

На правах рукописи

Курамшина Гульназ Ришатовна

**СИСТЕМА ГЛУТАТИОНА В КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ДЕЙСТВИИ
ЭЛЕМЕНТОВ МЕДНО-ЦИНКОВОЙ КОЛЧЕДАНОЙ РУДЫ**

3.3.3. Патологическая физиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург - 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России)

Научные руководители:

Фаршатова Екатерина Рафаэлевна, доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры патологической физиологии, г. Уфа.

Камилов Феликс Хусаинович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры биологической химии, Заслуженный деятель науки РФ и РБ, г. Уфа.

Официальные оппоненты:

Осиков Михаил Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск.

Привалова Лариса Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией научных основ биологической профилактики отдела токсикологии и биопрофилактики ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курган.

Защита диссертации состоится «17» ноября 2021 года в 10-00 часов на заседании Совета по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук 21.2.074.03, созданного на базе ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул.Репина, 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке им. В.И. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, на сайте университета: www.usma.ru, а также на сайте ВАК Минобрнауки РФ: vak.minobrnauki.gov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2021 года

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.074.03,
доктор медицинских наук, профессор

Базарный Владимир Викторович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Воздействие тяжелых металлов на организм человека продолжает оставаться одной из актуальных направлений научных исследований (Han R., et al., 2020). Особую опасность представляют соли свинца, ртути, кадмия, меди, кобальта, железа. Потенциальным источником загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами и другими токсичными элементами являются месторождения и добыча руд цветных металлов. На территории Республики Башкортостан расположено пять активно разрабатываемых месторождений медно-цинковых колчеданных руд, содержащих в своем составе более 80 минералов, включая пирит, халькопирит, серицит, сфарелит и хлорит и другие, включающих медь, цинк, серу, хром, марганец, кадмий, свинец, серебро, мышьяк, железо, ртуть, никель, теллур, сурьму, таллий и другие элементы. Работники предприятий горнорудной промышленности, занятые добычей и обогащением цветных металлов, подвергаются воздействию высокодисперсной рудничной пыли, выделение которой сопровождает основные технологические процессы. Тяжелые металлы и их соединения проникают в организм через воздух, воду, пищу, оседают на коже, ногтях и волосах, накапливаются и оказывают токсическое воздействие на органы и ткани (Кацнельсон Б.А. и др., 2015, Бакиров А.Б. и др., 2016; Каримова Л.К. и др., 2016; Kumar A. et al., 2020). В ротовой жидкости, твёрдых зубных отложениях, крови и волосах у работников горно-обогатительных производств по добыче и переработке медно-цинковых руд установлено значительное превышение содержания Cu, Zn, Fe, Cr, Mn, Cd, Pb, Ag, As и других элементов, содержащихся в руде (Кудашева А.Р., Якупов Р.Р., 2011; Трофимчук А.А. и др., 2018). Анализ общей и профессиональной заболеваемости на горно-обогатительных комбинатах показывает, что болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани среди причин с временной утратой трудоспособности занимают высокое ранговое место (Шпагина Л.Н., 2014; Каримова Л.К. и др., 2016). Изучение патогенеза металлндуцированных остеопений и поиск возможных путей их коррекции остается актуальной задачей для медицинской науки.

Действие тяжелых металлов и других токсичных элементов при их накоплении в тканях обусловлено нарушением металлолигандного гомеостаза, образованием комплексов с функциональными группами биомолекул, изменяя их конформацию и биологическую активность. Особое место в этих механизмах занимает их взаимодействие с соединениями, имеющими тио-, алкилтио-, тиоэфирные и дисульфидные группы. Избыточное поступление, накопление или внутриклеточное высвобождение металлов с переменной валентностью, особенно тяжёлых, провоцирует в тканях усиление генерации активных форм кислорода и активацию процессов свободнорадикального окисления с развитием окислительного стресса

(Афанасьева Е.Ю. и др., 2008; Ахлопова В.О., Брин В.Б., 2020; Kenston S.S.F., et al., 2018; Kumar A. et al. 2020; Khalid M. et al., 2020; Wang Y. et al., 2020).

Ведущую роль в процессах детоксикации металлов, ксенобиотиков и эндогенных токсичных продуктов, в поддержании окислительно-восстановительного пула, являясь ключевым компонентом, играет система глутатиона (Галкина О.В. и др., 2017; Борисинок О.А. и др., 2019; Aquilano K., et al., 2014; Prigge J.R. et al., 2017; Dominiko K., Dikie D., 2018).

Восстановленный глутатион и ферменты глутатионовой системы выполняют важнейшие функции в интегративной защитной системе организма, способствуя клеточной адаптации к стрессирующим воздействиям, оказывают влияние на течение клеточного цикла, процессы пролиферации и дифференцировки, апоптоза и ферроптоза клеток (Корчина Т.Я., Корчин В.И., 2019; Miller D.M. et al., 2012; Singhal S.S., et al., 2015; Couto N., Wood J., 2016; Kim K.S. et al., 2018; Kövesi B. et al., 2018).

Степень разработанности темы

Данная работа является продолжением изучения патогенетических механизмов повреждающего действия на костную ткань комплекса элементов, содержащихся в медно-цинковой колчеданной руде. Ранее проведенные исследования показали, что у горняков, добывающих медно-цинковую колчеданную руду подземным способом, остеопенический синдром выявляется в 2-4 раза чаще, чем у рабочих наземных служб того же предприятия и жителей близлежащих территорий, а формирование остеопороза у горняков наблюдается в молодом возрасте и коррелирует со стажем работы (Кудашева А.Р., Якупов Р.Р., 2011; Нургалиев Н.В. и др., 2013; Фаршатова Е.Р. и др., 2014; Камилов Ф.Х. и др., 2015). Моделирование хронического поступления элементов руды в организм экспериментальных животных показал, что большая группа элементов (Zn, Cu, Fe, Sr, Mn, Cr, Cd, Hg, Pb) накапливается в костях, оказывая негативное влияние на их метаболизм (Нургалиев Н.В. и др., 2013; Фаршатова Е.Р. и др., 2014; Камилов Ф.Х. и др., 2015). Согласно результатам этих исследований остеотоксическое действие элементов руды цветных металлов характеризуется нарушениями координации остеокласто- и остеобластогенеза, изменением выработки системных и локальных регуляторных факторов метаболизма костной ткани, усилением интенсивности свободно-радикального окисления. Особое значение в механизмах токсического действия тяжёлых металлов при длительном поступлении в организм даже в низких концентрациях придаётся нарушениям антиоксидантной защиты (Рахманов Р.С. и др., 2014; Ахлопова В.О., Брин В.Б. и др., 2020).

Изучение роли системы глутатиона в костной ткани в патохимических механизмах развития остеопении и остеопороза при действии элементов полиметаллических руд и возможности коррекции изменений введением антиоксидантов представляет интерес не только

в связи с ролью глутатиона, как кофактора в детоксифицирующих реакциях, катализируемых глутатионзависимыми ферментами. Интересно также значение этой системы в регуляции окислительно-восстановительного потенциала клеток, активности тиолзависимых ферментов, рецепторов и транскрипционных факторов, её влияния на процессы ремоделирования костной ткани.

Цель исследования. Выявление патогенетической значимости нарушений системы глутатиона в костной ткани в механизмах развития остеопении при воздействии комплекса элементов, содержащихся в медно-цинковой колчеданной руде, и оценка эффективности действия антиоксидантного витаминного препарата.

Задачи исследования

1. Изучить интенсивность процессов ремоделирования и перекисного окисления липидов в костной ткани, показатели катаболизма коллагена и минерального обмена при хронической интоксикации элементами, содержащимися в медно-цинковой колчеданной руде.

2. Охарактеризовать влияние комплекса элементов медно-цинковой колчеданной руды на систему глутатиона и функционально связанных с ней компонентов антиоксидантной защиты в костной ткани.

