DOI: 10.26693/jmbs06.03.347

УДК 577.1+616.71-003.93+611.36

Могилевська Т. В.¹, Макаренко О. А.^{1,2}, Гладкий Т. В.¹

МОРФОМЕТРИЧНІ ТА МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ У КІСТКОВІЙ ТКАНИНІ ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ З ХРОНІЧНИМ ТОКСИЧНИМ ГЕПАТИТОМ

¹Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Україна²ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», Одеса, Україна

Розвиток остеодистрофії при захворюваннях гепатобіліарної системи відомий факт, але механізм формування метаболічних порушень в кістковій тканині при патології печінки до кінця не з'ясований.

Тому *метою роботи* стало дослідження морфологічних та біохімічних змін у кістковій тканині самок та самців щурів при моделюванні хронічного токсичного гепатиту.

Матеріал та методи. Моделювання токсичного гепатиту проводили на 1 місячних самцях і самках щурів лінії Вістар шляхом внутрішньочеревного введення гідрозин сульфату 50 мг/кг два рази на тиждень протягом 3-х місяців. Морфометричні виміри (щільність, вміст мінерально-органічного, мінерального та органічного компонента) проводили на стегнових кістках та останньому поперековому хребці. У гомогенатах кісткової тканини щелеп та стегнової кістки визначали активність еластази, активність кислотної і лужної фосфатази, та вміст кальцію. По співвідношенню активностей кислотної і лужної фосфатази розраховували мінералізуючий індекс.

Результати. Встановлено зниження органічного матриксу при збереженій інтенсивності мінералізації кісткової тканини у самок та зниження мінералізації кісткової тканини у самців під впливом токсичного гепатиту. Біохімічні дослідження кісткової тканини показали активацію руйнування білкової матриці кістки, інтенсифікацію мінералізації у самок, а також активацію гідролізу гідроксиапатиту поряд зі зниженням рівня кальцію у кістковій тканині тварин обоє статті на тлі моделювання хронічного токсичного гепатиту.

Висновки. Проведені дослідження встановили різноспрямовані порушення метаболізму та структури кісткової тканини у самців і самок, індуковані тривалим введенням гідрозин сульфату: у самок пригнічення формування органічного матриксу при збереженій інтенсивності мінералізації кісткової тканини, а у самців зниження мінералізації кісткової тканини на тлі декілька збільшеної інтенсивності синтезу органічного компоненту.

Ключові слова: щури, кісткова тканина, хронічний токсичний гепатит.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проведені в рамках наукової теми кафедри фізіології людини та тварин Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова «Дослідження лікувально-профілактичних властивостей раковин моллюсків Чорного моря» (№ держ. реєстрації 0119U000499), та ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» «Експериментальне дослідження змін тканин ротової порожнини у щурів під впливом ксенобіотиків та гіпоксії» (№ держ. реєстрації 0120U105477).

Вступ. Хронічні захворювання печінки супроводжуються порушенням стану кісткової тканини, яке прийнято називати «печінковою остеодистрофією» і виявляється у 40–75 % [1]. Як правило, цироз печінки, вірусні гепатити HCV і HBV супроводжуються збільшенням концентрації паратгормону і формуванням синдрому вторинного гіперпаратиреозу, що визначає особливості процесу ремоделювання кісткової тканини. Синтез вітаміну D на 90 % здійснюється в печінці [2, 3]. При виникненні постхолецистектомічного синдрому та жовчнокам'яної хвороби біліарна недостатність виявляється більш ніж в 87 % випадків, що призводить до недостатнього або несвоєчасного надходження жовчі в дванадцятипалу кишку і порушує всмоктування не тільки ліпідів, але і жиророзчинних вітамінів. Тому, порушення всмоктування кальцію і вітаміну D може бути обумовлено біліарною недостатністю та призводити до зниження мінеральної щільності кісткової тканини [4].

Незважаючи на відомі факти розвитку остеодистрофії при захворюваннях гепатобіліарної системи, механізм формування метаболічних порушень в кістковій тканині при патології печінки до кінця не з'ясований. У той же час це питання вимагає обов'язкового уточнення для розробки патогенетичної схеми профілактики остеодистрофії при патології гепатобіліарної системи.

