

*На правах рукописи*



**Бикметова Эльвира Рафиатовна**

**ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОГО ВИТАМИННОГО  
ПРЕПАРАТА НА НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА КОСТНОЙ ТКАНИ  
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ХИМИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ  
МАЛОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

03.01.04 – Биохимия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Казань – 2011

Работа выполнена на кафедре биологической химии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ

**Научный руководитель:** Заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук, профессор  
**Камилов Феликс Хусанович**

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор  
**Мустафин Ильшат Ганиевич**  
доктор биологических наук, профессор  
**Цейликман Вадим Эдуардович**

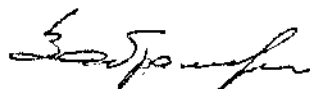
**Ведущая организация:** ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. академика Г.А. Илизарова» Минздравсоцразвития России

Защита состоится «27» октября 2011 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.081.08 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Казанский (Приволжский) Федеральный университет», по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский (Приволжский) Федеральный университет», по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.

Автореферат разослан «26» сентября, 2011 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета:  
доктор биологических наук,  
профессор

 З.И. Абрамова

2011 А  
17880

### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Остеопороз – распространенное метаболическое заболевание скелета, характеризующееся прогрессирующим снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани, снижением прочности и увеличением риска переломов кости [Л.И. Бенсволенская, 2002]. Частота встречаемости остеопороза повышается с возрастом. Развитие остеопороза чаще наблюдается у женщин, также как и частота костных переломов, которые у мужчин регистрируются в 2–3 раза реже. Так, частота переломов бедра среди мужчин составляет 10,3–11,0%, у женщин – 23,0–26,9%, но смертность мужчин в результате осложнений остеопоротических переломов в 2,4 раза выше, чем среди женщин с аналогичными переломами [L.J. Melton, 1988]. Распространенность и финансовые затраты на лечение переломов, развивающихся на их фоне, постепенно увеличиваются.

Среди факторов риска развития остеопороза выделяют общее старение населения, увеличение числа женщин в постменопаузальном периоде, недостаточные потребление кальция и обеспеченность организма витамином Д, неадекватную физическую активность, иммобилизацию, характер трудовой деятельности, курение, травматизм, прием медикаментов. Отмечается корреляция между уровнем эстрадиола у женщин, тестостерона у мужчин и состоянием минеральной плотности костной ткани [Г.Ж. Мехалая, С.Ю. Калинченко, 2004; R.L. Jilka et al., 1992; R. Pacifici et al., 1998].

В развитии остеопороза существенную роль играют также экологические факторы, загрязнение производственных помещений токсическими веществами, действие вибрации, электромагнитных волн и др. Химические загрязнители занимают ведущее место в комплексе антропогенных воздействий на окружающую среду и здоровье населения. Однако имеются лишь единичные сообщения о влиянии химических загрязнителей на метаболизм костной ткани. Описано остеотоксическое действие общих химических загрязнителей промышленно развитых городов (СО, NO<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub>, SO, SO<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>, SH, бензол, толуол, формальдегид и др.) и выбросов металлургического производства (оксида марганца, соединений ртути, хрома, кремния и др.) [А.И. Побел, 2002], пестицидов (линдаи, дипал, диптерекс, афос, пландрел) и динитроортокрезола [В.С. Пикалюк, 1991; В.Г. Ковешников, 1990]. Нарушения роста и формирования костей, ускорение обмена костной ткани с преобладанием катаболических процессов описаны при хроническом действии магния, фтора, марганца, алюминия, меди, свинца, галлия [Е.В. Евстафьева и др., 1994; В.К. Казимирко и др., 2006; Т.П. Маклакова и др., 2010]. Характеристика действия на метаболизм костной ткани, его прочностных показателей вредных факторов химической природы и разработка при этом корректирующей терапии в проблеме остеопороза остается наименее изученным. Актуальность указанной задачи определяется и тем, что заболевания костно-суставной системы на предприятиях химической промышленности среди болезней с временной утратой трудоспособности занимают третьи–четвертые места [С.Ф. Шахметов и др., 2008], а Республика Башкортостан является регионом России, в котором

РОС. НАЦИОНАЛЬНАЯ  
БИБЛИОТЕКА  
С.-Петербург  
09 2011 акт 7/16

предприятия химической, нефтехимической и нефтеперерабатывающей промышленности представляют ведущую отрасль народного хозяйства.

**Цель исследования.** Оценить метаболизм костной ткани и влияние витаминного препарата антиоксидантного действия при хронической интоксикации дихлорэтаном в эксперименте.

**Задачи исследования:**

1. Охарактеризовать методом количественной костной ультрасонометрии состояние костной ткани у работников химического производства (ЗАО «Каустик», г. Стерлитамак) в зависимости от пола, возраста, стажа работы и изучить в плазме крови содержание кальция, фосфора, магния, интенсивность Fe-индуцированной хемиллюминесценции, уровень половых и гонадотропных гормонов.

2. Исследовать при хронической интоксикации белых крыс дихлорэтаном в трубчатых костях состояние оксидантно-антиоксидантной системы, обмен коллагена и гликозаминогликанов, в плазме крови – уровень кальция, магния, фосфора, С-концевых телопептидов и активность костной щелочной фосфатазы.

3. Изучить эффективность действия антиоксидантного витаминного препарата – «Триовита» на выраженность свободнорадикального окисления, состояние антиоксидантной защиты и метаболизм костной ткани крыс, подвергнутых двухмесячной интоксикации дихлорэтаном в суммарной дозе 0,1ЛД<sub>50</sub>.

4. Охарактеризовать гистологические изменения в структуре костной ткани при хроническом действии дихлорэтана и применении триовита.

5. Определить влияние триовита на содержание половых гормонов и метаболическую функцию печени у крыс, подвергнутых хроническому воздействию малыми дозами дихлорэтана.

**Научная новизна.** Показано, что у мужчин и женщин – работников химического предприятия, имеющих производственный контакт с низкомолекулярными хлорированными производными алифатических углеводородов: дихлорэтан, хлорвинил, хлорпропан, дихлорпропан, хлорпропен, трихлорпропан, этилхлоргидрин и др. во всех возрастных группах значительно чаще, чем у работников других профессий обнаруживается снижение показателей костной прочности. Установлены особенности метаболизма коллагена и гликозаминогликанов, микроструктуры трубчатых костей при хроническом воздействии животных малыми дозами дихлорэтана. Впервые показано, что введение антиоксидантного витаминного препарата приводит при интоксикации дихлорэтаном к ингибированию в костной ткани катаболических процессов со снижением резорбции и выраженности липопероксидации, с повышением общей антиокислительной активности и активности антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы, улучшению гистологической структуры, снижению дезинтеграции уровня половых и гонадотропных гормонов и нарушению метаболической функции печени. Положительное действие антиоксидантного

препарата подтверждает свободнорадикальный механизм остеотоксического действия хлорированных производных низкомолекулярных алифатических углеводородов на костную ткань.

**Теоретическая и практическая значимость.** Экспериментально обоснована возможность коррекции нарушения метаболизма костной ткани антиоксидантным витаминным препаратом «Триовит» при хроническом действии хлорированных низкомолекулярных алифатических углеводородов (дихлорэтан). Показаны ведущие патохимические механизмы остеотоксического действия хлорорганических поллютантов. Установлено, что длительное химическое воздействие малой интенсивности хлорорганическими углеводородами в производственных условиях приводит к ускорению развития остеопении и остеопороза. Высокая распространенность снижения костной прочности у работников химического предприятия, имеющих в силу профессии производственный контакт с хлорорганическими поллютантами, является обоснованием для проведения периодического контроля минеральной плотности костной ткани и целенаправленных профилактических мероприятий.

**Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Производственный контакт с хлорированными производными низкомолекулярных алифатических углеводородов в низких дозах приводит у рабочих химических предприятий, независимо от пола и возраста, к снижению показателей костной прочности и увеличению распространенности остеопении и остеопороза по сравнению с группой лиц других профессий.

2. Введение белым крысам витаминного антиоксидантного препарата на фоне хронического воздействия малыми дозами хлорированного углеводорода (дихлорэтана) улучшает метаболизм костной ткани: снижает процессы резорбции, повышает биосинтез основного белка костной ткани – коллагена и остеогенез.

3. Витаминный антиоксидантный препарат способствует при хронической интоксикации дихлорэтаном ингибированию в костной ткани процессов свободнорадикального окисления, повышению общей антиоксидантной активности и активности основных антиоксидантных ферментов, нормализации продукции половых гормонов и метаболической функции печени.

4. Использование витаминного антиоксидантного препарата при хронической интоксикации дихлорэтаном в малых дозах тормозит снижение массы и истончение кортикального слоя трубчатых костей, нарушение их микроархитектоники с явлениями остеодистрофии и деструкции, заменой костной ткани волокнистой соединительной и задержкой минерализации остеонов.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Основные положения диссертационной работы используются в учебном процессе кафедры биологической химии, кафедры фармакологии №1 с курсом клинической фармакологии и кафедры общей гигиены с курсом гигиенических дисциплин медико-профилактического факультета ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ,

внесены в диагностическую и лечебно-профилактическую деятельность муниципального учреждения здравоохранения «Городская поликлиника №1» г. Стерлитамака, ООО «Проммедэко» г. Уфы Республики Башкортостан.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертации доложены на 72-й, 73-й, 74-й, 76-й итоговых Республиканских научных конференциях студентов и молодых ученых «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2007, 2008, 2009, 2011), на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной биохимии», посвященной 20-летию Кировской государственной медицинской академии (Киров, 2007), на IV съезде Российского общества биохимиков и молекулярных биологов (Новосибирск, 2008), на Российской конференции, посвященной 80-летию со дня рождения Р.И. Лифшица «Актуальные проблемы теоретической и прикладной биохимии» (Челябинск, 2009), на 7-й международной научно-практической конференции «Достижения фундаментальных наук в решение актуальных проблем медицины» (Астрахань, 2010), на IV Российском конгрессе по остеопорозу (СПб., 2010), Региональной научно-практической конференции «Клиническая биохимия: единство фундаментальной науки и лабораторной диагностики» (Ижевск, 2010), на совместном заседании кафедр биологической химии, патологической физиологии, фармакологии №1 с курсом клинической фармакологии, общей гигиены с курсом гигиенических дисциплин медико-профилактического факультета ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (Уфа, 2011).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 18 работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация изложена на 158 страницах, содержит 25 таблиц, 18 рисунков и приложение (34 рисунок); включает введение, обзор литературы, результаты исследования и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 190 источника, из которых 83 иностранных.

#### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материалы и методы исследования.** В работе описаны результаты обследования 504 рабочих ЗАО "Каустик" (г. Стерлитамак). Обследуемые работники были поделены на 2 группы: основную и контрольную. Основную группу составили (113 мужчин и 261 женщины) работники профессий, которые в процессе производственной деятельности практически всю рабочую смену контактируют с хлорпроизводными алифатических углеводов в низких (менее ПДК) концентрациях в интермиттирующих режимах. В группу сравнения (62 мужчины и 68 женщин) были включены работники административно-управленческого аппарата, бухгалтерии и других служб ЗАО "Каустик" того же возраста, не имеющих производственного контакта с химическими поллютантами. Возраст обследуемых колебался от 18 до 61 года.

Для определения у работников костной прочности было проведено исследование показателей ультрасонометрии по T-критерию на нижней трети

лучевой кости, проксимальной фаланге третьего пальца руки и середине диафиза большеберцовой кости (Speed of Sound – SOS, м/с) на приборе «Omnisense7000S» фирмы Sunlight Medical Ltd (Израиль) с применением общеевропейской программы. Интенсивность свободно-радикального окисления (СРО) оценивали с использованием отечественного хемилуминометра ХЛ-003 [Ю.А. Владимиров, 1989], общую антиокислительную активность (ОАА) плазмы крови – по Клебанову Г.И. и др. (1988). В плазме крови определяли уровни гонадотропных и половых гормонов с помощью стандартных наборов [тестостерон – RIA Testosterone direct (Франция), эстрадиол – RIA ESTRADIOL (Франция), ЛТГ – PROLACTIN IRMA KIT (Чехия), ЛН – LH IRMA KIT (Чехия), ФСГ – FSH IRMA KIT (Чехия), ПТГ – IRMA PTH (Франция), содержание общего кальция, фосфора, магния и активности общей щелочной фосфатазы (ОЩФ) с использованием наборов реактивов: Ca, P, Mg – «HUMAN» (Германия), ОЩФ – «Новофосфаль» фирмы ЗАО «Вектор-Бест».

Экспериментальные исследования выполнены на 380 белых беспородных крысах обоего пола массой 180–260 г. При проведении опытов неуклонно соблюдали положения Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным [Т.Б. Касаткина, 2000].

Одним из наиболее распространенных хлорпроизводных в воздушной среде производственных цехов ЗАО «Каустик» является дихлорэтан (ДХЭ). В этой связи эксперименты были проведены с ежедневным введением ДХЭ в оливковом масле внутривентрикулярно с помощью специального зонда в течение 60 дней в суммарных дозах 25 мг/кг (0,05LD<sub>50</sub>) и 50 мг/кг (0,1LD<sub>50</sub>). Контрольная группа животных получала только оливковое масло. Животные содержались в одинаковых условиях на стандартной диете в виварии, в достаточной мере получали белки и минеральные соли.

Животные под легким эфирным наркозом забивались декапитацией, в крови и гомогенатах эпифизов трубчатых костей (бедренная) исследовали состояние оксидантно-антиоксидантной системы, в плазме крови – содержание маркеров костного ремоделирования: костной щелочной фосфатазы (КЩФ), С-телопептидов коллагена типа I (β-Cross Laps), паратгормона, а также уровни половых и гонадотропных гормонов, кальция, магния и фосфора, показатели метаболической функции печени: содержание альбумина, общего билирубина и холестерина, активность аламинной и аспарагиновой трансаминаз (АлТ и АсТ), γ-глутамилтрансферазы (γ-ГТ), ОЩФ. В гомогенатах костной ткани определяли содержание свободного (СО), белковосвязанного (БСО) оксипролина и гликозаминогликанов (ГАГ). Биосинтез коллагена оценивали по интенсивности включения <sup>14</sup>С-пролина, неколлагеновых белков – <sup>14</sup>С-тирозина. Кроме того, у животных проводили гистологическую оценку состояния костной ткани, определение массы и толщины кортикального слоя по В.В. Поворознюку (2006). С целью оценки действия антиоксидантного препарата на метаболизм костной ткани части экспериментальных животных, подвергавшихся интоксикации ДХЭ, вводили «Триовит» внутривентрикулярно в

виде суспензии в дозе 50 мг/кг в 2% растворе крахмала в течение 3-х недель перед забоем.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программы Statistica 6,0 фирмы Stat Soft. В группах выборки оценивали: соответствие закону нормального распределения значения выборочных средних величин ( $\bar{X}$ ), стандартную ошибку  $s_x$  среднего выборочного. Сравнение групп проводили с использованием параметрических (t-критерий Стьюдента) методов. Различия считали достоверными при уровне значимости  $P \leq 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У мужчин – работников основных профессий в возрасте 20–60 лет снижение костной прочности выявлено у 107 лиц, что составляет 94,7%. При этом уменьшение ниже  $-1,0$  SD, что можно трактовать как остеопения установлено у 78 человек (69,0%), и ниже  $-2,5$  SD (остеопороз) у 29 лиц (25,7%). Частота выявления снижения показателей костной ультразвукометрики мало зависит от возраста (табл. 1).

