

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ»

БОЙКО ЛАРИСА АНАТОЛІВНА

УДК:546.264;543.632.471-06:616-008.6]-092.9

**МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ В ОРГАНІЗМІ ТВАРИН
ЗА УМОВ КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ
ТЕТРАХЛОРМЕТАНУ ТА КАРБОФОСУ І ШЛЯХИ ЇХ
КОРЕКЦІЇ**

03.00.04 – біохімія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата біологічних наук

Тернопіль – 2016

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Державному вищому навчальному закладі «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».

Науковий керівник: доктор біологічних наук, професор
Фіра Людмила Степанівна,
Державний вищий навчальний заклад
«Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»,
завідувач кафедри фармації Навчально-наукового
інституту післядипломної освіти.

Офіційні опоненти: доктор біологічних наук, професор
Грубінко Василь Васильович,
Тернопільський національний педагогічний
університет імені Володимира Гнатюка завідувач
кафедри біології та методики викладання
природничих дисциплін;

доктор біологічних наук, професор
Ерстенюк Ганна Михайлівна,
Івано-Франківський національний медичний
університет, перший проректор, завідувач кафедри
біологічної та медичної хімії
імені академіка Г. О. Бабенка.

Захист відбудеться «11» травня 2016 р. о 11⁰⁰ год. на засіданні спеціалізованої вченої ради К. 58.601.04. у Державному вищому навчальному закладі «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», за адресою: 46001, м. Тернопіль, вул. Майдан волі, 1.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», за адресою: 46001, м. Тернопіль, вул. Січових стрільців, 8.

Автореферат розісланий «08» квітня 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради К 58.601.04
кандидат біологічних наук, доцент

Т. Я. Ярошенко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Широке використання фосфорорганічних сполук як інсектицидів, пестицидів, а також знищення бойових речовин призводить до забруднення навколишнього середовища токсичними продуктами. Потрапляючи до організму людини та тварин, ці речовини викликають активацію вільнорадикальних процесів, пригнічують захисно-компенсаторні сили, інгібують ензими, які беруть участь у процесах енергозабезпечення клітин (Мышкин В.А. и др., 2004; Забродський П.Ф., 2007; Войтенко Н.Г., 2013; M.E.C.Leenders et al., 2003). Однією з таких речовин є карбофос, що проявляє виражену антихолінергічну активність. Порушення, які розвиваються на початкових етапах інтоксикації, в основному, обумовлені гіперактивацією холінергічних механізмів передачі нервового імпульсу, а також прямим токсичним впливом на клітини різних органів, у результаті чого виникає поліорганна патологія.

Тетрахлорметан – ксенобіотик, що використовується в промисловості, сільському господарстві та побуті, а також відомий та добре вивчений його токсичний вплив на печінку в модельних експериментах. В організмі людини цей токсикант ушкоджує мембранні структури багатьох органів і тканин, зокрема печінки та міокарду (Губский Ю.И., 2001, 2005; Гріднєв О.Е., 2005; Цубанова Н.А., 2012). В основі його пошкоджувальної дії лежить здатність піддаватись у печінці метаболічним перетворенням, у результаті чого утворюються високоактивні радикали (CCl_3 , $OC1$, Cl), що ініціюють появу активних форм кисню, активують процеси пероксидного окиснення ліпідів та протеїнів, ковалентно зв'язуються з різними макромолекулами (Лісничук Н.Є. та ін., 2007; Забродський П.Ф. и др., 2008; Ляхович Р.М. та ін., 2011).

У реальному житті нерідко трапляється комбінована дія декількох токсичних чинників, які залежно від умов, можуть порушити рівновагу окиснювальних процесів в організмі та призвести до важких захворювань.

Для пригнічення активності вільнорадикальних реакцій в організмі після отруєння широко використовують антиоксиданти, що сповільнюють процеси переокиснення ліпідів та протеїнів (Воронина Т.А., 2009; Бурлакова Є.Б. та ін., 2010; Чекман И.С. и др., 2014).

Розвиток токсичних уражень, які спричинені вищевказаними токсикантами, супроводжується синдромом ендогенної інтоксикації, для усунення якої використовують ентеросорбенти (Бондарев Е.В., 2008; Ніколаєв В.Г. та ін., 2010; Нещерет Е.И., 2011).

У сучасній літературі відсутні дані щодо застосування антиоксидантів та ентеросорбентів за умов комбінованого отруєння тварин тетрахлорметаном і карбофосом. Тому, актуальним є пошук та вивчення впливу нових коригувальних чинників на метаболічні порушення, викликані даними токсикантами.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової наукової теми кафедр медичної біохімії та фармакології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» «Біохімічні механізми токсичності

наночастинок різної природи та інших антропогенних і біогенних токсикантів у біологічних системах» (№ держ. реєстрації 0112U000542), в якій автор досліджувала розвиток вільнорадикальних процесів, зміни функціональної активності антиоксидантної системи, проникність мембранних структур гепатоцитів, кардіоміоцитів та еритроцитів за умов комбінованого впливу тетрахлорметану та карбофосу на організм щурів, а також вивчала ефективність використання за цих умов антиоксидантів і ентеросорбентів.

Мета і завдання дослідження. Встановити особливості метаболічних порушень за умов комбінованого токсичного ураження щурів тетрахлорметаном і карбофосом та запропонувати ефективні способи їх корекції антиоксидантами та ентеросорбентами.

Для досягнення поставленої мети сформовано такі основні завдання:

1) вивчити ступінь порушення процесів ліпопероксидації та стан клітинних мембран гепатоцитів, кардіоміоцитів та еритроцитів за умов комбінованого ураження тварин тетрахлорметаном і карбофосом;

2) вивчити показники антиоксидантної системи щурів за одночасного отруєння їх тетрахлорметаном і карбофосом;

3) дослідити рівень ендогенної інтоксикації в організмі тварин, уражених тетрахлорметаном на тлі інтоксикації карбофосом;

4) дослідити особливості вуглеводного та енергетичного обмінів, активність ацетилхолінестерази у щурів в умовах комбінованого ураження їх тетрахлорметаном та карбофосом;

5) вивчити вплив антиоксиданта мексидолу на метаболічні порушення в організмі тварин після ураження їх тетрахлорметаном і карбофосом;

6) обґрунтувати можливість застосування ентеросорбента ентеросгелю для зниження ендогенної інтоксикації в організмі щурів, уражених тетрахлорметаном і карбофосом.

Об'єкт дослідження: токсичне комбіноване ураження білих щурів тетрахлорметаном і карбофосом.

Предмет дослідження: показники вільнорадикального окиснення, антиоксидантної системи, ендогенної інтоксикації та цитолізу гепатоцитів та кардіоміоцитів, вуглеводного та енергетичного обмінів в організмі тварин за умов комбінованого токсичного ураження тетрахлорметаном і карбофосом та після корекції антиоксидантом мексидолом і ентеросорбентом ентеросгелем.

Методи дослідження: біохімічні, токсикологічні, спектрофотометричні, колориметричні, статистичні (метод варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента).

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше запропонована модель токсичного комбінованого ураження щурів тетрахлорметаном і карбофосом. Комплексно досліджено перебіг вільнорадикальних процесів, зокрема, ліпопероксидації та окиснювальної модифікації білків за умов ураження щурів тетрахлорметаном на тлі інтоксикації карбофосом. Отримані нові дані про стан захисних систем організму, зокрема антиоксидантної, після ураження тварин чотирихлористим карбоном і карбофосом. Досліджено активність

біоенергетичних процесів в умовах ураження щурів тетрахлорметаном і карбофосом та визначена активність холінестеразних реакцій після отруєння тварин названими ксенобіотиками.