Метою роботи було дослідити морфологічні та біохімічні зміни у кістковій тканині самок та самців щурів в умовах хронічного токсичного гепатиту.

Матеріал та методи дослідження. Експериментальні дослідження були проведені в віварії біологічного факультету ОНУ ім. І. І. Мечникова та

на базі лабораторії біохімії ДУ «Інституту стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» на 1 місячних самцях і самках щурів лінії Вістар стадного розведення, які були розподілені на інтактну та експериментальну групи. Токсичний гепатит в експериментальній групі відтворювали шляхом внутрішньочеревного введення гідрозин сульфату у дозі 50 мг/кг два рази на тиждень протягом 3-х місяців. Тварин виводили з експерименту шляхом тотального кровопускання з серця під тіопенталовим наркозом.

Для проведення морфометричних досліджень у щурів виділяли стегнові кістки та останній поперековий хребець перед куприковим відділом. Визначали щільність і ваговий вміст мінерально-органічного (МОК), мінерального (МК) та органічного компонента (ОК) в діафізі стегнової кістки та хребцях [5].

У гомогенатах кісткової тканини щелеп та стегнової кістки (75 мг/мл 0,1 М цитратного буферу рН 6,1) визначали активність еластази, активність кислої (КФ) і лужної фосфатази (ЛФ) та вміст кальцію. По співвідношенню активностей КФ і ЛФ розраховували мінералізуючий індекс [5].

При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходились в стандартних умовах віварію згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС з питань захисту хребетних тварин, що використовуються для наукових цілей [6]. При роботі з тваринами керувалися Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 1759-VI від 15.12.2009 р.) з урахуванням правил Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях.

Статистичну обробку отриманих даних у серіях дослідів проводили за методом Ст'юдента-Фішера. Достовірними відхиленнями вважали ті, що знаходились в межах вірогідності за таблицями Ст'юдента, $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Дані щодо результатів морфометричних досліджень кісток щурів з токсичним хронічним гепатитом наведені у **таблиці 1**.

У ході морфометричного дослідження було встановлено достовірне підвищення щільності хребців у самок при розвитку гепатиту у порівнянні з показниками інтактних груп на 5,3 % ($p < 0,05$). Ріст щільності кісток у самок з гепатитом супроводжувався збільшенням вмісту мінерально-органічного комплексу у хребцях на 5,5 % ($p < 0,05$). Збільшення вмісту мінерально-органічного комплексу при гепатиті відбулося за рахунок збільшення маси мінерального компонента в хребцях, якій зріс на 25,8 %, а також за рахунок зниження вмісту органічного компонента в хребцях на 10,8 % ($p < 0,05$).

У самців з гепатитом спостерігалась тенденція до збільшення щільності кісток за рахунок зниження маси мінерального компонента і збільшення органічного ($p > 0,05$) у порівнянні з показниками інтактної групи. Це поєднувалося з достовірним зниженням щільності стінки діафізу їх стегнових кісток на 4,1 % ($p < 0,05$). Необхідно звернути увагу на те, що, незважаючи на невисокий відсоток зміни досліджуваних показників, різниця між значеннями у інтактній і дослідній групах достовірна за рахунок дуже низькою помилки ($\pm m$).

Таким чином, хронічний токсичний гепатит, спричинений гідрозин сульфатом, у зростаючих самок пригнічував формування органічного матриксу при збереженій інтенсивності мінералізації кісткової тканини. У самців токсичний гепатит призводив до протилежної тенденції: деяке збільшення інтенсивності синтезу органічного компонента на тлі зниження мінералізації кісткової тканини.

Таблиця 1 – Щільність та вміст мінерально-органічних компонентів у кістках щурів з хронічним токсичним гепатитом

Показники		Хребці	Діафіз стегнової кістки
		♂♂	
Щільність, г/см ³	Контроль	1,435±0,024	2,062±0,020
	Гепатит	1,426±0,006 $p > 0,05$	1,977±0,013 $p < 0,05$
Вміст МОК, %	Контроль	61,19±1,59	91,97±0,60
	Гепатит	61,86±0,19 $p > 0,05$	90,00±0,59 $p < 0,05$
Вміст МК, %	Контроль	32,44±1,94	63,72±0,99
	Гепатит	31,08±0,73 $p > 0,05$	59,94±0,58 $p < 0,01$
Вміст ОК, %	Контроль	28,74±1,31	28,25±0,99
	Гепатит	30,78±0,73 $p > 0,02$	30,06±0,67 $p > 0,02$
		♀♀	
Щільність, г/см ³	Контроль	1,387±0,015	2,035±0,015
	Гепатит	1,461±0,009 $p < 0,05$	2,006±0,035 $p > 0,05$
Вміст МОК, %	Контроль	60,62±0,98	91,03±0,47
	Гепатит	63,94±0,55 $p < 0,05$	89,38±1,48 $p > 0,05$
Вміст МК, %	Контроль	26,87±2,98	62,84±0,59
	Гепатит	33,81±0,82 $p < 0,05$	62,07±1,41 $p > 0,05$
Вміст ОК, %	Контроль	33,76±2,34	28,19±0,39
	Гепатит	30,12±0,30 $p < 0,05$	27,31±1,13 $p < 0,05$

Примітка: p – достовірність розбіжності показників порівняно з інтактною групою.

Встановлені закономірності дозволили приспустити негативний вплив гідразин сульфату на білковий метаболізм кісткової тканини щурів, опосередковано через метаболізм естрогенів, які, як відомо, пригнічують швидкість ремоделювання кісткової тканини [7].

В таблиці 2 наведені дані біохімічних досліджень у кісткової тканини альвеолярної та стегнової кісток щурів з гепатитом. Моделювання гепатиту викликало підвищення активності еластази в кістковій тканині альвеолярного відростка щелепи самок на 39,8 % ($p < 0,02$). У стегновій кістці самок розвиток гепатиту також призвів до зростання 31,2 % цього ферменту ($p < 0,1$).

Оскільки еластаза є ферментом, що бере участь в гідролізі не тільки еластину, але і колагену органічної матриці кісткової тканини, збільшення її активності при хронічному гепатиті свідчить про інтенсифікацію гідролізу білків альвеолярного відростка і стегнової кістки. Цим фактом можна пояснити зниження частки органічного компонента в кістковій тканині самок, що було встановлено морфометричними дослідженнями (табл. 1).

Активність еластази в тканині альвеолярного відростка і стегнової кістки при моделюванні хронічного гепатиту у самців істотно не змінилася ($p > 0,05$ для альвеолярної кістки, $p > 0,05$ для стегнової кістки). Маса органічної частини кісткової тканини самців, які тривалий час отримували гідразин, за результатами морфометричного аналізу кісток також не зазнала значних змін.

Хронічне введення гідразину сприяло збільшенню іншого маркера остеорезорбції – активності кислої фосфатази, що бере участь у резорбції гідроксиапатиту кісткової тканини. Так активність цього ферменту при гепатиті у самок підвищилася на 36,9 % в альвеолярному відростку ($p < 0,05$) і на 45,5 % в стегнової кістки ($p < 0,01$). У самців при гепатиті відзначені більш істотні зміни: активність кислої фосфатази в альвеолярній кістці збільшилася на 93,7 % ($p < 0,02$) і в стегновій кістці – на 88,3 % ($p < 0,01$). Отримані дані вказують на інтенсивне руйнування гідроксиапатиту кісткової тка-

Таблиця 2 – Біохімічні показники кісткової тканини альвеолярної та стегнової кістки щурів з токсичним гепатитом

Показники	Альвеолярна кістка		Стегнова кістка	
	Контроль	Гепатит	Контроль	Гепатит
♀♀				
Активність еластази, мк-кат/кг	17,87±1,46	24,98±2,15 $p < 0,02$	13,07±0,94	17,15±1,63 $p < 0,1$
Активність кислої фосфатази, мк-кат/кг	2,95±0,15	4,04±0,39 $p < 0,05$	1,23±0,14	1,79±0,21 $p < 0,1$
Активність лужної фосфатази, мк-кат/кг	34,79±1,20	58,22±3,41 $p < 0,001$	9,97±0,81	16,12±1,34 $p < 0,02$
ЛФ/КФ	11,80±0,93	14,40±1,09 $p > 0,2$	8,74±0,79	9,01±0,83 $p > 0,5$
Вміст кальцію, ммоль/кг	3,07±0,26	2,69±0,18 $p > 0,2$	3,32±0,24	2,89±0,16 $p > 0,2$
♂♂				
Активність еластази, мк-кат/кг	22,14±2,05	21,07±1,83 $p > 0,5$	18,04±1,53	17,16±1,12 $p > 0,5$
Активність кислої фосфатази, мк-кат/кг	2,54±0,18	4,92±0,67 $p < 0,02$	1,03±0,14	1,94±0,17 $p < 0,01$
Активність лужної фосфатази, мк-кат/кг	39,12±3,01	46,74±4,72 $p > 0,5$	12,86±1,59	11,74±1,08 $p > 0,5$
ЛФ/КФ	15,40±1,48	9,50±0,87 $p < 0,02$	12,48±1,15	6,05±0,72 $p < 0,01$
Вміст кальцію, ммоль/кг	3,39±0,25	2,77±0,19 $p < 0,01$	3,32±0,31	2,70±0,22 $p < 0,02$

Примітка: p – достовірність розбіжності показників порівняно з інтактною групою.

нини під впливом хронічного введення гідразину, більш виражене у самців.

Маркер кісткоутворення (активність лужної фосфатази) достовірно збільшився при моделюванні гепатиту у самок, як в альвеолярній кістці – на 67,3 % ($p < 0,001$), так і в стегновій кістці – на 61,7 % ($p < 0,02$). Цей факт говорить про активацію процесів мінералізації і його можна пояснити компенсаторною відповіддю на посилення резорбційних процесів в кістковій тканині самок під впливом хронічного введення гідразину. Крім того, підвищення щільності хребців є наслідком встановленого збільшення при гепатиті активності кісткової ЛФ у самок [8].

У щурів самців істотних змін активності лужної фосфатази в кістковій тканині двох типів при хронічному гепатиті не виявлено ($p > 0,05$).

Ступінь ремоделювання кісткової тканини більш чітко відображає співвідношення активності лужної до активності кислої фосфатази (ЛФ/ КФ). Цей індекс вказує на переважання одного зі складових процесу ремоделювання: остеогенезу або резорбції кісткової тканини. Як видно з наведених

результатів, коефіцієнт ЛФ/КФ в альвеолярному відростку у самок при гепатиті збільшується на 22,1 % ($p > 0,2$), що свідчить про переважання кістоутворення над резорбцією. У стеговій кістці самок з гепатитом відзначена лише тенденція до підвищення ЛФ/КФ, чим можна пояснити підвищення щільності хребців самок з гепатитом.

У самців з гепатитом коефіцієнт ЛФ/КФ, навпаки, зменшився на 38,3 % у альвеолярному відростку ($p < 0,02$) більш ніж у 2 рази у стеговій кістці ($p < 0,01$, **табл. 2**).

Вміст кальцію в кістковій тканині альвеолярного відростка самок з гепатитом знизився на 12,4 % ($p > 0,2$), а в стеговій кістці – на 13,0 % ($p > 0,2$). Моделювання хронічного гепатиту у самців призвело до більш вираженого зменшення рівня кальцію в альвеолярному відростку – на 18,3 % ($p < 0,01$), а в стеговій кістці – на 16,9 % ($p < 0,02$), що узгоджується і з більш високою активністю кісткової КФ у самців. Встановлене зниження рівня кальцію в кістковій тканині тварин з гепатитом говорить про зменшення вмісту основного мінералу кісткової тканини гідроксиапатиту.

Отримані результати дозволяють припустити, що підвищення щільності хребців у самок на тлі гідрозного гепатиту, ймовірно, є наслідком формування мінерального компонента, відмінного від фосфату кальцію, або накопичення в кістках самок гідразину або його метаболітів. У літературі є відомості про заміщення іонів кальцію в гідроксиапатиті на інші іони, що призводить до зміни форми і розмірів кристалів і відбивається на властивостях гідроксиапатитів [9, 10, 11].