3. Исследовать действие компонентов руды на систему глутатиона в печени экспериментальных животных.

4. Изучить изменения микроархитектоники и ультраструктуры ткани трубчатой кости при длительном поступлении в организм экспериментальных животных элементов полиметаллической руды.

5. Оценить эффективность применения антиоксидантного препарата на систему глутатиона костной ткани и печени крыс при хронической интоксикации элементами, содержащимися в медно-цинковой колчеданной руде.

Методология и методы исследования

Работа является экспериментальным исследованием, выполненным с использованием научной методологии, с применением формально-логических, общенаучных и специфических методов. Она проведена по принципу случай-контроль с участием подопытных животных (белые беспородные половозрелые крысы-самцы, содержащиеся в идентичных условиях вивария) путем моделирования ситуации с хроническим поступлением в организм элементов медно-цинковой колчеданной руды в низких концентрациях. Для достижения цели и решения задач исследования использовались преимущественно биохимические методы: спектрофотометрия, иммуноферментный анализ, колориметрия; как вспомогательные методы применялись гистохимические и электронно-микроскопические; результаты исследования подвергнуты адекватными методами статистического анализа. Все эксперименты проведены с

учетом требований международных и российских законодательных актов о юридических и этических принципах исследований с использованием подопытных животных, одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (от 22.12.2016 г.).

Научная новизна

В экспериментах с моделированием хронического поступления элементов медно-цинковой колчеданной руды подтверждено, что негативное действие руды на метаболизм костной ткани проявляется повышением катаболизма коллагена, дискоординацией ремоделирования с превалированием процессов резорбции, нарушением минерального обмена, интенсификацией перекисного окисления липидов.

Впервые изучена патогенетическая роль системы глутатиона в развитии металлиндуцированной остеопении при хронической интоксикации низкими дозами медно-цинковой колчеданной руды. Выявлено значительное падение уровня восстановленного глутатиона и свободных сульфгидрильных групп белков, ингибирование активности глутатионзависимых ферментов – глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы и γ -глутамилтранспептидазы, основных ферментов системы его регенерации - глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Установлено снижение в костной ткани функционально связанных с системой глутатиона содержания α -токоферола и аскорбиновой кислоты, активности супероксиддисмутазы и каталазы. Показано, что изменения метаболизма глутатиона в костной ткани при хроническом действии природного комплекса солей тяжёлых металлов медно-цинковой руды протекают на фоне нарушений системы глутатиона в печени.

Получены новые данные об изменении ультраструктуры эпифиза и диафиза трубчатых костей экспериментальных животных при интоксикации комплексом элементов руды цветных металлов. Показано что, наблюдается деструкция всех клеточных элементов остеоцитов и их исчезновение в лакунах кости, дезорганизация и деструкция микроархитектоники с рассасыванием и истончением костных пластинок, усиление резорбции и снижение костеобразования, уменьшение суммарной площади костных трабекул, их поперечного разреза, а также количества остеонов и толщины суставного хряща эпифизов.

Выявлен положительный эффект применения антиоксидантного витаминного препарата (комплекса витаминов с микроэлементом) на фоне интоксикации экспериментальных животных элементами, содержащимися в медно-цинковой руды. Показано, что введение витаминного препарата, содержащего α -токоферол, β -каротин, аскорбат и селен, улучшает состояние системы глутатиона в костной ткани и печени, повышая уровни восстановленного глутатиона, активируя ферменты глутатионового цикла и антиоксидантной защиты, подавляет в костной ткани интенсификацию резорбционных процессов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Уточнены патофизиологические механизмы токсического действия на костную ткань комплекса элементов, содержащихся в медно-цинковых колчеданных рудах. Выявлена роль нарушений системы глутатиона в патохимических изменениях метаболизма костной ткани в развитии остеопенического синдрома при действии компонентов руды цветных металлов. Экспериментально установлена эффективность использования антиоксидантного препарата (комплекса витаминов с микроэлементом) для профилактики развития остеопенического состояния. Показано корригирующее влияние препарата на систему глутатиона, играющую ведущую роль в процессах детоксикации токсичных элементов и антиоксидантной защиты в условиях длительного действия малых доз компонентов, содержащихся в медно-цинковой колчеданной руде, что может быть использовано при разработке профилактических и лечебных мероприятий у рабочих горнодобывающих предприятий, работающих в условиях контакта с аэрозолями руд цветных металлов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Длительное поступление комплекса элементов руды цветных металлов нарушает систему глутатиона в костной ткани и печени, ингибирует активность основных антиоксидантных ферментов и снижает содержание α -токоферола и аскорбиновой кислоты, вызывая активацию перекисного окисления липидов.
2. Изменения метаболизма глутатиона в костной ткани при хронической интоксикации медно-цинковой рудой протекают на фоне нарушений системы глутатиона в печени.
3. Применение антиоксидантного препарата (комплекса витаминов с микроэлементом) на фоне хронического поступления в организм малых доз элементов медно-цинковой колчеданной руды оказывает корригирующее действие на систему глутатиона и метаболизм костной ткани.

Степень достоверности, апробация результатов исследования, личное участие автора

Степень достоверности полученных результатов и обоснованность выводов базируется на адекватности экспериментальной модели, достаточном объёме исследований, использовании сертифицированного оборудования и реактивов, современных методов исследования; актами внедрения результатов работы и проверке первичной документации; адекватной статистической обработке результатов.

Содержащиеся в работе результаты получены лично автором или при его непосредственном участии на всех этапах выполняемой работы. Определение темы диссертационной работы, цели и задач исследования проводились автором совместно с научными руководителями д.м.н., доцентом Фаршатовой Е.Р. и д.м.н., профессором Камиловым Ф.Х. Автором самостоятельно проведены изучение отечественной и зарубежной литературы, постановка экспериментальных исследований, методов, статистическая обработка,

оценка и анализ полученных результатов, написание статей, оформление диссертационной работы.

Основные результаты диссертации изложены и обсуждены на 82-й и 83-й Всероссийских итоговых молодежных научных конференциях с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2017, 2018); на международном научном конгрессе, посвященном 100-летию Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера «Актуальные вопросы медицины 21 века» (Пермь, 2016); VIII и XI Российских научно-практических конференциях «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2016, 2019); Российском конгрессе по остеопорозу, остеоартрозу и другим метаболическим заболеваниям скелета (Казань, 2016); Всероссийской образовательно-научно-практической конференции студентов и молодых специалистов с международным участием «Биохимические научные чтения памяти академика РАН Е.А. Строева» (Рязань, 2017); межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы медицинской биохимии и лабораторной диагностики» (Ижевск, 2017); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медицинская биохимия – от фундаментальных исследований к клинической практике. Традиции и перспективы», посвященной 90-летию профессоров А.Ш. Бышевского и Р.И. Лифшица (Тюмень, 2019); совместном заседании проблемной комиссии «Морфология и общая патология», кафедры биологической химии и кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 29 июня 2020 г.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедрах биологической химии (акт от 15.06.2020г.), патологической физиологии (акт от 15.04.2021г.), гигиены с курсом медико-профилактического дела ИДПО (акт от 15.04.2021г.) ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, на кафедрах биологической химии (акт от 02.06.2021г.), патологической физиологии (акт от 02.06.2021г.) ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, на кафедре патологической физиологии ФГБОУ ВО УрГМУ Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 16 работ, в том числе 6 – в изданиях, включенных в «Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёных степеней доктора и кандидата наук», из них 1 статья в журнале, входящем в международные базы данных Scopus и Web of Science. 7 работ опубликованы в материалах конференции, имеется 3 публикации в электронных научных изданиях.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста, и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы собственных исследований, обсуждения результатов, выводов.

Библиографический указатель включает 204 источника, в т.ч. 81 на русском языке, 123 – на иностранном. Работа содержит 19 таблиц и 37 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследования проведены на 240 белых беспородных крысах-самцах массой 180 - 240 г. При проведении экспериментов были соблюдены этические нормы и рекомендации по гуманному отношению к лабораторным животным.