Таблица 1 – Характеристика состояния костной прочности у рабочих ЗАО "Каустик" в зависимости от возраста

Возраст, годы	Пол	Группа	Т-критерий, SD			Итого
			от 2,0 до $-1,0$	от $-1,1$ до $-2,5$	от $-2,6$ и ниже	
18–29	муж.	основн.	–	5/62,5%	3/37,5%	8
		контр.	2/6,7%	6/50,0%	4/33,3%	12
	жен.	основн.	5/31,3%	8/50,0%	3/18,7%	16
		контр.	13/68,4%	5/26,3%	1/5,5%	19
30–39	муж.	основн.	1/4,4%	17/73,9%	5/21,7%	23
		контр.	8/66,6%	2/16,7%	2/16,7%	12
	жен.	основн.	15/26,3%	33/57,9%	9/15,8%	57
		контр.	8/53,3%	6/40,0%	1/6,7%	15
40–49	муж.	основн.	3/7,3%	28/68,3%	10/24,4%	41
		контр.	8/28,6%	14/50,0%	6/21,4%	28
	жен.	основн.	20/19,1%	60/57,1%	25/23,8%	105
		контр.	10/52,6%	7/36,8%	2/10,6%	19
50–61	муж.	основн.	2/4,9%	28/68,3%	11/26,8%	41
		контр.	6/60,0%	2/20,0%	2/20,0%	10
	жен.	основн.	5/6,0%	41/49,4%	37/44,6%	83
		контр.	5/33,3%	7/46,7%	3/20,0%	15

У женщин–работниц основных производственных профессий в возрасте 18–61 год состояние костной прочности, соответствующее физиологическому возрастному уровню, было лишь у 45 человек (17,2%). У 54,4% выявлено снижение костной прочности ниже  $-1,0$  SD (остеопения). Значительное её падение ниже  $-2,5$  SD, что соответствует критерию «остеопороз», установлено у 74 женщин (28,4%).

В группе сравнения обследуемых частота снижения костной прочности была реже. Так, у мужчин она составила в целом лишь 61,3%, у женщин 47,1%,



в том числе остеопения выявлена у 38,7% мужчин и 36,8% женщин, остеопороз соответственно – у 22,6% и 10,3% (табл. 1).

У рабочих основной группы обоего пола в плазме крови было снижено содержание кальция, магния, фосфора, в то время как активность ОЩФ повышена. Эти данные не противоречат результатам, полученным при костной ультрасонометрии, свидетельствующим о более частом развитии остеопенического синдрома у работников основных производственных цехов, подвергающихся хронической химической нагрузке малой интенсивности.

При определении гормонов обследованные лица были разделены на две возрастные группы. У женщин производственных цехов в обеих возрастных группах в фолликулярной фазе снижен уровень основного эстрогена – эстрадиола (рис. 1). В более молодой возрастной группе (20–40 лет) обнаруживалось снижение ЛГ, повышение ФСГ и пролактина. В то же время содержание тестостерона, стимулирующего анаболические процессы в тканях не только в мужском, но и в женском организме, было значительно повышено в обеих возрастных группах: в 2,24 раза и 3,95 раза соответственно.

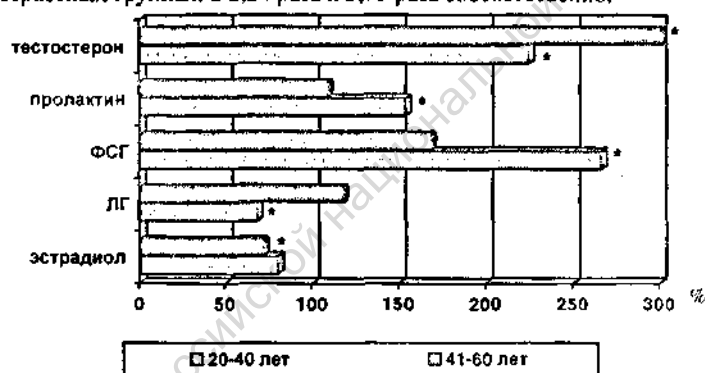


Рисунок 1. Содержание половых и гонадотропных гормонов в плазме крови у работниц основной группы (в % к группе сравнения, \*) –  $P < 0,05$ , здесь и в последующих рисунках

У мужчин – работников вредных профессий производственных линий ЗАО "Каустик", у которых было установлено существенное падение МПК, выявлялось снижение содержания тестостерона (рис. 2). Средний уровень тестостерона у мужчин в возрастных группах 40–49 лет и 50–61 год достигает критического значения, менее 12 нМ/л [Н.У. Тин, 1997]. На этом фоне статистически значимо повышены содержания эстрадиола, ЛГ и ФСГ.

Механизм токсического действия хлорпроизводных органических соединений связан с индукцией микросомальных цитохром Р-450-зависимых монооксигеназ, генерирующих в процессе катализа и модификации ксенобиотиков активные формы кислорода [Е.А. Лужников и др., 1989; С.И. Глушков, 1997].

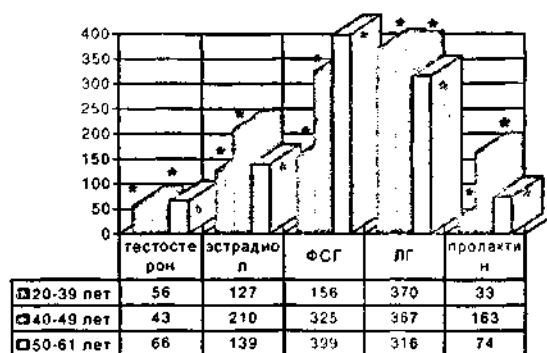


Рисунок 2. Содержание половых и гонадотропных гормонов в крови у мужчин основной группы (в % к группе сравнения, \*) – P<0,05)

Для характеристики состояния процессов СРО у рабочих, со сниженной прочностью кости, было проведено исследование железоиндуцированной хемилюминесценции и ОАА плазмы крови. Как показали результаты, у 53,1% мужчин и 45,0% женщин основной группы наблюдается существенное снижение ОАА с одновременным повышением уровней спонтанной светимости и амплитуды быстрой вспышки после индукции солями  $Fe^{2+}$ , что свидетельствует об интенсификации процессов СРО (таблица 2).

С целью уточнения основных механизмов развития остеопенического синдрома у рабочих химического производства были проведены серии экспериментов с интоксикацией половозрелых белых крыс хлорорганическим соединением – ДХЭ, постоянно присутствующем в воздухе рабочей зоны производственных цехов ЗАО "Каустик".

