

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 57.021

© Коллектив авторов, 2017

Л.Ф. Зайнуллина¹, Г.Р. Валиева², Г.Г. Ягафарова², Ю.В. Вахитова¹

ОЦЕНКА ИММУНОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

¹ФГБУН «Институт биохимии и генетики» Уфимского научного центра РАН, г. Уфа²ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет», г. Уфа

В статье представлены результаты исследования влияния 2-метил-4-хлорфеноксиуксусной кислоты, пара-трет-бутилфенола, нафталина, γ -нафталенсульфокислоты на жизнеспособность клеток линии HEK293 (клетки эмбриональной почки человека) и Т-лимфоцитов человека. Оценка действия указанных соединений на функцию иммунокомпетентных клеток человека может быть полезна с точки зрения расширения представлений об иммунотропных свойствах данных ксенобиотиков. Клетки линии HEK293 и мононуклеары периферической крови человека инкубировали с исследуемыми веществами (нафталин, пара-трет-бутилфенол, 2-метил-4-хлорфеноксиуксусная кислота и γ -нафталенсульфокислота) в течение 48 часов, после чего проводили дифференциальный подсчет клеток с использованием трипанового синего в камере Горяева. У всех исследованных соединений отсутствует цитотоксическое действие в диапазоне концентраций 1-100 мкМ в отношении клеток HEK293. Кроме того, показана их способность незначительно угнетать выживаемость митоген стимулированных Т-клеток, причем, наиболее значимо данный эффект проявлялся у 2-метил-4-хлорфеноксиуксусной кислоты.

Ключевые слова: ксенобиотики, 2-метил-4-хлорфеноксиуксусная кислота, пара-трет-бутилфенол, нафталин, γ -нафталенсульфокислота, Т-лимфоциты человека, клетки линии HEK293, жизнеспособность.

L.F. Zaynullina, G.R. Valieva, G.G. Yagafarova, Yu.V. Vakhitova EVALUATION OF IMMUNO-TOXICOLOGICAL PROPERTIES OF AROMATIC COMPOUNDS

In this paper the effect of 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid, p-tert-butylphenol, naphthalene, γ -naphthalenesulfonic on viability of HEK293 cells (human embryonic kidney cells) and human T-lymphocytes has been studied. Evaluation of action of these compounds on the immune function of human cells can be useful in terms of expansion of representations about potential immunotropic properties of above mentioned xenobiotics. The HEK293 cell line and mononuclears of human peripheral blood were incubated with tested substances (naphthalene, p-tert-butylphenol, 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid and γ -naphthalenesulfonic acid) for 48 hours, then subjected to a differential cell count using trypan blue in Goryaev's chamber. All the tested compounds showed no cytotoxicity in a concentration range of 1 - 100 mkM in HEK293 cells. Moreover, the ability of compounds to insignificantly inhibit the survival of mitogen-stimulated T-cells was demonstrated and more prominent effect was observed for 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid.

Key words: xenobiotics, 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid, p-tert-butylphenol, naphthalene, γ -naphthalenesulfonic, human T-lymphocytes, HEK293 cell lines, viability.

Ароматические соединения представляют обширной группой веществ, нашедших применение в различных отраслях народного хозяйства. С промышленными ароматическими соединениями взаимодействует значительный контингент работников, занятых в производстве и использовании пестицидов,

инсектицидов, сырья для производства лаков, красок, пластификаторов, при синтезе полимерных материалов и др. К числу широко используемых веществ относятся 2-метил-4-хлорфеноксиуксусная кислота, пара-трет-бутилфенол, нафталин, γ -нафталенсульфокислота (см. рисунок).



Рис. Структуры исследованных веществ

В частности, 2-метил-4-хлорфеноксиуксусная кислота (МЦПА) – гербицид, являющийся действующим веществом таких препа-

ратов, как «Пума-Плюс» и «Агритокс» (Bayer AG, Германия) [18]. Пара-трет-бутилфенол применяется в качестве сырья для синтеза фе-

нольных смол, которые используются в производстве лаков, красок и пластификаторов, вулканизирующих агентов [4]. Основная область применения нафталина – производство фталевого ангидрида. Применение нафталина в сельском хозяйстве в настоящее время ограничивается обработкой кондиционных семян пшеницы, ржи, ячменя, овса и овощных культур против мучных клещей. γ -Нафталинсульфокислота повсеместно используется в производстве β -нафтола, нафтиламин-, нафтол- и аминафтаолсульфокислот, а при синтезе сополимерных суперпластификаторов – для создания добавок в бетон [1].

Как известно, иммунная система наиболее чутко реагирует на изменение химического гомеостаза организма. Подавляющее большинство ксенобиотиков так или иначе изменяют иммунологическую реактивность организма. Несмотря на то, что санитарно-токсикологические параметры 2-метил-4-хлорфеноксиуксусной кислоты, пара-трет-бутилфенола, нафталина, γ -нафталинсульфокислоты достаточно хорошо изучены, иммунотропные эффекты указанных веществ охарактеризованы недостаточно. Необходимость акцентировать внимание на иммунотоксикологических свойствах этих ароматических соединений связана с имеющимися в литературе данными об их негативном влиянии на иммунокомпетентные клетки и повышенном риске развития гематологических и лимфопролиферативных заболеваний, в частности неходжкинских лимфом [5,6,7].

В общем комплексе мероприятий, направленных на снижение рисков последствий влияния ароматических соединений как экотоксикантов, важная роль принадлежит биологическим исследованиям, оценивающим влияние химических факторов на организм человека. В литературе имеются сведения о токсичности указанных выше соединений для различных видов животных, а также о результатах исследований, проведенных с использованием различных тканей и клеток человека *in vitro* [8]. Тем не менее оценка опасности этих соединений для здоровья человека остается достаточно противоречивыми, что может быть обусловлено недостатком знаний о механизмах и особенностях биологического и токсикологического действий веществ. Использование различных методических подходов позволяет получить наиболее полное представление об опасности тех или иных соединений. В частности, методы оценки токсичности, дополняющие классические тесты на экспериментальных животных, а именно,

модели с использованием культур клеток млекопитающих, находят все более широкое применение в биолого-токсикологических исследованиях [2]. Кроме того, иммунологические методы являются составной частью методических схем по обоснованию допустимых концентраций и уровней вредных химических веществ, что позволит более широко охарактеризовать механизмы их действия, установить критерии оценки вредности и показатели эффективности профилактических мероприятий [3].

В данной работе нами проведено изучение влияния ряда ароматических соединений (2-метил-4-хлорфеноксиуксусной кислоты, пара-трет-бутилфенола, нафталина, γ -нафталинсульфокислоты) на жизнеспособность клеток линии НЕК293 и Т-лимфоцитов человека. Отметим, что оценка действия указанных соединений на функцию иммунокомпетентных клеток человека может быть полезна с точки зрения расширения представлений об иммуотропных свойствах данных ксенобиотиков.

Материал и методы

Анализ влияния соединений на жизнеспособность клеток условно-нормальной линии НЕК293 (клетки эмбриональной почки человека) и Т-лимфоцитов человека проводили с использованием витального красителя – трипанового синего [9].

Клетки линии НЕК293 культивировали в среде ДМЕМ («Биолот», Россия) в присутствии 10% эмбриональной телячьей сыворотки («Invitrogen», США), 2 мМ L-глутамина и 50 мкг/мл гентамицина сульфата.

Фракцию мононуклеаров выделяли из периферической венозной крови условно здоровых доноров – добровольцев (12 человек). Все доноры давали информированное согласие на участие в исследовании. Выделение фракции мононуклеаров проводили по стандартной методике центрифугирования в градиенте плотности фиколла (1,077 г/см³) [10]. Полученные клетки отмывали дважды (10 мин, 110 g) бессывороточной средой RPMI-1640 («ПанЭко», Россия) в присутствии 2 мМ L-глутамина и 50 мкг/мл гентамицина сульфата. С целью элиминации фракции гранулоцитов и моноцитов клетки далее инкубировали в течение 24-х часов в 48-луночных планшетах («Costar», США) (37°, 5% CO₂) в полной среде культивирования RPMI-1640 в присутствии 10% эмбриональной телячьей сыворотки. Концентрация клеток в культуре составляла 2×10^6 кл/мл. Мононуклеары стимулировали фитогемагглютинином (10 мкг/мл).

В каждую лунку вносили исследуемые соединения (нафталин, пара-трет-бутилфенол, 2-метил-4-хлорфеноксиуксусная кислота и γ -нафталинсульфокислота) в конечных концентрациях 1, 10 и 100 мкМ (в 0,1 % ДМСО) и инкубировали в течение 48 часов. По окончании инкубации проводили дифференциальный подсчет клеток с использованием 0,1% раствора трипанового синего в камере Горяева с использованием объектива Plan-Apo 40x/0.65 («AxioPlan», Carl Zeiss, Германия). Данные представляли в виде процента живых клеток по отношению к общему числу клеток. Данные, полученные в 3-х независимых экспериментах, выражали в виде среднего значения 3-х измерений для каждой концентрации со стандартной ошибкой среднего по отношению к значениям контроля (0,1% ДМСО),

принятого за 100%. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли в рамках стандартного пакета методов статистического анализа Statistica 6.0 для Windows (StatSoft, США), применяя парный критерий Стьюдента.

Работа получила одобрение в Локальном этическом комитете при ФГБУН «Институт биохимии и генетики» Уфимского научного центра РАН.

Результаты и обсуждение

Как следует из полученных данных (табл. 1), все исследованные соединения не оказывали влияния на жизнеспособность клеток НЕК293, что свидетельствует об отсутствии цитотоксического действия соединений в отношении этого типа клеток в указанном диапазоне концентраций (от 1 до 100 мкМ).

Таблица 1

Влияние исследуемых веществ на жизнеспособность клеток линии НЕК293, процент от контроля			
Вещество	Концентрация		
	1 мкМ	10 мкМ	100 мкМ
Нафталин	110,2 $\pm$ 1,4	105,5 $\pm$ 2,1	93,9 $\pm$ 0,74
Пара-трет-бутилфенол	112,4 $\pm$ 1,7	108,3 $\pm$ 1,4	95,8 $\pm$ 0,3
МЦПА	105,8 $\pm$ 1,8	103,3 $\pm$ 1,8	98,6 $\pm$ 1,4
γ -Нафталинсульфокислота	96,5 $\pm$ 2,2	95,5 $\pm$ 2,6	84,9 $\pm$ 0,9

Примечание. Данные представлены в виде процента живых клеток по отношению к контрольной группе, выживаемость в которой принята за 100% $\pm$ стандартная ошибка среднего (n=3).

При изучении влияния ароматических соединений на уровень жизнеспособности нестимулированных Т-лимфоцитов в условиях *in vitro* нами также не было обнаружено прямого цитотоксического эффекта. В то же время эффект нафталина, пара-трет-бутилфенола, 2-метил-4-хлорфеноксиуксусной кислоты и γ -нафталинсульфо-кислоты на

жизнеспособность митоген-стимулированных лимфоцитов человека имеет иной характер (табл. 2). Для всех исследованных соединений показана их способность незначительно угнетать выживаемость митогенстимулированных Т-клеток, причем, наиболее значимо данный эффект проявлялся у 2-метил-4-хлорфеноксиуксусной кислоты.

Таблица 2

Влияние исследуемых веществ на жизнеспособность Т-лимфоцитов человека, процент от контроля			
Вещество	Концентрация		
	1 мкМ	10 мкМ	100 мкМ
Нестимулированные Т-лимфоциты			
Нафталин	106,2 $\pm$ 0,2	102,5 $\pm$ 1,9	97,2 $\pm$ 1,8
Пара-трет-бутилфенол	107,2 $\pm$ 1,1	96,5 $\pm$ 0,2	91,3 $\pm$ 2,6
МЦПА	102,2 $\pm$ 2,3	93,3 $\pm$ 2,9	89,1 $\pm$ 2,4
γ -Нафталинсульфокислота	107,8 $\pm$ 0,6	92,2 $\pm$ 1,1	90,6 $\pm$ 2,5
ФГА-активированные Т-лимфоциты			
Нафталин	86,2 $\pm$ 0,7	72,4 $\pm$ 1,7	67,6 $\pm$ 0,3*
Пара-трет-бутилфенол	97,8 $\pm$ 1,6	76,5 $\pm$ 0,8	59,3 $\pm$ 1,6*
МЦПА	82,6 $\pm$ 2,3	63,3 $\pm$ 1,9	52,1 $\pm$ 0,4*
γ -Нафталинсульфокислота	97,4 $\pm$ 1,6	82,8 $\pm$ 2,1	47,6 $\pm$ 1,9*

Примечание. Данные представлены в виде процента живых клеток по отношению к соответствующему контролю, выживаемость в котором принята за 100% $\pm$ стандартная ошибка среднего (* $p < 0.05$ относительно соответствующего контроля; n=3).

Полученные нами данные частично подтверждают литературные сведения. Так, показано, что низкие концентрации нафталина (в диапазоне 50-100 мкМ) не оказывают влияния на выживаемость лимфоцитов человека, тогда как более высокие концентрации (500-1000 мкМ) снижают пролиферацию клеток в среднем на 63 % [11]. Сходные данные получены и

в работе М. Кариси и соавт., результаты которой не показали отсутствие негативного эффекта нафталина на жизнеспособность и пролиферацию лимфоцитов человека в диапазоне концентраций до 100 мкМ [12].

Известно, что цито- и генотоксичность нафталина обусловлены образованием активных метаболитов – 1,4-нафтохинона и 1,2-

нафтохинона, которые вызывают повреждение ДНК путем связывания с атомами N3 и N7 гуанина и аденина. Кроме того, указанные метаболиты индуцируют окислительный стресс, выявленный в клетках многих типов, в том числе в лимфоцитах человека [12]. Вероятно, отсутствие цитотоксического действия нафталина в отношении НЕК293 связано с тем, что в данном типе клеток не экспрессируются (или экспрессируются на чрезвычайно низком уровне) ферменты системы цитохрома P450 (CYP1A1, CYP1A2, CYP2A1, CYP2E1, CYP2F2), обеспечивающие метаболизм нафталина с образованием активных продуктов (1-нафтол, 2-нафтол, нафталин-1 и др.). В исследовании С. Diodovich и соавт. установлено, что нафталин вызывает снижение экспрессии генов, вовлеченных в механизмы дифференциации иммунокомпетентных клеток, и активацию онкогенов, участвующих в пролиферации и контроле клеточного цикла [13].

А. Faustini и соавт. при обследовании сельскохозяйственных рабочих, контактирующих с МЦПА (2-метил-4-хлорфеноксиуксусная кислота), было отмечено снижение пролиферативного ответа лимфоцитов на митогенную стимуляцию [14]. Кроме того, в этом же исследовании выявлено снижение процента CD4+, CD8+ и NK-клеток, что, по мнению авторов, свидетельствует об иммуносупрессивном эффекте МЦПА.

Пара-трет-бутилфенол, как следует из полученных нами данных, также не оказывает цитотоксического действия в отношении клеток НЕК293 и незначительно снижает пролиферацию Т-клеток человека. Пара-трет-бутилфенол используется в качестве промежуточного агента при производстве смол, модификатора и стабилизатора для полимеров; основной путь поступления в организм человека – ингаляционный и трансдермальный. В доступной нам литературе отсутствуют сведения об иммуотропном действии пара-трет-бутилфенола. Одним из последствий хронической интоксикации пара-

трет-бутилфенолом является профессиональное витилиго вследствие утраты функциональных меланоцитов [15]. Отмечаются также случаи развития аллергического контактного дерматита у рабочих, длительно контактирующих с формальдегидными смолами, содержащими пара-трет-бутилфенол, что, вероятно, связано с иммуотропными свойствами данного вещества [16]. Как известно, аллергический контактный дерматит обусловлен реакцией гиперчувствительности замедленного типа, в основе которой находится опосредованный Т-клетками воспалительный ответ, при котором стимуляция антигенспецифических Т-клеток-эффекторов приводит к активации макрофагов, местному воспалению и отеку тканей. Показанное нами ингибирующее влияние пара-трет-бутилфенола на жизнеспособность Т-лимфоцитов человека, вероятно, свидетельствует о наличии иммуносупрессивных свойств у данного соединения, что может быть одной из причин повышения риска развития реакций гиперчувствительности замедленного типа.

γ-Нафталинсульфокислота, как следует из данных литературы, не обладает иммуногенными свойствами. Так, в работе S. Rusconi и соавт. показано, что полимеры нафталинсульфокислоты не являются цитотоксическими в отношении клеток человека и не ингибируют антигензависимую пролиферацию Т-клеток [17].

Выводы

1. Изучено влияние нафталина, 2-метил-4-хлорфеноксиуксусной кислоты, пара-трет-бутилфенола и γ-нафталинсульфокислоты на жизнеспособность клеток человека НЕК293. Показано отсутствие цитотоксического действия соединений в диапазоне концентраций 1-100 мкМ.

2. Установлен незначительный ингибирующий эффект нафталина, 2-метил-4-хлорфеноксиуксусной кислоты, пара-трет-бутилфенола и γ-нафталинсульфокислоты на жизнеспособность митогенстимулированных Т-лимфоцитов человека.

Сведения об авторах статьи:

Зайнуллина Лиана Фанзилевна – к.б.н., н.с. ФГБУН «Институт биохимии и генетики» УНЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр-т Октября, 71. E-mail: zainullinalf@gmail.com.

Валиева Гульназ Ришатовна – магистрант кафедры прикладной экологии ФГБОУ ВО УГНТУ. Адрес: 450062, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1. E-mail: v-gulnaz1993@yandex.ru.

Ягафарова Гузель Габдулловна – д.т.н., профессор, зав. кафедрой прикладной экологии ФГБОУ ВО УГНТУ. Адрес: 450062, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1.

Вахитова Юлия Венеровна – д.б.н., зав. лабораторией молекулярной фармакологии и иммунологии ФГБУН «Институт биохимии и генетики» УНЦ РАН. Адрес: 450054, Уфа, пр-т Октября, 71. E-mail: juvv73@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вовк, А. Добавки на основе сополимеров нафталинсульфокислоты: теория и практическое использование / А. Вовк // Технологии бетонов. – 2010. – №11-12. – С. 10-12.
2. Целоусова, О.С. Механизмы и методы оценки цитотоксичности: учебное пособие / О.С. Целоусова, Ю.В. Вахитова, В.А. Вахитов. – Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России, 2012. – 112 с.
3. Забродский, П.Ф. Иммунотоксикология ксенобиотиков / П. Ф. Забродский, В.Г. Мандыч. – Саратов: СВИБХБ, 2007. – 420 с.

4. Klonne, D.R. Acute toxicity and primary irritation of para-tertiary butylphenol / D.R. Klonne, R.C. Myers, D.J. Nachreiner // Drug and chemical toxicology. – 1988. – Vol. 11, №1. – P. 43-54.
5. Pesticide exposure as risk factor for non-Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis / M. Eriksson [et al.] // Int J Cancer. – 2008. – Vol. 123, №7. – P. 1657-1663.
6. Santucci, K. Association of naphthalene with acute hemolytic anemia / K. Santucci, B. Shah // Acad Emerg Med. – 2000. – Vol. 7, №1. – P. 42-47.
7. Pesticide exposure and lymphohaematopoietic cancers: a case-control study in an agricultural region (Larissa, Thessaly, Greece) / M. Kokouva [et al.] // BMC Public Health. – 2011. – № 11. – P. 5-13.
8. EPA Health Effects Notebook for Hazardous Air Pollutants [Электронный ресурс]. URL: <http://www3.epa.gov/ttn/atw/hlthef/naphthal.html> (дата обращения: 18.11.2016).
9. Louis, K.S. Cell viability analysis using trypan blue: manual and automated methods / K.S. Louis, A. C. Siegel // Methods Mol Biol. – 2011. – Vol. 740. – P. 7-12.
10. Böyum, A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Isolation of mononuclear cells by one centrifugation, and of granulocytes by combining centrifugation and sedimentation at 1 g / A Böyum // Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl. – 1968. – Vol. 97. – P. 77-89.
11. Metabolism and cytotoxicity of naphthalene and its metabolites in isolated murine Clara cells / C.H. Chichester [et al.] // Molecular Pharmacology. – 1994. – Vol. 45, №4. – P. 664-672.
12. Determination of cytotoxic and genotoxic effects of naphthalene, 1-naphthol and 2-naphthol on human lymphocyte culture / M. Kapuci [et al.] // Toxicology and Industrial Health. – 2014. – Vol. 30, №1. – P. 82-89.
13. Naphthalene exposure: effects on gene expression and proliferation in human cord blood cells / C. Diodovich [et al.] // J. Biochem. Mol. Toxicol. – 2003. – Vol. 17, №5. – P. 286-294.
14. Immunological changes among farmers exposed to phenoxy herbicides: preliminary observations / A. Faustini [et al.] // Occup Environ Med. – 1996. – Vol. 53, №9. – P. 583-585.
15. Bajaj, A.K. Contact depigmentation from free para-tertiary-butylphenol in bindi adhesive / A.K. Bajaj, S.C. Gupta, A.K. Chatterjee // Contact Dermatitis. – 1990. – Vol. 22, №2. – P. 99-102.
16. Zimerson, E. Contact allergy to the monomers in p-tert-butylphenol-formaldehyde resin / E. Zimerson, M. Bruze // Contact Dermatitis. – 2002. – Vol. 47, №3. – P. 147-153.
17. Naphthalene sulfonate polymers with CD4-blocking and anti-human immunodeficiency virus type 1 activities / S. Rusconi [et al.] // Antimicrob Agents Chemother. – 1996. – Vol. 40, №1. P. 234-236.
18. Bayer CropScience Россия URL: <http://www.bayercropscience.ru/ru/MTSPA.html> (дата обращения: 18.11.2016).

УДК 611.018.4:616-099:622.343.5

© Г.Р. Давлетгареева, Е.Р. Фаршатова, Ф.Х. Камилов, 2017

Г.Р. Давлетгареева, Е.Р. Фаршатова, Ф.Х. Камилов
**НЕФЕРМЕНТАТИВНОЕ ЗВЕНО АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ
 КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ КОМПОНЕНТАМИ
 МЕДНО-ЦИНКОВОЙ КОЛЧЕДАННОЙ РУДЫ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

При моделировании хронической интоксикации элементами руды у экспериментальных животных происходит накопление в костях ряда тяжелых металлов (меди, цинка, стронция, железа, марганца, кадмия, свинца, ртути), усиление костной резорбции, изменение окислительно-антиоксидантного баланса с превалированием окислительных процессов. Однако патогенетические и патохимические механизмы действия комплекса этих элементов на костную ткань остаются неясными и требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования – оценить уровень основных компонентов неферментативного звена антиоксидантной системы в костной ткани при длительном поступлении компонентов медно-цинковой колчеданной руды.

Хроническая интоксикация половозрелых белых крыс компонентами медно-цинковой колчеданной руды при внутривенном введении суспензии измельченного порошка руды в 2% растворе крахмала приводила к снижению показателей содержания в костной ткани α -токоферола, аскорбиновой кислоты, глутатиона восстановленного, свободных тиоловых групп, достигающих статистической значимости к концу третьего месяца. Обсуждаются патохимические механизмы развития остеопенического синдрома при действии элементов руды цветных металлов.

Ключевые слова: остеопенический синдром, элементы медно-цинковой колчеданной руды, костная ткань, α -токоферол, аскорбат, глутатионвосстановленный, свободные тиоловые группы.

G.R. Davletgareeva, E.R. Farshatova, F.Kh. Kamilov
**NON-ENZYMATIC LINK OF BONE TISSUE ANTIOXIDANT PROTECTION
 DURING INTOXICATION WITH COMPONENTS OF COOPER-ZINC PYRITIC ORE**

Modeling chronic intoxication with elements of ore in experimental animals leads to accumulation in the bones of some heavy metals (copper, zinc, strontium, iron, manganese, cadmium, lead, mercury), increased bone resorption, changes of oxidant-antioxidant balance with the prevalence of oxidative processes. However, pathogenetic and pathochemical mechanisms of action of these elements on bone remain unclear and require further study.

The purpose of the study was to assess the level of the main components of the non-enzymatic link of the antioxidant system in the bone tissue under prolonged intake of the components of copper-zinc pyritic ore.

Chronic intoxication of sexually mature white rats with components of copper-zinc pyritic ore by intraventricular injection of crushed ore powder suspension in 2% solution of starch led to decrease in the bone tissue of α -tocopherol, ascorbic acid, glutathione restored, free thiol groups, reaching statistical significance by the end of the third month. The paper discusses the pathochemical mechanisms of development of osteopenic syndrome under action of elements of ores of nonferrous metals.

Key words: osteopenic syndrome, elements of copper-zinc pyritic ore, bone tissue, α -tocopherol, ascorbate, glutathione restored, free thiol groups.