Эксперименты проведены в два этапа (таблица 1). Интоксикацию животных элементами, содержащимися в руде, осуществляли по ранее апробированной на кафедрах биологической химии и патологической физиологии БГМУ модели дозированного введения измельченного порошка медно-цинковой колчеданной руды в растворе крахмала (Нургалеев Н.В. и др., 2013; Фаршатова Е.Р. и др., 2015). Суспензия порошка руды, добываемой на Учалинском месторождении ОАО “УГОК”, вводилась в обоих этапах исследований ежедневно внутрижелудочно с помощью специального зонда в 2% растворе крахмала из расчета 60 мг/100 г массы. Животные контрольной группы получали внутрижелудочно ежедневно 2% раствор крахмала в адекватном объеме. Пересчет дозы руды корректировали после очередного взвешивания животных (через каждые 20-22 суток). Вводимую дозу рассчитывали по минимально предельно допустимой концентрации (ПДК) меди и кадмия (Афанасьева Е.Ю. и др., 2008; Сульдина Т.И., 2016).

Таблица 1 - Дизайн исследования

Этапы исследования	Группа животных	Изучаемые показатели
I. Действие элементов, содержащихся в медно-цинковой колчеданной руде на оксидантный статус и систему глутатиона в костной ткани.	1.Контрольная 2.Введение суспензии порошка руды в течение 3-х месяцев	1. В плазме крови: ГВ, ССГ, свободный оксипролин, Са, Р, Mg, активность костной щелочной фосфатазы (КЩФ), С-концевые телопептиды коллагена типа 1 (СТх). 2. В эпифизах бедренных костей: ТБК – активные продукты, кетодиены (КД), диеновые конъюгаты и сопряжённые триены (ДК и СТ), ГВ, ССГ, α- токоферол, аскорбиновая кислота, активность ГПО, ГТ, ГР, ГГТ, Г-6-фДГ, СОД, каталазы и ОАА. 3. В печени: ГВ, ССГ, α-токоферол, аскорбиновая кислота, активность ГПО, ГТ, ГР, ГГТ, Г-6-фДГ, ОАА, СОД и каталазы.

		4. Гистологическая и электронно-микроскопическая структура, морфометрические показатели бедренной кости.
II. Эффективность влияния антиоксидантного витаминного препарата на систему глутатиона в костной ткани при интоксикации компонентами медно-цинковой колчеданной руды.	1. Контрольная 2. Введение суспензии порошка руды 3. Введение комплекса витаминов с микроэлементом на фоне интоксикации элементами медно-цинковой колчеданной руды	1. В плазме крови: свободный оксипролин, Са, Р, Mg, β -Cross Laps, активность КЩФ. 2. В эпифизах бедренных костей: ТБК-активные продукты, ДК, КД и СТ, ГВ, ССГ, α -токоферол, аскорбат, активность ГПО, ГТ, ГР, ГГТ, Г-6-фДГ, СОД и каталазы. 3. В печени: ССГ, α -токоферол, аскорбат, активность ГПО, ГТ, ГР, ГГТ, Г-6-фДГ, СОД, каталазы и ОАА.

На втором этапе исследовании крысам основной группы в течение третьего месяца эксперимента на фоне интоксикации элементами руды ежедневно внутривентрикулярно вводили витаминный препарат (комплекс витаминов с микроэлементом), в виде суспензии в 2% растворе крахмала в дозе 50мг/кг массы. Одна капсула витаминного препарата содержит 40 мг α -токоферола, 100 мг аскорбиновой кислоты, 10 мг β -каротина и 50мкг селена в комплексе с порошкообразными сухими дрожжами. Суточную дозу комплекса витаминов с микроэлементом рассчитывали для крыс с учётом массы и площади поверхности тела с использованием коэффициента пересчета доз согласно «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (2012).

Животных под легким эфирным наркозом выводили из эксперимента на первом этапе через 1, 2 и 3 месяца, на втором – через 3 месяца от начала затравки суспензией порошка руды.

Содержание в плазме крови животных общего Са, Р, Mg изучали с использованием коммерческих наборов реагентов (ЗАО «Вектор-Бест»), С-концевые телопептиды коллагена типа I (набор реагентов «Serum Cross Laps™ ELISA» фирмы «БиоХимМак») и активность КЩФ (набор реагентов «Metra VAF EIA» фирмы «Quidel Corporation») определяли методом иммуноферментного анализа, согласно приложенным инструкциям производителя с использованием комплекса приборов для определения показателей: термостатируемого шейкера «Biosan PLT-417», промывателя планшетов «Аквamarin» и планшетного спектрофотометра «Униплан». Концентрацию свободного оксипролина (СОП) оценивали по (Шараев П.Н. и др., 1990), диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов в гептан-изопропаноловых экстрактах по (Волчегорский И.А. и др., 2000). Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакции организма. ТБК-активные продукты с использованием наборов реагентов «ТБК- Агат» (ООО «Агат- МЕД»).

Содержание ГВ определяли по методике, описанной А.Н. Гавриловой в модификации с использованием 5,5'-дитио-бис (-2-нитробензойной) кислоты (ДТНБ) (Карпищенко, А.И. и др.,

1997), ССГ - по G. Bellomo et al., (1990), α -токоферола - по I. Dessai (1984), аскорбиновой кислоты - по S. Omaye et al., (1979). Активность ГПО изучали с помощью набора реагентов «Glutathione Peroxidase» (Randox Laboratories Ltd.), ГТ - по W. Habig et al., (1973), ГР - по E. Beutler (Арутюнян А.В. и др., 2000), ГГТ - по M. Orłowski, A. Meister (1965), Г-6-фДГ - по G. Głok, D. Leon в модификации (Асатиани В.С., 1969), СОД - с использованием набора реагентов “RANSOD” (Randox Laboratories Ltd.), каталазы - по Королюк М.А. и соавт. (1988), ОАА - по Клебанову Г.И. и соавт. (1988), содержание белка в пробах по Лоури (Peterson G.L., 1997).

При гистологическом исследовании кусочки бедренной кости диафиза и эпифиза фиксировали в 10% растворе забуференного формалина, декальцинировали в 10% растворе муравьиной кислоты, осуществляли стандартную проводку и заливку в парафин. Гистологические срезы готовили на микротоме LEICA 4 RM 2145, окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону. Для электронно-микроскопического исследования кусочки декальцинированной кости фиксировали в 2% растворе глутарового альдегида и в 1% растворе четырехоксида осмия, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и проводили заливку в эпон-812 по общепринятой методике (Уикли Б., 1975). Срезы получали на ультрамикротоме ЛКВ-III, контрастировали раствором цитрата свинца по E. Reynolds (1963), фотографировали в электронном микроскопе Jet-100В при увеличении 2500-10000.

Результаты исследования обработаны с использованием пакета программ Statistica 6,0 for Windows, представлены в виде выборочного среднего (\bar{x}) и стандартной ошибки средней (s_x), а при асимметричном распределении признака – медианы (Me) и межквартильного размаха [Q_1 - Q_3]. Статистические различия между группами оценивали по t-критерию Стьюдента при нормальном распределении и U-критерию Манна-Уитни для независимых выборок. Коэффициенты корреляции вычисляли ранговым методом по Спирмену. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Интоксикация элементами, содержащимися в медно-цинковой колчеданной руде, уже через месяц после начала введения суспензии и порошка руды повышает содержание в плазме крови маркеров резорбции костной ткани и костеобразования (таблица 2).