Таблица 2 – Интенсивность процессов СРО и уровень ОАА плазмы крови у рабочих основной и контрольной групп,  $\bar{X} \pm s_x$

Показатели, усл.ед.	Мужчины		Женщины	
	контрольная группа, n=30	основная группа, n=52	контрольная группа, n=29	основная группа, n=36
спонтанная светимость	0,44±0,012	0,96±0,066 P=0,0001	0,90±0,12	1,22±0,31 P=0,0014
амплитуда быстрой вспышки	4,72±0,201	5,89±0,258 P=0,0084	8,77±0,94	12,07±1,21 P=0,0083
светосумма, усл.ед./мин	3,13±0,123	3,78±0,204 P=0,0045	4,98±0,56	4,87±0,33 P=0,7424
ОАА, %	79,4±1,16	64,4±2,61 P=0,0001	68,4±2,16	49,7±5,73 P=0,0001

У подопытных животных при действии ДХЭ были выявлены снижение массы и толщины кортикального слоя трубчатых костей, изменения концентрации в плазме крови кальция, фосфора и магния. Содержание биэлементов в целом дозозависимо снижалось. Полученные данные отражают

нарушение кальций-фосфорного обмена и метаболизма костной ткани, поскольку костная ткань является основным резервуаром этих биоэлементов в организме. Сочетание гипокальцемии и гипомагнемии способствует дисбалансу костного ремоделирования с увеличением резорбции и развитием остеопенического синдрома [T. Marie et al., 1993].

При интоксикации ДХЭ в плазме крови активность КЩФ, являющейся маркером остеогенеза [P. Garnero, R.D. Delmas, 1993] повышается незначительно, а уровень С-телопептидов, отражающих процессы резорбции [D.B. Endres, 1998; R. Eastel et al., 2001] возрастает статистически значимо у крыс всех подопытных групп (табл. 3). При этом выявляются значимые различия в усилении резорбтивных процессов в костях в зависимости от дозы ДХЭ.

Таблица 3 – Уровень маркеров обмена костной ткани в крови у крыс при интоксикации дихлорэтаном в низких дозах, n=10,  $\bar{X} \pm s_x$

Группа животных	Показатели			
	КЩФ, Е/л		β-Cross-Laps, нг/мл	
	самцы, ♂	самки, ♀	самцы, ♂	самки, ♀
контрольная	57,7±4,8	64,0±4,1	0,60±0,04	0,43±0,11
ДХЭ 0,05Д <sub>50</sub>	83,5±1,52 P=0,0442	69±2,3 P=0,6301	0,97±0,25 P=0,0133	0,73±0,05 P=0,0426
ДХЭ 0,1Д <sub>50</sub>	68,5±3,4 P=0,1233 P <sub>1</sub> =0,2018	70,0±3,2 P=0,4816 P <sub>1</sub> =0,5612	1,57±0,68 P=0,0117 P <sub>1</sub> =0,0128	1,60±0,36 P=0,0027 P <sub>1</sub> =0,0086

Изучение обмена коллагена путем определения содержания в кости СО, БСО и интенсивности включения <sup>14</sup>С-пролина (рис. 3) подтвердило данные об усилении под действием ДХЭ катаболизма основного белка межклеточного матрикса, снижение его биосинтеза.

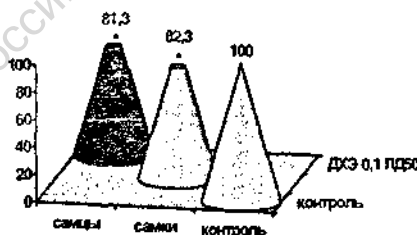


Рисунок 3. Удельная радиоактивность коллагена костной ткани после введения <sup>14</sup>С-пролина у крыс при интоксикации ДХЭ (в % к контролю)

Усиление резорбтивных процессов в костной ткани экспериментальных животных сопровождалось изменениями процессов СРО. Исследования Фериндуцированной хемилюминесценции гомогенатов эпифизов трубчатых костей, определение первичных и вторичных продуктов липопероксидации в гептановой и изопропаноловых фазах липидных экстрактов, ТБК-активных продуктов (рис. 4), общей антиокислительной активности и активности СОД,

глутатионпероксидазы (ГПО) и каталазы свидетельствовали о том, что ведущим механизмом остеоокислительного действия хлорированных углеводов является некомпенсируемая интенсификация свободнорадикальных процессов.

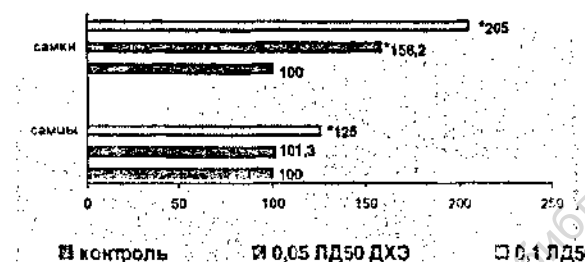


Рисунок 4. Содержание ТБК-активных продуктов в эпифизах бедренной кости крыс при воздействии дихлорэтаном (в % к контролю)

В этой связи было проведено изучение эффективности действия антиоксидантного витаминного препарата «Триовит» на животных при хронической интоксикации ДХЭ в суммарной дозе 0,1ЛД<sub>50</sub>. Триовит производится фирмой «КРКА», d.d., Novo mesto (Словения), зарегистрирован в Российской Федерации 22.12.1999 г. № 011595/01 – 1999. Он представляет собой витаминный комплекс с селеном. Одна капсула препарата содержит 40 мг токоферола ацетата (витамина Е), 10 мг β-каротина, 100 мг аскорбиновой кислоты (витамина С) и 50 мкг селена в комплексе с сухими дрожжами.

Введение триовита оказывало защитное действие, погашая подъем уровня свободных радикалов в плазме крови и гомогенате эпифизов бедренной кости у крыс, подвергнутых интоксикации ДХЭ (табл. 4).

Таблица 4 – Действие триовита на показатели хемилюминесценции плазмы крови и гомогената эпифизов бедренной кости при интоксикации дихлорэтаном,  $\bar{X} \pm s_x$ , n=14

Показатели, усл.ед.	Пол	Группа животных, n=9			P <sub>1,2</sub>	P <sub>1,3</sub>	P <sub>2,3</sub>
		Контрольная, 1-я	ДХЭ 0,1ЛД <sub>50</sub> , 2-я	ДХЭ+ триовит, 3-я			
сноп. светим.	♀	0,76±0,06	1,61±0,13	1,08±0,08	<0,001	0,0249	0,0075
	♂	0,19±0,04	0,34±0,04	0,25±0,01	0,0099	0,1345	0,0433
быстрая вспышка	♀	1,01±0,11	2,71±0,31	1,48±0,16	0,0016	0,0502	0,0637
	♂	1,13±0,07	5,11±0,19	2,43±0,16	<0,001	0,0008	0,0012
светосумма	♀	2,83±0,34	9,14±1,14	4,26±0,39	<0,001	0,0007	<0,001
	♂	1,73±0,13	5,01±0,27	3,48±0,22	<0,001	0,0007	0,0018
латент. период, мин	♀	1,88±0,15	1,37±0,10	1,92±0,13	0,0428	0,6728	0,0373
	♂	1,2±0,09	0,65±0,04	0,95±0,07	<0,001	0,0471	0,0247

В гомогенатах костной ткани при применении триовита наблюдалось статистически значимое снижение спонтанной светимости, быстрой вспышки (у самцов крыс) и светосуммы хемилюминисценции. Длительность латентного периода, отражающего антирадикальную активность, под действием витаминного препарата удлинялась ( $P < 0,05$ ).

Об антиоксидантном эффекте триовита свидетельствуют и результаты определения в плазме крови и костной ткани, продуктов липопероксидации. Уровень дневных конъюгатов ацилгидроперекисей (ДК), кетодиенов и сопряженных триснов (КД и СТ), как в гептановой, так и в изопропаноловой фракциях содержание соединений, реагирующих с ТБК у животных, получавших триовит статистически значимо снижены (табл. 5).

