

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**КОРРЕКЦИЯ ЭКСТРАКТОМ АРТИШОКА
НАРУШЕНИЯ СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ
В УСЛОВИЯХ КАДМИОЗА**

**CORRECTION OF BONE TISSUE ALTERATION
BY ARTICHOKE EXTRACT IN CONDITIONS
OF ITAI-ITAI DISEASE**

*Н.С. Хопта **

*N.S. Khopta **

ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Ивано-Франковск, Украина
State Institution of Higher Education «Ivano-Frankivsk National Medical University»
Ivano-Frankivsk, Ukraine

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: костная ткань, кадмиоз, макроэлементы, микроэлементы, гистологическая структура, минеральная плотность костной ткани.

KEYWORDS: osseous tissue, itai-itai disease, macro elements, trace elements, histological structure, bone mineral density.

РЕЗЮМЕ. В эксперименте моделировали кадмиевую интоксикацию путем введения крысам 1/10 LD₅₀ CdCl₂ один раз в сутки на протяжении 10 дней. Для коррекции применяли препарат «Артишока экстракт-Здоровье» (АЭЗ). В плазме крови определяли концентрацию общего и ионизированного Ca, Mg, фосфатов, оксипролина, активность щелочной (ЩФ) и кислой (КФ) фосфатаз, содержание кальцитонина и паратгормона; в золе бедренных костей – содержание Ca, Mg, Zn, Cu и Cd. Исследовали гистологическую структуру и минеральную плотность (МП) бедренных костей.

В результате установлено, что в условиях кадмиевой интоксикации существенно нарушается фосфорно-кальциевый обмен, уровень кальцийрегулирующих гормонов, в 2,8–4,9 раз снижается соотношение активности ЩФ/КФ, на 30–37% уменьшается концентрация Mg и повышается концентрация оксипролина (в 2,2–2,5 раза). В золе бедренных костей снижается содержание остеогенных биоэлементов и повышается содержание Cd. Патологические изменения наблюдаются в гистологической структуре костной ткани: формируются дефекты внутренних слоев кости в виде глубоких узур. Также значительно снижается МП, особенно на 14-й день после введения CdCl₂. У животных, получавших АЭЗ на протяжении 28 дней, наблю-

дается тенденция к нормализации биохимических показателей костного метаболизма. В костной ткани на 19–35% повышается содержание биоэлементов, в 7 раз снижается уровень Cd, частично восстанавливается гистологическая структура губчатой и компактной кости, а также на 22–27% увеличивается МП костной ткани.

ABSTRACT. Cd compounds, the common chemical ecotoxics, affect metabolic body processes in bony tissue (BT). This study was aimed to determine the effect of Cd chloride on the BT structural and metabolic state, bioelement composition and mineral density of the femoral bone in albino male rats, as well as the effectiveness of medication “Artichoke extract-Zdorovie (Health)” (AEZ) in conditions of experimental Itai-Itai disease. Cadmium intoxication was induced by i.m. administration of 1/10 LD₅₀ CdCl₂ to rats once a day over a period of ten days; afterwards AEZ was given. Biological samples (blood, femoral bones) were taken on the 1st, 14th and 28th day after CdCl₂ administration in accordance with bioethics regulations. Blood plasma concentration of total and ionized Ca, Mg, phosphates, oxyproline, calcitonin, parathormone, and activity of alkaline, acid phosphatase (ALP, ACP) were evaluated. Content of osteotropic bioelements Ca, Mg, Zn, Cu and toxic element Cd was determined in the ashes of femoral bones. Histological structure and mineral density of femoral bones were studied.

* Адрес для переписки:
Хопта Надежда Степановна
E-mail: khopta@list.ru

Our investigation revealed that in conditions of exogenous cadmium intoxication calcium-phosphorous metabolism is impaired: blood concentration of total and ionized Ca increases by 1.25–1.4 times, phosphates – by 1.34 times, ALP/ACP activity ratio decreases by 2.8–4.9 times, Mg concentration goes down by 30–37%. By contrast with intact animals, the content of calcium-regulating hormones alters: calcitonin level decreases by 13 times and parathormone increases by 5 times. Destructive processes also occur in the organic bone matrix – collagen, as evidenced by oxypoline concentration increase by 2.2–2.5 times. Histology reveals sub-surface structural damage of BT (deep usura-type defects of bone inner layers develop). Against the background of Cd content increase (by 4.6–9.8 times) the content of bioelements in the ashes of femoral bones decreases (Ca by 20–24%, Mg by 25%, Zn by 22–23%, Cu by 20–31%). In conditions of litai-litai disease the femoral BMD decreases, most notably on the 14th day after CdCl₂ administration. Thus it can be argued that in conditions of experimental cadmium intoxication inhibition of osteosynthesis and activation of osteoclastic BT resorption occur.

AEZ aids in normalizing basic biochemical parameters of BT metabolism. Calcitonin-parathormone rebalancing occurs. Artichoke extract has a profoundly positive impact on bioelement composition, histological structure and BMD in the experimental animals. Among other factors, in the ashes of femoral bones the bioelement contents increases by 19–35%, Cd level decreases sevenfold. Histological structure of cancellous and compact bone partially regenerates along with mineral density.