Таблица 2 – Содержание в плазме крови экспериментальных животных маркёров резорбции и образования костной ткани при действии элементов, содержащихся в медно-цинковой колчеданной руды, Me [Q_1 - Q_3]

Показатели	Контрольная группа, n=10	Опытная группа		
		Через 1 месяц, n=10	Через 2 месяца, n=10	Через 3 месяца, n=10

Свободный оксипролин, мкмоль/л	13,2 [12,4-15,1]	16,8* [14,5-17,8]	16,7* [14,5-17,9]	17,4* [15,6-18,2]
СТх, нг/л	0,667 [0,498-0,705]	0,934* [0,722-1,213]	1,189* [1,026-1,317]	1,244* [1,034-1,407]
КЩФ, Ед/л	5,81 [3,81-6,93]	6,96* [4,91-7,58]	5,95 [4,15-6,93]	5,52 [4,33-6,87]

Примечание: * $p < 0,05$

Однако, если в последующие сроки наблюдения уровень маркёров остеорезорбции – СОП и СТх повышаются, то содержание показателя костеобразования – КЩФ снижается, характеризуя развитие дисбаланса ремоделирования – КЩФ снижается, характеризуя развитие дисбаланса ремоделирования костной ткани с превалированием резорбции.

Характер изменений минерального обмена также указывали на нарушения метаболизма костной ткани. У крыс опытной группы выявлялось снижение содержания в плазме крови Са и Р, повышение – Mg, что приводило к уменьшению соотношения Са/Mg с $2,96 \pm 0,144$ до $2,06 \pm 0,128$ ($p < 0,05$), в течение 3-х месяцев введения руды.

В костной ткани животных при введении суспензии порошка руды наблюдается активация процессов свободно-радикального окисления (таблица 3).

Таблица 3 – Содержание продуктов перекисного окисления липидов в эпифизах бедренных костей крыс при действии компонентов медно-цинковой колчеданной руды, Ме [Q₁-Q₃]

Показатели	Контрольная группа, n=10	Опытная группа		
		Через 1 месяц, n=10	Через 2 месяца, n=10	Через 3 месяца, n=10
ДК гепт.фазы, у.е.	0,76 [0,7-0,84]	0,98* [0,88-1,07]	1,09* [0,91-1,16]	1,13** [1,03-1,25]
КД и СТ гепт.фазы, у.е.	0,62 [0,55-0,67]	0,72* [0,64-0,30]	0,80* [0,72-0,87]	0,96** [0,77-1,03]
ДК изопр.фазы, у.е.	0,96 [0,92-0,99]	1,52* [1,38-1,59]	1,56* [1,33-1,62]	1,61** [1,48-1,73]
КД и СТ изопр.фазы, у.е.	0,71 [0,63-0,77]	0,76* [0,72-0,83]	0,88* [0,79-0,97]	1,27** [1,09-1,56]
ТБК-АП, нмоль/г	1,72 [1,38-1,86]	2,42* [2,32-2,66]	2,44* [2,31-2,97]	3,93*** [3,74-4,22]

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Уровень первичных (ДК) и вторичных (КД и СТ) продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в гептановой и изопропаноловой фазах липидного экстракта эпифизов бедренных костей статистически значимо повышался на 2-е и 3-е месяцы интоксикации элементами руды цветных металлов. Концентрация ТБК-АП увеличивалась при этом более двух раз.

Активация ПОЛ в костной ткани наблюдалась на фоне выраженных изменений состояния системы глутатиона и других взаимосвязанных с ней компонентов антиокислительной защиты костной ткани (таблица 4).

Содержание восстановленного глутатиона уже через месяц от начала интоксикации элементами руды цветных металлов снизилось до 69,1% от уровня контроля, а к завершению эксперимента – до 59,9%. Содержание ССГ белков уменьшалось более постепенно и менее выражено (до 76,7% к концу третьего месяца затравки). При этом наблюдалось ингибирование активности глутатионзависимых ферментов – ГПО, ГТ, ГГТ, а также снижение активности ГР и ключевого фермента гексозомонофосфатного окисления глюкозы, генерирующего в цитоплазме уровень восстановленного НАДФН, Г-6-фДГ.

Таблица 4 – Действие компонентов медно-цинковой колчеданной руды на систему глутатиона и другие компоненты антиоксидантной системы в костной ткани крыс, Ме [Q₁-Q₃]

Показатели	Контрольная группа, n=10	Опытная группа		
		Через 1 месяц, n=10	Через 2 месяца, n=10	Через 3 месяца, n=10
ГВ, мкмоль/мг белка	2,62 [1,99-3,24]	1,81* [1,51-2,20]	2,02* [1,59-2,10]	1,57** [1,30-1,82]
ССГ, мкмоль/мг белка	8,0 [6,85-10,2]	7,7 [6,72-9,8]	7,05 [5,08-9,41]	6,09* [5,2-9,62]
ГПО, нмоль/мин×мг белка	2,52 [1,89-3,16]	1,44* [1,16-1,58]	1,75* [1,52-2,02]	1,57* [1,32-1,77]
ГТ, нмоль/мин×мг белка	16,2 [15,1-20,3]	16,1 [13,2-21,2]	14,7* [13,9-17,8]	13,2* [11,6-17,0]
ГР, нмоль/мин×мг белка	4,18 [3,78-4,48]	3,56 [2,36-3,82]	3,69 [3,51-4,09]	3,43* [2,75-4,03]
Г-6-фДГ, нмоль НАДФН/мин× мг белка	3,6 [2,1-4,2]	3,2* [2,3-4,1]	3,0* [2,6-4,2]	3,1* [2,4-4,1]
ГГТ, нмоль/мин×мг белка	13,6 [11,3-14,6]	10,3* [8,6-12,7]	10,1* [8,7-11,5]	8,8* [7,4-10,6]
Аскорбиновая кислота, мкг/мг белка	2,15 [1,81-2,58]	2,21 [1,96-2,45]	2,04 [1,82-2,06]	1,58 [1,36-1,89]
α- токоферол, нг/мг белка	12,4 [10,8-13,8]	11,6 [10,2-11,8]	11,5 [10,6-12,3]	10,2* [9,9-10,8]
СОД, Ед/мг белка	11,5 [9,1-12,4]	11,3 [9,2-12,6]	9,1* [7,4-10,6]	8,3** [7,2-9,0]
Каталаза, мкмоль/мин×мг белка	11,2 [9,3-12,9]	7,9* [6,5-9,2]	6,6** [4,0-8,4]	8,8* [6,6-11,2]
ОАА, % ингибирования	21,4 [17,5-24,1]	20,4 [18,3-25,8]	18,9 [17,2-20,8]	15,3** [12,9-17,7]

Примечание: *p<0,05; **p<0,01

Система глутатиона тесно связана с другими компонентами антиоксидантной защиты. В клетках костной ткани, по всей вероятности, при действии тяжелых металлов и других

токсичных элементов имеется нарушение цепи глутатион – аскорбиновая кислота – α -токоферол, которая транспортирует электроны в составе атомов водорода от восстановленных пиридиновых нуклеотидов (НАДН, НАДФН) к свободным радикалам. Наблюдается снижение активности СОД и каталазы, являющимися наряду с ГПО и ГТ основными антиоксидантными ферментами. Металлы переменной валентности Fe, Cu, Mn, Cr, Ni, Cd, Pb, Hg инициируют СРО, стимулируя образование активных форм кислорода. Снижение активности основных антиоксидантных ферментов может быть связано не только их действием на тиоловые и другие функциональные группы, но и за счёт оксидативного повреждения с истощением физиологических резервов.

Печень является основным органом, поддерживающим уровень циркулирующего в плазме крови глутатиона, и, таким образом, обеспечивающим остальные ткани трипептидом. Определение содержания ГВ и ССГ в плазме крови животных при интоксикации элементами медно-цинковой колчеданной руды обнаружило их постепенное снижение до 77,5% и 85,4% соответственно к концу третьего месяца эксперимента. У опытной группы животных наблюдалось статистически значимое падение ГВ и нарушение компонентов системы глутатиона в печени (таблица 5).

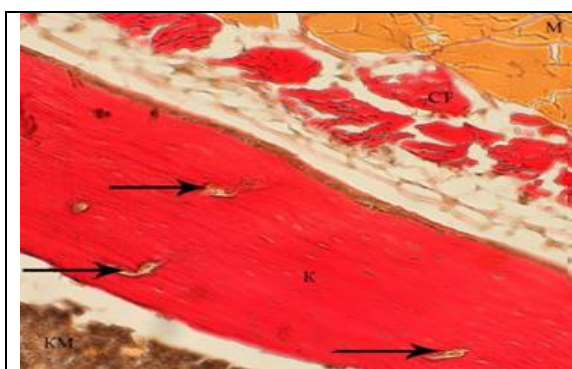
Таблица 5 – Влияние элементов, содержащихся в медно-цинковой колчеданной руде на показатели метаболизма глутатиона в печени, Ме [Q₁-Q₃]

Показатели	Группа животных			
	Контрольная, n=12	Через 1 месяц, n=10	Через 2 месяца, n=10	Через 3 месяца, n=8
ГВ, мкмоль/мг белка	10,75 [7,79 – 12,18]	9,25 [8,10 – 13,15]	7,80* [6,05 – 11,16]	7,3 * [5,71 – 9,14]
ССГ, мкмоль/мг белка	16,5 [13,4 – 19,3]	15,6 [12,8 – 17,6]	14,1 [12,6 – 15,3]	11,8 * [10,9 – 14,6]
ГПО, нмоль/мин×мг белка	7,92 [6,64 – 9,74]	6,85 * [6,15 – 8,40]	5,55 * [4,41 – 5,93]	5,35 * [4,33 – 5,75]
ГТ, мкмоль/мин×мг белка	146,0 [136,2 – 153,4]	136,5 [126,4 – 147,2]	130,1 [119,3 – 147,0]	109,3 * [104,6 – 121,1]
ГР, нмоль/мин×мг белка	110,5 [92,6 – 121,3]	94,8 [81,6 – 98,2]	90,3 * [75,4 – 101,4]	82,4 * [76,3 – 91,8]
Г-6-ф ДГ, мкмоль НАДФН/мин×мг белка	0,79 [0,66 – 0,88]	0,66 * [0,60 – 0,82]	0,54 * [0,45 – 0,59]	0,42 * [0,38 – 0,51]
ГГТ, мкмоль/мг белка	3,66 [3,01 – 4,82]	3,11 * [2,76 – 3,58]	2,86* [2,41 – 3,11]	2,48 ** [2,11 – 3,56]

Примечание: *p<0,05; **p<0,01

Изменения в системе глутатиона в костной ткани и печени крыс при действии компонентов медно-цинковой колчеданной руды носят однонаправленный характер, имеют общие закономерности. Нарушения синтеза и восстановления глутатиона в печени отражается на уровне ГВ в плазме крови и его поступлении в костную и другие ткани.

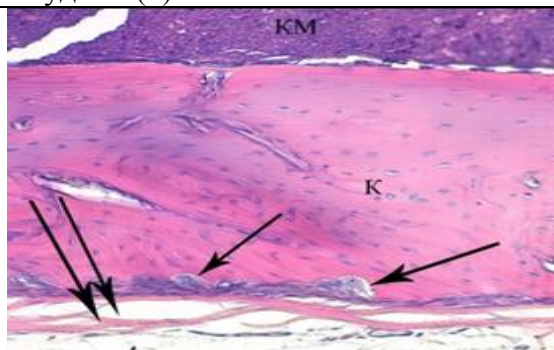
Нарушения обмена глутатиона со снижением антиоксидантной защиты, усилением СРО и дисбалансом ремоделирования костной ткани с превалированием катаболизма и резорбции при длительной интоксикации элементами, содержащимися в медно-цинковой колчеданной руде, приводит к постепенному нарастанию деструктивных процессов, дезорганизации микроархитектоники и ультраструктуры ткани, наблюдаемые при гистологическом и электронно-микроскопическом исследованиях (рисунок 1). На гистологических препаратах бедренной кости наблюдались истончение ткани в области диафиза с образованием глубоких узуров, прорастание рыхлой соединительной ткани в кость со стороны надкостницы. В костных клетках при электронно-микроскопическом исследовании обнаруживались выраженные признаки деструкции внутриклеточных органелл. Заметные изменения при этом наблюдались в остеоцитах. Во многих лакунах выявлялись только фрагменты разрушенных остеоцитов. Интенсивная резорбция костных балок обнаруживалось в губчатой кости эпифизов бедренных костей. В узурах и резорбционных полостях хорошо просматривались многоядерные активные остеокласты. Вместе с тем на некоторых участках кости крыс опытной группы определялись зоны костеобразования с активными остеобластами.



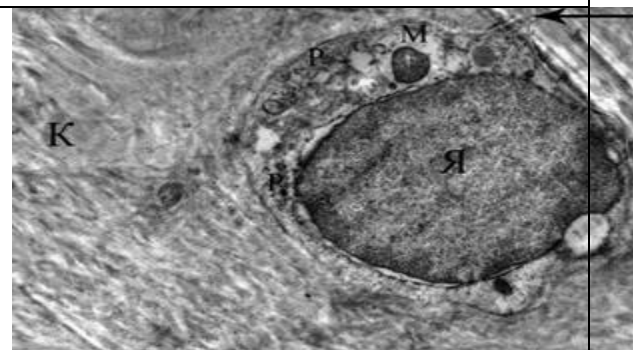
А. Контрольная группа. К - костная ткань; КМ – костный мозг; Ж – жировая ткань; СТ – соединительная ткань; М – мышечная ткань; Гаверсовы каналы с сосудами (↑). Увел.*100.



Д. Контрольная группа: К – костная ткань; Я – ядро остеоцита; каналы гранулярного эндоплазматического ретикулума (↑). Увел.*6000.



Б. Опытная через 1 месяц: К – костная ткань; КМ – костный мозг; резорбционные узуры (↑);отслоившиеся коллагеновые волокна (↑↑). Увел. *100.



Е. Опытная группа через 1 месяц. К – костная ткань; Я – ядро остеоцита; М – митохондрии; отросток остеоцита в канальце (↑). Увел. *8000.

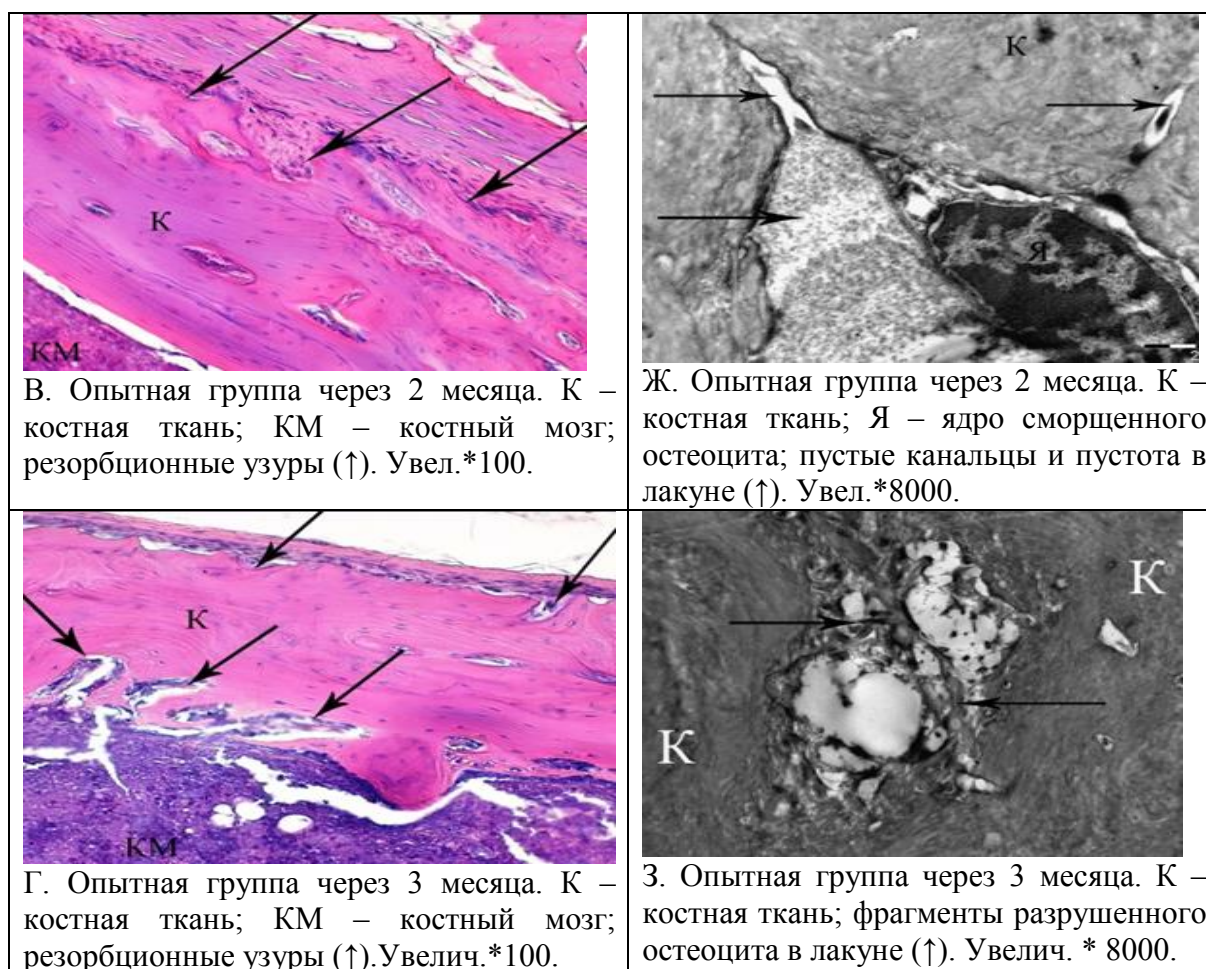


Рисунок 1 - Гистологическая и ультраструктура диафиза бедренной кости крыс контрольной и опытной групп при интоксикации компонентами медно-цинковой колчеданной руды. Окраска по Ван-Гизону (а), гематоксилином и эозином (б, в, г), электронные микрофотографии (д, е, ж, з)

Патогенетическая роль изменений системы глутатиона в нарушениях метаболизма костной ткани, приводящих к снижению костной прочности и развитию остеопенического синдрома при длительном поступлении в организм элементов, содержащихся в медно-цинковой колчеданной руде схематически представлена на рисунке 2.

В действии тяжелых металлов и токсичных элементов руды на костную ткань на фоне связывании сульфгидрильных групп биомолекул, приводящих к нарушениям конформации и функционирования белковых структур, и изменений минеральной фазы костной ткани важную патогенетическую роль играют активация свободно-радикальных процессов и развивающийся дефицит антиоксидантной защиты.

В этой связи представлял интерес изучения влияния на метаболизм костной ткани при действии компонентов руды антиоксидантного препарата. Для этих целей был использован антиоксидантный витаминный препарат с микроэлементом.

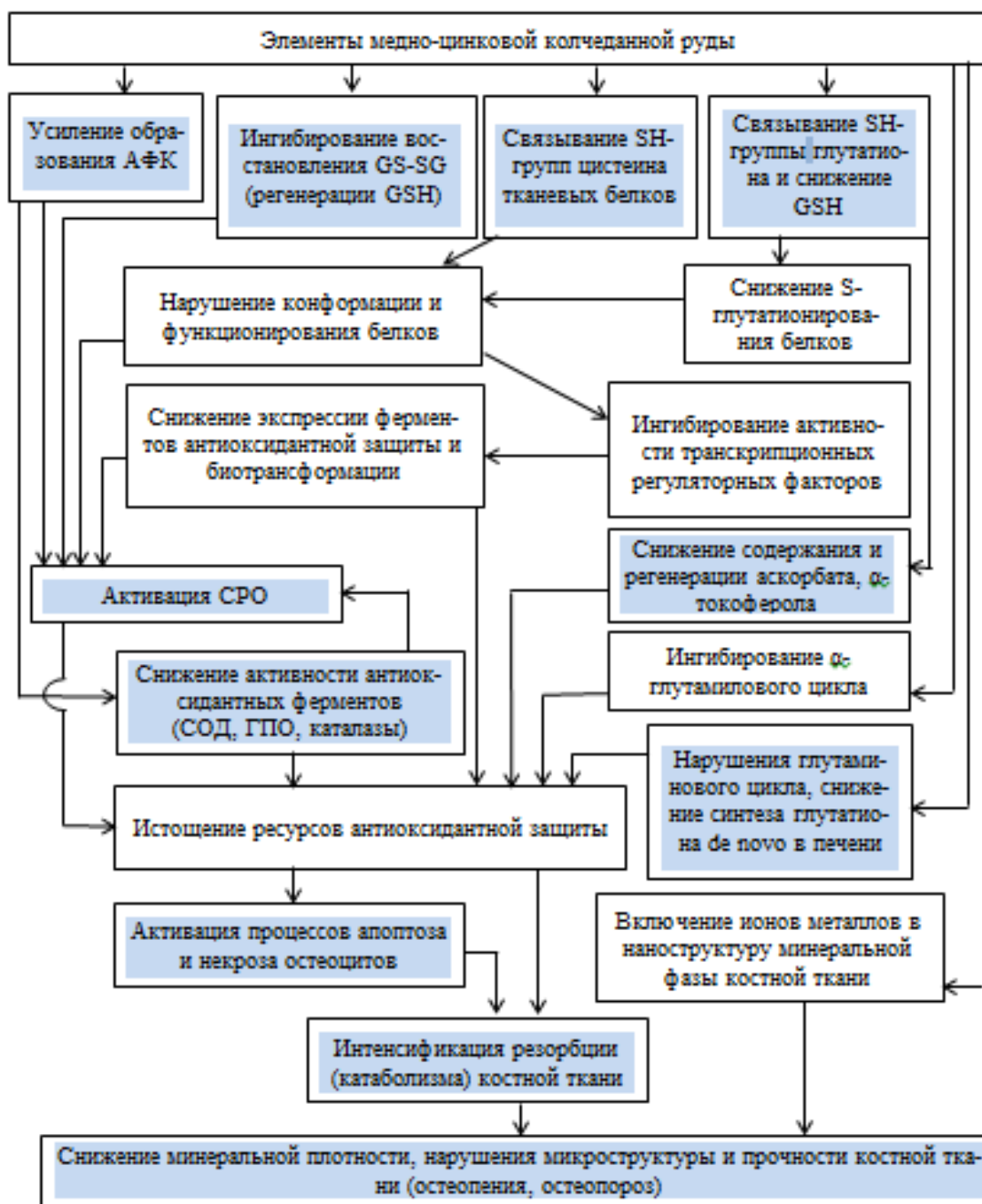


Рисунок 2 – Нарушения системы глутатиона в костной ткани в патогенетических механизмах развития остеопении и остеопороза при действии элементов, содержащихся в медно-цинковой колчеданной руде. АФК – активные формы кислорода, GSH – восстановленный глутатион, GS-SG – окисленный глутатион, СРО – свободно-радикальное окисление, СОД – супероксиддисмутаза, ГПО – глутатионпероксидаза

Проведённые исследования показали, что ежедневное введение комплекса витаминов с микроэлементом из расчёта 50мг/кг массы крысы в течение третьего месяца интоксикации суспензией порошка полиметаллической руды вызывает улучшение глутатионовой системы в костной ткани, статистически значимо по сравнению с животными, не лечеными витаминным препаратом, повышает уровень GSH, свободных сульфгидрильных групп белков, активность

глутатионпероксидазы и γ -глутамилтранспептидазы, а активность глутатионтрансферазы, глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидро-геназы восстанавливает до уровня животных контрольной группы (таблица 6).