Таким чином, проведені дослідження встановили різноспрямовані порушення метаболізму та структури кісткової тканини у самців і самок, індуковані тривалим введенням гідразин сульфату: у самок пригнічував формування органічного матриксу при збереженій інтенсивності мінералізації

кісткової тканини, а у самців декілька збільшував інтенсивність синтезу органічного компоненту на тлі зниження мінералізації кісткової тканини. Цю різницю можна пояснити участю у метаболізмі кісток естрогенів, які пригнічують швидкість ремоделювання кісткової тканини, особливо в умовах дії токсинів [7, 12, 13].

Висновки

1. Моделювання хронічного токсичного гепатиту у самок пригнічувало формування органічного матриксу при збереженій інтенсивності мінералізації кісткової тканини, навпаки у самців: деяке збільшення інтенсивності синтезу органічного компоненту на тлі зниження мінералізації кісткової тканини.
2. У тканині альвеолярного відростку та стеговій кістки самок з гепатитом спостерігали активацію еластази у середньому на 35,5 %, кислої фосфатази – на 41,2 %, лужної фосфатази – на 64,5 %, деяке збільшення ЛФ/КФ на тлі незначного зменшення рівня кальцію.
3. У кістковій тканині обох типів самців з гепатитом відмічено лише суттєва активація кислої фосфатази у середньому на 91,0 %, зниження ЛФ/КФ та зменшення рівня кальцію на 17,6 %.

Перспективи подальших досліджень. Результати проведеного дослідження є експериментальним обґрунтуванням для розробки схеми профілактики остеодістрофічних станів в умовах хронічного впливу токсинів або порушення функції печінки. Зважаючи на різноспрямовані зміни активності ферментів кісткового ремоделювання у тварин різної статі, жінкам з гепатобіліарною патологією для попередження остеодістрофії доцільно призначати стимулятори колагеноутворення, а чоловікам – стимулятори мінералізації. З огляду на поширеність шкідливої дії ксенобіотиків та гепатобіліарної патології в сучасних умовах, ця проблема дуже актуальна і її часткове рішення заплановано нами в подальших дослідженнях.

References

1. Ivanytskyi IV. Terapevtychnyy pidkhid do patsiyentiv z fibrozom pechinky v zalezhnosti vid nayavnosti dysplaziyi spoluchnoyi tkanyny [Therapeutic approach to patients with liver fibrosis depending on the presence of connective tissue dysplasia]. *Molodyi vcheny*. 2017; 11(51): 71-75. [Ukrainian]
2. Suchasni klasyfikatsiyi ta standarty likuvannya zakhvoryuvan vnutrishnikh organiv [Modern classifications and standards for the treatment of diseases of internal organs]. *Nevidkladni stany v terapiyi: dovid-posib*. Vinnytsa nats med un-t im MI Pyrogo; za red YuM Mostovogo. 21-e vyd, dopov i pererobl. K: Tsentri DZK; 2018. 680 p. [Ukrainian]
3. Il'ina RYu, Karymova RG, Mukhamedzhanova LR, Zyganshyna LE. Patologicheskiye yzmeneniya v kostnoy tkany u krysa pry eksperimentalnom osteoporoze [Pathological changes in bone tissue in rats with experimental osteoporosis]. *Praktycheskaya medycyna*. 2017;109: 71-75. [Russian]
4. Krylova AS. Morfofunktsionalnaya kharakterystyka kostnoy tkany v uslovyakh ekzogennoy yntoksykatsyy v eksperimente u krysa [Morphofunctional characteristic of bone tissue under conditions of exogenous intoxication in the experiment in rats]. *Vestn Volgogr gos un-ta. Ser 11, Estestv Nauky*. 2016; 4(18): 16-23. [Russian]
5. Levytskyi AP, Makarenko OA, Demyanenko SA. *Metody eksperimentalnoy stomatologiyi* [Methods of experimental dentistry]. Simferopol, OOO «Izd-vo Tarpan»; 2018. 78 p. [Russian]

6. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe. 1986; 123: 51 p.
7. Velykyy NN, Shymanskyi YA, Khomenko AV, Lysakovskaya OO, Mazanova AA, Velykyi AN, et al. Metabolicheseskaya rol defytsyta vyta myna D₃ v razvytyy patologicheskyykh sostoyanyy organy zma [Metabolic role of vitamin D₃ deficiency in the development of the pathological conditions of the body]. *Sovremennyye problemy byokhymyy (Grodno)*. 2016; 1: 43-48. [Russian]
8. Boyko TV. Osoblyvosti metabolizmu kistkovo-khryashchovoyi tkany u khvorykh na komor bidnu patologiyu organiv travlennyya [Metabolic features of bone-cartilage tissue in patients with comorbid pathology of organs of digestive tract]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*. 2017; 2: 29-31. [Ukrainian]. doi: 10.11603/2415-8798.2017.2.7856
9. Khysmatullyna ZN. Faktory, okazyvayushchye vlyyanye na metabolizm kostnoy tkany y pryvodyashchye k zabolevaniyam kostnoy systemy [Factors affecting the metabolism of bone tissue and leading to diseases of the bone system]. *Vestnyk tekhnologicheskogo unyversyteta*. 2015; 18(22): 165-172. [Russian]
10. Martsyniaka SM. Kompleksne ortopedychne likuvannya khvorykh na vitamin-D-zaleznyy ta vitamin-D-rezystentnyy rakhit [Complex orthopedic treatment of patients with vitamin-D-dependent and vitamin-D-resistant Rakhit]. Abstr. Dr. Sci. (Med.) K; 2020. 294 p. [Ukrainian]
11. Golunyna AA, Runova GE, Fadeev VV. Osteomalyatsiya v praktyke endokrinologa: etiologiya, patogenez, differentsialnaya diagnostika s osteoporozom [Osteomation in the practice of endocrinologist: etiology, pathogenesis, differential diagnosis with Osteoporosis]. *Osteoporoz i zabolevaniya kostey*. 2019; 22(2): 23-31. [Russian]. doi: 10.14341/osteo12117
12. Yarmoshuk IR. Kliniko-laboratorne obgruntuvannya vykorystannya osteoplastychnogo materialu i antyrezorbentu v kompleksnomu likuvanni generalizovanogo parodontytu u khvorykh z osteopeniyyu [Clinical and laboratory justification for the use of osteoplastic material and antisorbent in the complex treatment of generalized periodontitis in patients with osteopenia]. Abstr. PhD. (Med.) Ivano-Frankivsk; 2018. 169 p. [Ukrainian]
13. Khvysyuk OM, Pavlov SB, Babenko NM, Kumechko MV, Semko NG, Pavlova GB. Eksperymentalne modelyuvannya rozvytku vtorynnogo osteoporozu pry riznykh vydakh zapalnogo protsesu [Experimental modeling of the development of secondary osteoporosis in various types of inflammatory process]. *Problemy osteologiyi*. 2015; 4: 19-23. [Ukrainian]

УДК 577.1+616.71-003.93+611.36

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В КОСТНОЙ ТКАНИ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС С ХРОНИЧЕСКИМ ТОКСИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ

Могилевская Т. В., Макаренко О. А., Гладкий Т. В.

Резюме. Развитие остеодистрофии при заболеваниях гепатобилиарной системы известный факт, но механизм формирования метаболических нарушений в костной ткани при патологии печени до конца не выяснен.

Поэтому целью работы стало исследование морфологических и биохимических изменений в костной ткани самок и самцов крыс при моделировании хронического токсического гепатита.

Материал и методы. Моделирование токсического гепатита проводили на 1-месячных самцах и самках крыс линии Вистар путем внутрибрюшинного введения гидразин сульфата 50 мг/кг два раза в неделю в течение 3-х месяцев. Морфометрические измерения (плотность, содержание минерально-органического, минерального и органического компонента) проводили на бедренных костях и последнем поясничном позвонке. В гомогенатах костной ткани челюстей и бедренной кости определяли активность эластазы, активность кислой и щелочной фосфатазы, и содержание кальция. По соотношению активностей кислой и щелочной фосфатазы рассчитывали минерализующий индекс.