Уперше досліджено показники ендогенної інтоксикації тварин за умов комбінованого впливу на організм тетрахлорметану та карбофосу. Запропоновано нові методи корекції активованих вільнорадикальних процесів за допомогою антиоксиданта мексидолу. Для зменшення проявів ендотоксикозу після ураження щурів ксенобіотиками уперше запропоновано ентеросорбент ентеросгель.

Практичне значення одержаних результатів. Уперше за експериментальної моделі комбінованого ураження карбофосом і тетрахлорметаном використано антиоксидант мексидол та ентеросорбент ентеросгель. Доведена ефективність їх застосування за даної патології.

На основі отриманих результатів запропонована патогенетична схема розвитку порушень в ураженому організмі, а також виявлено ланки, які можна відкоригувати з метою послаблення інтоксикації.

Отримані результати дозволяють запропонувати в клініко-лабораторну практику методи дослідження для оцінки ступеня важкості інтоксикації, викликані потраплянням до організму фосфорорганічних сполук та хлорованих вуглеводнів.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у науково-навчальний процес кафедр медичної біохімії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», біологічної та медичної хімії імені академіка Г.О. Бабенка Івано-Франківського національного медичного університету, медичної біохімії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Здобувач самостійно провела експериментальні дослідження, статистичну обробку матеріалу, написання і оформлення дисертаційної роботи. Формулювання завдань та інтерпретацію результатів здійснено разом з науковим керівником. Експериментальну частину роботи виконано на базі Центральної науково-дослідної лабораторії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» (атестат акредитації – серія КДЛ № 00478 від 17.12.2008 р. та № 053/13 від 04. 03. 2013 р.).

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, здобувачу належать збір і систематизація матеріалу, проведення досліджень, статистична обробка та аналіз результатів, підготовка публікацій до друку.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень, отримані у ході виконання дисертаційної роботи, доповідались на III Всеукраїнській науково-практичній конференції «Хімія природних сполук» (30-31 жовтня 2012 р., м. Тернопіль), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання» (24-25 жовтня 2013 р., м. Івано-Франківськ), XI Українському біохімічному конгресі (6-10 жовтня 2014 р., м. Київ), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання експериментальної та клінічної біохімії та фармакології» (8-9 жовтня 2014 р.,

м. Тернопіль), підсумковій науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (21 травня 2014 р., м. Тернопіль), підсумковій науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (17 червня 2015 р., м. Тернопіль).

Публікації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових робіт, з яких 4 у включених до переліку фахових видань МОН України, 1 – у зарубіжному виданні, 1 – у періодичному виданні, 9 тез у матеріалах конгресів та конференцій.

Структура та об'єм дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, трьох розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку літературних джерел, додатків. Роботу викладено на 151 сторінках комп'ютерного набору (основна частина становить 125 сторінок) і проілюстровано 43 таблицями та 19 рисунками. Список використаних джерел налічує 216 найменувань, із них 41 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Огляд літератури. В огляді літератури висвітлено дані про механізм розвитку ураження печінки, міокарду та особливості метаболічних порушень в організмі тварин за інтоксикації тетрахлорметаном та фосфорорганічними сполуками. Описано можливості застосування коригувальних чинників за умов інтоксикації тетрахлорметаном на тлі ураження карбофосом.

Матеріали та методи дослідження. Досліди проведені на білих щурах масою тіла 175–200 г, які утримувались на стандартному раціоні віварію ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України». Під час роботи використано 228 тварин.

Моделями токсичного ураження щурів слугувала інтоксикація тетрахлорметаном (CCl₄) або карбофосом, а також комбінована їх дія. Тетрахлорметан вводили тваринам внутрішньоочеревинно у вигляді 50 % олійного розчину в дозі 1,0 мл/кг маси тварини (Губский Ю.И., 1989) дворазово через добу.

Карбофос вводили щоденно внутрішньошлунково у вигляді водного розчину з розрахунку 20 мг/кг маси тіла тварини, що становить 1/10 від LD₅₀ (Мышкин В.А. и др., 1995). При комбінованій дії вищевказані ксенобіотики вводились у тих самих дозах. Усі токсиканти вводили зранку, до приймання їжі, раз на добу.

Мексидол тварини отримували щоденно внутрішньоочеревинно з розрахунку 16 мг/кг маси тіла. Ентеросгель тварини отримували щоденно інтрагастрально з розрахунку 120 мг/кг маси тіла. Дози мексидолу та етеросгелю підбирали, використовуючи коефіцієнти видової чутливості тварин за Ю. Р. Рыболовлевим та його метод перерахунку дози для людини на дозу для щура (Рыболовлев Ю.Р., 1979). Детоксиканти уражені щури отримували раз на добу.

Тварини були розділені на 18 груп. Перша група – інтактний контроль, які отримували фізрозчин; 2 та 3 групи щурів отримували тетрахлорметан (евтаназію проводили на 4 та 7 доби від останнього введення токсиканта). Три групи тварин отримували карбофос (евтаназію проводили одній групі через 10 днів після застосування карбофосу, другій – через 20 днів, третій – через 30 днів після отруєння). Чотири групи тварин піддавались комбінованій дії тетрахлорметану та карбофосу. Першу групу щурів виводили з експерименту на 4 день розвитку токсичного гепатиту на тлі 10 денної інтоксикації карбофосом. Друга група піддавалась евтаназії на 7 добу розвитку гепатиту на тлі 10 денного ураження карбофосом. Третя і четверта групи тварин отримували карбофос протягом 30 днів і виводились із експерименту на 4 та 7 доби розвитку токсичного тетрахлорметанового гепатиту. Наступні чотири групи ураженню карбофосом та тетрахлорметаном піддавались так само, як чотири попередні, і отримували мексидол. Ще чотири групи щурів уражались ідентично попереднім групам тварин (комбіновано і дослідження проводились у ті ж терміни) та отримували ентеросгель.

Евтаназію проводили з використанням тіопенталу натрію на 4 та 7 доби після введення тетрахлорметану на тлі 10 та 30 денного застосування карбофосу. Об'єктом дослідження були гомогенат печінки, серця, цільна кров та сироватка крові. Утримання тварин та експерименти проводилися у відповідності до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, Франція, 1985). Комісією з біоетики ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» (протокол № 30 від 1 вересня 2015 року) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Активність окиснювальних процесів оцінювали за вмістом ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) (Стальная И.Д., 1977) та продуктів окиснювальної модифікації білків (ОМБ) за рівнем 2,4-динітрофенілгідразонів (2,4-ДНФГ) (Дубініна О.Ю., 2001). Стан АОС оцінювали за активністю каталази (КТ; КФ 1.11.1.6) (Королюк М.А. и др., 1988), вмістом відновленого глутатіону (G-SH) (Ellman G.L., 1959) та вмістом церулоплазміну (ЦП; КФ 1.16.3.1) (Колб В.Г., 1982). Вираженість синдрому ендогенної інтоксикації (ЕІ) визначали за вмістом молекул середньої маси (МСМ) (Николайчик В.В. и др., 1989) та їх фракцій і часткою ушкодження еритроцитарної мембрани (ЕП) (Тогайбаев А.А. и др., 1988). Функціональний стан печінки та проникність плазматичних мембран гепатоцитів вивчали за активністю аланінамінотрансферази (АлАТ; КФ 2.6.1.2) (Покровский А.А., 1969), аспартатамінотрансферази (АсАТ; КФ 2.6.1.1) (Покровский А.А., 1969) та лужної фосфатази (ЛФ; КФ 3.1.3.1) (Колб В.Г., 1982). Стан біоенергетичних процесів у тварин оцінювали за вмістом глюкози і глікогену (Влізло В.В., 2012), активностями сукцинатдегідрогенази (СДГ; КФ 1.3.99.1) (Ещенко Н.Д. и др., 1982) і цитохромоксидази (ЦО; КФ 1.9.3.1) (Кривченкова Р.С. и др., 1977). Нейротоксичний вплив карбофосу визначали за активністю ацетилхолінестерази (АХЕ; КФ 3.1.1.7) (Горячковский А.М., 2005). Статистичну