Одновременное использование витаминного антиоксидантного препарата на фоне воздействия элементов медно-цинковой колчеданной руды способствовало увеличению в костной ткани содержания аскорбиновой кислоты, α -токоферола, активности супероксиддисмутазы и каталазы, достигающие уровня контрольных значений (таблица 7). В костной ткани у животных основной группы, получавших комплекс витаминов с микроэлементом снижалось также содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ, отражая ингибирование интенсивности свободнорадикальных процессов.

Таблица 6 – Показатели системы глутатиона в костной ткани крыс при интоксикации компонентами медно-цинковой колчеданной руды и введении антиоксидантного витаминного препарата, Me [Q₁-Q₃]

Показатели	Группы животных		
	Контрольная, n=12	Сравнения, n=10	Основная, n=12
Глутатион восстановленный мкмоль/мг белка	2,10 [1,98-3,15]	1,51 [1,19-2,03]	1,90 [1,77-2,31] ^B
Свободные SH- группы белков, мкмоль/мг белка	7,8 [6,2-10,5]	6,08 [5,25-7,96] ^a	7,24 [6,17-8,03] ^B
ГПО, нмоль/мин×мг белка	2,10 [1,54-2,56]	1,49 [1,84-1,70] ^a	1,80 [1,44-2,22] ^{a,B}
ГТ, нмоль/мин×мг белка	15,8 [12,9-19,0]	13,5 [9,8-18,4] ^a	14,9 [14,4-17,8]
ГР, нмоль/мин×мг белка	4,52 [3,69-4,68]	3,75 [2,82-4,03] ^a	3,89 [3,09-4,81] ^a
Г-6-фДГ, нмоль НАДФН/мин×мг белка	3,7 [3,6-3,9]	3,03 [2,9-3,62] ^a	3,16 [2,9-2,68] ^a
ГГТ, нмоль/мин×мг белка	13,4 [11,9-14,2]	8,8 [8,0-9,6] ^a	11,9 [10,3-14,0] ^{a,B}

Примечание: а – различия с группой контроля, в – различия между основной группой и группой сравнения.

Таблица 7 – Эффективность применения витаминного препарата на уровень антиоксидантных витаминов и активность супероксиддисмутазы и каталазы в костной ткани при интоксикации компонентами медно-цинковой колчеданной руды, Me [Q₁-Q₃]

Показатели	Группы животных			PU	PU ₁	PU ₂
	Контрольная, n=12	Сравнения, n=10	Основная, n=12			
Аскорбат, мкг/мг белка	2,38 [1,63-2,96]	1,73 [1,46-2,09]	2,0 [1,88-2,18]	0,265	0,825	0,328
α -токоферол, мкг/мг белка	11,31 [9,95-12,3]	9,2 [8,11-10,72]	10,32 [9,44-11,1]	0,046	0,284	0,019

СОД, Ед/мг белка	12,1 [9,2-13,0]	8,5 [7,2-9,2]	10,6 [8,9-12,6]	0,012	0,054	0,036
Каталаза, мкмоль/мин×мг белка	11,5 [9,5-13,6]	8,2 [6,6-11,3]	10,3 [8,1-12,9]	0,038	0,244	0,047

Примечание: PU - различия с контрольной группой группы сравнения, PU₁ - различия между контрольной и основной группами, PU₂ - различия между группой сравнения и основной группой

Важно, что на фоне изменений состояния оксидантно-антиоксидантной системы в костной ткани при введении витаминного препарата наблюдались улучшения метаболизма со снижением процессов катаболизма коллагена и выравниванием дисбаланса ремоделирования со снижением интенсивности процессов резорбции. Эти метаболические сдвиги проявлялись снижением содержания в плазме крови свободного оксипролина, С-концевых телопептидов коллагена типа I и улучшением показателей минерального обмена (таблица 8).

Таблица 8 – Маркеры ремоделирования костной ткани в плазме крови при введении антиоксидантного витаминного препарата на фоне интоксикации элементами руды цветных металлов, Me [Q₁-Q₃]

Показатели	Группы животных			PU	PU ₁	PU ₂
	Контрольная, n=10	Сравнения, n=10	Основная, n=10			
Свободный оксипролин, мкмоль/л	14,2 [13,0-15,9]	19,6 [17,4-21,0]	16,3 [14,8-17,6]	0,007	0,042	0,031
КЩФ, Ед/л	6,17 [4,33-6,97]	6,23 [4,92-6,78]	6,41 [4,27-6,88]	0,722	0,904	0,678
СТх, нг/л	0,618 [0,528-0,664]	1,317 [1,208-1,512]	0,868 [0,685-0,936]	0,018	0,045	0,034

Положительный эффект при введении витаминного препарата был установлен и при определении компонентов системы глутатиона в печени экспериментальных животных. У крыс, получавших комплекс витаминов с микроэлементом на фоне интоксикации суспензией порошка руды, повышались уровень GSH, свободных сульфгидрильных групп белков, активность ферментов глутатионового цикла. Содержание в печени этой группы крыс α-токоферола, аскорбиновой кислоты, активность СОД и каталазы, общая антиокислительная активность существенно не отличались от показателей контрольной группы. Эти данные со всей очевидностью позволяют предполагать об улучшении метаболических процессов в печени с повышением интенсивности глутамилового цикла, синтезом глутатиона и поступлением его в периферические ткани.

ВЫВОДЫ

1. Комплекс элементов медно-цинковой колчеданной руды при длительном поступлении в организм приводит к нарушению в костной ткани системы глутатиона: снижению уровня и регенерации восстановленного глутатиона, падению содержания свободных сульфгидрильных групп белков, ингибированию активности глутатионзависимых ферментов - глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы, γ -глутамилтранспептидазы.

2. Нарушения системы глутатиона в костной ткани при интоксикации элементами руды цветных металлов негативно отражается на уровне других компонентов неферментативного (α -токоферол, аскорбиновая кислота) и ферментативного звеньев (активность супероксиддисмутазы и каталазы) антиоксидантной защиты.

3. Хроническое действие природного комплекса тяжёлых металлов и других токсичных элементов медно-цинковой колчеданной руды приводит к повышению тканевого распада коллагена, нарушению координированного течения процессов ремоделирования костной ткани с превалированием остеорезорбции, активации в костной ткани перекисного окисления липидов, с увеличением уровня первичных и вторичных продуктов липопероксидации.

4. Компоненты полиметаллической руды при длительном поступлении даже в низких дозах приводят к выраженным нарушениям функционирования системы глутатиона (снижение содержания восстановленного глутатиона, свободных сульфгидрильных групп белков, активности глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы, глутатионредуктазы, глюкозо-6-фосфатдегидро-геназы, γ -глутамилтранспептидазы), уровня других компонентов антиокислительной защиты (аскорбиновая кислота, α -токоферол, супероксиддисмутаза, каталаза) в печени, что сопровождается снижением содержания восстановленного глутатиона в плазме крови.

5. Хроническая интоксикация комплексом элементов медно-цинковой колчеданной руды вызывает нарушения ультраструктуры и микроархитектоники костной ткани, снижается суммарная площадь и поперечный размер костных балок эпифизов, количество остеонів диафизов трубчатых костей. При электронномикроскопическом и гистологическом исследовании обнаруживается деструкция внутриклеточных органелл остеоцитов и их разрушение, рассасывание и истончение костных пластинок, усиление резорбции с образованием многочисленных узуров, снижение костеобразования.

6. Применение антиоксидантного витаминного препарата на фоне хронической интоксикации элементами, содержащимися в медно-цинковой колчеданной руде оказывает выраженный профилактический эффект. При этом наблюдаются снижение содержания С-концевых телопептидов коллагена типа I и свободного оксипролина в плазме крови на фоне

физиологической активности костной щелочной фосфатазы, характеризуя корреляцию процессов резорбции и остеогенеза, ингибирование перекисного окисления липидов костной ткани, улучшение показателей системы глутатиона и антиокислительной защиты в костной ткани и печени.

7. Снижение уровня восстановленного глутатиона с дискоординацией функционирования системы глутатиона и усиление свободнорадикального окисления в костной ткани, играют ведущую роль в механизмах остеотоксического действия комплекса элементов, содержащихся в медно-цинковой колчеданной руде.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Камилов Ф.Х. Влияние элементов медно-цинковой колчеданной руды на неферментативное звено антиоксидантной системы костной ткани/ Ф.Х. Камилов, Г.В. Иванова, Е.Р. Фаршатова, И.А. Меньшикова, **Г.Р. Давлетгареева** // Остеопороз и остеопатии. – 2016. - №2.-С. 72-73.
2. **Давлетгареева Г.Р.** Влияние компонентов медно-цинковых колчеданных руд на содержание глутатиона восстановленного и тиольных групп протеинов печени / Г.Р. Давлетгареева, Е.Р. Фаршатова // Вестник Башкирского ГМУ (сетевое издание). – 2016. - №4. – С. 146-150.
3. Камилов Ф.Х. Химический индуцированный остеопороз: вопросы патогенеза / Ф.Х. Камилов, И.А. Меньшикова, Е.Р. Фаршатова, **Г.Р. Давлетгареева**, Г.В. Иванова, В.Г. Иванов // Актуальные вопросы медицины 21 века: материалы международного научного конгресса, посвященного 100-летию Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера. - г. Пермь – 2016. – Т.1. – С. 55-61.
4. Юнусов Р.Р. Минеральный обмен и состояние костной ткани при дефиците йода / Р.Р. Юнусов, Т.И. Ганеев, **Г.Р. Курамшина**, Ф.Х. Камилов // Здоровье человека в XXI веке. IX-я Российская научно-практическая конференция: Сборник научных статей / Под ред. Ксембаева С.С. – Из-во «Бриг». – г. Казань, 2017. – С. 294-300.
5. **Давлетгареева Г.Р.** Неферментативное звено антиоксидантной защиты костной ткани при интоксикации компонентами медно-цинковой колчеданной руды / Г.Р. Давлетгареева, Е.Р. Фаршатова, Ф.Х. Камилов // Медицинский вестник Башкортостана. - 2017. – Т. 12, №1(67). – С. 51-54.
6. **Давлетгареева Г.Р.** Характеристика системы глутатиона в костной ткани при длительном поступлении элементов медно-цинковых колчеданных руд // Г.Р. Давлетгареева, Е.Р. Фаршатова // Наука молодых. – 2017. – Т. 5, №2. - С. 165-174.

7. **Курамшина Г.Р.** Активность ферментов антиокислительной защиты костной ткани при длительном поступлении в организм компонентов медно-цинковой колчеданной руды / Г.Р. Курамшина // Вестник Башкирского ГМУ (сетевое издание). – 2017. – №2. – С. 49-53.
8. **Курамшина Г.Р.** Антиоксидантная система костной ткани при действии элементов медно-цинковой колчеданной руды / Г.Р. Курамшина, Е.Р. Фаршатова, И.А. Меньшикова, Г.В. Иванова // Вестник Удмуртского университета. Серия Биология. Наука о Земле.- г. Ижевск. – 2017. – Т. 27, вып. 3. – С. 375-379.
9. **Давлетгареева Г.Р.** Влияние элементов, содержащихся в медно-цинковой колчеданной руде, на антиоксидантную систему печени / Г.Р. Давлетгареева, Е.Р. Фаршатова, Ф.Х. Камилов // Современные проблемы науки и образования. – 2017. - №1. – С. 38-45.
10. **Курамшина Г.Р.** Влияние антиоксидантного витаминного препарата на глутатион-зависимую антиокислительную систему печени крыс в условиях длительного воздействия компонентов медно-цинковой колчеданной руды // Г.Р. Курамшина, Е.Р. Фаршатова, Ф.Х. Камилов // Здоровье человека в XXI веке: материалы X Юбилейной Российской научно-практической конференции с международным участием.- Казань, 2018. – С. 411-416.
11. **Курамшина Г.Р.** Оценка неферментативного звена антиоксидантной системы костной ткани при введении антиоксидантного препарата на фоне интоксикации компонентами медно-цинковой колчеданной руды / Г.Р. Курамшина // Вестник Башкирского ГМУ (сетевое издание). – 2018. - Приложение №2. – С. 1194-1199.
12. **Курамшина Г.Р.** Эффективность действия антиоксидантного препарата на систему глутатиона в костной ткани при длительной интоксикации элементами медно-цинковой колчеданной руды / Г.Р. Курамшина, Е.Р. Фаршатова, Г.В. Иванова, Ф.Х. Камилов // Биохимия в медицинской практике: Сборник научных трудов, посвященный 75-летию кафедры биологической химии МГМСУ им. А.И. Евдокимова / Под ред. Т.П. Вавиловой. - М.: Из-во МГМСУ, 2019. – С. 35-37.
13. **Камилов Ф.Х.** Глутатионовая система костной ткани при действии тяжелых металлов и токсичных элементов медно-цинковой колчеданной руды / Ф.Х. Камилов, Е.Р. Фаршатова, И.А. Меньшикова, **Г.Р. Курамшина** // Медицинская биохимия – от фундаментальных исследований к клинической практике. Традиции и перспективы: Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию профессоров А.Ш. Бышевского и Р.И. Лифшица. – Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2019. – С. 10-14.
14. **Курамшина Г.Р.** Действие антиоксидантного препарата на окислительный метаболизм костной ткани при интоксикации элементами, содержащимися в медно-цинковой колчеданной руде / Г.Р. Курамшина, Е.Р. Фаршатова, Г.В. Иванова // Медицинская биохимия

– от фундаментальных исследований к клинической практике. Традиции и перспективы: Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию профессоров А.Ш. Бышевского и Р.И. Лифшица. – Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2019. – С. 78-80.

- 15. Курамшина Г.Р. Система глутатиона в костной ткани при действии компонентов медно-цинковой руды и введении антиоксидантов / Г.Р. Курамшина, Ф.Х. Камилов // Казанский медицинский журнал. – 2021. – Т.102, №2. – С. 199 – 205.**
- 16. Курамшина Г.Р. Морфология костной ткани при действии химических компонентов медно-цинковой колчеданной руды / Г.Р. Курамшина, Л.А. Мусина, Е.Р. Фаршатова, Ф.Х. Камилов // Морфологические ведомости. – 2021. – Т. 29(2). – 595 [электронный ресурс – eIpub].**

Примечание: жирным шрифтом выделены ВАКовские работы

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГВ – глутатион восстановленный

ГГТ - гамма-глутамилтранспептидаза

ГПО – глутатионпероксидаза

ГР – глутатионредуктаза

ГТ – глутатионтрансфераза

Г-6-фДГ - глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа

ДК – диеновые конъюгаты

КД – кетодиены

КЩФ – костная щелочная фосфатаза

НАДН – никотинамидадениндинуклеотид восстановленный

НАДФН – никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный

ОАА – общая антиокислительная активность

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СОД – супероксиддисмутаза

ССГ – свободные сульфгидрильные группы белков

СТ – сопряженные триены

ТБК – тиобарбитуровая кислота

ТБК-АП – продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой

СТх - С-концевые телопептиды коллагена типа I

GS-SG – окисленная форма глутатиона

Курамшина Гульназ Ришатовна

**СИСТЕМА ГЛУТАТИОНА В КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ДЕЙСТВИИ
ЭЛЕМЕНТОВ МЕДНО-ЦИНКОВОЙ КОЛЧЕДАННОЙ РУДЫ**

3.3.3. Патологическая физиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета 21.2.074.03
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 27.08.2021г.

Подписано в печать _____ г.

Формат 60 × 84 1/16. Усл. печ. л. 1,5. Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии _____.