Таблица 5 – Влияние триовита на содержание продуктов ПОЛ в гомогенате костной ткани крыс при хронической интоксикации дихлорэтаном,  $\bar{X} \pm s_x$ ,  $n=12$

Группа животных		Гептановая фаза, усл.ед.		Изопропаноловая фаза, усл.ед.		ТБК-РП, нмоль/мл
		ДК	КД и СТ	ДК	КД и СТ	
контрольная	♀	0,73±0,006	0,86±0,02	0,97±0,003	0,74±0,008	2,87±0,15
	♂	0,74±0,01	0,62±0,01	0,97±0,02	0,73±0,009	2,79±0,12
ДХЭ 0,1Д <sub>50</sub>	♀	0,93±0,01 P=0,0008	0,97±0,01 P=0,0014	1,01±0,01 P=0,0361	0,85±0,004 P<0,001	4,15±0,21 P=0,0007
	♂	0,94±0,02 P=0,0007	0,71±0,02 P=0,0018	1,03±0,02 P=0,0476	0,87±0,01 P<0,001	4,26±0,19 P=0,0006
ДХЭ+триовит	♀	0,80±0,01 P=0,0436 P <sub>1</sub> =0,0006	0,82±0,03 P=0,6688 P <sub>1</sub> <0,001	0,97±0,003 P=1,0 P <sub>1</sub> =0,0361	0,69±0,01 P=0,0512 P <sub>1</sub> =0,0005	2,94±0,11 P=0,7044 P <sub>1</sub> <0,001
	♂	0,81±0,02 P=0,0043 P <sub>1</sub> =0,0015	0,66±0,02 P=0,0748 P <sub>1</sub> =0,0483	0,98±0,007 P=0,8969 P <sub>1</sub> =0,0436	0,72±0,01 P=0,9746 P <sub>1</sub> <0,001	3,0±0,14 P=0,6548 P <sub>1</sub> =0,0008

Введение триовита животным при воздействии ДХЭ оказывало существенное влияние на ОАА и активность основных антиоксидантных ферментов тканей эпифизов трубчатых костей (таблица 6). Под влиянием витаминного антиоксидантного препарата у животных повышались антиокислительные ресурсы костной ткани, что препятствовало развитию окислительного стресса.

Триовит оказывал благоприятное действие и на метаболизм костной ткани. Под влиянием антиоксидантного препарата в плазме крови животных снижался уровень С-концевых телопептидов, отражая торможение резорбтивных процессов в костной ткани при интоксикации хлорорганическими соединениями. Активность КЩФ, у самцов и самок крыс при введении триовита существенных изменений по сравнению с контролем не претерпевала (таблица 7). При этом у животных, получавших триовит, наблюдалось в плазме крови снижение содержания паратгормона и повышение до уровня контроля содержания общего кальция, магния и фосфора, свидетельствуя о нормализации кальций-фосфорного обмена.

Таблица 6 – Общая антиокислительная активность и активность антиоксидантных ферментов гомогената кости у крыс при действии ДХЭ и введении триовита,  $\bar{X} \pm s$ , n=14

Группа животных		Показатели			
		ОАА, % ингибирования	СОД, Ед/мг белка	каталаза, мкмоль/мг белка	ГПО, Ед/мг белка
контрольная	♀	67,8±0,46	7,52±0,24	11,1±0,23	276±28,0
	♂	72,2±5,11	6,9±0,42	7,3±0,22	262±14,3
ДХЭ 0,1ДД <sub>50</sub>	♀	49,5±4,31 P=0,0348	4,36±0,09 P<0,001	8,0±0,57 P<0,001	216±32,4 P=0,0742
	♂	58,3±4,63 P=0,0418	4,1±0,23 P=0,0035	4,5±0,28 P=0,0008	168±10,3 P=0,0002
ДХЭ+триовит	♀	79,3±2,41 P=0,0068 P <sub>1</sub> <0,001	8,95±0,26 P=0,0485 P <sub>1</sub> <0,001	1,03±0,34 P=0,0633 P <sub>1</sub> =0,0431	296±8,0 P=0,0814 P <sub>1</sub> =0,0376
	♂	67,8±5,70 P=0,4188 P <sub>1</sub> =0,0502	7,05±0,28 P=0,7964 P <sub>1</sub> <0,001	6,8±0,24 P=0,4170 P <sub>1</sub> =0,0096	224±17,2 P=0,0677 P <sub>1</sub> =0,0442

Таблица 7 – Уровень маркеров обмена костной ткани у крыс при хронической интоксикации ДХЭ и введении триовита,  $\bar{X} \pm s$ , n=18

Показатели	Группа животных					
	Самки			Самцы		
	контрольная	ДХЭ 0,1ДД <sub>50</sub>	ДХЭ+триовит	контрольная	ДХЭ 0,1ДД <sub>50</sub>	ДХЭ+триовит
С-телопептиды, нг/мл	0,16±0,02	0,51±0,04 P=0,0007	0,28±0,03 P=0,0431 P <sub>1</sub> =0,0023	0,18±0,03	0,45±0,06 P=0,0063	0,19±0,02 P=0,6344 P <sub>1</sub> =0,0058
КЩФ, Ед/мл	0,8±0,07	2,05±0,12 P<0,001	0,85±0,07 P=0,8142 P <sub>1</sub> =0,0009	1,0±0,08	2,2±0,09 P<0,001	1,13±0,10 P=0,7919 P <sub>1</sub> <0,001
Са общий, ммоль/л	2,73±0,16	1,89±0,07 P<0,001	2,22±0,17 P=0,1456 P <sub>1</sub> =0,0804	2,40±0,18	1,80±0,13 P=0,0405	2,20±0,14 P=0,8684 P <sub>1</sub> =0,0386
Mg, ммоль/л	1,64±0,14	1,42±0,05 P=0,0930	1,48±0,11 P=0,1385 P <sub>1</sub> =0,7308	1,56±0,11	1,48±0,078 P=0,7381	1,70±0,13 P=0,8407 P <sub>1</sub> =0,0634
P, ммоль/л	1,24±0,08	0,60±0,09 P<0,001	1,14±0,10 P=0,6396 P <sub>1</sub> =0,0009	1,25±0,11	0,66±0,07 P=0,0024	1,30±0,12 P=0,6723 P <sub>1</sub> =0,0018
паратгормон, пг/мл	16,7±0,55	27,3±1,11 P<0,001	14,8±2,23 P=0,8911 P <sub>1</sub> <0,001	18,0±0,44	37,0±3,80 P<0,001	20,3±1,01 P=0,4677 P <sub>1</sub> =0,0012

Эффективность введения триовита на снижение резорбтивных процессов в костной ткани при интоксикации ДХЭ подтвердилась и при исследовании обмена основного белка – коллагена (табл. 8). Так, содержание БСО в костной ткани у самок крыс, подвергнутых воздействию ДХЭ, составило 78,4% по отношению к контрольной группе, у самцов – 72,7%, а при введении этим животным триовита соответственно – 84,9% и 86,7%. Содержание СО увеличивалось у подопытных самок до 130,4%, у самцов – до 157,8%, а при использовании триовита лишь до 104,3% и 108,9% соответственно. Содержание общих ГАГ у всех групп экспериментальных животных не подвергалась статистически значимым колебаниям, хотя имела тенденцию к повышению.

Таблица 8 – Влияние триовита на содержание фракций оксипролина и гликозаминогликанов в костной ткани у крыс при хронической интоксикации ДХЭ,  $\bar{X} \pm s_x$

Показатели	Группа животных					
	контрольная, n=12		ДХЭ 0.1ПД <sub>50</sub> , n=8		ДХЭ+триовит, n=10	
	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы
БСО, мк моль/г	3,71±0,20	3,30±0,027	3,91±0,21 P=0,0365	2,40±0,22 P=0,0082	3,15±0,17 P=0,0618 P <sub>1</sub> =0,1425	2,86±0,17 P=0,0203 P <sub>1</sub> =0,0577
СО, мк моль/г	0,46±0,02	0,45±0,03	0,60±0,03 P=0,0206	0,71±0,02 P=0,0033	0,48±0,03 P=0,7501 P <sub>1</sub> =0,0436	0,49±0,03 P=0,2461 P <sub>1</sub> =0,0042
ГАГ, мк моль/г	1646±74,4	1544±68,8	1776±68,4 P=0,0744	1858±96,3 P=0,0645	1623±80,5 P=0,9015 P <sub>1</sub> =0,0651	1682±100,1 P=0,8837 P <sub>1</sub> =0,0346

Результатом нарушений обмена органического матрикса и минерального вещества костной ткани при интоксикации хлорорганическим соединением явились изменения массы трубчатых костей и толщины их кортикального слоя. Действие ДХЭ приводило к падению обоих этих показателей. При применении триовита наблюдалось менее интенсивное снижение костной массы и истончение их кортикального слоя.

При хроническом поступлении и даже после однократного действия в высоких концентрациях ДХЭ оказывает существенный токсический эффект на нейро-эндокринную систему, функции внутренних органов, вызывая жировую инфильтрацию печени, почек, поджелудочной железы и др. [Н.В. Лазарев, Э.Н. Левина, 1976; Е.А. Лужников и др., 1989; А.И. Карпищенко и др., 1997; М.Ф. Савченков и др., 2001]. Особенно эти изменения выражены в печени и почках, поражения которых может сопровождаться нарушениями образования активной формы витамина Д, участвующего в регуляции обмена Са и костной ткани. Исследования метаболической функции печени у животных, подвергшихся интоксикации в течение двух месяцев малыми дозами дихлорэтана, показали, что наблюдается снижение содержания в крови белка, альбуминов, холестерина, повышение – билирубина, активности АлТ, АсТ, γ-

ГТ, ОЩФ свидетельствуя о развитии цитолитического синдрома, снижении процессов детоксикации, биосинтетической и желчевыделительной функций.

Введение животным, подвергнутых интоксикации ДХЭ, триовита способствует повышению в крови содержания общего белка, альбумина, холестерина, снижению уровня билирубина, активности АЛТ, АсТ,  $\gamma$ -ГТ и ОЩФ, хотя и активность большинства ферментов в группе животных, получавших триовит, остается более высокой, чем в группе контрольных крыс.

Таблица 9 – Некоторые биохимические маркеры метаболической функции печени крыс при хронической интоксикации ДХЭ и введении триовита,  $\bar{X} \pm s_x$

Показатели	Группа животных		
	контрольная, n=24	ДХЭ 0,1лД <sub>50</sub> , n=25	ДХЭ+триовит, n=24
белок, г/л	60,4±2,83	46,4±3,62 P<0,001	59,5±3,01 P=0,9033 P <sub>1</sub> <0,001
альбумин, г/л	34,7±2,26	25,3±1,69 P=0,0008	32,6±2,83 P=0,8764 P <sub>1</sub> =0,0342
холестерин, ммоль/л	3,56±0,26	2,66±0,19 P=0,0031	3,33±0,21 P=0,8032 P <sub>1</sub> =0,0034
билирубин общий, мкмоль/л	7,56±0,24	19,15±1,26 P<0,001	11,46±1,21 P=0,0438 P <sub>1</sub> =0,0016
АЛТ, Е/л	17,52±1,53	56,26±7,24 P<0,001	26,40±3,88 P=0,0438 P <sub>1</sub> =0,0096
АсТ, Е/л	19,12±1,06	56,45±4,82 P<0,001	26,54±2,76 P=0,0454 P <sub>1</sub> <0,001
$\gamma$ -ГТ, Е/л	11,58±1,04	22,84±2,36 P<0,001	14,79±2,04 P=0,5966 P <sub>1</sub> =0,0146
ОЩФ, Е/л	124,1±6,33	208,5±10,77 P<0,001	163,4±11,26 P=0,0088 P <sub>1</sub> =0,0472

При интоксикации ДХЭ у экспериментальных животных использование антиоксидантного витаминного препарата оказывает положительное влияние и на содержание в периферической крови гонадотропных и половых гормонов (табл. 10), способствуя повышению у самок животных эстрадиола, а у самцов – тестостерона, ингибированию дискоординации функционирования эндокринной оси гипоталамус-гипофиз-половые железы, особенно выраженное у самок.



Таблица 10 – Содержание половых и гонадотропных гормонов в сыворотке крови у крыс при хронической интоксикации ДХЭ и введении триовита.  $\bar{X} \pm s_x, n=18$

Гормоны	Группа животных					
	самки			самцы		
	конт- рольная	ДХЭ 0,1ЛД <sub>50</sub>	ДХЭ+ триовит	конт- рольная	ДХЭ 0,1ЛД <sub>50</sub>	ДХЭ+ триовит
эстрадиол, пг/мл	43,3±3,72	26,3±3,70 P=0,0386	32,3±3,73 P=0,0406 P <sub>1</sub> =0,0614	3,54±0,08	9,83±0,43 P<0,001	4,9±0,34 P=0,0438 P <sub>1</sub> <0,001
тестостерон, нмоль/л	0,86±0,09	1,24±0,11 P=0,0136	0,78±0,4 P=0,7526 P <sub>1</sub> =0,0496	21,6±0,16	14,2±0,38 P<0,001	19,4±0,45 P=0,0383 P <sub>1</sub> <0,001
ФСГ, Ед/л	1,57±0,30	3,55±0,67 P=0,0169	1,76±0,21 P=0,4821 P <sub>1</sub> =0,0285	1,80±0,52	2,85±0,23 P=0,0469	2,0±0,21 P=0,7388 P <sub>1</sub> =0,0473
ЛГ, Ед/л	1,72±0,10	1,50±0,09 P=0,0355	1,98±0,14 P=0,0633 P <sub>1</sub> =0,0457	1,07±0,23	0,88±0,09 P<0,001	0,98±0,09 P<0,001 P <sub>1</sub> =0,5002
пролактин Ед/л	14,4±0,69	23,1±1,11 P<0,001	15,8±0,67 P=0,1274 P <sub>1</sub> =0,0009	9,3±1,30	19,1±1,06 P<0,001	10,8±0,78 P=0,7026 P <sub>1</sub> <0,001

Гистологическое исследование\* структуры бедренной кости подтвердило положительный эффект применения триовита. Хотя у группы крыс, получавших триовит на фоне интоксикации ДХЭ, и выявлялись определённые характерные для действия токсиканта изменения микроструктуры эпифизов и диафизов трубчатой кости, но они обнаруживались в значительно меньшей степени. Триовит способствовал выраженному снижению деструкции кости, предотвращая нарушения гистологической структуры остеонов, усиливая процессы формирования костной ткани (рис. 5а, б).



Царужная обшая костная пластинка с Остеобласты трабекул губчатого остеодитами в костных лакунах, вещества эпифиза бедренной кости остеоны с кровеносными сосудами контрольной группы животных. диафиза контрольной группы крыс.

Рисунок 5а. Гистологическая картина костной ткани экспериментальных животных. Окраска гематоксилин-эозин. Ок.10, об.40.

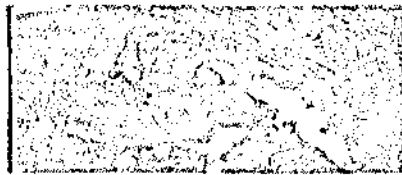
\* Выражаем благодарность за помощь при выполнении данного раздела работы д.м.н. профессору кафедры гистологии ГБОУ ВПО «БГМУ» Минздравсоцразвития РФ Ф.А. Кабанову



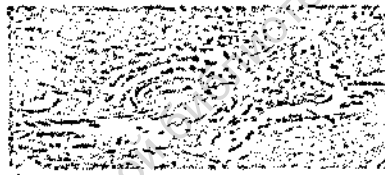
Фрагменты деструкции участка наружного слоя обих пластинок диафиза бедренной кости крыс при хронической интоксикации ДХЭ.



Сужение сосудистых каналов остеона с гибелью остеогенных структур бедренной кости крыс, подвергнутых хронической интоксикации ДХЭ.



Единичные щелевые структуры в зоне расположения остеонов диафиза бедренной кости животных, получавших триовит в условиях интоксикации ДХЭ.



Функционально активные остеобласты вокруг склерозированных остеонов бедренной кости крыс, получавших триовит на фоне интоксикации ДХЭ.

Рисунок 56. Гистологическая картина костной ткани экспериментальных животных. Окраска гематоксилин-эозин. Ок.10, об.40.

Таким образом, введение животным антиоксидантного витаминного препарата при хронической интоксикации хлорорганическими соединениями, воздействуя на ведущий патохимический механизм развития остеотоксического эффекта, способствует повышению физиологических механизмов антиоксидантной защиты, нормализации соотношения процессов костной резорбции и остеогенеза, снижению деструкции костной ткани и препятствует развитию остеопении и остеопороза.

#### ВЫВОДЫ

1. В снижении костной прочности при хроническом химическом воздействии малой интенсивности хлорорганическими соединениями основную роль играет интенсификация свободно-радикального окисления при недостаточности антиоксидантной защиты в костной ткани, на что указывают активация в костной ткани процессов радикалообразования и липопероксидации, снижение общей антиокислительной активности и активности основных ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы) на фоне повышения содержания в крови С-концевых телопептидов и паратгормона, активности костного изофермента щелочной фосфатазы, снижения уровней кальция, фосфора и магния, усиления катаболизма и ингибирования синтеза костного коллагена.

2. Введение антиоксидантного витаминного препарата «Триовит» при интоксикации дихлорэтаном оказывает положительное действие на обмен костной ткани, приводит к повышению общей активности и активности ферментного звена антиоксидантной защиты, ингибированию интенсификации свободно-радикального окисления и накопления продуктов перекисного окисления липидов, интенсификации катаболизма коллагена и течения резорбтивных процессов.

3. Использование триовита при хронической интоксикации дихлорэтаном снижает процессы дезорганизации микроструктуры костной ткани, препятствуя развитию в эпифизах и диафизах трубчатых костей остеодистрофии, остеодеструкции и остеосклероза, способствуя усилению гистогенеза костной ткани и минерализации вновь образованных остеонов, задерживает снижение массы и истончение кортикального слоя трубчатых костей.

4. Введение антиоксидантного витаминного препарата улучшает при длительном поступлении хлорорганических поллютантов (дихлорэтан) функциональное состояние эндокринной оси гипоталамус–гипофиз–половые железы, повышает продукцию половых гормонов – эстрадиола и тестостерона, нормализует секрецию гонадотропинов.

5. Применение триовита при интоксикации дихлорэтаном способствует улучшению кальций–фосфорного обмена и метаболических функций печени экспериментальных животных.

6. Распространенность снижения костной прочности, соответствующей остеопении в среднем в 2 раза, остеопороза в 1,5 раза, выше во всех возрастных группах рабочих и работниц химического предприятия профессий, связанных с производственным контактом с хлорорганическими производными низкомолекулярных алифатических углеводородов, чем у женщин и мужчин других профессий. С увеличением стажа работы на производстве с вредными условиями труда выявляемость остеопенического синдрома повышается.

7. У работниц и работников химического предприятия при длительном поступлении хлорорганических поллютантов в плазме крови наблюдается активация процессов свободно-радикального окисления, снижение антирадикальной защиты и содержания основных половых гормонов – эстрадиола у женщин, тестостерона у мужчин, нарушения кальций–фосфорного обмена.

#### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Высокая распространенность снижения костной прочности у работников химического предприятия, контактирующих на производстве с хлорорганическими соединениями, обосновывает необходимость формирования информационной базы, оценку её медико–социальной значимости в нефтехимической и химической отрасли промышленности, проведения периодического контроля минеральной плотности костной ткани, планирования и осуществления целенаправленных профилактических мероприятий. Эффективность действия триовита на метаболизм костной ткани при хронической интоксикации дихлорэтаном в низкой суммарной дозе в

условиях эксперимента позволяет рекомендовать использование антиоксидантных препаратов в профилактике и лечении остеопороза и остеопении у рабочих химических предприятий, работающих в условиях профессионального контакта с хлорорганическими соединениями, для эффективного снижения свободно-радикального окисления в костной и других тканях и усиления физиологических резервов антиокислительной защиты организма.

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бикметова, Э.Р. Эффективность действия антиоксидантного витаминного препарата на метаболизм костной ткани при хронической интоксикации дихлорэтаном в эксперименте. / Э.Р. Бикметова, И.А. Меньшикова, Л.М. Рамазанова, Г.В. Иванова, Ф.Х. Камилов // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2010. – №12. – с. 13-17.
2. Ганеев, Т.И. Метаболизм костной ткани периферического скелета и пародонта при хронической интоксикации низкими дозами дихлорэтана и эффективность действия антиоксидантного витаминного препарата. / Т.И. Ганеев, Э.Р. Бикметова, Е.Р. Фаршатова, Ф.Х. Камилов// Медицинская наука и образование Урала. – 2010. – №4. – с. 45-48.
3. Камилов, Ф.Х. Ремоделирование костной ткани при действии хлорпроизводных низкомолекулярных алифатических углеводов / Ф.Х. Камилов, Т.И. Ганеев, Е.Р. Фаршатова, Э.Р. Бикметова, И.А. Меньшикова, Г.В. Иванова // Мед. вестник Башкортостана. – 2011. - №2. – с. 305-309.
4. Меньшикова, И.А. Эффективность действия механоактивированной формы глюконата кальция и антиоксидантного витаминного комплекса на метаболизм костной ткани при хронической интоксикации хлорированным углеводородом / И.А. Меньшикова, Э.Р. Бикметова, Е.Р. Фаршатова, Т.И. Ганеев, Г.В. Иванова // Омский научный вестник. Серия Ресурсы земли. Человек. – 2011, № 1, с. 131-135.
5. Камилов, Ф.Х. Метаболическая оценка поражения костной ткани при экспериментальном остеопорозе. / Ф.Х. Камилов, В.О. Щепанский, Г.М. Зильбан, И.А. Меньшикова, Г.В. Иванова, Э.Р. Бикметова // Проблемы остеологии. Материалы міжнародна науково-практична конференції «Остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, профілактика та лікування». – Енапаторія. – 2006. – Т. 9 (додаток). – С. 52.
6. Меньшикова, И.А. Изменения уровня половых гормонов и минеральной плотности костной ткани у работников химического производства. / И.А. Меньшикова, Л.М. Рамазанова, Э.У. Нуретдинова, Э.Р. Бикметова // Материалы 72-й итоговой Республиканской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины». – Уфа, 2007. – С. 174-175.
7. Рамазанова, Л.М. Показатели антиоксидантной активности у работников химического производства. / Л.М. Рамазанова, И.А. Меньшикова, Э.У. Нуретдинова, Э.Р. Бикметова // Материалы 72-й итоговой Республиканской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины». – Уфа, 2007. – С. 219-220.

8. Рамазанова, Л.М. Состояние антиокислительной защиты крови и костной ткани у самцов крыс при длительном воздействии малых доз дихлорэтана. / Л.М. Рамазанова, И.А. Меньшикова, Э.Р. Бикметова, Э.У. Нуретдинова, И.Ф. Гильмутдинов // Материалы 73-й итоговой Республиканской научной конференции студентов и молодых ученых «Вопросы теоретической и практической медицины». - Уфа, 2008. - С. 267-269.

9. Камиллов, Ф.Х. Характеристика метаболизма костной ткани при воздействии хлорорганических соединений. / Ф.Х. Камиллов, Г.В. Иванова, И.А. Меньшикова, Л.М. Рамазанова, Э.Р. Бикметова // Материалы IV съезда Российского общества биохимиков и молекулярных биологов. - Новосибирск, 2008. - С. 453.

10. Рамазанова, Л.М. Действие дихлорэтана на обмен коллагена костной ткани при хронической интоксикации самцов крыс. / Л.М. Рамазанова, Э.Р. Бикметова, И.А. Меньшикова // Вопросы теоретической и практической медицины. Материалы 74-й Республиканской научной конференции студентов и молодых ученых, посвященной Году молодежи в России и Году поддержки и развития молодежных инициатив в Республике Башкортостан. Ч. 2. – Уфа, 2009. – с. 84-85.

11. Иванова, Г.В. Влияние интоксикации малой интенсивности хлорорганическими производными алифатических углеводородов на уровень половых и гонадотропных гормонов. / Г.В. Иванова, Э.Р. Бикметова, И.А. Меньшикова, Л.М. Рамазанова, Т.И. Ганеев // Астраханский медицинский журнал. Материалы 7-й международной научно-практической конференции «Достижения фундаментальных наук и решении актуальных проблем медицины» - Астрахань, 2010. – №1 (приложение) – с. 241-245.

12. Камиллов, Ф.Х. Особенности метаболизма костной ткани крыс при длительной интоксикации дихлорэтаном. / Ф.Х. Камиллов, И.А. Меньшикова, Л.М. Рамазанова, Э.Р. Бикметова, Т.И. Ганеев // Астраханский медицинский журнал. Материалы 7-й международной научно-практической конференции «Достижения фундаментальных наук и решении актуальных проблем медицины» - Астрахань, 2010. – №1 (приложение) - с. 245-247.

13. Меньшикова, И.А. Остеотоксическое действие хлорорганических соединений на метаболизм костной ткани работников химического предприятия. / И.А. Меньшикова, Л.М. Рамазанова, Э.Р. Бикметова, Т.И. Ганеев, Г.В. Иванова, Ф.Х. Камиллов // Сборник научных трудов всероссийской научно-практической конференции с международным участием - Уфа, 2010. – с. 392-396.

14. Бикметова, Э.Р. Коррекция нарушений метаболизма костной ткани при интоксикации хлорорганическими соединениями витаминным препаратом антиоксидантного действия. / Э.Р. Бикметова, Г.В. Иванова, И.А. Меньшикова, Л.М. Рамазанова, Ф.Х. Камиллов, Т.И. Ганеев // Остеопороз и остеопатия – 2010. – №1 (приложение): Тезисы IV Российского конгресса по остеопорозу. (Санкт-Петербург), 2010. – с. 115.

15. Бикметова, Э.Р. Особенности обмена костной ткани у работников химического предприятия, имеющих производственный контакт с хлорпроизводными низкомолекулярных алифатических углеводородов. / Э.Р. Бикметова, Л.М. Рамазанова, И.А. Меньшикова, И.Г.Кулагина // Клиническая

биохимия: единство фундаментальной науки и лабораторной диагностики. Материалы региональной научно-практической конференции, посвященной 70-летию профессора П.И. Шараева. - Ижевск, 2010. – с. 20-24.

16. Рамазанова, Л.М. Биохимическая и гистологическая характеристика состояния костной ткани крысы при действии малых доз дихлорэтана / Л.М. Рамазанова, И.А. Мельшикова, Э.Р. Бикметова, И.Г.Кулагина, Ф.А. Каюмов // Клиническая биохимия: единство фундаментальной науки и лабораторной диагностики. Материалы региональной научно-практической конференции, посвященной 70-летию профессора П.И. Шараева. - Ижевск, 2010. – с. 152-154.

17. Мухамедзянова, Л.Р. Эффективность нанодисперсной кальциевой соли глюконата и антиоксидантного витаминного препарата на уровень гормонов, регулирующих костный обмен при хронической интоксикации дихлорэтаном / Л.Р. Мухамедзянова, Т.И. Ганиев, Е.Р. Фаршатов, Э.Р. Бикметова, И.А. Мельшикова // Вопросы теоретической и практической медицины: Материалы 76-й Республиканской научной конференции студентов и молодых ученых. – Уфа: Изд-во ГОУ ВПО «Башгосмедуниверситет Росздрава», 2011. – т.2 – с. 39-41.

18. Камылов, Ф.Х. Ремоделирование костной ткани при действии хлорпроизводных алифатических углеводородов / Ф.Х. Камылов, Г.В. Иванова, Е.Р. Фаршатов, Т.И. Ганиев, И.А. Мельшикова, Э.Р. Бикметова // Связь заболевания с профессией с позиций доказательной медицины: материалы Всеросс. научно-практич. конференции. – Казань, 2011. – с. 383-384.

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АлТ – аланиновая трансаминаза  
АсТ – аспарагиновая трансаминаза  
БСО – белковосвязанный оксипролин  
ГАГ – гликозаминогликаны  
ГПО – глутатионпероксидаза  
ДХЭ – дихлорэтан  
КЩФ – костная щелочная фосфатаза  
МПК – минеральная плотность кости  
ЛГ – лютеинизирующий гормон  
ЛТГ – лактикотропный гормон  
ОАА – общая антиоксидантная активность  
ОЩФ – общая щелочная фосфатаза  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
ПТГ – паратгормон  
СО – свободный гидроксипролин  
СОД – супероксиддисмутаза  
СРО – свободнорадикальное окисление  
ТБК – тиобарбитуровая кислота  
ТБК-РП – ТБК-реагирующие продукты  
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон  
LD<sub>50</sub> – доза, вызывающая гибель 50% животных  
γ-ГТ – гаммаглутамилтрансфераза

Бикметова Эльвира Рафинатовна

**Влияние антиоксидантного витаминного препарата на нарушения  
обмена костной ткани при хроническом химическом воздействии  
малой интенсивности в эксперименте**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.  
Подписано к печати 23.09.2011 г.  
Отпечатано на ризографе с готового  
оригинал-макета, представленного авторами.  
Формат 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Усл.-печ. л. 1,5. Уч.-изд. л. 1,5.  
Тираж 100 экз. Заказ № 58.

450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3,  
ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России

11 - 17 880

2011A  
17880

Из фондов Российской национальной библиотеки