, так і комбіновано.
5. З'ясувати доцільність застосування екстракту артишоку з метою корекції метаболічних порушень, спричинених дією досліджуваних токсикантів.

*Об'єкт дослідження* – метаболічні процеси, біоелементний склад і структура КТ щурів за умов токсичного ураження йонами  $\text{Cd}^{2+}$  та  $\text{NO}_2^-$  окремо та за їх комбінації.

*Предмет дослідження* – біохімічні показники фосфорно-кальцієвого обміну та маркери кісткового метаболізму в плазмі крові, вміст основних макро- та мікроелементів у стегнових кістках, їх гістологічна структура та МЩКТ у щурів, уражених  $\text{CdCl}_2$  та  $\text{NaNO}_2$  за умов як окремого, так і комбінованого введення, а також після корекції ЕА.

*Методи дослідження:* комплекс біохімічних (спектрофотометрія, титриметричний та імуноферментний аналіз), біофізичних (атомно-абсорбційна спектрофотометрія), гістологічних і рентгенологічних (денситометрія) методів дослідження з подальшим статистичним і кореляційним аналізом одержаних результатів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше проведено комплексне дослідження біохімічних і структурних змін у КТ щурів за умов комбінованої та окремої дії солей Cd і нітритів. На підставі

окончання введення токсикантов животные получали ЭА 14- и 28-м дней. Исследовали кровь и бедренные кости.

В крови исследовали показатели кальций-фосфорного обмена, активность кислот (КФ) и щелочной (ЩФ) фосфатаз, концентрацию Магния, гидроксипролина (ГП), а также уровень паратгормона (ПТГ) и кальцитонина в динамике развития интоксикации ионами  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{NO}_2^-$  отдельно и комбинированно. Установлено возростание концентрации общего (на 11–38 %), ионизированного (на 22–49 %) Ca на фоне увеличенной секреции ПТГ и сниженной - кальцитонина; снижение активности ЩФ (на 28–53 %) и увеличение КФ (в 2–4,5 раза), особенно на 14-ый день в условиях поражения животных  $\text{CdCl}_2$  и комбинированно с  $\text{NaNO}_2$ . В этих группах животных наблюдали значительное увеличение концентрации ГП (в 2,5–3,5 раза) и снижение Mg (на 40–54 %), особенно значительно в конце эксперимента. Эти данные свидетельствуют о нарушениях течения метаболіческих процессов в КТ, активации резорбции и разрушения коллагеновой матрицы в условиях поступления в организм животных  $\text{CdCl}_2$  и комбинированно с  $\text{NaNO}_2$ . У животных, получавших  $\text{NaNO}_2$ , такие метаболіческие нарушения наблюдались в раннем периоде эксперимента: на 1-й день резко возростала концентрация ионизированного кальция и фосфатов (на 82 %), а Mg снижалась (на 45 %); на 14-ый – возростала активность КФ (в 2 раза), уровень ГП, паратгормона, а отношение ЩФ/ЛФ резко снижалось (в 3 раза). На 28-е сутки у животных, получавших  $\text{NaNO}_2$ , исследуемые показатели проявляли тенденцию приближения к значениям интактных. Результаты биохимических исследований подтверждаются гистологически: на 14-е сутки после введения  $\text{CdCl}_2$  отдельно и комбинированно с  $\text{NaNO}_2$  в остеонном слое наблюдаются явления гладкой и пазушной резорбции КТ, остеопороз с множественными полостями, заполненными остеокластами и остеобластами; коллагеновые волокна гипохромны, ориентированны хаотически. В группах животных, получавших  $\text{NaNO}_2$  наблюдалась усиленная активность остеокластов при сохраненной в целом структуре КТ.

Изучено содержание остеотропных элементов и МПКТ животных в условиях воздействия  $\text{CdCl}_2$  и  $\text{NaNO}_2$  отдельно и комбинированно. Установлено, что в динамике интоксикации развивается деминерализация КТ, что подтверждается снижением содержания Ca, Mg, Cu и Zn в бедренных костях (на 13–45 %) на фоне значительного увеличения содержания Cd (в 2,1 раза при поступлении  $\text{NaNO}_2$ , в 9,8 раза –  $\text{CdCl}_2$ , в 17,7 – при комбинированном воздействии токсикантов). Наблюдается снижение МПКТ, особенно низкие значения зафиксированы на 14-е сутки в условиях воздействия  $\text{CdCl}_2$  и комбинированно с  $\text{NaNO}_2$  – на 36–58 %. Полученные результаты комплексных исследований свидетельствуют, что в условиях введения в организм животных  $\text{CdCl}_2$  и  $\text{NaNO}_2$  отдельно и комбинированно нарушаются метаболіческие процессы в КТ, развивается дисмикроэлементоз, происходит деминерализация минеральной фазы кости, разрушается ее коллагеновая матрица, процессы резорбции доминируют над остеосинтезом.

Робота присвячена дослідженню особливостей метаболічних процесів, біоелементного складу та структурних змін у кістковій тканині білих щурів за умов ураження йонами кадмію ( $\text{CdCl}_2$ , 1,2 мг/кг) і нітритами ( $\text{NaNO}_2$ , 2,1 мг/кг) як окремо, так і комбіновано; обґрунтовано використання екстракту артишоку для корекції виявлених порушень.

З'ясовано, що введення в організм щурів-самців йонів кадмію та нітритів призводить до розвитку дисмікроелементозу, який супроводжується порушенням метаболічних процесів у кістковій тканині. Зафіксовано порушення фосфорно-кальцієвого обміну за показниками рівня різних форм кальцію, фосфатів, кислоти та лужної фосфатази у динаміці розвитку інтоксикації. Вивчено вміст остеотропних елементів та МЩКТ, ступінь ушкодження колагенової матриці за рівнем ГП і гістологічними дослідженнями. Виявлено зміни рівня паратгормону та кальцитоніну. Такі комплексні дослідження показали, що найбільш суттєві порушення виникають на 14-ту добу після десятиденного уведення в організм тварин  $\text{CdCl}_2$  окремо та комбіновано з  $\text{NaNO}_2$ .

Застосування екстракту артишоку, що містить комплекс унікальних флавоноїдів, каротин, вітаміни: С, групи В та ін., за умов кадмій-нітритної інтоксикації тварин сприяє нормалізації метаболічних процесів у КТ, прискорює процеси відновлення та мінералізації. Про це свідчать зниження концентрації ГП й активності КФ, нормалізація показників фосфорно-кальцієвого обміну в крові, вмісту основних остеотропних біоелементів у КТ тварин, параметри МЩКТ та відновлення її гістологічної структури. За результатами досліджень визначено, що найкращі результати застосування екстракту артишоку спостерігаються за умов окремого введення токсикантів.

Отримані комплексні дані розширюють уявлення про стан і біохімічні особливості реакції-відповіді КТ за дії  $\text{CdCl}_2$  та  $\text{NaNO}_2$  як окремо, так і комбіновано, а також дають змогу запропонувати для корекції виявлених порушень екстракт артишоку.

**Ключові слова:** кадмію хлорид, натрію нітрит, кісткова тканина, маркери кісткового метаболізму, остеотропні біоеlementи, мінеральна щільність кісткової тканини, екстракт артишоку.

### **Хопта Н. С. Влияние солей кадмия и нитритов на метаболизм в костной ткани. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.04 – биохимия. – Институт биологии животных НААН, Львов, 2015.

Работа посвящена исследованию особенностей метаболических процессов, биоэлементного состава и структурных изменений в костной ткани (КТ) белых крыс в условиях поражения ионами кадмия ( $\text{CdCl}_2$ , 1,2 мг/кг) и нитритами ( $\text{NaNO}_2$ , 2,1 мг/кг) как отдельно, так и комбинированно; обосновано применение экстракта артишока (ЭА) для коррекции обнаруженных нарушений. Токсиканты вводили животным на протяжении 10-ти суток, а потом выводили из эксперимента на 1-, 14- и 28-е сутки. После

проведених досліджень визначено, що за дії йонів  $\text{Cd}^{2+}$  та  $\text{NO}_2^-$  розвиваються дисмікроелементози, які супроводжуються порушенням органічного та мінерального матриксу КТ і підтверджуються достовірними змінами рівня гідроксипроліну (ГП), як маркера обміну колагену, рівня всіх форм Са (загального, зв'язаного та йонізованого), Магнію, Цинку, Купруму, активності кислоти та лужної фосфатази (КФ та ЛФ). Отримано нові дані про те, що інтоксикація йонами  $\text{Cd}^{2+}$  та  $\text{NO}_2^-$  призводить до зниження МЩКТ, порушення рівня кальцитоніну та ПТГ. Гістологічними дослідженнями стегнових кісток підтверджено метаболічні порушення, які супроводжуються дезорганізацією колагенових волокон і впорядкованого розміщення кісткових пластинок за умов дії йонів  $\text{Cd}^{2+}$  та поєднаної його дії з нітритами. Вперше для даної експериментальної моделі показано, що застосування ЕА прискорює розвиток компенсаторно-відновних процесів у КТ; це підтверджується нормалізацією маркерів кісткового метаболізму, хімічного складу мінеральної фази КТ і відновленням гістологічної структури та МЩКТ.