Результаты. Установлено снижение органического матрикса при сохраненной интенсивности минерализации костной ткани у самок и снижение минерализации костной ткани у самцов под влиянием токсического гепатита. Биохимические исследования костной ткани показали активацию разрушения белковой матрицы кости, интенсификацию минерализации у самок, а также активацию гидролиза гидроксиапатита наряду со снижением уровня кальция в костной ткани животных обеих полов на фоне моделирования хронического токсического гепатита.

Выводы. Проведенные исследования установили разнонаправленные нарушения метаболизма и структуры костной ткани у самцов и самок, индуцированные длительным введением гидразин сульфата: у самок подавления формирования органического матрикса при сохраненной интенсивности минерализации костной ткани, а у самцов снижение минерализации костной ткани на фоне несколько возросшей интенсивности синтеза органического компонента.

Ключевые слова: крысы, костная ткань, хронический токсический гепатит.

UDC 577.1+616.71-003.93+611.36

Morphometric and Metabolic Disorders in the Bone Tissue of Laboratory Rats with Chronic Toxic Hepatitis

Mogilevskaya T. V., Makarenko O. A., Gladkiy T. V.

Abstract. The development of osteodystrophy in diseases of the hepatobiliary system is a known fact, but the mechanism of the formation of metabolic disorders in bone tissue in liver pathology is not fully understood.

The purpose of the study was to study morphological and biochemical changes in the bone tissue of female and male rats during the modeling of chronic toxic hepatitis.

Materials and methods. Modeling of toxic hepatitis was carried out on 1 month old male and female Wistar rats by intraperitoneal injection of hydrazine sulfate 50 mg / kg twice a week for 3 months. The experiment was conducted in accordance with the norms and principles of the EU Council Directive on the protection of vertebrates used for scientific purposes. Morphometric measurements (density, content of mineral-organic, mineral and organic components) were carried out on the femurs and the last lumbar vertebra. Elastase activity, acidic phosphatase (indicators of bone resorption); alkaline phosphatase activity and calcium content (indicators of the synthesis of new bone tissue) were determined in homogenates of the bone tissue of the jaws and femur. The mineralizing index was calculated from the ratio of the activities of acidic phosphatase and alkaline phosphatase.

Results and discussion. A decrease in the quantities organic matrix with a preserved intensity savings of bone tissue mineral parts in females and a decrease intensity in bone tissue mineralization in males under the influence of toxic hepatitis were found. Biochemical studies of bone tissue showed the activation of the destruction of the protein matrix of the bone, the intensification of mineralization in females, as well as the activation of hydrolysis of hydroxyapatite, along with a decrease in the level of calcium in the bone tissue of animals of both sexes against the background of modeling of chronic toxic hepatitis.

Conclusion. The studies carried out have established multidirectional disorders of the metabolism and structure of bone tissue in males and females, induced by prolonged administration of hydrazine sulfate: in females, suppression of the formation of an organic matrix with a preserved intensity of bone mineralization, and in males, a decrease in bone mineralization against the background of a slightly increased intensity of synthesis of the organic component. The established patterns made it possible to reduce the negative effect of Hydrazine Sulfate on the protein metabolism of rat bone tissue, indirectly through the metabolism of estrogens. The results of our study provided experimental justification for the development of a scheme for the Prevention of osteodystrophic conditions in conditions of chronic exposure to toxins or impaired liver function.

Keywords: rats, bone tissue, chronic toxic hepatitis.

ORCID and contributionship:

Tatyana V. Mogilevskaya : 0000-0002-8888-0457 ^{B,C,D}

Olga A. Makarenko : 0000-0001-8029-4392 ^{A,E,F}

Tatyana V. Gladkiy : 0000-0002-5410-2294 ^{A,D,E}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Olga A. Makarenko

Odessa National Mechnikov University,
Department of Human and Animals Physiology
2, Dvoriants'ka St., Odessa 65058, Ukraine
tel. +380679429134, e-mail flavan.ua@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Received: 07.04.2021 p.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування