

КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

© В. Ю. Гарбузова

УДК 616.831-005.1/6:548. 33

В. Ю. Гарбузова

ВИВЧЕННЯ ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ МІНЕРАЛЬНОГО ОБМІNU В СИРОВАТЦІ КРОВІ І ТКАНИНАХ АОРТИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГІПЕРВІТАМІНОЗУ D ТА КОРИГЮЧИХ ВПЛИВІВ З РІЗНИМИ МЕХАНІЗМАМИ ДІЇ

Сумський державний університет (м. Суми)

Роботу виконано в рамках теми наукових досліджень з держбюджетним фінансуванням «Визначення ролі поліморфізму поодиноких нуклеотидів у розвитку склеротичних уражень кровоносних судин», № держ. реєстрації 91.01.01.11-12.

Вступ. У численних дослідженнях було показано, що розвиток гіпервітамінозу D супроводжується ураженням багатьох органів і тканин організму, у тому числі і кровоносних судин [1, 10, 11-14]. Найчастіше індуковані вітаміном D дистрофічні зміни розвиваються в аортальній стінці [2, 5, 7, 15]. Сьогодні є всі підстави вважати, що токсичні впливи високих доз вітаміну D можуть бути пов'язані щонайменше з двома чинниками: зі збільшенням утворення гормонально активної форми вітаміну – $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, яка викликає зміни в організмі через геномні і негеномні ефекти [1, 6, 10], і з накопиченням у тканинах власне вітаміну D та його метаболітів, великих кількості яких можуть спричинятися до ушкодження клітин та компонентів сполучнотканинного матриксу [9, 11]. До факторів, що зумовлюють токсичну дію вітаміну D, відносять перш за все порушення, що виникають у результаті розладів фосфорно-кальцієвого обміну в організмі.

Мета дослідження – визначити вміст кальцію і фосфору у сироватці крові і тканинах аорти щурів за умов D-вітамінної інтоксикації та коригуючих впливів з різними механізмами дії.

Об'єкт і методи дослідження. Досліди виконано на 42 статевозрілих щурах обох статей лінії Вістар, маса яких становила 200-250 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію. Усі процедури з тваринами, а також виведення тварин з експерименту проводили відповідно до «Правил проведення робіт з експериментальними тваринами» [3] і «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 20 вересня 2001 р.) [4]. Для проведення експерименту було сформовано 7 експериментальних груп. Розподіл тварин по серіях дослідів наведено в **табл. 1**.

Методичну основу проведених досліджень склав патофізіологічний експеримент, метою якого було моделювання гострої D-вітамінної інтоксикації із застосуванням додаткових чинників, які могли впливати на розвиток судинних уражень, зумовлених високими дозами вітаміну D.

Таблиця 1
Поділ тварин на експериментальні групи

Номер групи	Умови експерименту	Тривалість експерименту, год.	Кількість тварин, шт.
I	Контроль	96	6
II	Вітамін D (300 000 МО/кг), 4 введення через кожні 24 год.	96	6
III	Варфарин (150 мг/кг), 8 введень через кожні 12 год.	96	6
IV	Вітамін D (300 000 МО/кг) + варфарин (150 мг/кг)	96	6
V	ЕГДК (150 мг/кг), 4 введення через кожні 24 год.	96	6
VI	Вітамін D (300 000 МО/кг) + ЕГДК (150 мг/кг)	96	6
VII	Вітамін D (300 000 МО/кг) + варфарин (150 мг/кг) + ЕГДК (150 мг/кг)	96	6

Вітамін D_3 у формі олійного розчину холекальциферолу вводили тваринам у шлунок через зонд з розрахунком 300000 МО/кг щодоби протягом 4 днів. Використана в роботі доза препарату викликає гостру інтоксикацію у щурів, але не спричиняється до смерті тварин протягом перших 10 днів від початку введення вітаміну [13]. Варфарин – препарат, що специфічно інгібую VKOR, а отже, унеможливлює карбоксилювання молекул MGP, – вводили підшкірно через кожні 12 год з розрахунком 150 мг/кг. Для запобігання кровотечі і пов'язаної з ними загибелі тварин через 24 і 48 год після першої ін'єкції варфарину вводили вітамін K₁ (філлоквіон) з розрахунком 15 мг/кг [13]. Натрієву сіль етан-1-гідрокси-1,1-дифосфонової кислоти (ЕГДК) у дозі 150 мг/кг вводили у шлунок через зонд за 1 год до введення вітаміну D. Усі використані в експериментах препарати (холекальциферол, варфарин, філлоквіон і ЕГДК) придбано у фірми Sigma Chemical Co.

Через 24 години після останнього введення препаратів щурів забивали шляхом декапітації й

КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

Таблиця 2

Вміст кальцію (мг / 100 мл) у сироватці крові щурів за різних умов експерименту

<i>№</i>	<i>Характер впливу</i>	<i>M±m</i>	<i>P₁</i>	<i>P₂</i>	<i>P₃</i>	<i>P₄</i>
I	Контроль	11,3±0,19				
II	Вітамін D	15,5±0,28	<0,001			
III	Варфарин	11,3±0,26	0,960			
IV	Вітамін D+ Варфарин	15,2±0,43	<0,001	0,618		
V	ЕГДК	11,5±0,31	0,757			
VI	Вітамін D+ ЕГДК	13,8±0,33	<0,001	0,004		
VII	Вітамін D+ Варфарин+ ЕГДК	13,9±0,41	<0,001	0,010	0,050	0,951

Примітка: у кожній групі *n* = 6; *P₁* – значимість відмінностей відносно контролю, *P₂* – відносно вітаміну D, *P₃* – відносно вітаміну D+ варфарину, *P₄* – відносно вітаміну D+ ЕГДК.

Таблиця 3

Вміст неорганічного фосфору (мг / 100 мл) у сироватці крові щурів за різних умов експерименту

<i>№</i>	<i>Характер впливу</i>	<i>M±m</i>	<i>P₁</i>	<i>P₂</i>	<i>P₃</i>	<i>P₄</i>
I	Контроль	11,9±0,31				
II	Вітамін D	14,8±0,46	0,001			
III	Варфарин	11,8±0,35	0,781			
IV	Вітамін D+ Варфарин	14,6±0,45	0,001	0,724		
V	ЕГДК	12,0±0,42	0,852			
VI	Вітамін D+ ЕГДК	12,7±0,27	0,072	0,003		
VII	Вітамін D+ Варфарин+ ЕГДК	13,2±0,28	0,010	0,014	0,030	0,227

Примітка: у кожній групі *n* = 6; *P₁* – значимість відмінностей відносно контролю, *P₂* – відносно вітаміну D, *P₃* – відносно вітаміну D+ варфарину, *P₄* – відносно вітаміну D+ ЕГДК.

одразу проводили забір матеріалу для досліджень. Об'єктами вивчення були: сироватка крові і аорта.

Кров після забою тварин збирали у стерильну пробірку та отримували сироватку шляхом центрифугування при 3000 об/хв протягом 10 хв.

Аорту виділяли після розкриття грудної клітки і черевної порожнини. Судину по всій її довжині – від дуги аорти до біфуркації – ретельно віddіляли від адвенції та прилеглої жирової тканини, відмивали від крові у фізіологічному розчині, висушували фільтрувальним папером і визначали масу.

Концентрацію загального кальцію у сироватці крові визначали колориметричним методом, що ґрунтуються на утворенні забарвлених комплексів кальцію з металохромогенним арсеназо III, що має велику спорідненість до кальцію, унаслідок чого присутність у реакційному середовищі інших катіонів майже не заважає проведенню аналізу в сироватці крові. Для цього використовували набір реагентів «Кальцій-Ново» фірми «Вектор-Бест» (Росія). Інтенсивність забарвлення проб визначали на спектрофотометрі СФ-26.

Вміст кальцію у тканинах аорти визначали після зважування і висушування препаратів у сушильній шафі при температурі 105°C до постійної ваги протягом 2 діб. Сухі зразки тканин спалювали у муфельній печі при *t* = 450°C протягом 3 діб до стану гомогенного сірого попелу постійної ваги. Зразки окиснювали концентрованою азотною кислотою при 70-90°C, надлишок кислоти випаровували. Мінеральні елементи проб переводили в розчинний стан додаванням 0,5 мл 20% соляної кислоти; розчин розводили бідистильованою водою до об'єму 10 мл. Аналіз вмісту кальцію у розчинах проб проводили на спектрофотометрі С-115-М-1 в атомно-абсорбційному режимі при довжині хвилі 422,2 нм. Калібрувальні графіки будували на основі стандартних розчинів хімічних елементів ГСОРМ 21-29, розведеніх до відомих концентрацій.

Вміст неорганічного фосфору в сироватці крові і в гомогенатах судин оцінювали фотометрично за утворенням молібденової сині в присутності молібдату амонію і відновлювача – аскорбінової кислоти [8].

КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

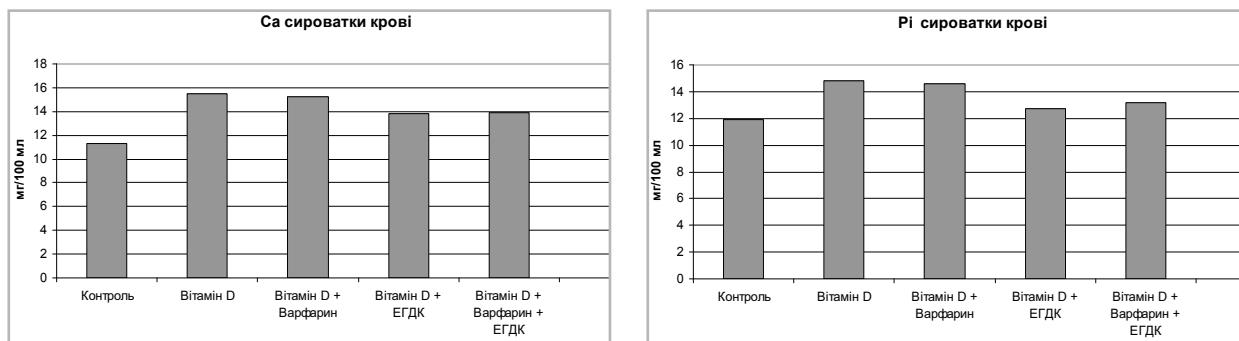


Рис. 1. Вміст кальцію і неорганічного фосфору у сироватці крові щурів в умовах гострої D-вітамінної інтоксикації та додаткових впливів.

Результати досліджень та їх обговорення.

Серед механізмів токсичної дії вітаміну D взагалі і на судинну стінку зокрема важливого значення надають збільшенню концентрації у крові кальцію і фосфору, іншими словами гіперкальцемії і гіперфосфатемії [1, 12].

У проведених нами дослідженнях було визначено вміст цих мінеральних компонентів у сироватці

крові тварин усіх семи експериментальних груп (**табл. 2, 3**). Як випливає з наведених даних, введення щуром токсичних доз вітаміну D дійсно супроводжується значним зростанням концентрації кальцію і фосфору у сироватці крові. Так, рівень першого збільшується на 37%, а другого – на 24% (**рис. 1**).

Варфарин не впливає на ці показники у D-гіпервітамінозних тварин, проте ЕГДК істотно їх

Таблиця 4
Вміст кальцію (ммоль / г сухої тканини) у стінці аорти щурів за різних умов експерименту

№	Характер впливу	M±m	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄
I	Контроль	0,34±0,05				
II	Вітамін D	0,92±0,07	<0,001			
III	Варфарин	0,45±0,07	0,223			
IV	Вітамін D+ Варфарин	11,5±0,17	<0,001	<0,001		
V	ЕГДК	0,33±0,04	0,922			
VI	Вітамін D+ ЕГДК	0,63±0,08	0,010	0,018		
VII	Вітамін D+ Варфарин+ ЕГДК	9,8±0,19	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примітка: у кожній групі n = 6; P₁ – значимість відмінностей відносно контролю, P₂ – відносно вітаміну D, P₃ – відносно вітаміну D+ варфарину, P₄ – відносно вітаміну D+ ЕГДК.

Таблиця 5
Вміст неорганічного фосфору (ммоль / г вологої тканини) у стінці аорти щурів за різних умов експерименту

№	Характер впливу	M±m	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄
I	Контроль	1,6±0,16				
II	Вітамін D	3,5±0,21	<0,001			
III	Варфарин	1,8±0,15	0,246			
IV	Вітамін D+ Варфарин	44,7±2,68	<0,001	<0,001		
V	ЕГДК	1,7±0,20	0,728			
VI	Вітамін D+ ЕГДК	2,6±0,22	0,003	0,012		
VII	Вітамін D+ Варфарин+ ЕГДК	34,5±2,4	<0,001	<0,001	0,018	<0,001

Примітка: у кожній групі n = 6; P₁ – значимість відмінностей відносно контролю, P₂ – відносно вітаміну D, P₃ – відносно вітаміну D+ варфарину, P₄ – відносно вітаміну D+ ЕГДК.

КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

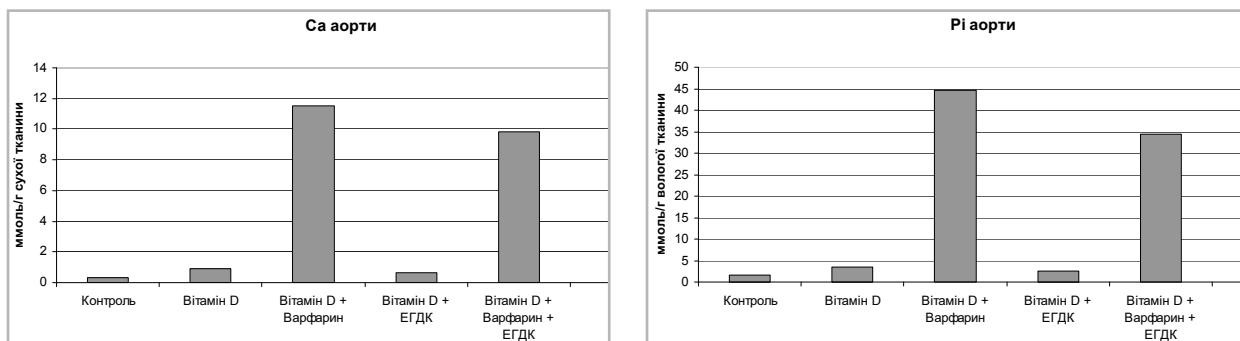


Рис. 2. Вміст кальцію і неорганічного фосфору у тканинах аорти щурів в умовах гострої D-вітамінної інтоксикації та додаткових впливів.

зменшує, якщо порівнювати з «чистою» D-вітамінною інтоксикацією. Таке зменшення для кальцію виявляє себе як в групі «вітамін D+ ЕГДК» (на 11%, $P = 0,004$), так і при поєднаному введенні вітаміну D, варфарину і ЕГДК (на 10%, $P = 0,01$).

Однак слід зазначити, що повної нормалізації вмісту кальцію при цьому не настає: він залишається істотно вищим, ніж у «чистому» контролі ($P < 0,001$). І нарешті, привертає до себе увагу той факт, що концентрація кальцію у сироватці крові тварин групи «вітамін D+ варфарин+ ЕГДК» була істотно меншою, якщо порівнювати з групою «вітамін D+ варфарин». Це свідчить про здатність бісфосфонатів зменшувати до певної міри гіперкальцемічний ефект токсичних доз вітаміну D.

Що стосується концентрації неорганічного фосфору у сироватці крові, то під впливом ЕГДК цей показник також істотно зменшувався, якщо порівнювати зі станом «чистої» D-вітамінної інтоксикації, як у групі «вітамін D+ ЕГДК» ($P = 0,003$), так і при поєднаному введенні вітаміну D, варфарину і ЕГДК ($P = 0,014$). При цьому повна нормалізація рівня P_i відбувалася тільки у перший з названих вище груп ($P = 0,072$ при порівнянні з контролем), а в другій – він залишався вищим за контрольні рівні ($P = 0,010$).

Першими ознаками порушення мінерального обміну в периферичних тканинах є збільшення в них вмісту кальцію і неорганічного фосфату до рівнів, які викликають утворення і відкладання солей на клітинних та позаклітинних структурах і започатковують у такий спосіб так звану ектопічну кальцифікацію. Важливо зазначити, що нарощання концентрації цих мінеральних компонентів у тканинах передує у часі появи вражених структурних змін, а отже, може вважатися більш ранньою ознакою процесів обважнення. З огляду на це нам відавалося доречним вивчити вміст кальцію і фосфатів у стінках аорт дослідних тварин і з'ясувати, чи залежить він від їх рівня у сироватці крові (табл. 4, 5).

Як випливає з наведених даних, гостра D-вітамінна інтоксикація супроводжується значним зростанням вмісту кальцію і фосфатів у тканинах аорти. Так, рівень кальцію тут збільшувався втричі ($0,92 \pm 0,07$ проти $0,32 \pm 0,05$ ммоль/г сухої тканини, $P < 0,001$), а неорганічного фосфору – більш ніж у 2

рази ($3,5 \pm 0,21$ проти $1,6$ ммоль/г вологої тканини, $P < 0,001$).

Варфарин (група III) і ЕГДК (група V) ніяк не впливали на ці показники. Проте, при додатковому введені варфарину тваринам з D-вітамінною інтоксикацією (група IV) у судинній стінці відзначали стрімке зростання вмісту кальцію (у 34 рази) і фосфатів (у 30 разів), якщо порівнювати з «чистим» контролем (група I) (рис. 2). Відповідно при порівнянні цих величин з показниками «чистих» D-гіпервітамінозних тварин (група II) таке зростання становило 12,5 рази – для Ca і 13 разів – для P_i ($P < 0,001$).

ЕГДК, на відміну від варфарину, навпаки, до певної міри запобігав кальцифікації аортальної стінки у D-гіпервітамінозних тварин. Так, у щурів, що отримували разом з вітаміном D ЕГДК (група VI) рівень кальцію і фосфатів у судинах зменшувався відповідно на 31,6% ($P = 0,018$) і 25,8% ($P = 0,012$). Проте, повної нормалізації не наставало і зазначені показники залишалися вищими за контрольні (Ca – на 85%, $P = 0,01$; P_i – на 62,5%, $P = 0,003$).

І нарешті, при поєднаному введені тваринам вітаміну D, варфарину і ЕГДК (група VII) було встановлено, що рівень кальцію і неорганічного фосфору в аортальній стінці зменшується, якщо порівнювати з тваринами IV групи (вітамін D+ варфарин), але залишається набагато вищим при порівнянні з групами VI (вітамін D+ ЕГДК) і II (вітамін D).

Таким чином, можна бачити, що досить потужний ангіопротектор, яким є ЕГДК, не може «перекрити» дію варфарину, спрямовану на вилучення MGP з механізмів активного захисту тканин від ектопічної мінералізації.

Висновки.

1. Гостра D-вітамінна інтоксикація супроводжується збільшенням вмісту кальцію і фосфатів в аортальній стінці щурів і розвитком гіперкальцемії і гіперфосфатемії, на рівень якої не впливає введення тваринам варфарину.

2. Порушення карбоксилювання MGP за допомогою варфарину веде до стрімкого і значного зростання концентрації кальцію і фосфатів у тканинах судин, якщо порівнювати з контролем і чистою D-вітамінною інтоксикацією.

3. Бісфосфонати (ЕГДК) мають певну ангіопротекторну дію, яка виявляє себе зменшенням темпів зростання вмісту кальцію і неорганічного фосфору в аорті D-гіпервітамінозних щурів. Вони істотно зменшують вміст кальцію і фосфору у сироватці крові D-гіпервітамінозних тварин, проте повністю їх не нормалізують.

4. У порядку збільшення вмісту мінеральних компонентів у стінках судин досліджені

експериментальні моделі можна розмістити таким чином: вітамін D+ ЕГДК<вітамін D<вітамін D+ ЕГДК+ варфарин<вітамін D+ варфарин.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням механізмів впливу вивчених агентів (варфарин, натрієва сіль етан-1-гідрокси-1,1-дифосфонова кислота (ЕГДК)) на розвиток кальцифікації артеріальної стінки.

Список літератури

1. Атаман О. В. Механізми розвитку D-гіпервітамінозних уражень кровоносних судин / О. В. Атаман. – Суми: Вид-во СумДУ, 2011. – 149 с.
2. Быць Ю. В. Сравнительно-патофизиологические аспекты энергообеспечения сосудистой стенки / Ю. В. Быць, В. П. Пишак, А. В. Атаман. – Киев-Черновцы: Прут, 1999. – 330 с.
3. Западнюк В. И. Лабораторные животные / В. И. Западнюк, И. П. Западнюк, Е. А. Захария. – Київ: Вища школа, 1983. – 383 с.
4. Резников О. Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах / О. Г. Резников // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142-145.
5. Association between osteopontin and human abdominal aortic aneurysm / J. Golledge, J. Muller, N. Shephard [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2007. – Vol. 27. – P. 655-660.
6. Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads / T. M Doherty, K. Asotra, L. A Fitzpatrick [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100. – P. 11201-11206.
7. Coronary artery calcium as a measure of biologic age / L. J. Shaw, P. Paolo Raggi, D. S. Berman [et al.] // Atherosclerosis. – 2006. – Vol. 188. – P. 112-119.
8. DuBois K. P. Studies on the mechanism of hydrogen transport in animal tissues: VI. Inhibitor studies with succinic dehydrogenase / K. P. DuBois, V. R. Potter // J. Gen. Physiol. – 1943. – Vol. 26. – P. 391-404.
9. Elastin degradation and calcification in an abdominal aorta injury model: role of matrix metalloproteinases / D. M. Basalyga, D. T. Simionescu, W. Xiong [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 3480-3487.
10. Heaney R. P. The vitamin D requirement in health and disease / R. P Heaney // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2005. – Vol. 97. – P. 13-19.
11. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity / G. Jones // Am. J. Clin. Nutr. – 2008. – Vol. 88, № 2. – P. 582-586.
12. Marcus J. F. Severe hypercalcemia following vitamin D supplementation in a patient with multiple sclerosis: a note of caution / J. F. Marcus, S. M. Shalev, C. A. Harris [et al.] // Arch. Neurol. – 2012. – Vol. 69 (1). – P. 129-132.
13. Price P. A. Warfarin-induced artery calcification is accelerated by growth and vitamin D / P. A. Price, S. A. Faus, M. K. Williamson // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2000. – V. 20. – P. 317-327.
14. Risk assessment for vitamin D / J. N. Hathcock, A. Shao, R. Vieth [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2007. – Vol. 85. – P. 6-18.
15. Shanahan C. M. Vascular calcification—a matter of damage limitation? / C. M. Shanahan // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006. – Vol. 21. – P. 1166-1169.

УДК 616.831-005.1/.6:548.33

ВИВЧЕННЯ ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ МІНЕРАЛЬНОГО ОБМІNU В СИРОВАТЦІ КРОВІ І ТКАНИНАХ АОРТИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГІПЕРВІТАМІНОЗУ Д ТА КОРИГУЮЧИХ ВПЛИВІВ З РІЗНИМИ МЕХАНІЗМАМИ ДІЇ

Гарбузова В. Ю.

Резюме. Наведені результати визначення вмісту кальцію і неорганічного фосфору у сироватці крові і тканині аорти щурів за умов гіпервітамінозу D і дії додаткових чинників (варфарин, натрієва сіль етан-1-гідрокси-1,1-дифосфонової кислоти (ЕГДК)). З'ясовано, що порушення карбоксилювання MGP за допомогою варфарину веде до стрімкого і значного зростання концентрації кальцію і фосфатів у тканинах судин, якщо порівнювати з контролем і чистою D-вітамінною інтоксикацією. Бісфосфонати (ЕГДК) мають певну ангіопротекторну дію, яка виявляє себе зменшенням темпів зростання вмісту кальцію і неорганічного фосфору в аорті D-гіпервітамінозних щурів.

Ключові слова: мінеральний обмін, гіпервітаміноз D.

КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 616.831-005.1/.6:548.33

ІЗУЧЕННЯ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МІНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА В СЫВОРОТКЕ КРОВІ И ТКАНЯХ АОРТЫ КРЫС ПРИ ГИПЕРВИТАМИНОЗЕ D И КОРРИГИРУЮЩИХ ВЛИЯНИЯХ С РАЗНЫМИ МЕХАНИЗМАМИ ДЕЙСТВИЯ

Гарбузова В. Ю.

Резюме. Приведены результаты определения содержания кальция и неорганического фосфора в сыворотке крови и тканях аорты крыс при гипервитаминозе D и действии дополнительных факторов (варфарин, натриевая соль этиан-1-гидрокси-1,1-дифосфоновая кислота (ЕГДК)). Выяснено, что нарушение карбоксилирования MGP с помощью варфарина ведет к стремительному и значительному росту концентрации кальция и фосфатов в тканях сосудов, если сравнивать с контролем и чистой D-витаминной интоксикацией. Ангиопротекторное действие бисфосфонатов (ЕГДК) проявляется себя уменьшением темпов роста содержания кальция и неорганического фосфора в аорте D-гипервитаминозных крыс.

Ключевые слова: минеральный обмен, гипервитаминоз D.

UDC 616.831-005.1/.6:548. 33

The Study of Some Indicators of Mineral Metabolism in Serum and Aortic Tissue of Rats with Hypervitaminosis D and under Corrective Effect of Different Mechanisms of Action

Garbuзova V. Yu.

Summary. The results of the determination of calcium and inorganic phosphorus in the blood serum and aortic tissue of rats with hypervitaminosis D and under action of additional factors (warfarin sodium ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonic acid) are shown. Impairment of MGP carboxylation by warfarin is found to leads to rapid and significant increase in the concentration of calcium and phosphate in the vascular tissues, when compared with the control and vitamin D-intoxication. Angioprotective action of bisphosphonates manifests itself in decreasing of growth rate of the content of calcium and inorganic phosphorus in aortic tissue of rats with hypervitaminosis D.

Key words: mineral metabolism, hypervitaminosis D.

Стаття надійшла 1.11.2012 р.

Рецензент – проф. Костенко В. О.