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані результати можуть бути використані для моделювання екологічної патології КТ, спричиненої дією цих токсикантів; розширюють і поглиблюють знання про біохімічні особливості реакції-відповіді КТ на дію йонів  $\text{Cd}^{2+}$  та  $\text{NO}_2^-$  за умов окремого та комбінованого їх впливу. Завдяки виявленню закономірностям динаміки метаболічних порушень запропоновано як корекцію лікарський засіб “Артишоку екстракт – Здоров’я”, введення якого сприяє процесам нормалізації біохімічних показників, гістологічної структури та МЩКТ за окремої та комбінованої дії  $\text{CdCl}_2$  та  $\text{NaNO}_2$  на організм тварин.

Результати досліджень впроваджено в навчальний процес на кафедрах ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»; ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського»; ДВНЗ «Луганський державний медичний університет», ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету ім. Т. Шевченка.

**Особистий внесок здобувача.** Представлені в роботі матеріали є особистим внеском здобувача. Самостійно проведено аналіз джерел літератури із даної проблеми, здійснено патентно-інформаційний пошук, визначено мету і завдання дослідження. Самостійно виконано експериментальне дослідження; проведено статистичну обробку отриманих цифрових даних, оформлено розділи дисертації. Аналіз отриманих результатів, формулювання висновків і практичних рекомендацій здійснено разом із науковим керівником. Наукові праці підготовлені до друку здобувачем самостійно. У працях, опублікованих у співавторстві, використано фактичний матеріал автора, узагальнення та висновки сформульовані спільно.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідались на X Українському біохімічному з'їзді (Одеса, 2010); XI Українському біохімічному конгресі (Київ, 2014); II з'їзді Російського товариства медичної елементології (Твер, Росія, 2008);

міжнародному симпозиумі Федерації європейських товариств з вивчення макро- і мікроелементів «Макро- и микроэлементы в медицине и биологии» (Санкт-Петербург, Росія, 2010); міжнародних науково-практичних конференціях «Біологія: від молекули до біосфери» (Харків, 2008), «7<sup>th</sup> Lviv-Lublin conference of Experimental and Clinical Biochemistry» (Львів, 2013), «Мікроелементи в медицині, ветеринарії, харчуванні: перспективи співробітництва і розвитку» (Одеса, 2014), «Механізми функціонування фізіологічних систем» (Львів, 2014), «Наукові дослідження – теорія та експеримент» (Полтава, 2013), «Молодь і поступ біології» (Львів, 2009, 2010); науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Остеопороз: від дитинства до старості» (Харків, 2012); «Бабенківські читання» (Івано-Франківськ, 2009–2013); Всеукраїнських науково-практичних конференціях «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 2008), «Досягнення і перспективи експериментальної і клінічної біохімії» (Тернопіль, 2009), «Довкілля та здоров'я» (Тернопіль, 2010–2013), «Біохімічні основи патогенезу ураження внутрішніх органів різної етіології та способи їх фармакологічної корекції» (Тернопіль, 2011).

**Публікації.** За результатами дисертаційної роботи опубліковано 38 наукових праць, із них 6 статей у фахових журналах, які включені до міжнародних наукометричних баз (3 – самостійно, 3 – у співавторстві, з них 1 – у зарубіжному журналі), 32 – в матеріалах конференцій.

**Структура та обсяг роботи.** Дисертація складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, розділу результатів власних досліджень, аналізу й узагальнення одержаних результатів, висновків, списку використаних літературних джерел, що включає 311 найменувань (244 кирилицею, 67 латиницею), 17 додатків. Роботу викладено на 184 сторінках комп'ютерного набору (основна частина становить 152 сторінки) і проілюстровано 20 таблицями та 48 рисунками, які займають 29 сторінок.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Огляд літератури.** Висвітлено вплив солей кадмію та нітритів на метаболічні процеси в організмі тварин і людини, особливості метаболічних процесів у КТ за умов норми, вплив на КТ йонів  $Cd^{2+}$  та  $NO_2^-$ . Описано можливості корекції порушень, що виникають у разі ураження цими токсикантами, та вплив ЕА на метаболічні процеси в організмі.

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження проведено на 163 особинах білих безпородних статевозрілих щурів-самців масою 180–220 г. Утримання тварин, їх годівля та маніпуляції з ними проводили з дотриманням вимог біоетики (Страсбург, 1986). Тварин поділено на інтактних (контроль) та шість дослідних груп по 7–18 тварин у кожній. Інтоксикацію здійснювали протягом 10 діб введенням відповідної солі дозою  $1/10 LD_{50}$  щоденно раз на добу (табл. 1). Після завершення введення токсикантів тварин 1-ї, 3-ї та 5-ї груп виводили з експерименту на 1-шу, 14-ту та 28-му добу під легким ефірним наркозом та подальшою декапітацією, а тваринам 2-ї, 4-ї та 6-ї груп з метою

Міжнародної конференції «Біологія: від молекули до біосфери» (м. Харків, листопад 2008). – С. 129–130. *(Дисертант провела дослідження показників кісткової тканини, статистичну обробку і аналіз отриманих даних).*

18. **Хопта Н. С.** Деякі метаболічні зміни в кістковій тканині щурів за поєданого впливу ксенобіотиків – хлориду кадмію та нітриту натрію / Н. С. Хопта, Г. М. Ерстенюк // Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, листопад 2008). – Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2008. – № 2. – С. 155–156. *(Дисертант провела експериментальні дослідження, статистичну обробку результатів і аналіз отриманих даних, підготувала тези до друку).*

19. Ерстенюк А. М. Вплив ксенобіотиків на макро- та мікроелементний склад та деякі показники кальцій-фосфорного обміну експериментальних тварин / А. М. Ерстенюк, Н. С. Хопта, Л. Я. Нечитайло // Матеріали IV Всеукраїнської науково-технічної конференції «Актуальні питання теоретичної і прикладної біофізики, фізики і хімії» (г. Севастополь, апрель 2008). – С. 12–13. *(Дисертант провела дослідження, статистичну обробку і аналіз отриманих даних, підготувала тези до друку).*

20. **Хопта Н. С.** Вплив хлориду кадмію на мінеральну щільність стегнових кісток білих щурів / Н. С. Хопта, З. Я. Витвицький // Науково-практична конференція з міжнародною участю «Бабенківські читання» (м. Івано-Франківськ, жовтень 2011). – С. 94. *(Дисертант провела експеримент, забір стегнових кісток, визначення МЩКТ, підготувала тези до друку).*

21. Рівень кадмію в екосистемі Прикарпаття та механізми розвитку експериментальної кадмієвої інтоксикації / Г. М. Ерстенюк, Н. С. Хопта, Л. Я. Нечитайло, Л. Д. Курас // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Мікроелементи в медицині, ветеринарії, питанні : перспективи співробітництва і розвитку» (м. Одеса, вересень 2014). – С. 84–89. *(Дисертант провела експериментальні дослідження кісткової тканини, статистичну обробку і аналіз отриманих даних, підготувала тези до друку).*

22. **Хопта Н. С.** Деякі показники фосфорно-кальцієвого обміну за умов впливу ксенобіотиків / Н. С. Хопта, І. С. Базалицька // Матеріали 9 міжнародної науково-практичної конференції «Розвиток наукових досліджень, 2013» (м. Полтава, листопад 2013). – С. 99–101. *(Дисертант провела експериментальні дослідження, статистичну обробку і аналіз отриманих даних, підготувала тези до друку).*

23. **Хопта Н. С.** Стан кісткової тканини дослідних тварин за умов впливу кадмію хлориду / Н. С. Хопта // Біологія тварин. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 216.

## АНОТАЦІЇ

**Хопта Н. С. Вплив солей кадмію та нітритів на метаболізм у кістковій тканині. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.04 – біохімія. – Інститут біології тварин НААН, Львів, 2015.

/ Н. С. Хопта, М. В. Зінкевич, Г. М. Ерстенюк // Матеріали Х Українського біохімічного з'їзду (м. Одеса, вересень 2010). – Український біохімічний журнал. – 2010. – Т. 82, № 4 (дод. 2). – С. 187. (Дисертант провела експериментальні дослідження, статистичну обробку результатів й аналіз отриманих даних, підготувала тези до друку).

10. Biochemical mechanisms of development of cadmium-nitrite intoxication in conditions of experiment / A. Ersteniuk, L. Nechytailo, **N. Khopta**, L. Kuras, M. Zinkevych, L. Logaza // Материалы IV Международного симпозиума Федерации Европейских обществ по изучению макро- и микроэлементов «Макро- и микроэлементы в медицине и биологии» (г. Санкт-Петербург, Россия, июнь 2010). — Микроэлементы в медицине. – 2010. – Т. 11, вып. 2. – С. 74–75. (Дисертант провела експериментальні дослідження кісткової тканини, статистичну обробку результатів й аналіз отриманих даних).

11. **Хопта Н. С.** Корекція порушень у мінеральній фазі кісткової тканини щурів, що виникають за умов кадмієво-нітритної інтоксикації / Н. С. Хопта, З. Я. Витвицький // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Остеопороз : від дитинства до старості» (м. Харків, березень 2012). – Проблеми остеології. – 2012. – Т. 15, № 1. – С. 88–90. (Дисертант провела експериментальні дослідження, статистичну обробку результатів й аналіз отриманих даних, підготувала тези до друку).

12. Ersteniuk A. M. Correction of bone tissue alteration by artichoke extract in conditions of itai-itai disease / A. M. Ersteniuk, **N. S. Khopta**, I. S. Bazalytska // 7<sup>th</sup> Lviv-Lublin conference of Experimental and Clinical Biochemistry. May 23–24, 2013. – Abstract book. – P. 38. (Дисертант провела експериментальні дослідження, статистичну обробку результатів й аналіз отриманих даних, підготувала тези до друку).

13. **Хопта Н. С.** Особливості впливу екстракту артишоку на стан кальцієво-фосфорного обміну за умов дії нітритів / Н. С. Хопта // Медична і клінічна хімія. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 210.

14. **Хопта Н. С.** Корекція екстрактом артишоку порушень стану кісткового метаболізму за умов експериментального кадміозу / Н. С. Хопта // Збірник матеріалів науково-практичної конференції «Довкілля і здоров'я» (м. Тернопіль, квітень 2013). – Тернопіль : Укрмедкнига, 2013. – С. 204–206.

15. **Хопта Н. С.** Вплив кадмієвої інтоксикації на біохімічні показники обмінних процесів у кістковій тканині / Н. С. Хопта // Матеріали науково-практичної конференції «Довкілля і здоров'я» (м. Тернопіль, квітень 2012). – С. 182–183.

16. **Хопта Н. С.** Спосіб корекції метаболічних порушень у кістковій тканині щурів за умов поєданого ураження хлоридом кадмію та нітритом натрію / Н. С. Хопта // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання» (м. Івано-Франківськ, жовтень 2013). – С. 99.

17. Сиротинська І. Д. Динаміка змін мікро- та макроелементного складу органів і тканин експериментальних тварин за умови інтоксикації нітритом натрію / І. Д. Сиротинська, Л. Я. Нечитайло, **Н. С. Хопта** // Матеріали III

корекції вводили вітчизняний препарат «Артишоку екстракт – Здоров'я», враховуючи багатий хімічний склад артишоку та досвід використання препарату як гепатопротектора та антиоксиданта. Доведено (Гарник Т. П., 2013; Mehmetcik G., 2008) мембраностабілізуючу, антитоксичну дію ЕА, яка полягає в активації детоксикаційної функції печінки, що підвищує виведення із організму токсинів (у тому числі нітросполук та солей важких металів). Дозування для введення визначали з врахуванням видової константи біологічної активності згідно з рекомендаціями Риболовлева Ю. (1979). Брالی кров і стегнові кістки, які очищували від м'яких тканин, піддавали денситометричному та гістологічному дослідженню.

Таблиця 1

**Розподіл тварин за групами, видом інтоксикації та етапами експерименту**

Групи тварин	Вид інтоксикації	Етапи експерименту	Кількість особин
<b>Інтактні</b> (контроль)	Отримували фізіологічний розчин; слугували контролем відносно дослідних груп		18
<b>1-ша</b>	<u>Кадмієва</u> отримували 1/10 LD <sub>50</sub> CdCl <sub>2</sub> (1,2 мг/кг маси тварини CdCl <sub>2</sub> )	1-а доба 14-а доба 28-а доба	13 11 11
<b>2-га</b>	<u>Кадмієва – з корекцією</u> отримували 1/10 LD <sub>50</sub> CdCl <sub>2</sub> (1,2 мг/кг CdCl <sub>2</sub> ) + ЕА	14-а доба 28-а доба	8 8
<b>3-тя</b>	<u>Нітритна</u> отримували 1/10 LD <sub>50</sub> NaNO <sub>2</sub> (2,1 мг/кг маси тварини NaNO <sub>2</sub> )	1-а доба 14-а доба 28-а доба	13 11 11
<b>4-та</b>	<u>Нітритна – з корекцією</u> отримували 1/10 LD <sub>50</sub> NaNO <sub>2</sub> (2,1 мг/кг NaNO <sub>2</sub> ) + ЕА	14-а доба 28-а доба	8 8
<b>5-та</b>	<u>Кадмієво-нітритна</u> отримували 1/10 LD <sub>50</sub> CdCl <sub>2</sub> + 1/10 LD <sub>50</sub> NaNO <sub>2</sub>	1-а доба 14-а доба 28-а доба	8 9 10
<b>6-та</b>	<u>Кадмієво-нітритна – з корекцією</u> отримували 1/10 LD <sub>50</sub> CdCl <sub>2</sub> + 1/10 LD <sub>50</sub> NaNO <sub>2</sub> + ЕА	14-а доба 28-а доба	8 8
<b>Загальна кількість особин</b>			163

Біохімічні дослідження показників фосфорно-кальцієвого обміну та маркерів кісткового метаболізму у плазмі крові проводили у лабораторії на базі Центру біоелементології ІФНМУ (Свідоцтво про атестацію № 037/14)

за стандартизованими методиками з використанням наборів реактивів: активність ЛФ (КФ 3.1.3.1) – “Філісіт”, концентрації Са, фосфатів – “Simko”; концентрації Mg – “Lachema” (Чехія); активність КФ (КФ 3.1.3.2) – “Vital” (Росія). Концентрацію ГП визначали окисненням його Н<sub>2</sub>O<sub>2</sub> до піролу в лужному розчині за наявності Cu<sup>2+</sup> (Склярів О. Я., 2002). Концентрацію Са<sup>2+</sup> визначали комплексометрично (Фастовець О. О., 2005). Визначення концентрації кальцитоніну і ПТГ проводили з допомогою імуноферментного аналізу з використанням наборів “Імунологія-ELISA” та “ACTIVE I-PTH” (USA).

Макро- і мікроелементний склад стегнових кісток визначали *атомно-абсорбційним методом* з використанням спектрофотометра С-115ПК. Довжина хвилі (нм): Са – 492,5, Mg – 285,2, Zn – 213,9, Cu – 324,7 та Cd – 228,8. Калібрувальні графіки будували за допомогою стандартних проб розчинів відповідних солей (ICOPM-23-27).

Для *гістологічних досліджень* очищені стегнові кістки розтинали на шматочки, фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну. Декальцинацію проводили за Віленсоном (1950). Зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозинном. Для мікрофотографування використовували мікроскопи Люмам P8 та Ахioskop, програмне забезпечення IS-capture (V.1.0).

Структурно-функціональний стан КТ досліджували за допомогою еталонної рентгенівської денситометрії стегнових кісток щурів на апараті KUNTICERD-701. Рентгенограму алюмінієвих еталонів і стегнових кісток тварин проводили за таких параметрів: 44 мВ, 25 мА та 0,020 с – час експозиції.

*Кількісний аналіз результатів дослідження зі статистичною обробкою даних.* Отримані кількісні дані були перевірені на тип розподілу за допомогою тесту Колмогорова – Смірнова і Ліліфорса. Тип розподілу абсолютної більшості даних відповідав нормальному закону Гаусса. Тому для обробки результатів та оцінки достовірності різниці даних у групах порівняння обрано методи параметричної статистики (Москаленко В. Ф., 2009). Статистичну обробку проводили на ПК за допомогою програм Microsoft Excel та STATISTICA 6,0, результати вважалися достовірними, якщо  $p < 0,05$ . Для оцінки ступеня взаємозв'язку досліджуваних показників розраховували кореляційні матриці за методом Пірсона.

## ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

**Метаболічні процеси в КТ за впливу CdCl<sub>2</sub> та NaNO<sub>2</sub> як окремо, так і комбіновано.** Вплив CdCl<sub>2</sub> на метаболічні процеси в КТ щурів. Одержані результати (табл. 2) показали, що за умов кадмієвої інтоксикації спостерігається зниження рівня загального та йонізованого Са плазми крові вже на 1-шу добу: відповідно на 17 та 24 % ( $p < 0,001$ ). На 14-ту добу спостерігалась гіперкальціємія за рахунок фракції зв'язаного Са, оскільки рівень Са<sup>2+</sup> залишався нижчим за показники здорових тварин на 15 %. Однак на 28-му добу зафіксовано істотне зростання як загального (на 38 %), так

CdCl<sub>2</sub> і NaNO<sub>2</sub> в організм тварин. Результати роботи рекомендовано використовувати в навчальному процесі на кафедрах біохімії, гігієни і екології ДВНЗ та інститутів післядипломної освіти.

## СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Хопта Н. С.** Застосування препарату «Артишоку екстракт-Здоров'я» для корекції порушень кісткового метаболізму за умов дії ксенобіотиків / Н. С. Хопта // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Т. 90, вип. 4. – С. 161–166.
2. **Хопта Н. С.** Нарушение состояния костной ткани крыс в условиях кадмиоза и их коррекция экстрактом артишока / Н. С. Хопта // Микроэлементы в медицине. – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 19–26.
3. **Хопта Н. С.** Стан кісткової тканини щурів за умов надходження нітритів та корекція порушень екстрактом артишоку / Н. С. Хопта // Біологія тварин. – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 124–131.
4. **Хопта Н. С.** Стан мінерального матриксу кісткової тканини експериментальних тварин за умов поєднаної дії ксенобіотиків / Н. С. Хопта, Г. М. Ерстенюк // Медична хімія. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 124–129. (*Дисертант провела експериментальні дослідження, статистичне опрацювання й аналіз результатів, підготувала статтю до друку*).
5. **Хопта Н. С.** Особливості метаболізму кісткової тканини щурів за умов нітритної інтоксикації / Н. С. Хопта, Г. М. Ерстенюк // Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету ім. В. Гнатюка, Серія : біологія. – 2010. – Т. 42, № 1. – С. 111–117. (*Дисертант провела експериментальні дослідження, статистично опрацювала результати й проаналізувала отримані дані, підготувала статтю до друку*).
6. Ерстенюк Г. М. Вплив хлориду кадмію та нітриту натрію на структурно-метаболічні процеси у кістковій тканині / Г. М. Ерстенюк, С. Б. Герашенко, **Н. С. Хопта** // Досягнення біології та медицини – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 40–45. (*Дисертант провела визначення активності ензимів, показників крові та елементного складу кісток, статистичну обробку й аналіз результатів, підготувала статтю до друку*).
7. **Хопта Н. С.** Комбинированное влияние хлорида кадмия и нитрита натрия на метаболизм в костной ткани экспериментальных животных / Н. С. Хопта, А. М. Эрстенюк // Микроэлементы в медицине. – 2008. – Т. 9, вып. 12. – С. 76–77. (*Дисертант провела експериментальні дослідження, статистичну обробку й аналіз результатів, підготувала тези до друку*).
8. **Хопта Н. С.** Вплив екстракту артишоку на метаболізм кісткової тканини за умов дії нітриту натрію / Н. С. Хопта, І. С. Базалицька, Г. М. Ерстенюк // Матеріали XI Українського біохімічного конгресу (м. Київ, жовтень 2014). – Укр. Biochem. J. – 2014. – Vol. 86, N 5 (Suppl. 2). – С. 147–148. (*Дисертант провела експериментальні дослідження, статистичну обробку й аналіз результатів, підготувала тези до друку*).
9. **Хопта Н. С.** Зміни елементного складу кісткової тканини щурів за умов експериментальної інтоксикації нітритом натрію та хлоридом кадмію



разу – за нітритної).

4. Комбінована дія токсикантів супроводжувалась більш істотними змінами макро- та мікроелементного складу КТ, зокрема, рівень Cd зростав і до кінця експерименту сягав 38 мкг/г золи, що перевищувало показники інтактних у 17,7 разу. Вміст інших остеотропних елементів знижувався, зокрема Zn – на 24–81 %, що пояснює глибші деструктивні зміни за поєднаної дії солей кадмію та нітритів.

5. За умов як окремого, так і комбінованого уведення CdCl<sub>2</sub> та NaNO<sub>2</sub> спостерігається зниження рівня кальцитоніну (у 6,2–12 разів) та підвищення ПГТ (на 18 % за умов дії нітритів; у 1,9–5,8 разу за умов комбінованого впливу токсикантів), що призводить до значних порушень фосфорно-кальцієвого обміну, особливо на 14-ту добу після завершення введення токсикантів.

6. Результати денситометричного та гістологічного досліджень дають змогу стверджувати, що в процесі інтоксикації спостерігаються структурні зміни КТ. Зокрема, гістологічні дослідження різних ділянок стегнової кістки підтверджують, що найсуттєвіші зміни фіксуються на 1-шу та 14-ту добу за умов впливу CdCl<sub>2</sub> як окремо, так і комбіновано з NaNO<sub>2</sub> (в остеонному шарі компактної кістки – явища остеопорозу, в губчастій – численні узури). Також знижується МЩКТ на 39 – 58 % за умов дії йонів Cd<sup>2+</sup> та комбіновано Кадмію з нітритами, а за умов нітритної інтоксикації на 19–28 %. Найбільше знижується МЩКТ у головці та шийці стегнової кістки. Такі дані можуть свідчити про переважання процесів остеокластичної резорбції у стегнових кістках над остеосинтезом, особливо за умов комбінованої дії CdCl<sub>2</sub> та NaNO<sub>2</sub>.

7. Проведені дослідження дали змогу виявити порушення метаболічних процесів, які лежать в основі структурних змін КТ за умов впливу солей кадмію та нітритів, і обґрунтувати застосування для корекції порушень препарату «Артишоку екстракт-Здоров'я», що містить комплекс унікальних флавоноїдів, каротин, вітаміни С, групи В та ін. Найбільш ефективною виявилася дія цього препарату за окремого впливу йонів Cd<sup>2+</sup> та нітритів на метаболічні процеси в КТ щурів. Це підтверджується тим, що до кінця експерименту у тварин цих дослідних груп концентрація Ca, Mg, ПП, активність ЛФ та КФ у плазмі крові достовірно не відрізнялася від показників інтактних тварин. Екстракт артишоку також позитивно впливав на рівень кальцій-регулюючих гормонів, біоелементний склад, гістологічну структуру та МЩКТ, особливо у групах тварин із нітритною та комбінованою інтоксикацією.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Результати дослідження можуть слугувати основою при моделюванні екологічної патології КТ, яка зумовлена впливом CdCl<sub>2</sub> і NaNO<sub>2</sub>, розширюють і поглиблюють знання про біохімічні особливості реакції-відповіді КТ на дію цих токсикантів. Виявлені метаболічні порушення дали змогу запропонувати для корекції лікарський засіб «Артишоку екстракт – Здоров'я», застосування якого сприяє процесам нормалізації біохімічних показників, біоелементного складу кісток, гістологічної структури та МЩКТ за умов надходження

і йонізованого Ca<sup>2+</sup> (на 22 %). Такі зміни концентрації загального Кальцію та його найбільш активної форми – йонізованої можуть бути зумовлені безпосереднім антагоністичним впливом йонів Cd<sup>2+</sup> на мінеральний матрикс КТ через витіснення Ca як зі структури аморфного фосфату Ca, так і з гідроксіапатитів.

Таблиця 2

### Біохімічні показники плазми крові щурів, уражених CdCl<sub>2</sub> та з наступною корекцією EA (M ± m)

Досліджувані показники, ммоль/л	Групи тварин					
	інтактні n = 18	1-ша (CdCl <sub>2</sub> )			2-га (CdCl <sub>2</sub> + EA)	
		1-ша доба (n = 13)	14-та доба (n = 11)	28-ма доба (n=11)	14 доба (n=8)	28 доба (n=8)
Кальцій,	2,34± 0,08	1,94± 0,13***	2,91± 0,21*	3,23± 0,18**	2,22± 0,08#	2,22± 0,05#
Ca <sup>2+</sup>	0,68± 0,02	0,52± 0,03***	0,58± 0,04*	0,83± 0,05*	0,63± 0,04#	0,63± 0,04#
Фосфати	1,33± 0,05	1,39± 0,06	1,76± 0,12***	1,69± 0,13*	2,15± 0,12**	1,44± 0,11#
Активність ЛФ, мкмоль/с:л	15,07± 0,08	7,23± 0,25***	7,72± 0,56*	11,55± 0,85*	18,52± 1,71#14	15,41± 0,45#
Активність КФ, мкмоль/с:л	0,93± 0,23	1,57± 0,26*	2,33± 0,39***	2,02± 0,07*	1,32± 0,44**	0,91± 0,05#
ЛФ/КФ	16,20± 0,35	4,61± 0,96**	3,31± 0,43***	5,72± 0,18*	14,03± 1,87**	16,94± 0,74#
Гідроксипролін	28,31± 2,79	52,38± 2,19*	60,54± 4,78**	70,53± 3,14**	44,11± 1,91**	31,20± 2,43#
Магній	0,72± 0,08	1,66± 0,19**	0,42± 0,07***	0,47± 0,05**	0,53± 0,06***	0,65± 0,04#

Примітка. Тут і далі : \* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001 – ступінь вірогідних змін порівняно з показниками інтактної групи тварин; # – p<0,05 – ступінь вірогідних змін між 2-ою та 1-ою дослідними групами тварин.

Дослідження рівня гормонів, які визначають метаболізм Кальцію, показали, що на 14-у добу після завершення введення CdCl<sub>2</sub> рівень ПГГ зростав у 4,9 разу, а кальцитоніну знижувався у 12,5 разу. Такі показники дозволяють пояснити порушення не тільки концентрації Ca в крові, а також і фосфатів. Рівень фосфатів достовірно зростав на 14-ту та 28-му добу відповідно на 32 та 27 %. У цьому випадку важливо дослідити активність фосфатаз, які відіграють провідну роль у обміні фосфатів. Активність ЛФ достовірно знижувалась на 1-шу добу після завершення введення CdCl<sub>2</sub> – у 2,1 разу, а потім поступово підвищувалась, що, однак, було нижче у 1,3 разу за показники інтактних тварин наприкінці спостереження. Водночас у

тварин дослідної групи зафіксовано зростання активності КФ, яка є маркером діяльності остеокластів. Її активність перевищувала значення інтактних у 1,7 – 2,5 разу протягом усього експерименту, що засвідчує активацію процесів резорбції КТ. Збалансованість процесів остеосинтезу і резорбції лежать в основі ремоделювання КТ та нормального перебігу метаболічних процесів у ній. Відображенням гармонії цих процесів може бути відношення активностей ЛФ/КФ (Delmas P. D., 2000). За результатами досліджень, індекс ЛФ/КФ протягом усього періоду спостережень був у 2,8–4,9 разу нижчим ніж показники інтактних тварин, а найнижчі значення фіксувались на 14-ту добу. Такі дані свідчать про переважання процесів резорбції над остеосинтезом у цей період (Левицький А. П., 2006).

Активність фосфатаз перебуває під контролем макро- та мікроелементів, що виступають як активатори або інгібітори. Із огляду на це, важливим є дослідження концентрації Mg – активатора ЛФ (Moss D., 1992). Динаміка змін концентрації Mg у плазмі крові інтоксикованих тварин мала такий характер: на 1-шу добу концентрація Mg була достовірно вищою у 2,3 разу ніж показники інтактних, у наступні періоди різко знижувалася – на 35 % нижче контролю.

На тлі таких змін спостерігається порушення органічної матриці кістки, що підтверджується поступовим зростанням концентрації в плазмі крові ГП – маркерної амінокислоти катаболізму колагену. Зокрема, уже на 1-шу добу експерименту концентрація ГП в плазмі крові дослідних тварин перевищувала значення інтактних у 1,9 разу, а на 28-му – у 2,5 разу, що свідчить про порушення обміну колагену. Такі результати можуть спостерігатись унаслідок активації процесу катаболізму колагену під дією колагенази, активатором якої є ПТГ (Pajević P., 2009). Водночас, може порушуватись нативна структура колагену через взаємодію йонів  $Cd^{2+}$  як кислоти Льюїса з  $\epsilon$ -аміногрупами 5-оксилізіну, а також тому що катіони  $Cd^{2+}$  блокують активність ензимів, які контролюють процеси посттрансляційних модифікацій, зокрема, проліл- і лізилгідроксилаз. Важлива роль у цьому процесі належить Купруму. Зменшення вмісту цього мікроелемента в золі стегнових кісток на 21–32 %, яке спостерігалось у інтоксикованих тварин, може призводити до гальмування окиснювального дезамінування залишків лізіну і оксилізіну з утворенням альдегідних форм під впливом Си-залежної лізілоксидази. Зменшення кількості цих продуктів призводить до зниження кількості міцних поперечних ковалентних зв'язків, які “зшивають” поліпептидні ланцюги в молекулі тропоколагену і розташованих поряд у фібрилах молекул (Delmas P. D., 2003). Це погіршує механічні властивості колагенових волокон.

Отримані результати свідчать (див. табл. 2), що під впливом йонів  $Cd^{2+}$  у плазмі крові тварин спостерігаються достовірні зміни показників, які вказують на порушення фосфорно-кальцієвого обміну (концентрація  $Ca^{2+}$ , зв'язаного та загального Са, фосфатів,  $Mg^{2+}$ , активності ЛФ та КФ), що має важливе значення для стану мінерального матриксу КТ, а також порушення

нашарувань упорядкованих волокон органічної матриці з боку ендосту. В епіфізах різко знижується кількість примітивних осеоїдних балок і зростає товщина тих, що залишились. Інтенсивність репаративних процесів у збережених кісткових трабекулах суттєво посилюється. Таким чином, окрім зменшення явищ деструкції компактної КТ діафізів, уведення ЕА суттєво впливає на характер регенерації у губчастій кістці, що виявляється новоутворенням колагенового каркаса.

Комплексна оцінка впливу ЕА на структуру, МЩКТ та біохімічні показники плазми крові, які характеризують метаболічні процеси в КТ тварин за умов експерименту, вказує на його ефективність і можливість застосування для зниження токсичного впливу досліджуваних солей на стан КТ. Отримані результати можна пояснити унікальним комплексом біологічно активних речовин, які входять до складу ЕА і володіють мембраностабілізуючою, детоксикаційною, антиоксидантною дією (Соколова Л. В., 2013; Трофименко О. М., 2012; Gebhardt R., 2007).

## ВИСНОВКИ

У дисертації здійснено нове теоретичне обґрунтування актуального наукового питання, яке стосується визначення метаболічних і структурних порушень КТ за умов окремого і комбінованого впливу кадмію хлориду та натрію нітриту, а також експериментально обґрунтовано застосування екстракту артишоку з метою корекції порушень, індукованих досліджуваними токсикантами.

1. Біохімічні зміни метаболічних показників плазми крові інтоксикованих тварин виявляються в такому: за умов кадмієвої та нітритної інтоксикації у плазмі крові щурів спостерігається достовірне зниження активності ЛФ у 1,3–2,7 разу та концентрації Mg в 1,5–2,4 разу, підвищення концентрації ГП на 14 % (за дії  $NaNO_2$ ) та у 1,9–2,5 разу – за впливу  $CdCl_2$ , активності КФ у 1,6–2,5 разу, різноспрямовані зміни вмісту йонізованого та загального Са, фосфатів, що свідчить про порушення перебігу метаболічних процесів у КТ, зокрема, про переважання процесів резорбції над остеосинтезом (співвідношення ЛФ/КФ знижується у 1,2–4,9 разу). При цьому найсуттєвіші порушення кісткового метаболізму тварин спостерігаються за умов впливу йонів  $Cd^{2+}$  на 14-ту добу спостереження.

2. За умов комбінованої дії токсикантів на організм щурів спостерігаються глибші зміни показників метаболізму в КТ, які підтверджуються зниженням індексу ЛФ/КФ у 2,8–9,5 разу, концентрації загального Са на 13 %, йонізованого на 36–48 %, Mg – у 1,7–2,3 разу. Підвищується у 2,0–4,5 разу активність КФ, яка є маркером функціонування остеокластів, та у 2,5–3,5 разу концентрація ГП – маркерної амінокислоти катаболізму колагену.

3. За окремого впливу солей  $CdCl_2$  та  $NaNO_2$  виявлено достовірне зниження вмісту в стегнових кістках тварин есенціальних макро- і мікроелементів: Са на 14–36 %, Mg на 34 % за дії  $Cd^{2+}$ , Zn на 11–36 %, Cu у 1,2–5,2 разу, на тлі поступового зростання рівня Cd (у 9,8 разу за кадмієвої інтоксикації та у 2,1

екстракт-Здоров'я», до складу якого входить комплекс біологічно активних речовин – флавоноїди, серед яких найактивніший цинарин, вітаміни С, групи В, каротин та інші, які позитивно впливають на процеси метаболізму у КТ (Razic S., 2008, Фролов М. В., 2012).

Результати досліджень показали, що ЕА позитивно впливав на біоеlementний склад кісток тварин дослідних груп (див. табл. 5-7), показники МЩКТ (див. рис. 1) та метаболічні процеси у КТ. Вміст Кадмію у стегнових кістках тварин усіх дослідних груп, яким вводили ЕА, істотно знижувався, що свідчить про здатність унікального ансамблю компонентів ЕА протидіяти накопиченню Кадмію у кістках та сприяти вилученню йонів  $Cd^{2+}$ , які інкорпоровалися в мінеральному матриці КТ. Одночасно спостерігалась чітка тенденція до нормалізації вмісту Mg, Zn і Cu, що має важливе значення для відновлення мінеральної фази КТ і активації процесів ремінералізації.

Корекція ЕА сприяла стабілізації метаболізму колагену, що підтвердилося концентрацією ГП: за умов застосування ЕА цей показник поступово зменшувався у 2,0–2,2 разу порівняно з показниками уражених тварин, які не отримували препарат (див. табл. 2–4). До кінця експерименту концентрація ГП у тварин з кадмієвою інтоксикацією достовірно не відрізнялася від показників інтактних. При цьому зафіксовано кореляційний зв'язок (див. рис. 2) між вмістом Cd у КТ та рівнем ГП ( $r=0,67$ ;  $p<0,05$ ). При корекції поєднаного впливу рівень ГП значно знижувався відносно уражених тварин, однак при цьому був вищим, ніж в інтактних тварин. У разі застосування ЕА протягом 28 днів поступово нормалізувався рівень загального та йонізованого Ca, а також Mg в плазмі крові. У тварин із нітритною інтоксикацією концентрація  $Ca^{2+}$  була нижчою на 11–14 % порівняно з контрольною групою. За даними В. М. Фролова (2010), ЕА сприяє відновленню функції щитоподібної залози, що підтверджується ефективністю його застосування за дії  $CdCl_2$  та  $NaNO_2$ . Дослідження концентрації ПТГ і кальцитоніну в плазмі крові тварин, що отримували ЕА на тлі окремої та комбінованої дії токсикантів, виявило тенденцію до нормалізації вмісту кальцитоніну на 14-ту добу, а ПТГ – на 28-му добу. Щодо концентрації неорганічного фосфату, слід зазначити найбільшу ефективність корекції у групах щурів із кадмієвою та комбінованою дією. У тварин із нітритним ураженням упродовж спостереження концентрація фосфату була вищою від показників інтактних на 17–21 % ( $p<0,05$ ). При застосуванні ЕА в групах тварин із окремою та поєднаною дією  $Cd^{2+}$  і нітритів спостерігалась тенденція до нормалізації активностей ЛФ та КФ, індекс ЛФ/КФ наближався до контрольних значень, що вказує на нормалізацію перебігу остеосинтезуючих та резорбуючих процесів у КТ.

Гістологічні дослідження структури КТ підтверджують, що введення ЕА позитивно впливає на перебіг репаративних процесів у стегнових кістках уражених тварин. Так, на 28-му добу корекції ЕА у компактній КТ діафізів спостерігається посилення проліферація остеобластів, формування тонких

органічної матриці кістки, зокрема колагену. При цьому спостерігаються достовірні зміни з боку гормонів-регуляторів фосфорно-кальцієвого обміну (ПТГ та кальцитоніну). Такі дані дають змогу припустити, що за умов кадміозу відбувається остеоліз (Bhattacharya M., 2009), процеси демінералізації домінують у КТ (Атрушкевич В. Г., 2007).

Вплив  $NaNO_2$  на метаболічні процеси в КТ щурів. Одержані результати за умов експериментальної нітритної інтоксикації свідчать про суттєві порушення фосфорно-кальцієвого обміну (табл. 3).

Таблиця 3

**Біохімічні показники плазми крові щурів, уражених  $NaNO_2$  та з наступною корекцією ЕА ( $M \pm m$ )**

Досліджувані показники, ммоль/л	Групи тварин					
	інтактні n=18	3-тя ( $NaNO_2$ )			4-та ( $NaNO_2$ +ЕА)	
		1-ша доба (n=13)	14-та доба (n=11)	28-ма доба (n=11)	14-та доба (n=8)	28-ма доба (n=7)
Кальцій	2,34± 0,08	2,43± 0,14	2,11± 0,09*	1,93± 0,08**	2,29± 0,07	2,20± 0,06 <sup>#</sup>
$Ca^{2+}$	0,68± 0,02	1,24± 0,06**	0,71± 0,05*	0,73± 0,04*	0,60± 0,04**	0,58± 0,02**
Фосфати	1,33± 0,05	2,42± 0,23**	1,29± 0,09*	1,60± 0,04*	1,54± 0,06**	1,92± 0,12**
Активність ЛФ, мкмоль/с/л	15,07± 0,08	11,61± 1,94*	9,26± 0,74*	5,90± 0,56**	16,08± 1,77 <sup>#</sup>	15,77± 0,84 <sup>#</sup>
Активність КФ, мкмоль/с/л	0,93± 0,23	0,97± 0,17	1,79± 0,10**	0,46± 0,05**	1,68± 0,20**	1,14± 0,07 <sup>#</sup>
ЛФ/КФ	16,20± 0,35	11,92± 1,12*	5,18± 0,72**	13,11± 1,13*	9,56± 1,57**	13,84± 0,85
Гідроксипролін	28,31± 2,79	26,67± 1,01	32,11± 3,64*	22,31± 1,57*	24,52± 0,87 <sup>#</sup>	29,58± 1,25*
Магній	0,72± 0,08	0,40± 0,05*	0,32± 0,06***	0,36± 0,05*	0,69± 0,06*	0,66± 0,03*

Найбільш істотних змін зазнавала активна форма Кальцію, зокрема, на 1-шу добу концентрація  $Ca^{2+}$  у плазмі зросла на 82 %. У цей же період спостерігалось достовірне зростання рівня фосфатів – на 82 % відносно інтактних тварин. На 14-у добу концентрація фосфатів достовірно не відрізнялась від контрольних значень, а наприкінці експерименту знову підвищувалась на 20 %. Дослідження активності ЛФ показало достовірне зниження цього показника протягом усього періоду спостереження порівняно з інтактними тваринами, найнижчі значення спостерігались на 28-му добу – у 2,6 разу. Одночасно концентрація активатора ензиму –  $Mg^{2+}$  знижувалася на 45–55 %, що частково може пояснити зменшення активності ЛФ. Зміни активності КФ були різноспрямованими: на 1-шу добу

активність ензиму достовірно не відрізнялася від показників інтактних, на 14-ту – різко підвищувалась (у 1,9 разу), на 28-му – була на 51 % нижчою за відповідний показник інтактних тварин. Співвідношення активностей ЛФ/КФ достовірно знижувалось протягом усього періоду спостереження, найнижчі значення фіксувались на 14-у добу – у 3,1 разу. Стосовно обміну колагену слід зазначити, що найвища інтенсивність катаболізму цього білка за рівнем ГП спостерігалась на 14-ту добу.

Комбінований вплив досліджуваних токсикантів на метаболічні процеси в КТ щурів. За умов комбінованого впливу  $\text{CdCl}_2$  і  $\text{NaNO}_2$  виявлено зростання концентрації загального Кальцію в плазмі крові дослідних тварин протягом перших 14-ти діб, на 28-у добу спостерігалось зниження на 11 % порівняно з інтактними (табл. 4).

Таблиця 4

**Біохімічні показники плазми крові щурів, уражених  $\text{CdCl}_2$  і  $\text{NaNO}_2$  та з наступною корекцією ЕА ( $M \pm m$ )**

Досліджувані показники, ммоль/л	Групи тварин					
	інтактні n=18	5-та ( $\text{CdCl}_2$ + $\text{NaNO}_2$ )			6-та ( $\text{CdCl}_2$ + $\text{NaNO}_2$ + АЕЗ)	
		1-ша доба (n=7)	14-та доба (n=9)	28-ма доба (n=10)	14-та доба (n=8)	28-ма доба (n=7)
Кальцій	2,34±0,08	2,68±0,13*	2,83±0,14**	2,08±0,17*	2,72±0,11*	2,49±0,12#
$\text{Ca}^{2+}$	0,68±0,02	0,43±0,04*	0,38±0,02***	0,35±0,02**	0,56±0,02#*	0,61±0,03#*
Фосфати	1,33±0,05	2,16±0,24*	1,42±0,08*	1,76±0,15*	1,58±0,10*	1,52±0,07**
Активність ЛФ, мкмоль/с·л	15,07±0,08	10,84±2,28*	9,30±1,23**	7,10±1,95**	16,09±1,77#	18,13±0,58**
Активність КФ, мкмоль/с·л	0,93±0,23	1,88±0,18**	2,47±0,13**	4,17±0,48***	1,53±0,12#*	1,29±0,04#*
ЛФ/КФ	16,20±0,35	5,77±0,21*	3,76±0,28***	1,70±0,19**	10,49±0,16**	14,05±0,54#*
Гідроксипролін	28,31±2,79	71,4±3,23**	74,56±1,39***	99,70±2,94***	47,13±3,15***	45,25±2,41#*
Магній	0,72±0,08	0,43±0,02**	0,31±0,03***	0,33±0,03**	0,69±0,06#	0,94±0,04#*

При цьому слід зазначити зниження рівня  $\text{Ca}^{2+}$  протягом усього періоду спостереження на 37–49 % на тлі зростання концентрації зв'язаного Са – найбільш суттєво на 1-шу та 14-ту добу: на 36 та 39 %. Зниження концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  у плазмі частково може бути зумовлене зв'язуванням

кісткових пластинок. У остеонному шарі – явища остеопорозу з наявністю множинних порожнин, заповнених сполучною тканиною, остеокластами та остеобластами. На 28-му добу знижуються кількість та об'єм остеопоротичних порожнин у остеонному шарі на тлі активації процесів відновлення органічної матриці. За умов нітритної інтоксикації структура КТ загалом збережена. Водночас, в деяких тварин визначаються явища резорбції КТ і посилена активність остеокластів. За комбінованої дії токсикантів спостерігаються множинні явища гладкої та пазушної резорбції КТ. Водночас на 28-му добу визначається неоостеогенез, проте волокна органічної матриці гіпохромні, орієнтовані хаотично.

Комплексні дослідження показали, що вплив  $\text{CdCl}_2$  та  $\text{NaNO}_2$  на організм тварин призводить до розвитку дисмікроелементозу, який спричинює порушення мінерального та органічного матриксу КТ, що підтверджується показниками фосфорно-кальцієвого обміну, вмістом макро- і мікроелементів у КТ, МЩКТ та гістологічними дослідженнями. Отримані результати та дані наукової літератури дали змогу запропонувати схему механізмів розвитку порушень, зумовлених ураженням солями  $\text{CdCl}_2$  та  $\text{NaNO}_2$  (рис. 3) та підійти до вибору способів корекції виявлених порушень.

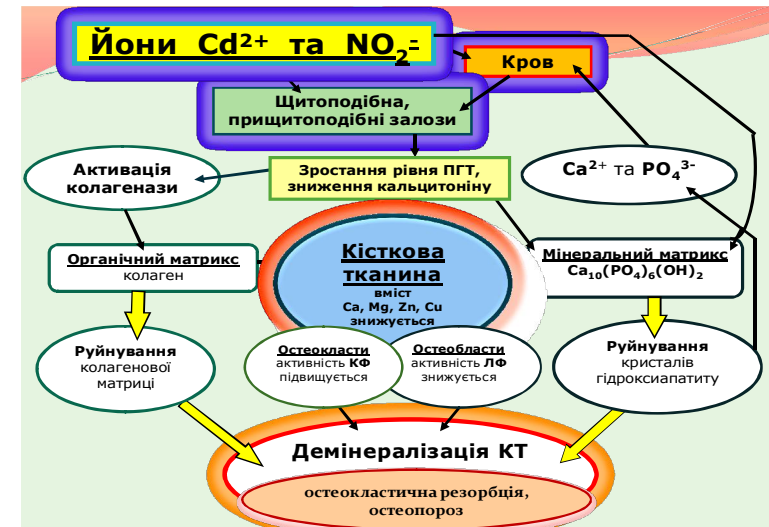


Рис. 3. Біохімічні механізми токсичного впливу  $\text{CdCl}_2$  і  $\text{NaNO}_2$  на кісткову тканину.

Корекція ЕА порушень у КТ за умов інтоксикації досліджуваними токсикантами. Отримані дані спонукали до пошуку ефективних, доступних і безпечних засобів корекції метаболічних та структурних порушень у КТ, що виникають за окремої та комбінованої дії  $\text{CdCl}_2$  та  $\text{NaNO}_2$ . На нашу думку, таким вимогам відповідає вітчизняний лікарський засіб «Артишоку

Дослідження МЩКТ показало (див. рис. 1), що за умов надмірного надходження нітритів мінеральна щільність діафізу та епіфізу знижувалась на 19–26 %, а головки та шийки – на 22–28 % у різні періоди експерименту порівняно з інтактними тваринами. Водночас дослідження рівня ГП (див. табл. 4) показало, що на 1-шу добу цей показник достовірно не відрізнявся від контролю, на 14-ту добу – зростав на 14 % ( $p < 0,01$ ). Такі дані дають підстави стверджувати, що за умов нітритної інтоксикації найістотніші порушення мінерального та органічного матриксу КТ спостерігаються на 14-ту добу.

У тварин, яких піддавали комбінованій дії  $CdCl_2$  та  $NaNO_2$ , встановлено достовірне зниження рівня Ca, Zn та Cu на тлі зростання вмісту Cd у стегнових кістках (табл. 7).

Таблиця 7

**Елементний склад золи стегнових кісток щурів, уражених  $CdCl_2$  і  $NaNO_2$  з наступною корекцією EA ( $M \pm m$ )**

Елемент	Групи тварин					
	інтактні n=18	5-та ( $CdCl_2+NaNO_2$ )			6-та ( $CdCl_2+NaNO_2+EA$ )	
		1-ша доба (n=8)	14-та доба (n=8)	28-ма доба (n=8)	14-та доба (n=8)	28-ма доба (n=8)
Ca, мг/г золи	330,9± 6,2	311,1± 4,3*	305,7± 3,3*	285,1± 3,5**	334,6± 7,3#	339,9± 6,4#
Mg, мг/г золи	38,1± 1,4	51,8± 2,1**	34,6± 1,8*	45,6± 2,5*	42,6± 1,0#*	38,2± 2,2#
Zn, мкг/г золи	458,6± 37,2	314,2± 25,1**	252,9± 32,8***	369,6± 29,3*	423,4± 10,7#	454,1± 14,5#
Cu, мкг/г золи	17,9± 0,9	13,6± 0,7*	13,1± 1,2*	17,7± 1,1	14,3± 1,1#*	16,3± 1,4
Cd, мкг/г золи	2,10± 0,26	8,18± 0,43**	8,85± 0,52**	37,08± 1,02***	5,73± 0,38***	2,51± 0,29*

Накопичення Cd в КТ спостерігалось із 1-ї доби – у 3,9 разу, а наприкінці експерименту цей показник зростав у 17,7 разу порівняно з показником інтактних тварин. Найсуттєвіше зниження Zn та Cu відбувалося на 14-ту добу – відповідно на 45 та 27 %. Динаміка вмісту Mg була такою: на 1-шу добу – на 36 % перевищувала рівень інтактних, на 14-у добу знижувалась, а потім знову підвищувалась і на 28-у добу перевищувала значення інтактних на 20 %. Найбільше знижувалась МЩКТ у цій групі тварин на 14-ту добу – на 36–45 % (див. рис. 1).

**Гістологічна структура стегнових кісток інтоксикованих тварин.** На 14-ту добу після введення  $CdCl_2$  у компактній КТ діафіза стегнових кісток визначаються порушення структури усіх шарів: дезорганізація колагенових волокон органічної матриці та впорядкованого розміщення

його з неорганічним фосфатом (Косарева І. О., 2004), оскільки в цей період спостерігається різке збільшення концентрації фосфатів (на 62 %).

Можна припустити, що рання фосфатемія пов'язана зі зростанням активності КФ, яка вже на 1-шу добу вдвічі перевищувала показники інтактних. Активація цього ензиму може бути зумовлена розвитком субкомпенсованого метаболічного ацидозу, який, за даними Д. О. Мельничук (2008), спостерігається при кадмієвій інтоксикації. Зниження активності ЛФ може бути пов'язане із заміщенням іонів  $Zn^{2+}$  та  $Mg^{2+}$  у активному центрі ензиму Кадмієм, оскільки йонні радіуси катіонів  $Zn^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  та  $Cd^{2+}$  близькі. Результати дослідження концентрації  $Mg^{2+}$  у плазмі крові уражених тварин засвідчили достовірне ( $p < 0,001$ ) його зниження відповідно на 40–54 % протягом експерименту порівняно з інтактними.

Водночас у цій групі тварин істотно знижувався рівень кальцитоніну – у 12,5 разу на 14-ту добу та підвищувався вміст ПТГ – у 5,8 разу, що узгоджується зі змінами концентрації Ca та фосфатів у плазмі крові у відповідні періоди. Порушення секреції цих гормонів, зафіксоване нами, підтверджують наукові дані (Москаленко Р. А., 2009) стосовно впливу  $CdCl_2$  і  $NaNO_2$  на структуру та функціонування ендокринних залоз. Одночасно достовірно ( $p < 0,001$ ) зростала концентрація ГП у 2,5–3,5 разу, що свідчить про порушення обміну колагену за поєднаної дії  $CdCl_2$  та  $NaNO_2$ .

Проведені дослідження дають змогу константувати, що за поєданого впливу  $CdCl_2$  та  $NaNO_2$  найбільш істотні порушення мінерального й органічного матриксу КТ відбуваються на 14-ту добу після десятиденного введення токсикантів, що підтверджується біохімічними показниками плазми крові.

**Макро- і мікроелементний склад, МЩКТ щурів за умов окремої та комбінованої дії  $CdCl_2$  і  $NaNO_2$ .** У тварин, уражених  $CdCl_2$ , встановлено суттєві порушення рівня основних остеотропних макро- і мікроелементів на тлі накопичення Cd (табл. 5): вміст Ca поступово знижувався на 13–25 %, а Zn і Cu – відповідно на 23–32 % та 21–32 %, найнижчі показники вмісту Zn спостерігались на 1-шу, а Cu – на 14-ту добу.

Рівень Mg до кінця експерименту знижувався на 25 %. Завдяки подібній будові іонів  $Zn^{2+}$  та  $Cd^{2+}$  останній конкурентно взаємодіє з лігандними групами  $Zn^{2+}$  на біомолекулах і може заміщувати йони  $Zn^{2+}$  та  $Cu^{2+}$  в складі металоензимів, змінюючи їх каталітичні властивості, зокрема ЛФ, що є важливими патохімічними механізмами токсичної дії іонів  $Cd^{2+}$  (Кудрин А. В., 2007; Satarug S., 2010). Водночас відомо (Скальний А. В., 2009, Антоняк Г. Л., 2010), що Кадмій здатний витісняти Кальцій із структури гідроксіапатитів, що має істотне значення для МЩКТ.

Визначення МЩКТ стегнових кісток (рис. 1) засвідчило найістотніше зниження цього показника на 14-ту добу – на 50–58 % у різних ділянках. Наприкінці експерименту МЩКТ підвищувалась, однак була достовірно нижчою від значення інтактних тварин на 21–25 %, найнижчий показник МЩКТ зафіксовано у шийці стегнової кістки. При цьому слід відмітити

найвагоміші достовірні ( $p < 0,05$ ) кореляційні зв'язки (рис. 2), які спостерігались у тварин дослідних груп.

Таблиця 5

**Елементний склад золи стегнових кісток щурів, уражених  $CdCl_2$  та з наступною корекцією ЕА ( $M \pm m$ )**

Елемент	Групи тварин					
	інтактні n=18	1-ша ( $CdCl_2$ )			2-га ( $CdCl_2 + EA$ )	
		1-ша доба (n=8)	14-та доба (n=8)	28-ма доба (n=10)	14-та доба (n=8)	28-ма доба (n=8)
Ca, мг/г золи	330,9± 6,2	289,0± 3,9*	250,4± 6,5*	264,1± 7,7**	318,9± 1,5#	324,4 ± 0,5#
Mg, мг/г золи	38,1± 1,4	39,4 ± 1,3	39,5 ± 2,4	28,5 ± 0,9*	46,2 ± 0,4#	43,3 ± 0,3#
Zn, мкг/г золи	458,6± 37,2	310,5± 23,6**	356,6± 100**	355,4± 8,1**	395,1± 6,7**	442,2 ± 2,9#
Cu, мкг/г золи	17,9± 0,9	14,2 ± 1,0*	12,3 ± 0,7*	12,4 ± 0,98*	14,5± 0,4**	16,2 ± 0,2#
Cd, мкг/г золи	2,10± 0,26	9,58 ± 0,29**	19,84± 1,32***	20,61± 1,06***	5,16 ± 0,61**	2,97± 0,26#

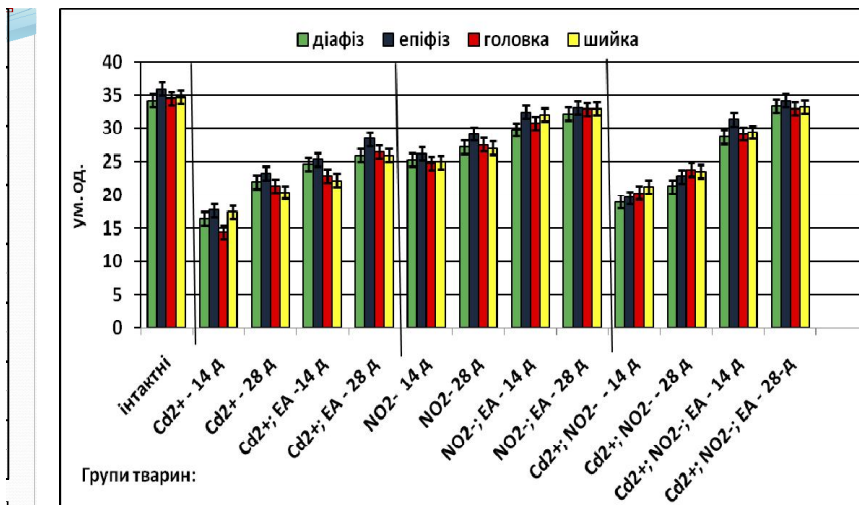


Рис. 1. Мінеральна щільність стегнових кісток інтактних, інтоксикованих і тварин, які після введення токсиканта одержували ЕА.

У тварин з нітритним ураженням виявлено такі зміни біоелементного складу в КТ тварин (табл. 6): рівень Ca достовірно знижувався на 27 %

уже на 1-шу добу і до кінця експерименту був нижчим за контрольні показники на 14 % ( $p < 0,001$ ). Вміст Mg зростав на 26 % на 1-у добу спостереження ( $p < 0,05$ ), а потім знижувався до показників інтактних. Рівень Zn і Cu був нижчим за показники інтактних тварин протягом усього періоду спостереження, зокрема, Zn на 1-шу та 14-ту доби – на 20–24 %, а Cu на 28-у добу – у 5,3 рази. Виявлено, що в уражених  $NaNO_2$  тварин поступово зростав вміст Cd у КТ і на 28-му добу в 2,1 рази перевищував показники інтактних ( $p < 0,05$ ). Накопичення Cd може бути зумовлене порушенням синтезу чи руйнуванням металотіонеїнів, які впливають на його обмін.

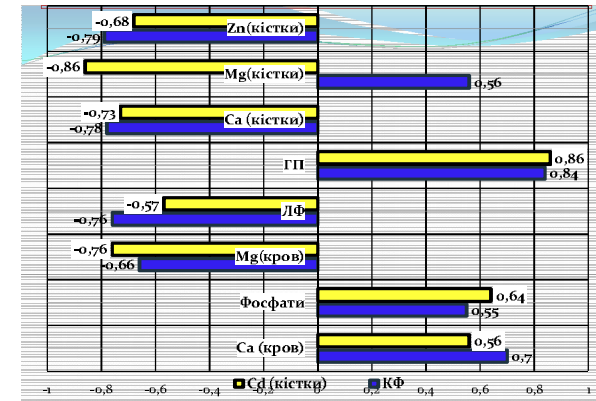


Рис. 2. Найсуттєвіші кореляційні зв'язки між вмістом Cd у стегнових кістках, активністю КФ у плазмі крові та деякими іншими досліджуваними показниками ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 6

**Елементний склад золи стегнових кісток щурів, уражених  $NaNO_2$  та з наступною корекцією ЕА ( $M \pm m$ )**

Елемент	Групи тварин					
	інтактні n=18	3-тя ( $NaNO_2$ )			4-та ( $NaNO_2 + EA$ )	
		1-ша доба (n=13)	14-та доба (n=11)	28-ма доба (n=11)	14-та доба (n=9)	28-ма доба (n=8)
Ca, мг/г золи	330,9± 6,2	241,9± 2,9**	283,2± 1,3**	284,3± 1,3**	330,1± 2,1#	331,7± 2,2#
Mg, мг/г золи	38,1± 1,4	48,1± 1,6*	42,0± 1,6*	37,3 ± 1,1	43,0± 2,1*	40,9± 4,1#
Zn, мкг/г золи	458,6± 37,2	364,3± 12,1**	350,5± 24,3*	411,9± 23,3*	390,0± 6,7**	448,0± 4,1#
Cu, мкг/г золи	17,9± 0,9	10,7± 1,3**	8,7 ± 0,6***	3,4 ± 0,7***	11,0± 0,3**	18,4± 0,7#
Cd, мкг/г золи	2,10± 0,26	2,18 ± 0,38	2,71 ± 0,23	4,44 ± 0,58*	1,44 ± 0,09**	1,35± 0,07**