The results offer great opportunities for further research on artichoke extract efficacy in prevention and treatment of pathologies caused by cadmium exposure.

ВВЕДЕНИЕ

Костная ткань (КТ) принадлежит к наиболее минерализованным тканям организма. Химические экотоксиканты, среди которых важное место занимают соединения кадмия (Cd), влияют на метаболические процессы в организме, в том числе в КТ (Kazantzis, 2004; Антоняк и др., 2010; Trzcinka-Ochocka et al., 2010). На территории Украины, как и других стран Европы, кадмиевое загрязнение связано прежде всего с металлургией, а также с хранением и переработкой промышленных отходов (Грищенко и др., 2004). Высокая токсичность Cd обусловлена его способностью проникать в организм и аккумулироваться даже при низких уровнях содержания в экосистемах (Скальный, 2004). Рядом авторов показано (Стусь, 2009; Jarup et al., 2009), что проживание в интенсивном промышленном регионе по сравнению с экологически чистым способствует накоплению Cd в тканях и органах. С возрастом содержание Cd возрастает, особенно у мужчин и курящих (Скальный, 2004; Jarup, 2008).

Обмен Cd характеризуется рядом особенностей (Кудрин, Громова, 2007), а именно: отсутствием эффективного механизма гомеостатического контроля; длительным периодом полувыведения, преимущественным накоплением в печени и почках; интенсивным взаимодействием с другими двухвалентными металлами как в процессе всасывания, так и на тканевом уровне. Благодаря физико-химическим свойствам этого металла как катиона Льюиса (т.е. акцептора электронов), он способен к ковалентному связыванию с SH-группами, что определяет его как тиоловый яд с выраженными мембранотропными эффектами. Блокирование SH-групп восстановленного глутатиона и антиоксидантных ферментов объясняет прооксидантное действие соединений Cd (Скальный, 2004; Jarup, 2008).

В связи с этим, целью данного исследования было изучение механизмов влияния хлорида кадмия (CdCl₂) на структурно-метаболическое состояние костной ткани, биоэлементный состав и минеральную плотность (МПКТ) бедренной кости экспериментальных животных, а также изучение эффективности применения препарата «Артишока экстракт-Здоровье» (АЭЗ) в условиях кадмиевой интоксикации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили на белых беспородных крысах-самцах ($n = 69$) массой 180–250 г, которых содержали в условиях вивария на стандартном рационе. Животных разделили на интактных (1-я группа) и подопытных (2-я группа – кадмиевая интоксикация; 3-я группа – коррекция кадмиевой интоксикации АЭЗ). Кадмиевую интоксикацию моделировали путем внутримышечного введения раствора CdCl₂ в дозе 1/10 LD₅₀ (1,2 мг/кг массы животных) один раз в сутки на протяжении 10 дней. После интоксикации с целью коррекции применяли препарат АЭЗ (согласно инструкции для медицинского применения препарата). Расчет дозировки АЭЗ для введения подопытным животным проводили с учетом рекомендаций (Рыболов Ю., Рыболов Р., 1979). Материал для исследований (кровь и бедренные кости) забирали после декапитации под легким эфирным наркозом на 1-е, 14-е и 28-е сутки (2-я группа), либо на 14-е и 28-е сутки (3-я группа). Эксперимент проводили в соответствии с установленными государственными и международными требованиями биологической этики (European convention..., 1986).

Для оценки влияния хлорида кадмия на состояние минерального обмена в костной ткани и эффективности применения АЭЗ проводили определение следующих биохимических показателей: в плазме крови – концентрации общего кальция (Ca), ионизированного кальция (Ca²⁺), магния (Mg), уровня фосфатов, оксипролина, активности щелочной (ЩФ) и кислой (КФ) фосфатаз при помощи

унифицированных методик с использованием наборов реактивов «Simko LTD», «Lachema», «Витал», «Філісіт - Діагностика» (Делмас, 2000).

Для определения макро- и микроэлементного состава атомно-адсорбционным методом, гистологических и денситометрических исследований бедренные кости крыс тщательно очищали от мягких тканей. В золе костей определяли содержание биоэлементов: кальция, магния, цинка, меди и токсичного элемента кадмия. Для гистологических срезов кости разрезали на мелкие фрагменты, фиксировали в 10%-ном растворе азотной кислоты на 5%-ном формалине с добавлением ацетата калия. Обезживание проводили в растворах этанола возрастающей концентрации, затем заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. При микрофотографировании использовали следующее оборудование: микроскоп «Люмам Р8», микрофотонасадку МФН-10 (гомаль 1,7), переходное устройство «Ortem 257010», цифровую камеру «Nikon Coolpix 5400», а также микроскоп «Axioskop» и цифровую камеру «Tucsen TCA-10.0-N». Структурно-функциональное состояние КТ исследовали с помощью рентгеновской денситометрии на аппарате KUNT CERD-701. Анализировали BMD (bone mineral density) = МПКТ в граммах на сантиметр квадратный проекционной плоскости. Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием программы «Statistica».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что десятидневное поступление в организм $1/10 \text{ LD}_{50} \text{ CdCl}_2$ вызывает развитие кадмиоза (Губский, 1993). Результаты нашего эксперимента свидетельствуют, что в этих условиях нарушается фосфорно-кальцевый обмен, обмен коллагена, а также активность ферментов – маркеров костного метаболизма (табл. 1). Кальций – главный компонент минеральной фазы кости и важная регуляторная константа крови, концентрация его поддерживается в узких физиологических границах. На 1-й день после введения CdCl_2 концентрация общего Са плазмы достоверно снижалась на 16,9%, на 14–28-й день – постепенно увеличивалась, превышая показатели интактных животных на 24,5–38,1% соответственно ($p < 0,005–0,001$). Концентрация активной ионизированной формы кальция на 1-й день достоверно снижалась – на 23,8% ($p < 0,001$), на 14-й день несколько повышалась (на 11,6%), оставаясь, однако, на 15% ниже показателей контроля ($p < 0,005$). В конце эксперимента (28-й день) наблюдалось резкое увеличение концентрации Ca^{2+} на 43,8% по сравнению с предыдущим периодом и на 22,2% – по сравнению с показателями интактных животных.

Гомеостаз Са в организме регулируется в результате функционирования нескольких анатомо-физиологических систем, в том числе костной – резервуара Са (остеобласты способствуют минерализации остеоида, а остеокласты высвобождают

связанный с органическим матриксом Са и обеспечивают выход его в кровь). В свою очередь, эффекторная функция костей, кишечника и почек по отношению к гомеостазу Са регулируется паратгормоном, кальцитриолом и кальцитонином (Козловская и др., 1990).

Определение содержания кальцийрегулирующих гормонов на 14-й день кадмиевой интоксикации показало существенное снижение уровня кальцитонина – до 1,1 пг/мл (14,36 пг/мл у интактных животных) и повышение паратгормона до 6,0 пг/мл (1,2 пг/мл у интактных животных). Активация паратгормона и снижение содержания кальцитонина способствует резорбции кости, увеличению концентрации Са в крови, что можно рассматривать как адаптивную реакцию на гипокальциемию в ранний период развития кадмиоза. С другой стороны, такие отклонения гормонального баланса от показателей контроля могут быть следствием прямого повреждающего действия Cd на щитовидную и паращитовидную железы (Козловская и др., 1990; Jagup, 2008; Антоняк и др., 2010).

Обмен Са тесно связан с обменом магния и фосфатов. Результаты изучения концентрации Mg в плазме крови исследуемых животных (табл. 1) указывают на повышение концентрации в 2,3 раза в 1-й день с последующим снижением на 35% к 28-му дню. Метаболическая роль Mg определяется участием в качестве кофактора в ферментативных реакциях, в частности, ЩФ и пирофосфатазы, имеющих непосредственное отношение к процессам минерализации. В активном центре каждой из двух идентичных субъединиц ЩФ находится по два иона Zn и одному Mg (Делмас, 2000). Исследование динамики активности ЩФ в условиях кадмиоза показало, что активность фермента была наиболее низкой в 1-й день – в 2,1 раза ниже, чем у интактных животных ($p < 0,001$), а потом постепенно повышалась, оставаясь в 1,3 раза ниже интактной. Противоположный характер носила динамика активности КФ (табл. 1), которую ассоциируют с остеокластами, а следовательно с костной резорбцией: ее активность превышала показатели интактных животных в 1,5–2,5 раза. По результатам исследований установлено, что индекс ЩФ/КФ у крыс 2-й группы на протяжении всего периода наблюдений был в 1,7–2,5 раза ниже показателей контроля, а самые низкие значения отмечены на 14-й день. Такие данные свидетельствуют о том, что в этот период процессы резорбции преобладали над остеосинтезом (Левицкий и др., 2006).

В результате эксперимента нами установлено повышение в плазме крови концентрации оксипролина – маркерной аминокислоты катаболизма коллагена: на 14-й день – в 2,8, а на 28-й – в 2,5 раза выше показателей интактных животных (табл. 1). Нарушение обмена коллагена может проявляться как его ускоренным катаболизмом под действием коллагеназы, так и нарушением его нативной структуры под влиянием связывания Cd как ки-

слоты Льюиса с α -аминогруппами 5-окси-лизина. Одновременно может происходить нарушение синтеза коллагена под действием катионов Cd^{2+} , блокирующих активность ферментов, контролирующих эти процессы. Зафиксированное нами снижение содержания Си в золе бедренных костей на 20,8–31,7% (табл. 2) может тормозить окислительное дезаминирование остатков лизина

и оксилизина, что, в свою очередь, нарушает архитектуру и механические свойства коллагеновых волокон (Kazantzis, 2004).

