

## АНОТАЦІЯ

*Ковальова І.О.* Механізми метаболічних і біомеханічних порушень у кістках щурів за умов поєданого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію та їх корекція. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». – Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, Полтава, 2020; Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, Полтава, 2020.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і розв'язання наукової задачі, що полягає у з'ясуванні механізмів метаболічних і біомеханічних порушень у кістках щурів за умов поєданого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію та дослідженні ефективності їхньої корекції з використанням інгібіторів транскрипційних факторів AP-1 та NF-κB, а також ентеросорбентів.

Експерименти виконані на 118 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 190-234 г. Використовували експериментальні, біохімічні, остеометричні, біофізичні та математико-статистичні методи дослідження.

30-денне поєдане введення фториду натрію (у щоденній дозі 10 мг/кг) та нітрату натрію (у щоденній дозі 500 мг/кг), на відміну від окремого застосування цих сполук, порушує механізм авторегуляції рівня монооксиду нітрогену в стегових кістках щурів, збільшуючи активність загальної NO-синтази (на 51,3%,  $P < 0,05$ ) та її індукцибельної ізоформи (на 80,0%,  $P < 0,01$ ) на тлі зниження загальної аргіназної активності (на 53,6%,  $P < 0,001$ ) з подальшим підвищенням у тканинах концентрації пероксинітритів лужних та лужно-земельних металів (на 24,4%,  $P < 0,001$ ), що свідчить про розвиток нітрозативного стресу. Це

супроводжується високим кістковим обміном з підвищеною резорбцією, яка не компенсується реакцією формування кістки, збільшенням вмісту продуктів деполімеризації колагену, протеогліканів і сіалоглікопротеїнів (вільного оксипроліну, гексуронових кислот та N-ацетилнейрамінової кислоти) у стегнових кістках (на 13,7%,  $P < 0,01$ , 51%,  $P < 0,01$ , та 69,5%,  $P < 0,001$ , відповідно) та хребцях (на 18%,  $P < 0,01$ , 47%,  $P < 0,02$ , та 70%,  $P < 0,01$ , відповідно), що перевищує такий при поодинокому введенні солей фторної та нітратної кислот.

За цих умов істотно змінюються остеометричні та біомеханічні характеристики кісток: зменшується маса, щільність та мінеральна насиченість стегнових кісток (на 11,7%,  $P < 0,001$ , 19,6%,  $P < 0,01$ , та 23,5%,  $P < 0,02$ , відповідно) і хребців (на 13%,  $P < 0,01$ , 13,3%,  $P < 0,01$ , та 17,4%,  $P < 0,05$ , відповідно), знижується міцність і пружність стегнових кісток (при лінійному розриві та при випробовуванні на згин).

Інгібітори транскрипційних чинників AP-1 та NF- $\kappa$ B (SR 11302, амонію піролідиндитіокарбамат та водорозчинна форма кверцетину) відновлюють за умов поєданого введення фториду та нітрату натрію механізм авторегуляції рівня NO в стегнових кістках щурів, зменшуючи загальну активність NO-синтази (на 64%,  $P < 0,001$ , 74%,  $P < 0,001$ , та 80%,  $P < 0,001$ , відповідно) та активність її індукцйбельної ізоформи (на 75%,  $P < 0,001$ , 86%,  $P < 0,001$ , та 89%,  $P < 0,001$ , відповідно) при реципрокному збільшенні загальної аргіназної активності (на 88%,  $P < 0,001$ , 95%,  $P < 0,001$ , та вдвічі,  $P < 0,001$ , відповідно), та обмежуючи утворення пероксинітрити. Це супроводжується зменшенням активності ферментів-маркерів резорбції кістки (кислої фосфатази та її кісткової ізоформи) та обмеженням деполімеризації колагену, протеогліканів та сіалоглікопротеїнів сполучної (кісткової) тканини стегнових кісток і хребців.

Інгібітори транскрипційних чинників AP-1 та NF-κB за умов поєданого введення фториду та нітрату натрію нормалізують масу стегнових кісток і хребців, при цьому SR 11302 і амонію піролідиндитіокарбамат збільшують щільність, мінеральну насиченість, міцність і пружність стегнових кісток, а також щільність, мінеральну насиченість і міцність хребців (зменшується остеометричний індекс Simon), а водорозчинна форма кверцетину (корвітин) підвищує щільність і міцність стегнових кісток (збільшується розривне навантаження, межа міцності) без істотного впливу на показники мінеральної насиченості та пружності.

Суспензія нанодисперсного кремнезему відновлює за умов поєданого введення фториду та нітрату натрію функціонування фізіологічного механізму авторегуляції рівня NO в крові та стегнових кістках щурів. У гомогенаті кісток це призводить до зменшення загальної активності NO-синтаз (на 81,7%,  $P < 0,001$ ), активності її індукцйбельної ізоформи (на 90,7%,  $P < 0,001$ ), збільшення загальної аргіназної активності (на 89,2%,  $P < 0,001$ ) та обмеження утворення пероксинітриту (на 9,9%,  $P < 0,01$ ), що супроводжується обмеженням деполімеризації колагену, протеогліканів та сіалоглікопротеїнів сполучної (кісткової) тканини стегнових кісток і хребців.

Застосування суспензії нанодисперсного кремнезему суттєво не позначається за умов надлишкового надходження фториду та нітрату натрію на кількісних показниках структурної композиції стегнових кісток, але покращує їхні остеометричні (маса збільшується на 11,2%,  $P < 0,001$ ) та біомеханічні властивості при лінійному розриві (розривне навантаження підвищується на 22,1%,  $P < 0,01$ ; відносне подовження – на 7,9%,  $P < 0,05$ ) та при випробовуванні на згин (розривне навантаження збільшується на 26,5%,  $P < 0,001$ , модуль Юнга – 90,4%,  $P < 0,001$ , межа міцності – на 27,7%,  $P < 0,05$ ).

Призначення суспензії нанодисперсного кремнезему за умов надходження фториду та нітрату натрію підвищує щільність хребців (на 12,6%,  $P < 0,05$ ) без істотного впливу на їхню мінеральну насиченість, а за результатами остеометричного дослідження – збільшує масу та міцність (зменшується індекс Simon) 3-го поперекового хребця.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше виявлено, що поєднане надходження до організму ссавців фториду та нітрату натрію, на відміну від окремого їх впливу, порушує механізм авторегуляції рівня монооксиду нітрогену в стегнових кістках з подальшим розвитком нітрозативного стресу. Це супроводжується високим кістковим обміном з підвищеною резорбцією, яка не компенсується реакцією формування кістки, деполімеризацією колагенових і не колагенових білків кісткової тканини, змінами остеометричних і біомеханічних характеристик кісток (зменшується маса, щільність та мінеральна насиченість стегнових кісток і хребців, знижується міцність і пружність стегнових кісток при лінійному розриві та при випробовуванні на згин).

Вперше виявлено, що інгібітори транскрипційних чинників AP-1 та NF- $\kappa$ B (SR 11302, амонію піролідиндитіокарбамат та водорозчинна форма кверцетину) відновлюють за умов поєданого введення фториду та нітрату натрію механізм авторегуляції рівня NO в стегнових кістках щурів, зменшують активність ферментів-маркерів резорбції кістки, обмежують деполімеризацію колагену, протеогліканів та сіалоглікопротеїнів сполучної (кісткової) тканини стегнових кісток і хребців, збільшують щільність та покращують біомеханічні властивості кісток.

Вперше виявлено, що суспензія нанодисперсного кремнезему відновлює за умов поєданого введення фториду та нітрату натрію функціонування фізіологічного механізму авторегуляції рівня NO в крові та стегнових кістках щурів, обмежує деполімеризацію колагену,

протеогліканів та сіалоглікопротеїнів сполучної (кісткової) тканини стегнових кісток і хребців, покращує остеометричні та біомеханічні характеристики кісток.

**Практичне значення одержаних результатів.** Авторкою з'ясовано закономірності розвитку метаболічних і біомеханічних порушень у кістках щурів за умов поєданого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію, поглиблено уявлення про молекулярні механізми дії цих сполук на організм ссавців, що має практичне значення для розробки ефективних остеопротективних засобів. Розроблено нові підходи до корекції остеопенії та остеопорузу за умов сумісної дії нітратів і фторидів з використанням інгібіторів транскрипційних факторів AP-1 та NF-κB, а також ентеросорбентів (суспензії нанодисперсного кремнезему), що потребує подальших доклінічних і клінічних досліджень.

Результати роботи впроваджено у навчальний процес на кафедрі патофізіології Української медичної стоматологічної академії; кафедрах патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету, Національного фармацевтичного університету; Харківського національного медичного університету.

**Ключові слова:** окремих і поєданий токсичний вплив нітратів і фторидів, губчасті та трубчасті кістки, авторегуляція монооксиду нітрогену, активні форми нітрогену, ремоделювання кісткової тканини, дезінтеграція органічного матриксу кісток, транскрипційні чинники каппа B та AP-1, ентеросорбенти.

## SUMMARY

*Kovaleva I.O.* Mechanisms of metabolic and biomechanical disorders in rats' bones during combined excess nitrate and sodium fluoride intake and their correction. – Qualification research work. Manuscript.

Dissertation for a Doctor of Philosophy Degree, Specialty “Medicine”.  
- Ukrainian Medical Stomatological Academy, Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2020; Ukrainian Medical Stomatological Academy, Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2020.

This dissertation presents a conceptual synthesis and solution of the scientific issue aimed at elucidating mechanisms of metabolic and biomechanical disorders in rats' bones during combined excess sodium nitrate and sodium fluoride intake and elaborating new methods for their correction by using inhibitors of transcription factors AP-1 and NF- $\kappa$ B, and enterosorbents.

Series of experiments were performed on 118 Wistar white male rats weighing 190-234 g. Experimental, biochemical, osteometric, biophysical and mathematical-statistical methods of investigation were applied in this research.

It has been found out for the first time that 30-day co-administration of sodium fluoride (in a daily dose of 10 mg / kg) and sodium nitrate (in a daily dose of 500 mg / kg), in contrast to the separate administration of these compounds impairs the mechanism of autoregulation of nitrogen monoxide in the femoral bones of the rats, while increasing the activity of total NO synthase (by 51.3%,  $P < 0.05$ ) and its inducible isoform (by 80.0%,  $P < 0.01$ ) during the decrease in total arginase activity (by 53.6%,  $P < 0.001$ ) with subsequent growth of peroxynitric concentration of alkali and alkaline earth metals (by 24.4%,  $P < 0.001$ ) that points out the nitrosatitistic stress progression. This is accompanied by high bone metabolism with increased

resorption, which is not compensated by the bone formation reaction; by an increase in the content of collagen depolymerisation products, proteoglycans and sialoglycoproteins (free hydroxyproline, hexaronic acids and N-acetylneuramine acid) in the femoral bones (by 13.7%,  $P < 0.01$ , 51%,  $P < 0.01$ , and 69.5%,  $P < 0.001$ , respectively) and vertebrae (by 18%,  $P < 0.01$ , 47%,  $P < 0.02$ , and 70%  $P < 0.01$ , respectively). These values exceed the values obtained during the single administration of fluorine and nitric acid salts.

Under these conditions, the osteometric and biomechanical characteristics of the bones significantly change: the weight, density and mineral saturation of the femoral bones become reduced (by 11.7%,  $P < 0.001$ , 19.6%,  $P < 0.01$ , and 23.5%,  $P < 0.02$ , respectively) as well as the vertebrae do (by 13%,  $P < 0.01$ , 13.3%,  $P < 0.01$ , and 17.4%,  $P < 0.05$ , respectively); the strength and elasticity of the femoral bones decreases (with linear rupture and during the bending test).

The study has demonstrated that under the sodium nitrate and sodium fluoride co-administration, the inhibitors of transcription factors AP-1 and NF- $\kappa$ B (SR 11302, ammonium pyrrolidindithiocarbamate and water soluble form of quercetin) renew the mechanism NO autoregulation in the femoral bones of rats, reducing the total activity of NO synthase (by 64%,  $P < 0.001$ , 74%,  $P < 0.001$ , and 80%,  $P < 0.001$ , respectively) and its inducible isoform (by 75%,  $P < 0.001$ , 86%,  $P < 0.001$ , and 89%,  $P < 0.001$ , respectively) against the reciprocal increase in total arginase activity (by 88%,  $P < 0.001$ , 95%,  $P < 0.001$ , and twice,  $P < 0.001$ , respectively), and limiting the peroxynitrite production. This is accompanied by lessening the activity of bone resorption marker enzymes (acid phosphatase and its bone isoform) and the restriction of the depolymerization of collagen, proteoglycans and sialoglycoproteins of the connective tissue (bone) of the femoral bones and vertebrae.

It has been shown that the inhibitors of the transcription factors AP-1 and NF- $\kappa$ B during sodium fluoride and sodium nitrate co-administration

normalize the mass of femoral bones and vertebrae, while SR 11302 and ammonium pyrrolidindithiocarbamate increase the density, mineral saturation, strength and elasticity of the femoral bones, as well as density, mineral saturation and strength of the vertebrae (the Simon osteometric index decreases), and the water-soluble form of quercetin (corvitin) increases the density and strength of the femoral bones (the bursting load and the tensile strength grow) without any considerable effect on the values of mineral saturation and elasticity.

It has been found out for the first time that during the sodium fluoride and sodium nitrate co-administration the suspension of nanodispersed silica renew the functioning of the physiological mechanism of NO level autoregulation in the blood and femoral bones of rats. The analysis of bone homogenates has revealed that this leads to a decrease in the total activity of NO-synthase (by 81.7%,  $P < 0.001$ ), the activity of its inducible isoform (by 90.7%,  $P < 0.001$ ), increase in total arginase activity (by 89.2%,  $P < 0.001$ ) and limitation of the peroxynitrite production (by 9.9%,  $P < 0.01$ ) that is accompanied by restriction of depolymerization of collagen, proteoglycans and sialoglycoproteins of connective (bone) tissue in the femur and vertebrae.

Applying a suspension of nanodispersed silica under excess sodium fluoride and sodium nitrate produces no significant effect on quantitative parameters of the structural composition of the femur bones, but improves their osteometric (mass increases by 11.2%,  $P < 0.001$ ) and biomechanical properties at linear rupture (breaking load increases by 22.1%,  $P < 0.01$ ; relative elongation – by 7.9%,  $P < 0.05$ ) and in the bending test (breaking load increases by 26.5%,  $P < 0.001$ , Young's modulus – by 90.4%,  $P < 0.001$ , ultimate strength – by 27.7%,  $P < 0.05$ ).

Using the suspension of nanodispersed silica during the sodium fluoride and sodium nitrate increases the density of vertebrae (by 12.6%,  $P < 0.05$ ) without any significant effect on their mineral saturation, and,



according to the findings of the osteometric investigation, promotes the growth of the mass and strength (the Simon index is decreased) of the 3<sup>rd</sup> lumbar vertebra.

**Scientific relevance of obtained results.** It has been found out for the first time that combined intake of sodium fluoride and sodium nitrate, unlike the separate administration of these compounds impairs the mechanism of nitrogen monoxide autoregulation in the femoral bones followed with the development of nitrosative stress. This is accompanied by bone metabolism with increased resorption, which is not compensated through the reaction of bone formation, depolymerization of collagenous and non-collagenous proteins of bone tissue, changes in osteometric and biomechanical characteristics of bones (decrease in mass, density and mineral saturation of the femoral bones and vertebrae, lowered density and elasticity of femoral bones under linear rupture and bend test.

It has been first established that the inhibitors of the transcription factors AP-1 and NF- $\kappa$ B (SR 11302, ammonium pyrrolidindithiocarbamate and water-soluble form of quercetin) restore the mechanisms of NO autoregulation in femoral bones of the rats, reduces the activity of certain enzymes, which serve as bone resorption markers, restrict depolymerization of collagenes, proteoglycans and sialoglycoproteins of connective (bone) tissue in the femur and vertebrae, as well as enhance bone density and biomechanical properties.

This research is the first that has demonstrated the suspension of nanodispersed silica under co-administration of sodium fluoride and sodium nitrate restores functioning of the physiological mechanism of NO autoregulation in the blood and femoral bones in the rats, inhibits depolymerization of collagenes, proteoglycans and sialoglycoproteins of connective (bone tissues) in the femoral bones and vertebrae, and improves osteometric and biomechanical properties of the bones.

**Practical relevance of obtained results.** This dissertation has clarified the regularities of the development of metabolic and biomechanical disorders in rats' bones during combined sodium fluoride and sodium nitrate intake, as well as has contributed to a stronger understanding of the molecular mechanisms of the action of these compounds on the body of mammals that is of considerable clinical importance for the development of effective osteoprotective medication. This research work has also suggested new approaches towards the correction of osteopenia and osteoporosis by combining nitrates and fluorides and the inhibitors of transcription factors of AP-1 and NF- $\kappa$ B, as well as enterosorbents (suspensions of nanodispersed silica), but they require further thorough preclinical and clinical studies.

The results obtained have been incorporated into the courses delivered by the Department of Pathophysiology, Ukrainian Medical Stomatological Academy; by the Departments of Pathological Physiology at Zaporizhzhia State Medical University, National Pharmaceutical University, and Kharkiv National Medical University.

**Key words:** separate and combined toxic effects of nitrates and fluorides, spongy and tubular bones, autoregulation of nitrogen monoxide, active forms of nitrogen, remodelling of bone tissue, disintegration of organic bone matrix, transcription factors kappa B and AP-1, enterosorbents.

### **Список публікацій здобувачки за темою дисертації**

*1) в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Функціонування аргіназного та NO-синтазного шляху метаболізму L-аргініну в крові щурів за умов поєданого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію та застосування суспензії нанодисперсного кремнезему / О.Є. Акімов, І.О. Ковальова, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української

мед. стоматол. академії. – 2016. – Т.16, №1. – С. 169-173. (Безпосередньо дисертанці належать дані щодо NO-синтазної та аргіназної активності в крові щурів за умов поєднаного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію та застосування суспензії нанодисперсного кремнезему)

2. Влияние энтеросорбентов на метаболизм аргинина и процессы пероксидного окисления липидов в крови крыс в условиях хронической сочетанной интоксикации нитратом и фторидом натрия / О.Е. Акимов, И.А. Ковалёва, В.А.Костенко // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей (Казахстан). – 2016. – №3. – С.37-41. (Безпосередньо дисертанці належать дані щодо NO-синтазної та аргіназної активності в крові щурів за умов застосування різних ентеросорбентів при поєднаній інтоксикації нітратом і фторидом натрію).

3. Ковальова І.О. Вплив інгібіторів транскрипційного чинника каппа В на метаболічні та структурні порушення кісткової тканини за умов поєднаного надлишкового надходження фториду та нітрату натрію / І.О. Ковальова, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2019. – Т.19, №1. – С. 65-70. (Особиста участь дисертантки – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

4. Ковальова І.О. Вплив інгібітора транскрипційного чинника AP-1 на структурно-метаболічні та біомеханічні зміни кісткової тканини за умов поєднаного надлишкового надходження фториду та нітрату натрію / І.О. Ковальова, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2019. – Т.19, №2. – С. 123-128. (Особиста участь дисертантки – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

5. Correction of destructive changes in connective tissues of different organs during chronic nitrate and fluoride intoxication by nanosized silica oxide / O.Ye. Akimov, I.O. Kovalova, V.O. Kostenko // Journal of Education, Health and Sport. – 2019. – V.9, №5. – P. 547-555. (Безпосередньо дисертанткою одержано та проаналізовано результати щодо змін показників деструкції кісткової тканини за умов застосування суспензії нанодисперсного кремнезему при поєднаній інтоксикації нітратом і фторидом натрію).

*2) які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

6. Ковалёва И.А. Роль пероксинитрита в процессах деполимеризации коллагена и протеогликанов в костях и коже крыс при сочетанном введении в организм нитрата и фторида натрия / И.А. Ковалёва, А.В. Богданов, Д.А. Хмиль // Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье : XIX международная медико-биологическая конференция молодых исследователей (Санкт-Петербург, 23 апреля 2016 г.) : тезисы. – СПб. : Изд-во СПбГУ, 2016. – С. 273-274. (Безпосередньо дисертантці належать дані щодо закономірностей зміни концентрації пероксинітриту та продуктів деполімеризації колагену і протеогліканів у кістках за умов поєданого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію).

7. Роль редокс-чутливих транскрипційних чинників у механізмах окисно-нітрозативного стресу / А.М. Єлінська, Ю.Д. Френкель, М.С. Коваль, І.О. Ковальова, О.О. Швайковська, І.В. Явтушенко, В.О. Костенко // Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм : X наук.-практ. конф. з міжнарод. участю (Тернопіль, 5–6 жовтня 2017 р.) : мат. – Тернопіль, 2017. – С. 16. (Безпосередньо дисертантці належать дані щодо ролі транскрипційних чинників NF-κB та AP-1 у механізмах окисно-нітрозативного стресу в

кістках за умов поєданого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію).

8. Роль інгібіторів та індукторів редокс-чутливих транскрипційних чинників у фармакологічній регуляції окисно-нітративного стресу / А.М. Єлінська, Ю.Д. Френкель, О.І. Белікова, М.С. Коваль, І.О. Ковальова, В.О. Костенко // V нац. з'їзд фармакологів України (Запоріжжя, 18–20 жовтня 2017 р.) : тези доп. – Запоріжжя, 2017. – С. 42. (Безпосередньо дисертантці належать дані щодо впливу інгібіторів транскрипційних чинників NF-κB та AP-1 на розвиток окисно-нітративного стресу в кістках за умов поєданого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію).

9. Акимов О. Е. Нитрат-индуцированные процессы в крови и сердце крыс / О.Е. Акимов, И.А. Ковалёва // Багаторівнева профілактика та діагностика в онкології : зб. тез наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Харків, 2018. – С. 8. (Безпосередньо дисертантці належать дані щодо змін показників системи NO в крові щурів за умов поєданого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію).

10. Інгібітори активації транскрипційних чинників NF-κB та AP-1 як засоби профілактики та патогенетичної терапії окисно-нітративного стресу / В.О. Костенко, А.М. Єлінська, І.О. Ковальова, С.М. Назаренко, Н.В. Соловйова, Ю.Д. Френкель, О.О. Швайковська, І.В. Явтушенко // Бюлл. XVII чтений им. В.В. Подвысоцкого (г. Одесса, 24–25 мая 2018 г.). – Одесса, 2018. – С. 110-111. (Безпосередньо дисертантці належать дані щодо впливу інгібіторів транскрипційних чинників NF-κB та AP-1 на розвиток окисно-нітративного стресу в кістках за умов поєданого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію).

11. Роль редоксчутливих чинників транскрипції в механізмах деструкції сполучної тканини / А.М. Єлінська, І.О. Ковальова, С.М. Назаренко, Ю.Д. Френкель, О.О. Швайковська, І.В. Явтушенко, В.О.

Костенко // Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм : XI наук.-практ. конф. з міжнарод. участю (Тернопіль, 4–5 жовтня 2018 р.) : мат. – Тернопіль, 2018. – С. 43- 44. (Безпосередньо дисертантці належать дані щодо впливу інгібіторів транскрипційних чинників NF-κB та AP-1 на показники деструкції кісткової тканини за умов поєданого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію).

12. Роль редоксчутливих чинників транскрипції в порушенні авторегуляції оксиду азоту в організмі ссавців / В.О. Костенко, Ю.М. Гришко, С.В. Денисенко, А.М. Єлінська, І.О. Ковальова, Н.В. Соловійова, О.О. Швайковська // Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики : VII пленум Укр. наук. тов. патофізіологів та наук.-практ. конф., присвячені 110-річчю з дня народження чл.-кор. АМН СРСР, проф. М.Н. Зайка : мат. доп. (Полтава, 11-12 жовтня 2018 р.). – Полтава, 2018. – С. 35-36. (Безпосередньо дисертантці належать дані щодо розладів авторегуляції рівня NO в кістках щурів за умов поєданого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію).

13. Роль активации ядерного транскрипционного фактора NF-κB в развитии гиперпродукции оксида азота в условиях хронической фторидной интоксикации / О.Е. Акимов, И.А. Ковалёва, А.В. Мищенко // Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку : збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції (м. Львів, 25–26 січня 2019 р.). – Львів : ГО «Львівська медична спільнота», 2019. – С. 109-112. (Безпосередньо дисертантці належать дані щодо ролі активації NF-κB на вироблення NO у кістках щурів за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію).

14. Влияние NF-κB фактора на развитие оксидационного стресса в крови крыс при фторидной интоксикации / О.Е. Акимов, И.А. Ковалёва,

А.В. Мищенко // Актуальні питання розвитку медичних наук у ХХІ ст. : міжнар. наук.-практ. конф. (Львів, 25-26 травня 2019 р.) : зб. матеріалів. – Львів, 2019. – С. 94–98. (Безпосередньо дисертантці належать дані щодо ролі активації NF-κB на продукування активних форм нітрогену в кістках щурів за умов інтоксикації фторидом натрію).

15. Ковальова І.О. Метаболічні, остеометричні і біомеханічні показники кістковій тканині щурів при поєднаному надлишковому надходженні в організм нітрату і фториду натрію / І.О. Ковальова, В.І. Макаренко // Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція : тези доповідей II Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю (21 листопада 2019 р.). – Харків : Вид-во НФаУ, 2019. – С. 184. (Особиста участь дисертантки – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання тез доповіді).

*3) які додатково відображають наукові результати дисертації:*

16. Молекулярні механізми впливу фторидів на організм ссавців / В.О. Костенко, О.Є. Акімов, І.О. Ковальова, А.В. Міщенко, Ю.Д. Френкель // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2018. – Т. 18, №1. – С. 303-308. (Безпосередньо дисертанткою проаналізовано дані літератури та власних досліджень щодо закономірностей впливу фторидів на кісткову тканину).