обробку отриманих результатів проводили на ПК за допомогою програм Microsoft Excel та STATISTICA 6,0 з розрахунку середніх величин, їх похибок, критерію Стьюдента (Лапач С.Н., 2000). Зміни вважали достовірними при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Метаболічні порушення в організмі тварин, уражених роздільно карбофосом і тетрахлорметаном. Роздільне ураження тварин тетрахлорметаном, а також карбофосом викликає активацію вільнорадикальних процесів, що підтверджується збільшенням в органах вмісту продуктів ліпопероксидації та окиснювальної модифікації білків, зниженням активності захисно-компенсаторних сил, на що вказують зміни активності каталази, вмісту церулоплазміну та відновленого глутатіону.

Активація окиснювальних процесів в організмі тварин під впливом ксенобіотиків призвела до утворення значної кількості вторинних ендогенних токсичних продуктів (збільшується вміст молекул середньої маси) та зміни проникності мембран гепатоцитів, кардіоцитів та еритроцитів, що підтверджується підвищенням активностей амінотрансфераз ($p \leq 0,05$) у сироватці крові, збільшенням частки проникності мембрани еритроцитів.

Як карбофос, так і тетрахлорметан пригнічували процеси енергозабезпечення тканин, на що вказує зниження активностей дихальних ензимів – сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази в печінці та міокарді щурів після ураження. Кожен із досліджуваних ксенобіотиків викликав гіперглікемію в ураженому організмі, яка є наслідком встановленого нами зменшення вмісту глікогену у печінці та міокарді щурів, а також зумовлена розвитком стресового стану за дії токсикантів.

Під впливом карбофосу відмічено вірогідне зниження активності ацетилхолінестерази ($p < 0,05$) в досліджуваних тканинах, наслідком чого є накопичення ацетилхоліну та надмірне збудження холінреактивних систем.

Комбінований вплив тетрахлорметану та карбофосу на метаболічні процеси в організмі щурів та корекція виявлених порушень мексидолом та ентеросгелем. Виходячи з того, що в побуті та на виробництві часто трапляються випадки одночасного ураження людини декількома токсикантами, вивчено метаболічні порушення, викликані впливом тетрахлорметану на організм щурів на тлі хронічної інтоксикації їх карбофосом, а також підібрано ефективні схеми корекції виявлених порушень.

Для зниження активності окиснювальних процесів та усунення проявів ендогенної інтоксикації за комбінованого впливу тетрахлорметану та карбофосу ми використовували антиоксидант мексидол та сорбент ентеросгель.

Проведені дослідження показали, що після введення в організм щурів ксенобіотиків відбувається активація процесів ліпопероксидації. Одним із основних продуктів ПОЛ, що свідчать про інтенсивність цих процесів є ТБК-АП, вміст яких при десятиденному введенні карбофосу та на четверту добу після ураження CCl_4 у сироватці крові зріс на 42 % ($p \leq 0,05$), у печінці на 35 % ($p \leq 0,05$),

у міокарді на 14 %. Після тридцятиденного введення карбофосу та на 4-ту добу отруєння CCl_4 вміст ТБК-АП збільшився в сироватці крові на 185 % ($p \leq 0,05$), у печінці уражених тварин на 60 % ($p \leq 0,05$), у міокарді на 39 % щодо рівня інтактних тварин. На тридцяту та сьому доби введення токсикантів вміст ТБК-АП зріс у сироватці крові на 234 %, у печінці на 84 %, у міокарді на 48 % ($p \leq 0,05$) від рівня норми. Отримані результати свідчать про значну активацію процесів ліпопероксидації в організмі щурів при комбінованій дії карбофосу та тетрахлорметану. Введення кожного токсиканту посилює токсичну дію іншого.

Після застосування мексидолу вміст ТБК-АП при десятиденному введенні карбофосу та на четверту добу після ураження CCl_4 у сироватці крові знизився на 19 %, у печінці на 29 %, у міокарді на 20 %. За використання ентеросгелю у цей же термін вміст ТБК-АП зменшився відповідно на 18 % у сироватці крові, на 16 % у печінці та на 8 % у міокарді уражених тварин. Після тридцятиденного введення карбофосу та на четверту добу отруєння CCl_4 мексидол знизив вміст ТБК-АП у сироватці крові на 127 %, у печінці уражених тварин на 46 %, у міокарді на 26 % ($p \leq 0,05$). Після застосування ентеросгелю вміст ТБК-АП знизився у сироватці крові на 29 %, у печінці на 16 % та в міокарді на 6 %. На тридцяту та сьому доби введення токсикантів після застосування мексидолу вміст ТБК-АП у сироватці крові був на 144 % нижчим від рівня уражених щурів, при дії ентеросгелю – на 31 %, у печінці на 59 % ($p \leq 0,05$) після використання антиоксиданту та на 14 % після використання ентеросгелю, у міокарді відповідно на 36 % і 5 % щодо рівня уражених тварин.

Дослідження показників ОМБ показало, що у сироватці крові та печінці щурів після комбінованого ураження ксенобіотиками відбувається збільшення вмісту 2,4-ДФНГ нейтрального (370 нм) та основного характеру (430 нм). У кінці експерименту (на тридцяту та сьому доби введення токсикантів) вміст 2,4-ДФНГ нейтрального характеру у сироватці крові уражених тварин підвищився на 50 %, у печінці на 54 %, після використання мексидолу знизився у сироватці крові на 34 %, у печінці на 39 %. При дії ентеросгелю дані показники знизились на 42 % та 39 % відповідно.

Виходячи з вищенаведеного, можна стверджувати, що мексидол проявляє антиоксидантну дію, знижуючи високий вміст продуктів ліпопероксидації та окиснювальної модифікації білків в уражених тварин вже на початкових стадіях цього процесу. Ентеросгель виявився менш ефективним при дослідженні даного показника, що може бути пов'язано з його опосередкованим впливом на окиснювальні процеси.

Проведені дослідження показали, що комбіноване ураження тварин тетрахлорметаном і карбофосом супроводжується глибокими порушеннями з боку ензимної антиоксидантної системи. При комбінованому застосуванні токсикантів у сироватці крові щурів спостерігали достовірно зростання активності каталази протягом всього експерименту. Так, на тридцяту та сьому доби ураження активність КТ зросла на 47 % ($p < 0,05$). Одночасно спостерігали зниження активності КТ у печінці та міокарді. При дослідженні активності каталази у сироватці крові тварин виявилось, що мексидол та ентеросгель проявили

позитивний вплив на цей показник, оскільки вони знижували активність каталази після ураження в усі досліджувані терміни. Введення антиоксиданту та ентеросорбенту призвело до підвищення активності КТ у печінці та міокарді тварин.

У відповідь на введення в організм тварин токсичних чинників проходить активація захисно–компенсаторних сил організму, що проявляється зміною вмісту Су-депонуального протеїну гострої фази – антиоксиданту ЦП. В останній термін дослідження від початку введення токсикантів у сироватці крові вміст ЦП зріс в 1,5 раза, що свідчить про активну участь досліджуваного протеїну в антиоксидантному захисті. Використані нами коригувальні засоби викликали достовірне зниження вмісту ЦП. Більш ефективним виявився мексидол.

При дослідженні вмісту відновленого глутатіону встановлено його зниження протягом усього терміну дослідження. Максимально низький вміст G-SH на тридцяті та сьому доби ураження спостерігався у сироватці крові щурів (на 33 % нижче інтактного контролю), у печінці на 15 % даний показник був нижче норми. Після тридцятиденного введення карбофосу та на четверту добу отруєння CCl_4 при введенні мексидолу вміст G-SH збільшився у сироватці крові на 23 %, у печінці уражених тварин на 18 %. На тридцяті та сьому доби введення антиоксиданта вміст G-SH зріс у сироватці крові на 27 %, у печінці на 12 % відносно контролю. Після застосування ентеросгелю нами відмічено зростання вмісту G-SH протягом всього терміну дослідження. На кінець експерименту цей показник зріс у сироватці крові на 28 %, у печінці на 8 %.

Введення тетрахлорметану та карбофосу в організм тварин спричинило підвищення вмісту МСМ як у сироватці крові, так і в печінці. Максимальний вміст МСМ₂ зареєстровано в сироватці крові тварин на тридцяті та сьому доби дослідження. Він становив $2,18 \pm 0,02$ ум.од./л, що у 2 рази ($p \leq 0,05$) перевищує рівень інтактного контролю ($1,11 \pm 0,16$ ум.од./л). На тридцяті та сьому доби введення токсикантів після застосування обох коригувальних чинників вміст фракції МСМ₁ у сироватці крові знизився на 79 % ($p \leq 0,05$), у печінці після використання мексидолу на 160 % ($p \leq 0,05$), після застосування ентеросгелю на 317 % ($p \leq 0,05$).

За комбінованої дії ксенобіотиків на організм тварин спостерігалось підвищення ступеня ушкодження плазматичної мембрани еритроцитів в усі терміни дослідження (табл.1). Максимальне підвищення ЕП зафіксовано на тридцяті та сьому доби ураження. Відмічено вірогідне збільшення ЕП, тобто підвищилась проникність еритроцитарної мембрани і до кінця експерименту на 16 % перевищувала норму.

Отримані результати дозволяють стверджувати, що протягом усього терміну дослідження мексидол та ентеросгель проявили позитивний вплив на проникність еритроцитарних мембран уражених тварин, зменшуючи її.

Таблиця 1

Еритроцитарний індекс інтоксикації (%) у тварин, одночасно уражених карбофосом і тетрахлорметаном, після введення мексидолу та ентеросгелю, ($M \pm m$; $n = 78$)

Групи тварин	Строк дослідження, доба			
	10+4CCl ₄	10+7CCl ₄	30+4CCl ₄	30+7CCl ₄
Інтактний контроль	28,46±0,66			
уражені токсикантами	32,45±1,16*	32,64±1,04*	41,53±0,72*	44,49±1,47*
уражені+ мексидол	23,28±0,89**	25,33±0,90**	32,70±0,86**	28,71±1,07**
уражені+ ентеросгель	26,45±0,67	30,84±1,50	34,84±0,88**	34,76±0,77**

Примітка: * – достовірні зміни між ураженими тваринами та тваринами інтактного контролю; ** – достовірні зміни між ураженими тваринами та тваринами, що отримували коригувальні чинники

Нами зареєстровано зміни активності амінотрансфераз у сироватці крові, печінці та міокарді щурів за комбінованого ураження токсикантами. Після їх застосування відмічено достовірне зростання активності АлАТ і АсАТ у сироватці крові та зниження активності ензимів у печінці та міокарді уражених тварин. В останній термін дослідження в сироватці крові активність АлАТ зросла на 81 % ($p \leq 0,05$), АсАТ — на 131 % ($p \leq 0,05$). У печінці та міокарді щурів після застосування токсикантів знизилася активність АлАТ і АсАТ, що свідчить про цитоліз гепатоцитів і кардіоміоцитів та порушення білоксинтезувальної функції печінки за умов ураження її тетрахлорметаном і карбофосом. На тридцяті та сьому доби введення токсикантів ми спостерігали зниження активності амінотрансфераз у сироватці крові після застосування мексидолу – АлАТ на 33 %, АсАТ на 25 %, ентеросгелю – АлАТ на 59 %, АсАТ на 30 % щодо рівня уражених тварин. На тридцяті та сьому добу введення токсикантів після застосування мексидолу відмічено підвищення у печінці активності АлАТ на 16 %, АсАТ на 11 %. Введення сорбента ентеросгелю не викликало вірогідного підвищення активності АлАТ і АсАТ.

При дослідженні активності ЛФ у печінці відмічено її зниження на 54 % ($p \leq 0,05$) за умов інтоксикації ксенобіотиками на тридцяті та сьому доби експерименту та підвищення активності вказаного ензиму в сироватці крові щурів на 54 % ($p \leq 0,05$), що, очевидно, зумовлено вивільненням ЛФ із ушкоджених гепатоцитів. На кінець дослідження після застосування мексидолу активність ЛФ у сироватці крові зменшувалась на 23 %, після використання ентеросгелю на 16 %. У печінці отруєних щурів після введення в організм мексидолу цей показник зріс на 24 %, при дії ентеросгелю на 19 %.

Основний патогенетичний механізм дії карбофосу ґрунтується на пригніченні активності АХЕ – ензиму, що каталізує гідроліз ацетилхоліну і

відіграє важливу роль у процесі синаптичної передачі нервового імпульсу. Протягом усього експерименту при дії токсикантів відбувалось зниження активності АХЕ у сироватці крові. При введенні в уражений організм коригувальних чинників ми спостерігали підвищення активності ензиму. Після тридцятиденного введення карбофосу та на четверту і сьому доби отруєння ССІ₄ при введенні мексидолу активність ензиму підвищилась на 10 %, при використанні ентеросгелю на 7 % відносно рівня уражених тварин, що підтверджує позитивний вплив застосованих нами препаратів на цей ензим.

Ураження щурів ксенобіотиками викликає пригнічення активності АХЕ у печінці протягом усіх термінів дослідження. При використанні коригувальних чинників ми спостерігали підвищення активності ензиму у даному органі (рис. 1)

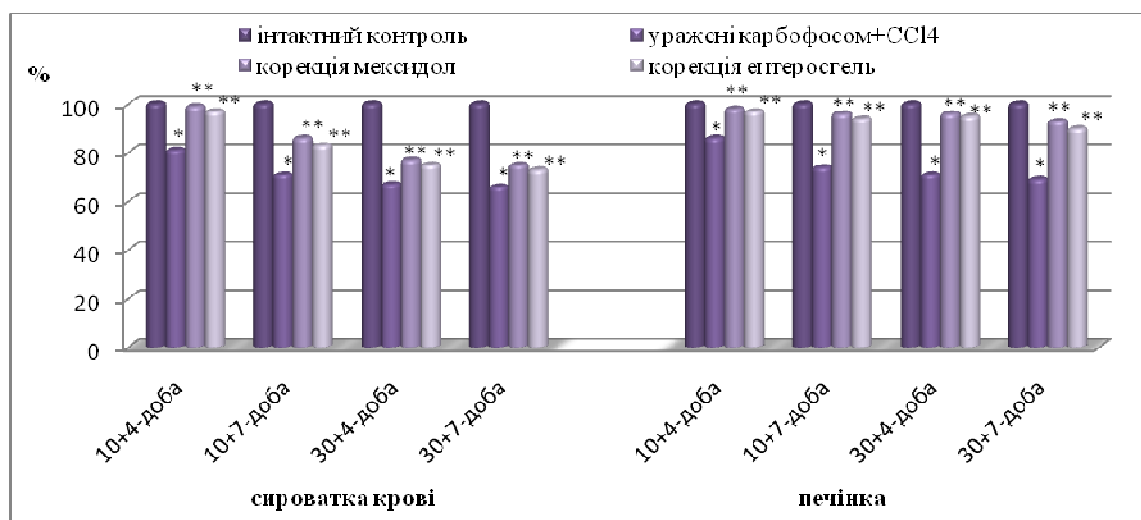


Рис. 1 Активність ацетилхолінестерази в сироватці крові, печінці тварин, одночасно уражених ксенобіотиками, після введення мексидолу та ентеросгелю, %

Примітка: * – достовірні зміни між ураженими тваринами та тваринами інтактного контролю; ** – достовірні зміни між ураженими тваринами та тваринами, що отримували коригувальні чинники

Одними з показників інтенсивності енергетичних процесів в організмі щурів є активність СДГ і ЦО. У ході нашого експерименту спостерігалось зниження активності СДГ на тридцяту та сьому доби дослідження у печінці на 49 % ($p \leq 0,05$) та на 39 % ($p \leq 0,05$) у міокарді уражених тварин. На тридцяту та сьому доби введення токсикантів після використання антиоксиданту мексидолу активність СДГ збільшилась у печінці на 22 %, у міокарді на 43 %. При використанні препарату ентеросгелю нами відмічено зростання активності СДГ на 20 % у печінці та на 31 % у міокарді порівняно з ураженими тваринами.

Аналогічні зміни спостерігали при визначенні активності ЦО – кінцевого ензиму дихального ланцюга, який забезпечує перенесення електронів від цитохрому С на кисень. При інтоксикації організму ксенобіотиками нами зафіксовано зниження активності ЦО протягом всього експерименту в печінці та міокарді уражених тварин.

На тридцяті та сьому доби введення токсикантів після застосування мексидолу активність ЦО зростає у печінці на 34 %, у міокарді на 25 %. При введенні сорбента активність ЦО збільшилась у печінці на 27 %, у міокарді на 23 %. Використані нами коригувальні чинники позитивно впливали на активність ЦО в усіх досліджуваних тканинах, більш ефективним виявився мексидол.

Нами вивчено вміст глюкози у сироватці крові та глікогену в печінці та міокарді уражених щурів після введення коригувальних чинників. Вміст глюкози в сироватці крові після ураження токсикантами максимально зростає наприкінці дослідження і становив $(11,70 \pm 0,10)$ ммоль/л, що на 138 % ($p \leq 0,05$) перевищує рівень інтактних тварин і вказує на розвиток гіперглікемії (табл.2).

Таблиця 2

Вміст глюкози в сироватці крові (ммоль/л) тварин, одночасно уражених карбофосом та тетрахлорметаном, після введення мексидолу та ентеросгелю ($M \pm m$; $n = 78$)

Група тварин	Строк дослідження, доба			
	10+4CCl ₄	10+7CCl ₄	30+4CCl ₄	30+7CCl ₄
Сироватка крові				
Інтактний контроль	$4,90 \pm 0,08$			
уражені токсикантами	$5,60 \pm 0,14^*$	$6,10 \pm 0,19^*$	$8,90 \pm 0,16^*$	$11,70 \pm 0,10^*$
уражені+ мексидол	$4,97 \pm 0,07^{**}$	$5,31 \pm 0,36$	$5,85 \pm 0,20^{**}$	$7,85 \pm 0,26^{**}$
уражені+ ентеросгель	$5,18 \pm 0,08^{**}$	$5,36 \pm 0,03^{**}$	$6,30 \pm 0,02^{**}$	$9,55 \pm 0,27^{**}$

Примітка: * – достовірні зміни між ураженими тваринами та тваринами інтактного контролю; ** – достовірні зміни між ураженими тваринами та тваринами, що отримували коригувальні чинники

Після введення мексидолу цей показник зменшився і становив $(7,85 \pm 0,26)$ ммоль/л, що на 79 % нижче рівня уражених щурів. Після застосування ентеросгелю даний показник знизився на 44 % і становив $(9,55 \pm 0,27)$ ммоль/л.

Відомо, що фізіологічну концентрацію глюкози у крові регулює глікоген печінки. При вивченні глікогену встановлено вірогідне зменшення його вмісту в печінці уражених тварин протягом всього експерименту. На тридцяті та сьому доби введення ксенобіотиків цей показник знизився на 48 % ($p \leq 0,05$). При використанні мексидолу вміст глікогену збільшився на 49 % та наблизився до рівня інтактного контролю. При введенні ентеросгелю даний показник збільшився на 31 % порівняно з таким в уражених тварин.

Відмічено зниження вмісту глікогену в міокарді отруєних щурів на 13 % в останній термін дослідження порівняно з тваринами інтактного контролю. Використані нами коригувальні чинники незначно вплинули на вміст глікогену у міокарді, лише на 7-8 % збільшили його вміст у даній тканині.

На основі узагальнення даних літератури та отриманих результатів дослідження запропоновано схему механізмів розвитку тетрахлорметанового гепатиту на тлі ураження карбофосом (рис.2).

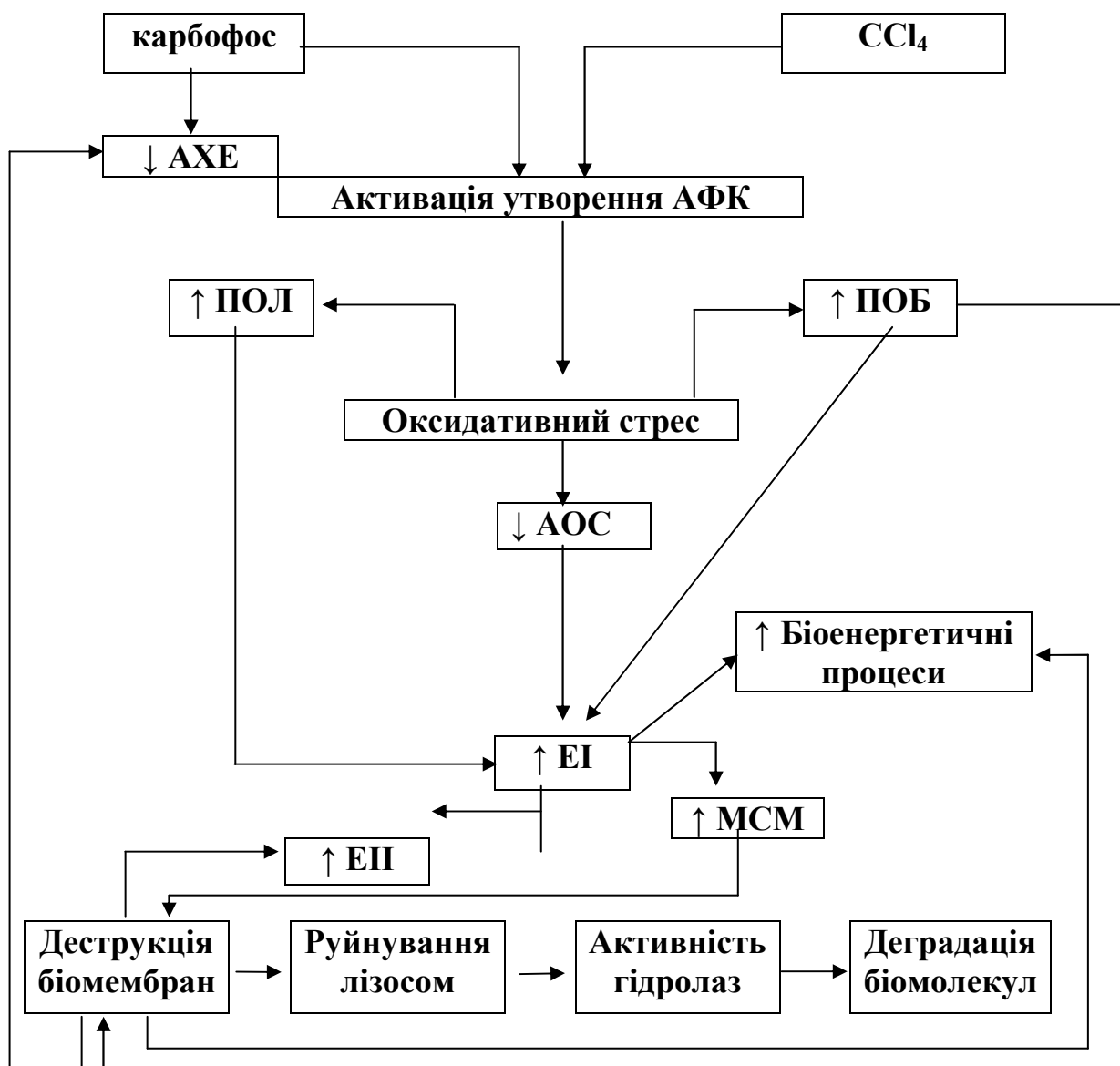


Рис. 2. Схема розвитку метаболічних порушень за умов комбінованого ураження щурів карбофосом та тетрахлорметаном

Після проведення експериментальних досліджень, встановлено, що в умовах ураження тварин тетрахлорметаном на тлі отруєння карбофосом, застосування антиоксиданту мексидолу та сорбенту ентеросгелю запобігає активації окиснювальних процесів в організмі, яким належить першочергова роль у розвитку метаболічних порушень за цієї інтоксикації. Останнє супроводжувалось нагромадженням ендогенних токсинів, розвитком деструктивних процесів, змінами функціонального стану антиоксидантної системи, активності органоспецифічних ензимів та порушеннями біоенергетичних

процесів. Використання коригувальних чинників призвело до нормалізації гомеостазу всього організму.

Отримані нами дані та дані літератури дозволяють після проведення подальших досліджень запропонувати використання антиоксиданту мексидол та сорбенту ентеросгель як коригуючих чинників при отруєннях хімічними речовинами, що проявляють гепато-, кардіо- та нейротоксичний вплив в організмі та викликають його загальну інтоксикацію.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вперше наведено теоретичне узагальнення та здійснено розв'язання актуального наукового завдання – встановлення особливостей окиснювальних процесів за умов комбінованого впливу на організм тварин тетрахлорметану та карбофосу і пошуку ефективних способів корекції за даного ураження. Експериментально обґрунтовано доцільність і ефективність застосування антиоксиданту мексидолу та ентеросорбенту ентеросгелю за умов ураження тетрахлорметаном на тлі хронічної інтоксикації карбофосом, що дало змогу зробити наступні висновки:

1. Роздільне ураження щурів тетрахлорметаном і карбофосом спричинює в організмі щурів інтенсифікацію процесів вільнорадикального окиснення, що підтверджується збільшенням вмісту продуктів ліпопероксидації та окиснювальної модифікації білків у досліджуваних тканинах. Ці процеси посилюються за умов комбінованого впливу токсикантів, про що свідчить вірогідне збільшення ($p \leq 0,05$) вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці крові на 234 %, у печінці на 84 % та на 48 % у міокарді уражених тварин ($p < 0,05$) на кінець експерименту.

2. Комбінована дія ксенобіотиків викликає глибокі порушення в антиоксидантній системі, що проявляється підвищенням активності каталази в сироватці крові (на 47 %), та зниженням її в печінці (на 18 %) та міокарді (на 12 %), ($p < 0,05$) на тридцять та сьоми доби інтоксикації. Виявлено підвищення в 1,5 раза вмісту церулоплазміну в сироватці крові уражених тварин на кінець експерименту після введення токсикантів. Вміст відновленого глутатіону достовірно ($p < 0,05$) знижувався як у сироватці крові, так і в печінці щурів після ураження протягом усього періоду дослідження. Застосування мексидолу за комбінованої дії токсикантів проявило позитивний вплив на окиснювальні процеси (знижувався вміст продуктів ліпопероксидації та окиснювальної модифікації білків), а також призвело до відновлення показників антиоксидантної системи.

3. Уведення тваринам тетрахлорметану на тлі тридцятиденного отруєння карбофосом поглиблює ендогенну інтоксикацію організму (вірогідно збільшується вміст молекул середньої маси в сироватці крові та печінці уражених тварин), збільшується проникність мембран еритроцитів (з 28,46 % до 44, 49 %), а також плазматичних мембран гепатоцитів та кардіоміоцитів, про що свідчить підвищення активності амінотрансфераз у сироватці крові

(аланінамінотрансферази у 1,8 раза, аспартатамінотрансферази – у 2,3 раза в кінці експерименту) уражених тварин. Встановлено підвищення у 1,5 раза активності лужної фосфатази у сироватці крові щурів після ураження токсикантами.

4. Отруєння тварин одночасно тетрахлорметаном і карбофосом призводить до зниження активності ацетилхолінестерази в сироватці крові на 34 %, у печінці на 31 %, що є проявом нейротоксичного ефекту карбофосу. Після застосування мексидолу активність ензиму вірогідно зростала (у сироватці крові – на 10 %, у печінці – на 24 %).

5. Після комбінованого ураження тетрахлорметаном та карбофосом встановлено зниження активності сукцинатдегідрогенази у печінці на 49 %, у міокарді на 39 % та цитохромоксидази на 52 % в обох органах відповідно, зменшення вмісту глікогену в 1,9 раза у печінці на 30 добу експерименту, що супроводжується накопиченням у сироватці крові основного енергетичного субстрату – глюкози (збільшується у 2,4 раза). Більш виражений позитивний вплив на показники енергетичного обміну проявив мексидол, що обумовлено наявністю у його складі сукцинату.

6. Застосування ентеросгелю за умов комбінованого ураження карбофосом і тетрахлорметаном щурів викликало зниження проявів ендогенної інтоксикації, на що вказує зменшення вмісту молекул середньої маси у сироватці крові та печінці (вміст молекул середньої маси фракції з переважанням ланцюгових амінокислот зменшився в 1,5 раза у сироватці крові та в 2,6 раза у печінці після ураження). Позитивний вплив спричинив ентеросгель на показники антиоксидантної системи (активність каталази та вміст церулоплазміну знизилась у 1,2 раза, вміст відновленого глутатіону зріс в 1,4 раза у сироватці крові в кінці експерименту).

7. Результати досліджень дали можливість запропонувати гіпотетичну схему розвитку інтоксикації при комбінованій дії тетрахлорметану та карбофосу, а також виявити ланки, які можна відкоригувати, застосовуючи антиоксидант мексидол та ентеросорбент ентеросгель. Це дозволяє запропонувати подальші дослідження механізмів поліорганного ураження токсикантами та пошук ефективних схем корекції виявлених порушень з метою запровадження їх в клініко-лабораторну практику.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Бойко Л. А. Использование мексидола в условиях токсического поражения крыс тетрахлорметаном и карбофосом / Л. А. Бойко, Л. С. Фира, П. Г. Лихацкий // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2015. – №3 (84). – С. 82–87. (*Дисертант провела аналіз літератури, виконала дослідження вмісту продуктів окиснювальної модифікації білків, підготувала матеріали до друку*).

2. Бойко Л. А. Развитие эндогенной интоксикации в организме щуров, пораженных карбофосом / Л. А. Бойко, Л. С. Фира, П. Г. Лихацкий // Український біофармацевтичний журнал. – 2014. – №1 (30). – С. 9–14. (*Дисертант провела експериментальні дослідження, здійснила статистичну обробку та підготувала матеріали до друку*).

3. Бойко Л. А. Проникність плазматичних мембран гепатоцитів та еритроцитів в динаміці ураження щурів карбофосом / Л. А. Бойко, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький, Н. А. Василишин // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 2, том 3 (109). – С. 285–287. *(Дисертант здійснила аналіз літератури, провела експериментальні дослідження та підготувала матеріали до друку).*

4. Бойко Л. А. Активність біоенергетичних процесів в органах щурів після ураження їх тетрахлорметаном і карбофосом / Л. А. Бойко, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2014. – №2(21). – С. 29–31. *(Дисертант провела експериментальні дослідження, здійснила статистичну обробку та підготувала матеріали до друку).*

5. Бойко Л. А. Ефективність застосування ентеросгелю в умовах одночасного ураження щурів карбофосом і тетрахлорметаном / Л. А. Бойко, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький // Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, медицина. – 2014. – №5 (2). – С. 125–130. *(Дисертант провела аналіз літератури, виконала експериментальні дослідження, підготувала матеріали до друку).*

6. Бойко Л. А. Динаміка активності антиоксидантної системи після застосування мексидолу в умовах одночасного ураження щурів карбофосом і тетрахлорметаном / Л. А. Бойко, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький // Наукові записки ТНПУ імені Володимира Гнатюка, Серія: біологія. – 2014. – №4 (61). – С. 128 – 32. *(Дисертант провела дослідження показників антиоксидантної системи, здійснила статистичну обробку та підготувала матеріали до друку).*

7. Бойко Л. А. Ендогенна інтоксикація в організмі тварин, уражених тетрахлорметаном / Л. А. Бойко, Л. С. Фіра // Матеріали 3-ї Всеукраїнської науково-практичної конференції «Хімія природних сполук» (30-31 жовтня 2012). – Тернопіль. 2012. – С. 61–62.

8. Бойко Л. А. Зміни показників вуглеводного обміну у тварин після ураження карбофосом / Л. А. Бойко, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. Збірник матеріалів підсумкової науково-практичної конференції (21 травня 2014). – Тернопіль, 2014. – С. 103–104.

9. Бойко Л. А. Дослідження показників тканинного дихання в умовах ураження щурів карбофосом / Л. А. Бойко, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання» (24-25 жовтня 2013). – Івано-Франківськ, 2013. – С. 18.

10. Бойко Л. А. Дослідження ступеня ураження гепатоцитів щурів в умовах одночасного впливу карбофосу та тетрахлорметану / Л. А. Бойко, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький // Матеріали підсумкової науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (присвячена пам'яті ректора, члена-кореспондента НАМН України, професора Леоніда Якимовича Ковальчука); 17 червня 2015. – Тернопіль, 2015. – С. 187.

11. Фіра Л. С. Роль окислювальних процесів у механізмах одночасного токсичного впливу фосфорорганічних сполук та тетрахлорметану / Л. С. Фіра, Л. А. Бойко // Матеріали XI Українського біохімічного конгресу (6-10 жовтня 2014). – Київ, 2014. – С. 34–35.

12. Бойко Л. А. Застосування мексидолу для корекції порушень біоенергетичних процесів за умов одночасного ураження щурів карбофосом і

тетрахлорметаном / Л. А. Бойко, Л. С. Фіра, І. І. Герасимець // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання експериментальної і клінічної біохімії та фармакології» (8-9 жовтня 2014). – Тернопіль, 2014 – С. 94.

13. Данилів В. В. Активність маркерних ферментів печінки за умов одночасного ураження щурів карбофосом та тетрахлорметаном після використання ентеросгелю / В. В. Данилів, Л. А. Бойко, Е. М. Вашкеба // Матеріали 84-ої науково-практичної конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю «Інновації в медицині» (12-13 березня 2015 р.). – Івано-Франківськ. 2015. – С. 13.

14. Бойко Л. А. Застосування ентеросгелю за умов комбінованого ураження щурів карбофосом та тетрахлорметаном / Л. А. Бойко, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання» (29-30 жовтня 2015 р.) – Івано-Франківськ. 2015. – С. 20.

15. Данилів В. Зміни показників вуглеводного обміну у щурів, одночасно уражених карбофосом та тетрахлорметаном / В. Данилів, Л. Бойко, Е. Вашкеба-Бітлер // XIX Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (27-29 квітня) – Тернопіль. 2015. – С. 282.

АНОТАЦІЯ

Бойко Л. А. Метаболічні порушення в організмі тварин за умов комбінованого впливу тетрахлорметану та карбофосу і шляхи їх корекції. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.04 – біохімія. – ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», Тернопіль, 2016.

Вивчено особливості окиснювальних процесів в організмі тварин за умов роздільного та комбінованого ураження тетрахлорметаном і карбофосом, обґрунтовано використання антиоксидантів та ентеросорбентів.

Доведено, що комбіноване ураження тварин тетрахлорметаном і карбофосом призводить до значної активації процесів пероксидного окиснення ліпідів та білків, порушень функціонального стану антиоксидантної системи, поглиблення ендогенної інтоксикації, зміни проникності мембран гепатоцитів, кардіоміоцитів та еритроцитів, порушень процесів енергозабезпечення клітин та змін у вуглеводному обміні. Виявлено зниження активності ацетилхолінестерази після потрапляння до організму карбофосу, що свідчить про нейротоксичний вплив даного ксенобіотика.

Уперше показано, що за умов комбінованої дії тетрахлорметану та карбофосу антиоксидант мексидол проявляє виражені антиоксидантні, антигіпоксанти та мембраностабілізуючі властивості. Про це свідчить зниження вмісту продуктів ліпопероксидації, окиснювальної модифікації білків, зниження ступеня проникності плазматичних мембран гепатоцитів, кардіоміоцитів та

еритроцитів, нормалізація показників антиоксидантної системи, відновлення активності ацетилхолінестерази та нормалізація біоенергетичних процесів в уражених тварин.

Застосування ентеросгелю призвело до зниження ступеня ендогенної інтоксикації, що в свою чергу, зменшило токсичний вплив карбофосу та тетрахлорметану на організм. При цьому відбулось пригнічення активності окиснювальних процесів, на що вказує зменшення вмісту ТБК-активних продуктів та продуктів окиснювальної модифікації білків, а також часткове відновлення активності антиоксидантної системи та ключових ензимів біоенергетичних процесів.

Ключові слова: тетрахлорметан, карбофос, мексидол, ентеросгель, окиснювальні процеси, антиоксидантна система, біоенергетичні процеси, вуглеводний обмін.