Нарушения метаболических процессов в КТ экспериментальных животных, возникающие в условиях кадмиоза, требуют поиска доступных и безопасных средств коррекции (Эрстенюк и др., 2009). Внимание многих исследователей и клини-

Таблица 1. Биохимические показатели плазмы крови крыс, которые подвергались кадмиевой интоксикации и последующей коррекции экстрактом артишока (АЭЗ) ($n=69$, $M \pm m$)

Исследуемые показатели	Группы животных					
	1-я группа (интактные) $n = 18$	2-я группа (CdCl_2)			3-я группа ($\text{CdCl}_2 + \text{АЭЗ}$)	
		1-й день ($n = 13$)	14-й день ($n = 11$)	28-й день ($n = 11$)	14-й день ($n = 8$)	28-й день ($n = 8$)
Кальций общий, ммоль/л	$2,338 \pm 0,079$	$1,942 \pm 0,131^\#$	$2,910 \pm 0,209^\#$	$3,228 \pm 0,184^\#$	$2,218 \pm 0,082^*$	$2,22 \pm 0,052^*$
Ca^{2+} , ммоль/л	$0,680 \pm 0,016$	$0,518 \pm 0,027^\#$	$0,578 \pm 0,038^\#$	$0,831 \pm 0,046^\#$	$0,633 \pm 0,037^*$	$0,632 \pm 0,040^*$
Фосфаты, мг/л	$41,168 \pm 1,575$	$43,10 \pm 1,84$	$54,48 \pm 3,65^\#$	$52,56 \pm 4,09^\#$	$66,76 \pm 4,12^{*\#}$	$44,78 \pm 3,26^*$
Активность ЩФ, мкмоль/с·л	$15,07 \pm 0,08$	$7,23 \pm 0,65^\#$	$7,72 \pm 0,56^\#$	$11,55 \pm 0,85^\#$	$18,52 \pm 1,71^{*\#}$	$15,41 \pm 0,45^*$
Активность КФ, мкмоль/с·л	$0,930 \pm 0,228$	$1,57 \pm 0,06^\#$	$2,33 \pm 0,09^\#$	$2,02 \pm 0,07^\#$	$1,316 \pm 0,038^*$	$0,908 \pm 0,045^*$
Индекс ЩФ/КФ	$16,2 \pm 0,3$	$4,6 \pm 0,09^\#$	$3,31 \pm 0,16^\#$	$5,72 \pm 0,08^\#$	$14,07 \pm 1,67^*$	$16,97 \pm 0,40^*$
Оксипролин, ммоль/л	$28,306 \pm 2,787$	$52,38 \pm 2,19^\#$	$60,54 \pm 4,78^\#$	$70,53 \pm 3,14^\#$	$44,106 \pm 1,910^{*\#}$	$31,20 \pm 2,43^*$
Магний, ммоль/л	$0,719 \pm 0,083$	$1,658 \pm 0,185^\#$	$0,417 \pm 0,066^\#$	$0,467 \pm 0,053^\#$	$0,534 \pm 0,055^{*\#}$	$0,645 \pm 0,041^*$

Примечание: $^\#$ – достоверное отличие по сравнению с показателями интактных животных, $p < 0,05$; * – достоверное отличие между группами опытных животных соответственно на 14-й и 28-й день наблюдений.

Таблица 2. Содержание макро- и микроэлементов в бедренных костях крыс, которые подвергались кадмиевой интоксикации и последующей коррекции АЭЗ ($n = 69$, $M \pm m$)

Исследуемые показатели	Группы животных					
	1-я группа (интактные) $n = 18$	2-я группа (CdCl_2)			3-я группа ($\text{CdCl}_2 + \text{АЭЗ}$)	
		1-й день ($n = 13$)	14-й день ($n = 11$)	28-й день ($n = 11$)	14-й день ($n = 8$)	28-й день ($n = 8$)
Кальций, мг/г зола	$330,85 \pm 6,21$	$288,98 \pm 3,93^\#$	$250,37 \pm 6,52^{*\#}$	$264,14 \pm 7,73^{*\#}$	$318,85 \pm 1,48^{*\#}$	$324,40 \pm 0,53^*$
Магний, мг/г зола	$38,14 \pm 1,40$	$39,40 \pm 1,33$	$39,46 \pm 2,38$	$28,46 \pm 0,91^{*\#}$	$46,20 \pm 0,37^{*\#}$	$43,31 \pm 0,34^{*\#}$
Цинк, мкг/г зола	$458,61 \pm 37,24$	$310,48 \pm 23,58^{*\#}$	$356,58 \pm 10,03^{*\#}$	$355,38 \pm 8,10^{*\#}$	$395,12 \pm 6,70^{*\#}$	$442,20 \pm 2,96^*$
Медь, мкг/г зола	$17,95 \pm 0,88$	$14,21 \pm 1,03^{*\#}$	$12,26 \pm 0,74^{*\#}$	$12,37 \pm 0,88^{*\#}$	$14,46 \pm 1,44^{*\#}$	$15,19 \pm 1,22^{*\#}$
Кадмий, мкг/г зола	$2,10 \pm 0,26$	$9,58 \pm 0,29^{*\#}$	$19,84 \pm 1,32^{*\#}$	$20,61 \pm 1,06^{*\#}$	$5,16 \pm 0,61^{*\#}$	$2,97 \pm 0,26^*$

Примечание: см. табл. 1.

цистов привлекает давно известное лекарственное растение артишок посевной (*Cynara scolymus*), введенное в культуру еще во времена античности. Современными исследованиями подтверждены, уточнены и расширены фармакологические свойства экстрактов артишока, среди которых – антиоксидантное, мембраностабилизирующее и детоксикационное действие (Фролов и др., 2006). В производстве украинского препарата «Артишока экстракт-Здоровье» применена уникальная технология получения субстанции в виде густого экстракта, в отличие от хофитола и других зарубежных аналогов, где в качестве субстанции используется сухой экстракт. Эта технология позволяет сохранить весь комплекс действующих веществ, свойственных свежему растению, а также природных соотношений всего ансамбля БАВ в связи с взаимным усилением их действия при реализации лечебного эффекта в организме. Это обеспечивает эффективность АЭЗ при хронических интоксикациях, в том числе вызванных солями тяжелых металлов (Фролов и др., 2006).

Применение АЭЗ в процессе кадмиоза указывает на нормализацию метаболических процессов в КТ экспериментальных животных. В конце эксперимента практически все исследуемые показатели достоверно не отличались от контрольных показателей 1-й группы крыс. Исследование уровня эссенциальных макро- и микроэлементов, а также Cd в минеральной фазе (золе) бедренных костей показало (табл. 2), что содержание Са находилось на уровне контрольных показателей, уровень Mg на 13,5% превышал показатели интактных животных ($p < 0,001$). Такие результаты могут быть следствием активизации процессов репарации в поврежденной кадмием КТ под влиянием БАВ экстракта артишока. На фоне применения АЭЗ наблюдалась нормализация содержания важных остеотропных микроэлементов – Zn и Cu. Проведенные исследования позволили утверждать, что введение животным АЭЗ существенно уменьшало содержание Cd в КТ: на 14-й день в 3-й группе уровень этого тяжелого металла был в 3,84 раза ниже относительно значений 2-й группы, одновременно этот показатель был в 2,46 раза выше показателей интактных животных ($p < 0,001$). В конце эксперимента тенденция к снижению содержания Cd в КТ сохранялась у крыс, получавших АЭЗ. Такие результаты свидетельствуют о способности уникального природного ансамбля компонентов экстракта артишока противодействовать накоплению Cd в КТ.

Трубчатые кости крыс имеют анатомические структуры, характерные для трубчатых костей человека: диафиз, эпифизы, головку и шейку, это дает возможность экстраполяции на человека результатов исследования. Особый интерес представляло изучение гистологических срезов КТ подопытных животных. Поступление Cd вызывало однотипные изменения в компактной КТ диафиза и губчатой ткани эпифиза бедренной кости крыс. Так, на 14-й день эксперимента наблюдалось неравномерное

истончение компактной кости диафиза, происходившее преимущественно за счет уменьшения толщины слоя внутренних генеральных пластинок (рис. 1). В отдельных полях зрения наблюдалось снижение плотности КТ за счет расширения периваскулярных пространств, формирование дефектов внутренних слоев кости в виде довольно глубоких узур. При этом, как правило, наблюдалось новообразование коллагеновых волокон, ориентированных преимущественно радиально вокруг поверхности дефекта. Совмещение процессов повреждения и репаративной регенерации приводит к формированию участков с хаотически ориентированными волокнистыми структурами не только в слое внутренних генеральных пластинок, а также ведет к глубокой дезинтеграции остеонного слоя. Более интенсивно процессы резорбции КТ проходят в эпифизе бедренной кости (рис. 2). В результате разрушения костных трабекул и их истончения возрастает площадь ячеек, губчатая кость теряет характерный вид.

На 28-й день после экзогенного поступления $CdCl_2$ в диафизе бедренной кости наблюдаются полиморфные изменения: образование глубоких дефектов в эндоосте с явлениями дисхромии коллагеновых волокон (рис. 3). На отдельных участках определяется уменьшение относительного объема костных пластинок с одновременным увеличением количества сосудов с широкими периваскулярными пространствами, заполненными клетками остеобластического ряда, отложениями остеоида. Глубокая дезорганизация коллагеновой матрицы компактной кости завершает процессы неоколлагеногенеза в поврежденной кости.

Применение для коррекции кадмиоза АЭЗ на протяжении 14 дней существенно не улучшает состояние КТ. Однако возрастание количества линий склеивания в слое внешних генеральных пластинок указывает на довольно высокую интенсивность процессов компенсаторного неоколлагеногенеза со стороны надкостницы. Одновременно в остеонном слое наблюдается менее упорядоченное формирование органической матрицы с тангенциальным или концентрическим периваскулярным направлением коллагеновых волокон, очаговым возрастанием количества остеоцитов в зонах репаративной регенерации. Несколько иной характер патоморфологических изменений наблюдался на 28-й день исследования: относительное утолщение слоя внутренних генеральных пластинок и наличие очагов репаративной регенерации в остеонном слое (рис. 4). Таким образом, применение АЭЗ на протяжении 28 дней уменьшает выраженность процессов разрушения компактной кости в диафизах трубчатых костей, снижает уровень диспропорции между процессами остеомалиции и репаративной регенерации. При этом не устраняется полностью негативное влияние токсиканта на КТ. Это проявляется незначительной выраженностью процессов новообразования сосудов и более однородной структурой остеонного слоя.

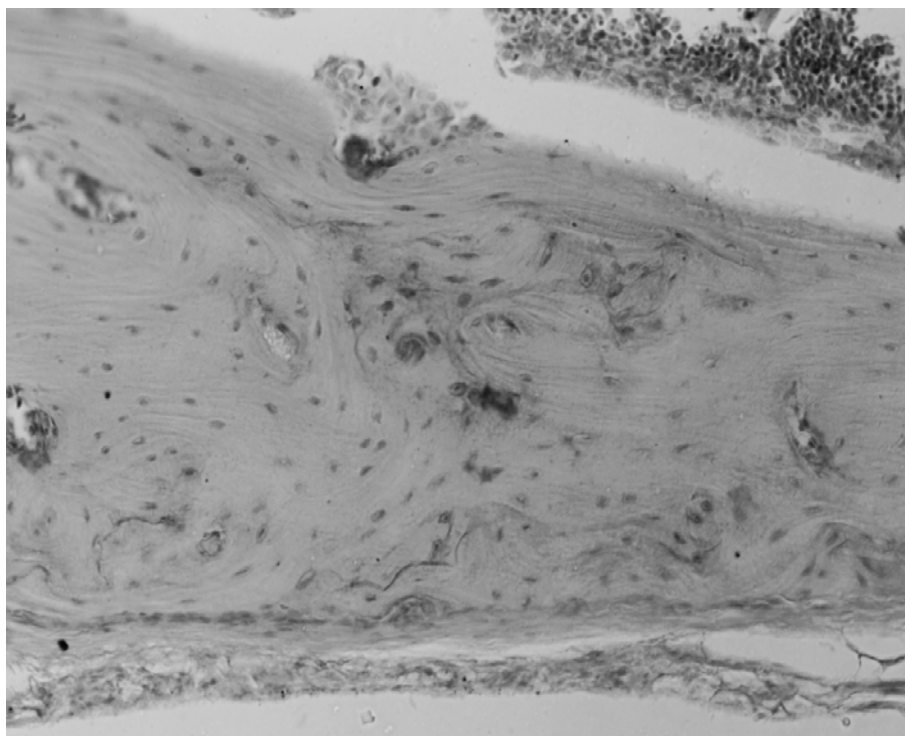


Рис. 1. Утончение слоя внутренних генеральных пластинок, нарушение упорядоченного размещения коллагеновых волокон костных пластинок остеонного слоя и их тинкториальных свойств в диафизе бедренной кости крысы на 14-й день после введения CdCl_2 . Окраска гематоксилином и эозином. Микрофотография. Увеличение: $\times 560$

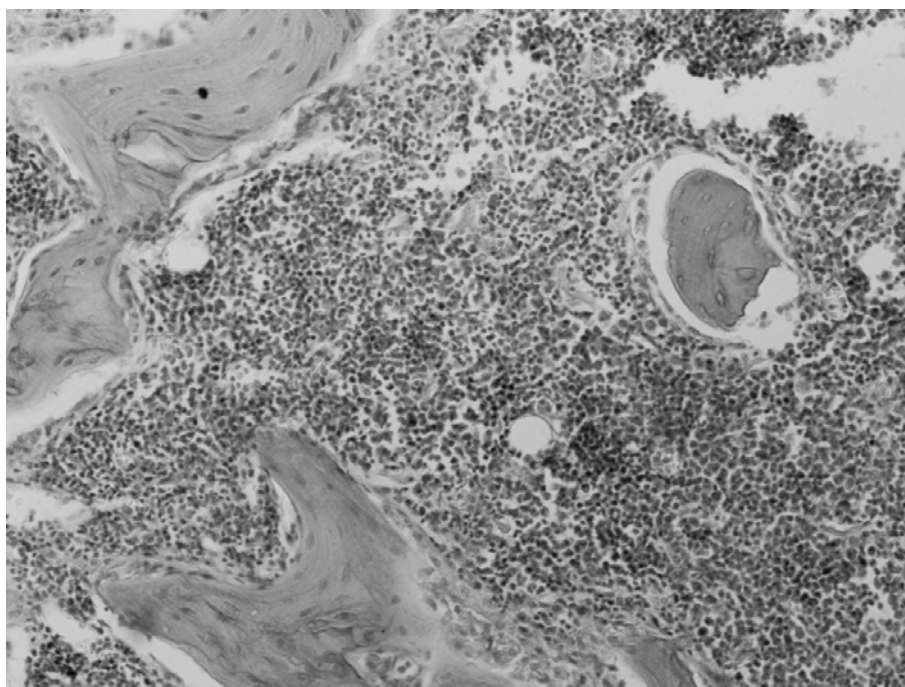


Рис. 2. Разрушение костных перекладин в губчатой костной ткани эпифиза бедренной кости крысы на 14-й день после введения CdCl_2 . Окраска гематоксилином и эозином. Микрофотография. Увеличение: $\times 560$

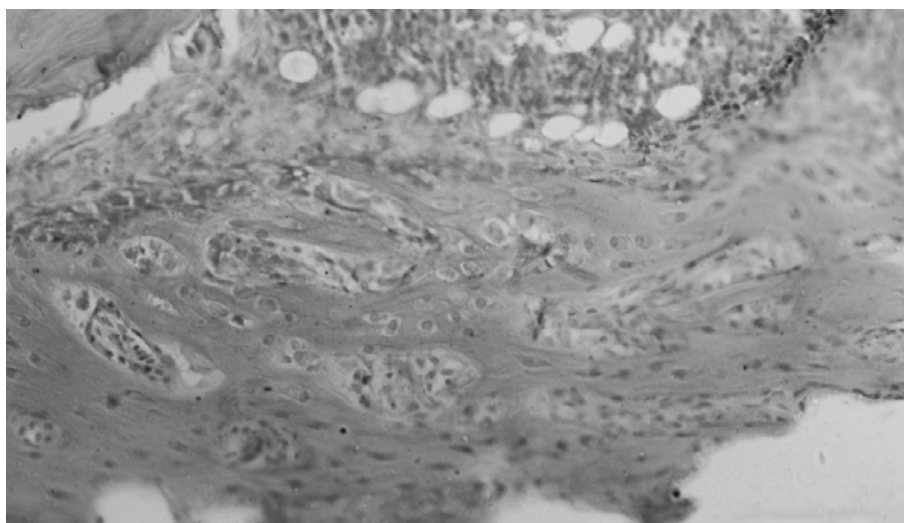


Рис. 3. Полиморфные морфологические изменения в компактной костной ткани диафиза бедренной кости крысы на 28-й день введения $CdCl_2$.
Окраска гематоксилином и эозином. Микрофотография. Увеличение: $\times 560$

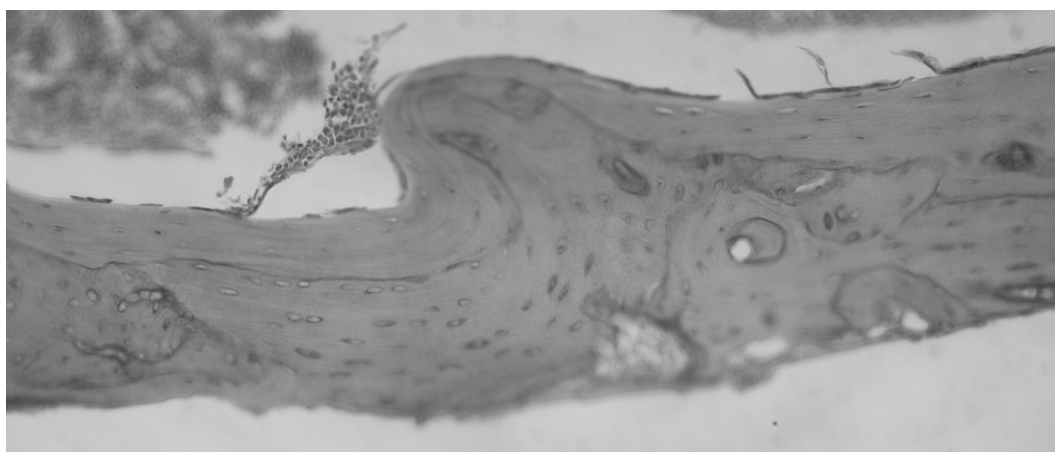


Рис. 4. Гипертрофия слоя внутренних генеральных пластинок, умеренно выраженный неоваскулогенез и периваскулярный неоколлагеногенез в остеонном слое диафиза бедренной кости крысы на 28-й день после введения $CdCl_2$ и экстракта артишока.
Окраска гематоксилином и эозином. Микрофотография. Увеличение: $\times 560$

МПКТ, г/см²

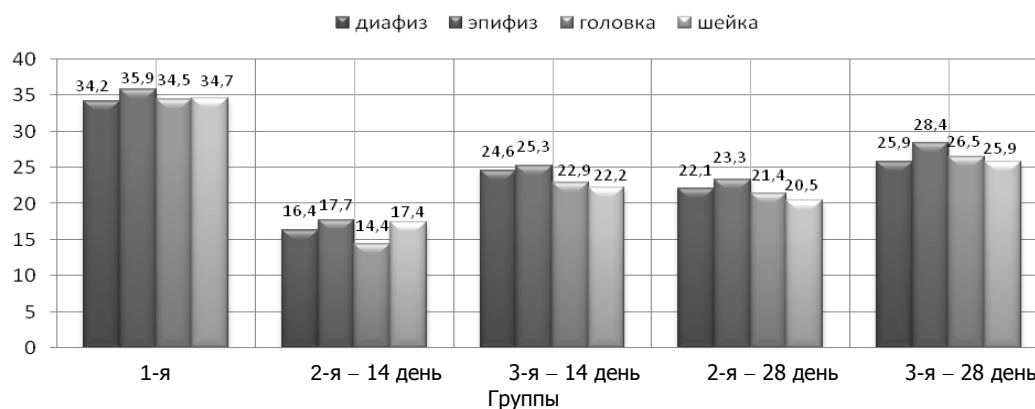


Рис. 5. Динамика изменений показателей минеральной плотности бедренных костей крыс, которые подвергались кадмиевой интоксикации и последующей коррекции экстрактом артишока

Полученные результаты побудили к исследованию изменений минеральной плотности отдельных участков бедренной кости подопытных животных в динамике интоксикации и на фоне коррекции АЭЗ. Экспериментальные данные (рис. 5) свидетельствуют, что применение АЭЗ на фоне кадмиоза (3-я группа) значительно улучшало показатели МПКТ во всех исследованных участках бедренной кости: на 27,6–58,3% по сравнению с животными 2-й группы, которые не получали данное лекарственное средство. Более длительное введение АЭЗ (на протяжении 28-и дней) способствовало закреплению положительной тенденции повышения МПКТ. В то же время эти показатели оставались на 20,8–24,2% ($p < 0,001$) ниже показателей МПКТ соответствующих участков бедренной кости интактных крыс (1-я группа).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют утверждать, что в процессе кадмиевой интоксикации у экспериментальных животных наблюдаются метаболические и структурные изменения костной ткани, которые сопровождаются снижением уровня кальцитонина и повышением паратгормона, нарушением активности щелочной и кислой фосфатаз, кальций-фосфорного обмена, повышением концентрации оксипролина и подтверждаются гистологическими исследованиями. При этом отмечено снижение содержания в бедренных костях эссенциальных макро- и микроэлементов (кальция, магния, цинка и меди) на фоне возрастания содержания кадмия, а также снижение МПКТ.

Применение препарата «Артишока экстракт-Здоровье» способствует нормализации биохимических показателей метаболизма КТ у экспериментальных животных, оказывает положительное влияние на биоэлементный состав, гистологическую структуру и МПКТ. Такие результаты открывают перспективы дальнейших исследований эффективности данного лекарственного средства для профилактики и лечения патологий, связанных с поступлением соединений кадмия в организм.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность сотрудникам кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, а также биохимической лаборатории Ивано-Франковского национального медицинского университета за содействие в выполнении эксперимента.

ЛИТЕРАТУРА

Антоняк Г.Л., Бабич Н.О., Билецкая Л.П. и др. Кадмий в организме человека и животных. Влияние на фу-

нкциональную активность органов и систем // Биологические студии. 2010. Т. 4. № 3. С. 125–136.

Грищенко С.В., Гринь Н.В., Степанова М.Г. и др. Гигиеническая оценка приоритетности различных путей поступления тяжелых металлов в организм жителей экокризисного региона // Внешняя среда и здоровье. 2004. № 1. С. 6–9.

Делмас П.Д. Биологические маркеры в оценке метаболизма костной ткани // Риггз Б.Д., Мелтон Л.Дж. (ред.). Остеопороз: Этиология, диагностика, лечение. Пер. с англ. М.–СПб: БИНОМ, Невский диалект. 2000. С. 345–363.

Козловская А.Г., Ягубов А.С., Маковецкий В.Д. Ультраструктурные изменения в С-клетках щитовидной железы белых крыс при экспериментальном введении кадмия // Гигиена и санитария. 1990. № 5. С. 41–43.

Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в иммунологии и онкологии. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007. 544 с.

Левицкий А.П., Макаренко О.А., Ходаков И.В. и др. Ферментативный метод оценки состояния костной ткани // Одесский медицинский журнал. 2006. Т. 95. № 3. С. 17–21.

Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности // Журнал АН СССР. 1979. Т. 247. № 6. С. 1513–1516.

Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век»: Мир. 2004. 216 с.

Стусь В.П. Содержание тяжелых металлов в почках жителей Днепропетровской области // Внешняя среда и здоровье. 2009. № 2. С. 20–24.

Фролов В.М., Гарник Т.П., Романюк Б.П. Артишок посевной (*Cynara scolymus* L.): пищевое и лекарственное значение (обзор литературы) // Укр. мед. альманах. 2006. Т. 9. № 3. С. 158–163.

Эрстенюк А.М., Рожко О.М., Назарук Р.М. Изучение влияния препаратов «Кальцецин» и «Кальцинова» на биохимические показатели экспериментальных животных в условиях интоксикации кадмием // Галицкий врачебный вестник. 2009. Т. 16. № 1. С. 33–35.

European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg. 1986. 52 p.

Jarup L. Cadmium and adverse effects human health // Indian J Med Res. 2008, 128:557–564.

Jarup L., Akesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem // Toxicol Appl Pharmacol. 2009, 238(3):201–208.

Kazantzis G. Cadmium, osteoporosis and calcium metabolism // Biometals. 2004, 17(5):493–498.

Trzcinka-Ochocka M., Jakubowski M., Szymczak W. et al. The effects of low environmental cadmium exposure on bone density // Environ Res. 2010, 110(3):286–293.