АННОТАЦІЯ

Бойко Л.А. Метаболические нарушения в организме животных в условиях комбинированного поражения тетрахлорметаном и карбофосом и пути их коррекции. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.04 – биохимия. – ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского МОЗ Украины», Тернополь, 2016.

Изучены особенности окислительных процессов в организме животных в условиях отдельного и комбинированного поражения тетрахлорметаном (50 % масляный раствор в дозе 1,0 мл/кг массы животного) и карбофосом (водный раствор в дозе 20 мг/кг), обосновано использование антиоксидантов и энтеросорбентов.

Установлено, что комбинированное введение в организм животных тетрахлорметана и карбофоса приводит к значительной активации процессов перекисного окисления липидов и белков, нарушений функционального состояния антиоксидантной системы, углублению эндогенной интоксикации, изменениям проницаемости мембран гепатоцитов и эритроцитов, нарушениям процессов энергообеспечения клеток и в углеводном обмене. Выявлено снижение активности ацетилхолинэстеразы после попадания в организм карбофоса, что свидетельствует о нейротоксическом влиянии данного ксенобиотика.

Впервые показано, что в условиях комбинированного поражения антиоксидант мексидол проявляет выраженные антиоксидантные, антигипоксантные и мембраностабилизирующие свойства, нормализует биоэнергетические процессы. После применения пораженным животным мексидола отмечено снижение содержания продуктов липопероксидации, окислительной модификации белков, снижение степени проницаемости эритроцитарной мембраны и содержания молекул средней массы, нормализацию

показателей антиоксидантной системы организма, восстановление функциональной активности гепатоцитов и кардиомиоцитов, нормализацию биоэнергетических процессов. Это подтверждается уменьшением уже на первых сроках проведения эксперимента во всех исследуемых тканях животных содержания ТБК-активных продуктов, 2,4-динитрофенилгидразонов основного и нейтрального характера, содержания церулоплазмينا и активности каталазы в сыворотке крови, повышением содержания восстановленного глутатиона в сыворотке крови, активности каталазы в печени и миокарде после поражения ксенобиотиками. Восстановление структуры клеточных мембран гепатоцитов и кардиомиоцитов в организме пораженных животных под влиянием мексидола привело к повышению анаболических процессов в печени и миокарде, увеличению процессов синтеза внутриклеточных энзимов – аланин- и аспартатаминотрансфераз, щелочной фосфатазы.

Коррекция метаболических нарушений энтеросгелем способствовала снижению степени эндогенной интоксикации, что подтверждается уменьшением содержания молекул средней массы в сыворотке крови пораженных животных. Доказано, что применение энтеросгеля способствовало обезвреживанию и более быстрой элиминации экзогенных токсикантов из организма, что проявлялось уменьшением их влияния на структуру плазматических мембран гепатоцитов и кардиомиоцитов. Это подтверждается снижением активности аминотрансфераз в сыворотке крови и увеличением их в печени и миокарде.

Результаты исследований дают возможность рекомендовать использование мексидола и энтеросгеля при комбинированных поражениях организма токсическими соединениями и предотвратить развитие полиорганной патологии.

Ключевые слова: тетрахлорметан, карбофос, мексидол, энтеросгель, окислительные процессы, антиоксидантная система, биоэнергетические процессы, углеводный обмен.

ANNOTATION

Boiko L. A. Metabolic disorders in animals organisms at the condition of combined affecting of tetrachloromethane and carbophos and the ways of their correction – A manuscript.

Dissertation for the candidate of biological science Degree in specialty 03.00.04 – biochemistry. SHEI «I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University Ministry of Health of Ukraine», Ternopil, 2016.

Studied the peculiarity of oxidative processes in animals organisms at the condition of combined and separate affecting of tetrachloromethane (50% oil solution in a dose of 1.0 ml/kg of animals weight) and carbophos (aqueous solution in a dose of 20 mg/kg), proved the usage of antioxidants and enterosorbents.

It was found that the combined administration in animals organisms of tetrachloromethane and carbophos leads to the significant activation of peroxide oxidation processes of lipids and proteins, disorders of the functional state of the

antioxidant system, deepness of the endogenous intoxication, changes in membrane permeability of hepatocytes and erythrocytes, disorders of the processes of cell's energy supply. Determined the reduction of acetylcholinesterase activity after ingestion of carbophos, that indicated by the neurotoxic effect of this xenobiotic.

Firstly it was shown that under the conditions of combined affecting the antioxidant mexidol exhibits a strong antioxidant, antihypoxant and membrane stabilizing properties, normalizes the bioenergetic processes. After administration of mexidol by the affected animal it was denoted decreasing of the content of the products of lipid peroxidation, oxidative modification of proteins, reducing of the degree of permeability of the erythrocytic membrane and the content of the molecules of the average weight, normalization of the indicator of the organism's antioxidant system, renewal of functional activity of hepatocytes and cardiomyocytes, normalization of bioenergetic processes. This is confirmed by the decreasing of the content of TBA-active products, 2,4-dinitrophenylhydrazone basic and neutral character, ceruloplasmin in the blood serum and the increasing of the content of reduced glutathione and catalase activity either in the blood serum or in the liver after affecting of animals by the xenobiotics already on the 10-th and the 4-th day of the experiment in all the studied tissues of animals. Recovery of the structure of cell membranes of hepatocytes and cardiomyocytes of the affected animal organisms under the influence of mexidol leded to increasing of the anabolic processes in the liver and myocardium, increasing of the intracellular synthesis of enzymes – alanine and aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase.

Correction of the metabolic disorders by enterosgel promoted the reduction of the degree of endogenous intoxication, as evidenced by decreasing of the content of the molecules of the average weight in the blood serum of affected animals. Proved that the application of enterosgel promoted the neutralization and more rapid elimination of exogenous toxins from organism, that was manifested by decreasing of their influence on the structure of the plasma membrane of hepatocytes and cardiomyocytes. This is confirmed by decreasing of aminotransferase activity and alkaline phosphatase in the blood serum and increasing in the liver and myocardium.

According to the results of the studies there is the possibility to recommend administration of enterosgel at the combined affection of organism by toxic compounds and prevent the development of multi organ pathology.

Key words: tetrachloromethane, carbophos, mexidol, enterosgel, oxidation processes, antioxidant system, bioenergetic processes, carbohydrate metabolism.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛАТ	–	аланінамінотрансфераза;
АОС	–	антиоксидантна система;
АсАТ	–	аспартатамінотрансфераза;
АФК	–	активні форми кисню;
АХЕ	–	ацетилхолінестераза;
ВРО	–	вільнорадикальне окиснення;
2,4- ДНФГ	–	2,4-динітрофенілгідразони;
ЕІ	–	еритроцитарний індекс інтоксикації;
ЕІ	–	ендогенна інтоксикація;
КТ	–	каталаза;
ЛФ	–	лужна фосфатаза;
МСМ	–	молекули середньої маси;
ОМБ	–	окиснювальна модифікація білків;
ПОБ	–	пероксидне окиснення білків;
ПОЛ	–	пероксидне окиснення ліпідів;
СДГ	–	сукцинатдегідрогеназа;
ТБК- АП	–	ТБК-активні продукти;
ЦО	–	цитохромоксидаза;
ЦП	–	церулоплазмін;
G-SH	–	відновлений глутатіон

Підписано до друку 05.04.2016. Формат 60x84/16. Гарнітура Times.
Друк офсетний. Ум. др. арк. 0,9. Папір офсетний № 1.
Наклад 100. Зам. № 271.

Видавництво «Укрмедкнига»
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського,
майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна