

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ**

КУРАС ЛІЛІЯ ДМИТРІВНА

УДК 57.017.7+616-092.9+546.3

**СТАН ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ЗА
УМОВ ПОЄДНАНОЇ ДІЇ КСЕНОБІОТИКІВ**

03.00.04 – біохімія

АВТОРЕФЕРАТ

**дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата біологічних наук**

Тернопіль – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Івано-Франківському національному медичному університеті.

Науковий керівник: доктор біологічних наук, професор
Ерстенюк Ганна Михайлівна,
перший проректор, професорка кафедри біологічної та
медичної хімії імені академіка Г. О. Бабенка,
Івано-Франківського національного медичного університету.

Офіційні опоненти: доктор біологічних наук, професор,
Лихацький Петро Григорович,
декан медичного факультету,
професор кафедри медичної біохімії,
Тернопільського національного медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

доктор біологічних наук,
старший науковий співробітник,
Салига Юрій Тарасович,
директор Інституту біології тварин НААН України;

Захист дисертації відбудеться «11» травня 2021 р. о 14 год на засіданні спеціалізованої вченої ради К 58.601.04 у Тернопільському національному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського МОЗ України за адресою: 46002, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, 46002, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8.

Автореферат розіслано «09» квітня 2021 р.

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

Т. Я. Ярошенко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Енергетичний обмін включає процеси вивільнення, трансформації, накопичення й використання енергії (Півень С. М., 2020, Dmitri V. P. at al., 2015). Енергія, яка акумулюється у вигляді макроергічних зв'язків високоенергетичних сполук, утворюється при катаболізмі вуглеводів і ліпідів у процесах тканинного дихання та окисного фосфорилування (Остапів Р. Д., 2016, Zoremba N. at al., 2014, Татарчук Л. В., та ін., 2018). Проміжні продукти циклу Кребса є донорами протонів і електронів, які за допомогою НАДН+H⁺ та ФАДН₂ поступають у дихальний ланцюг (Гончар О. О. та ін., 2015, Гонський Я. І. та ін., 2017). Ензими енергетичного обміну, тканинного дихання та окисного фосфорилування є найбільш чутливими ланками за впливу ксенобіотиків на життєдіяльність організму.

До таких ксенобіотиків належать солі важких металів, зокрема солі Кадмію (Cd). У результаті дії сполук Cd спостерігається пригнічення синтезу глікогену, внаслідок чого виникає гіперглікемія, сповільнюються процеси тканинного дихання шляхом зв'язування сульфгідрильних груп ензимів, спостерігається денатурація білків (Клітинська О. В. та ін., 2014, Трахтенберг І. М. та ін., 2017). Механізм токсичності Кадмію проявляється у пригніченні функціонального стану мітохондрій, що призводить до виснаження енергетичних ресурсів та порушення ряду життєво важливих процесів (Sears M. E., 2013, Гутий Б. В., 2013, Падалко В. І. та ін., 2010). Зв'язування Cd з компонентами мітохондріальної мембрани викликає порушення окисного фосфорилування та утворення пероксидного радикалу, взаємодіє з меркаптогрупами, що відіграють важливу роль у ферментних системах, впливає на процеси енергозабезпечення (Криницька І. Я. та ін., 2016). Одним із проявів токсичності сполук Кадмію є порушення обміну Феруму, пригнічення синтезу гемоглобіну та розвиток гіпоксії тканин (Жиліщич Ю. В., 2011, Saedi S. at al., 2020, Ansari M. N. at al., 2019). За кадмієвої інтоксикації спостерігається порушення функціонального стану печінки, міокарду, кісткової системи, органів ротової порожнини та інших органів та систем (Хопта Н. С. та ін. 2016, Камінська М. В. та ін., 2019, Uwagie Ego E. A. at al., 2019).

Забруднення природного середовища сполуками Нітрогену, зокрема нітратами, внаслідок розвитку сільського господарства, недосконалої очисних споруд, забруднення повітря оксидами Нітрогену, надходження нітритів Натрію та Калію в організм з продуктами харчування у вигляді консервантів Е-250, Е-251 з м'ясною, рибною та молочно-кислою продукцією (Толчинський О. В., 2013, Вороненко В. В. та ін., 2011, Засипка Л. Г. та ін., 2011, Бабієнко В. В., 2013) призводить до розвитку запальних та алергічних реакцій, порушення функціонального стану печінки та нирок, розвитку гіпоксії (Трахтенберг І. М. та ін., 2013, Hsieh A. at al., 2015). Токсичність нітритів полягає в тому, що вони блокують гемінові ферумвмісні ферменти, зв'язуються з білками, з низькомолекулярними тіолвмісними і Fe-S-сполуками (Винарська О. І. та ін., 2013), сповільнюють тканинне дихання та окисне фосфорилування, інтенсивність біосинтезу макроергічних сполук (Lykhatskyi P. H., at al., 2017, Zhi-Hong H. U., at al., 2015).

Комбінована дія токсикантів, яка в природі зустрічається найчастіше, є причиною багатьох екологічно залежних мультифакторних патологій. Незважаючи

на достатньо велику кількість наукових публікацій, присвячених вивченню впливу сполук Кадмію, нітратів та нітритів на живі організми, актуальними є дослідження біохімічних механізмів роздільного та поєднаного впливу таких ксенобіотиків на енергетичний обмін, що і послужило підставою для проведеного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану наукових досліджень Івано-Франківського національного медичного університету і є фрагментом міжкафедральних науково-дослідних робіт «Вивчення стану стоматологічного здоров'я населення західного регіону України та розробка пропозицій щодо його збереження і покращення», № держреєстрації 0107U004631 (2301050 – прикладні дослідження та розробки) і «Розробка методів діагностики, лікування та профілактики стоматологічних захворювань у населення, що проживає в екологічно несприятливих умовах», № держреєстрації 0111U003681 (КПКВК 2301020), що мають державне фінансування. Дисертантка була їх безпосереднім співвиконавцем та провела експериментальні дослідження стосовно впливу сполук Кадмію та нітритів на енергетичний обмін.

Мета дослідження: з'ясувати вплив роздільної і поєднаної дії ксенобіотиків (Кадмію хлориду та Натрію нітриту) на показники енергетичного обміну в тканинах та органах експериментальних тварин та дослідити ефективність застосування препаратів ліпоєвої та аскорбінової кислот для корекції виявлених порушень.

Завдання дослідження:

- 1) дослідити вплив Кадмію хлориду на рівень проміжних продуктів та активність ензимів енергетичного обміну в органах і тканинах експериментальних тварин;
- 2) вивчити вплив Натрію нітриту на вміст проміжних продуктів та активність ензимів енергетичного обміну в органах і тканинах експериментальних тварин;
- 3) провести порівняльний аналіз вмісту макро- та мікроелементів в органах та крові експериментальних тварин за умов роздільної та поєднаної дії досліджуваних токсикантів;
- 4) на основі одержаних експериментальних даних з'ясувати механізм впливу роздільної і комбінованої дії Кадмію хлориду та нітриту Натрію на енергетичний обмін в органах і тканинах експериментальних тварин;
- 5) з'ясувати ефективність застосування препарату «Альфа-ліпон» для корекції виявлених порушень за умов кадмієвої інтоксикації;
- 6) дослідити ефективність застосування препарату «Вітамін С 500» для корекції виявлених порушень за умов нітритної інтоксикації;
- 7) вивчити ефективність застосування препаратів «Альфа-ліпон» та «Вітамін С 500» за умов комбінованої дії Кадмію хлориду та нітриту Натрію.

Об'єкт дослідження – процеси енергетичного обміну в організмі експериментальних тварин за умов кадмієвої, нітритної, кадмієво-нітритної інтоксикації та корекції виявлених порушень за допомогою препаратів «Альфа-ліпон» та «Вітамін С 500».

Предмет дослідження – біохімічні показники енергетичного обміну, активність металоензимів, рівень макро- та мікроелементів (Ca, Mg, Mn, Fe, Zn, Cu) у головному мозку, міокарді, печінці і крові експериментальних тварин за умов

роздільного і поєднаного впливу Кадмію хлориду та нітриту Натрію, а також за корекції препаратами ліпоєвої та аскорбінової кислот.

Методи дослідження: експериментальні – для моделювання кадмієвої та нітритної інтоксикацій; біохімічні (визначення концентрації глюкози, лактату, пірувату та АТФ; активності металоензимів: АТФ-ази, ЛДГ, ІЗДГ, КГДГ, СДГ і МДГ); біофізичні; статистичні.

Наукова новизна. Уперше проведено комплексне дослідження проміжних та кінцевих продуктів енергетичного обміну (АТФ, глюкози, пірувату, лактату) в органах і тканинах експериментальних тварин за умов роздільної та поєднаної дії Кадмію хлориду та Натрію нітриту, що дозволило отримати нові дані стосовно особливостей енергетичного обміну в різних органах за такого впливу. Результати вивчення активності металоензимів: АТФ-ази, ЛДГ, дегідрогеназ ЦТК разом із дослідженням вмісту регуляторних біоелементів (Ca, Mg, Mn, Fe, Zn, Cu) дозволили розширити існуючі уявлення про біохімічні механізми порушень зі сторони енергетичного обміну в динаміці кадмієвої, нітритної та кадмієво-нітритної інтоксикацій. Отримані результати послужили підґрунтям до корекції виявлених порушень із використанням препаратів ліпоєвої та аскорбінової кислот, внаслідок чого вперше представлені результати їх сумісного впливу за кадмієво-нітритної інтоксикації.

Практичне значення. Проведені дослідження дадуть можливість розширити існуючі уявлення про механізми роздільного та поєднаного впливу ксенобіотиків (Кадмію хлориду та Натрію нітриту) на показники енергетичного обміну в органах експериментальних тварин, що має важливе значення для практичної медицини. Отримані результати із застосування препаратів «Альфа-ліпон» та «Вітамін С 500» можуть бути використані для профілактики екологічних патологій, що виникають внаслідок дії таких токсикантів. Результати дослідження впроваджені в практику наукових досліджень і в навчальний процес на кафедрах біологічної та медичної хімії імені академіка Г. О. Бабенка, гігієни та екології і патофізіології Івано-Франківського національного медичного університету; біологічної хімії ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет МОЗ України»; медичної біохімії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського; біологічної хімії та загальної хімії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова; біологічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та ДУ «Інституту медицини праці імені Ю. І. Кундієва НАМН України».

Особистий внесок здобувача. Автором особисто опрацьовано основні теоретичні і практичні положення роботи, проведено аналіз джерел літератури за темою дослідження, здійснено патентно-інформаційний пошук, виконано експериментальну роботу, проведено статистичну обробку отриманих цифрових даних, оформлено розділи дисертації. Постановка загальних завдань досліджень, трактування отриманих експериментальних результатів, підготовка публікацій та обговорення висновків дисертаційної роботи проводилися спільно з науковим керівником. Наукові праці підготовлені до друку здобувачем самостійно. У працях, опублікованих у співавторстві, використано фактичний матеріал автора, узагальнення та висновки сформульовані спільно.

Апробація результатів роботи. Основні положення та результати дисертаційної роботи оприлюднено на науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Працюємо, творимо, презентуємо» (Івано-Франківськ, 2015); «Бабенківські читання» (Івано-Франківськ, 2011, 2013, 2015, 2017, 2019); Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2011); «Молоді вчені у вирішенні актуальних проблем біології, тваринництва та ветеринарної медицини» (Львів, 2014); «Мікроелементи в медицині, ветеринарії, харчуванні: перспективи співпраці та розвитку» (Одеса, 2014); XI Українському біохімічному конгресі (Київ, 2014); «Концепція сталого розвитку та її реалізація в освіті» (Тернопіль, 2015); IV Міжнародній науково-практичній конференції «Integration of scientific bases into practice» (Стокгольм, Швеція, 2020).

Публікації. За результатами дисертаційної роботи опубліковано 17 наукових праць, зокрема 5 статей (1 – самостійно, 4 – у співавторстві), з них 3 у фахових наукових виданнях України, 2 в закордонних періодичних виданнях (1 – Scopus); 12 тез, коротких повідомлень та матеріалів доповідей, отримано 9 сертифікатів учасника наукових форумів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 202 сторінках друкованого тексту (основна частина – на 138 сторінках) і складається з таких розділів, як: вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, три розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки, список використаних джерел із 246 найменувань (з них 123 джерела латиницею). Роботу ілюстровано 30 таблицями, 43 рисунками та додатками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дослідження виконано на 192 білих нелінійних (безпородних) статевозрілих щурах-самцях масою 180-250 г. Тварин утримували у стандартних умовах віварію ІФНМУ на стандартному раціоні відповідно до санітарно-гігієнічних норм (12-годинний цикл дня/ночі, $t=20-25$ °C, вологість – 40-45 %) при вільному доступі до їжі та води. Усі маніпуляції зі щурами виконували із дотриманням правил Європейської конвенції про гуманне ставлення до лабораторних тварин (Страсбург, 1986) і згідно з науково-практичними рекомендаціями з утримання лабораторних тварин (Новосад Н. В., 2011). Комісія з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 117/20 від 19.11.2020 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні досліджень не виявила.

Тварин розподіляли на 6 дослідних груп. Першій групі ($n=42$) вводили внутрішньом'язово розчин Кадмію хлориду в дозі $1/10 LD_{50}$ (1,2 мг/кг $CdCl_2$ на 1 кг маси тварин) (Трахтенберг І. М. та ін., 2013). Другій групі ($n=43$) перорально вводили нітрит Натрію в дозі $1/10 LD_{50}$ (2,1 мг/кг $NaNO_2$ на 1 кг маси тварин). Третя група ($n=38$) отримувала обидва ксенобіотики. Четверта група ($n=20$) отримувала ліпоєву кислоту перорально (2,86 мг/кг маси тварини (Рыболовлев Ю. Р. та ін., 1979)) за умов кадмієвої іноксикації. П'ята група ($n=18$) отримувала аскорбінову кислоту перорально (23 мг/кг маси тварини) за умов нітритної інтоксикації. Шоста група ($n=16$) отримували обидва вітаміни за умов кадмієво-нітритної інтоксикації.

Контролем слугували інтактні (контрольні) тварини (n=15) – практично здорові щури, яким вводили фізіологічний розчин.

Інтоксикації здійснювали впродовж десяти днів шляхом введення відповідного ксенобіотика в дозі 1/10 LD₅₀ щоденно один раз на добу. По завершенні 10-денного введення ксенобіотиків тварин 1-ї, 2-ї та 3-ї груп на 1-у, 14-у та 28-у доби виводили з експерименту шляхом декапітації під тіопенталовим наркозом. Препарати ліпоєвої та аскорбінової кислот тварини 4-ї, 5-ї та 6-ї груп отримували ентерально через зонд щоденно після 10-денного введення токсикантів. Матеріалом дослідження були гомогенати головного мозку, печінки, серця та кров.

У роботі використані такі методи дослідження: експериментальні – для моделювання кадмієвої та нітритної інтоксикації (Трахтенберг І. М. та ін., 2013); біохімічні – визначення концентрації глюкози (набір «Філісіт-Діагностика», м. Дніпропетровськ), лактату (Меньшиков В. В., 1987), пірувату (Склярів О. Я., 2002) та АТФ (Мельничук Д.О. та ін., 2012); визначення активності металоензимів: ЛДГ (набір «Філісіт-Діагностика», м. Дніпропетровськ), АТФ-ази, ІЗДГ, КГДГ, СДГ і МДГ спектрофотометричним методом (Прохорова М. И., 1982); біофізичні – визначення вмісту макро- та мікроелементів в органах (міокарді, печінці та мозку) і крові атомно-абсорбційним методом за методикою Г. О. Бабенка (Бабенко Г. О., 1991) із використанням спектрофотометра С-115ПК.

Статистичні розрахунки та графічне представлення результатів аналізу проводили за допомогою статистичних програм Microsoft Excel, 2016 (Microsoft, США) та програми Statistica 8.0 (Statsoft, США). Результати представлені у вигляді середнього арифметичного (M) і стандартної похибки (m). Статистичний аналіз (Майборода Р., 2018) проводили за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова і Ліліфорса (Kolmogorov–Smirnov & Lillieforse test for normality). Результати вважалися достовірними, якщо $p < 0,01$ або $p < 0,001$. Для оцінки ступеня взаємозв'язку досліджуваних показників у межах кожної групи розраховували кореляційні матриці за методом Пірсона (Pearson correlation coefficient – r).

Результати досліджень та їх обговорення *Особливості енергетичного обміну в органах і тканинах експериментальних тварин за умов роздільної та поєднаної дії Кадмію хлориду та нітриту Натрію.* Дослідження рівня одного з основних показників енергетичного обміну – АТФ – показало різноспрямований характер змін залежно від органу, часу та типу інтоксикації (Xiaoting J. at al., 2019, Saturi de Carvalho A. T. at al., 2017). За впливу CdCl₂ концентрація АТФ зростала: у головному мозку – у 2 рази на 28-у добу, у печінці – у 3-3,5 рази на тлі зниження у міокарді (у 2 рази) та плазмі крові (у 2-4 рази) впродовж усього періоду експерименту порівняно з контрольною групою. За умов нітритного навантаження зниження рівня АТФ спостерігалось у міокарді – у 3 рази на 1-у добу та зростання: у головному мозку – на 28-у добу у 2 рази; у плазмі крові – на 14-у добу у 3 рази; у печінці – у 6 і 7,5 рази на 1-у та 28-у доби відповідно порівняно з контрольною групою тварин. При кадмієво-нітритній інтоксикації вміст АТФ достовірно ($p < 0,001$) знижувався у плазмі крові – на 14-у добу і міокарді – на 1-у добу, у печінці зростав ($p < 0,001$) упродовж усього періоду дослідження та головному мозку на 28-у добу порівняно з контролем (рис. 1).

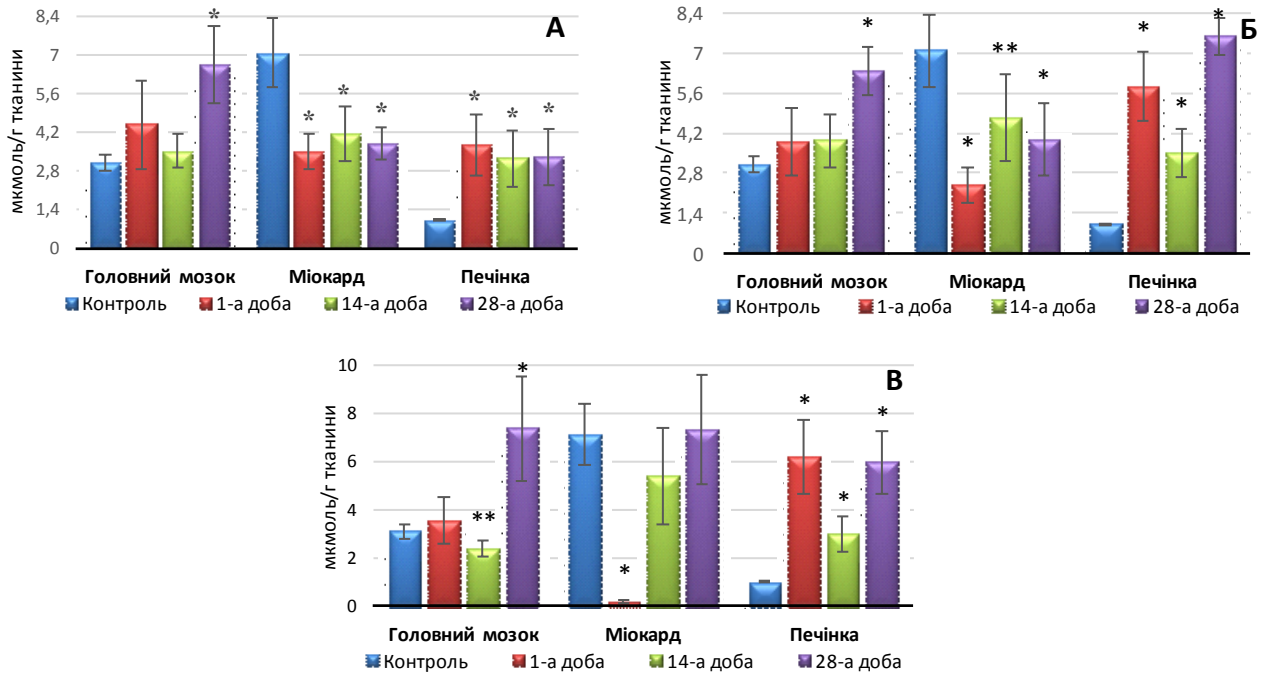


Рис. 1. Вміст АТФ в органах лабораторних щурів за умов роздільної та поєднаної дії ксенобіотиків (А – CdCl₂, Б – NaNO₂, В – CdCl₂+NaNO₂).

Примітка. Тут і в наступних рисунках: * – $p < 0,001$, ** – $p < 0,01$, достовірність різниці даних порівняно з показниками контрольної групи тварин.

Активність АТФ-ази, як основного ензиму енергетичного обміну (Hanana H. at al., 2019), була підвищена у головному мозку – у 9-18 разів; зниження спостерігали: у міокарді – у 4-12 разів; у печінці – у 4-9 разів на 14-у добу; у плазмі крові – у 2 рази впродовж усього періоду дослідження за кадмієвої інтоксикації порівняно з контрольною групою тварин. За умов дії NaNO₂ спостерігалося достовірне ($p < 0,001$) зниження активності ензиму у всіх досліджуваних нами органах на тлі зростання у плазмі крові максимально на 14-у добу – у 4,5 рази, порівняно з контролем. Поєднана дія досліджуваних ксенобіотиків супроводжувалася зростанням активності АТФ-ази впродовж 1-14-ї діб відносно контрольних тварин. Таким чином, у більшості досліджуваних періодів кадмієвої та нітритної інтоксикацій спостерігалися суттєві зміни активності АТФ-ази, які характеризувалися зниженням у міокарді та печінці, для кадмієво-нітритної інтоксикації властиві різноспрямовані зміни (табл. 1). Отримані результати вмісту АТФ та активності АТФ-ази співзвучні з даними, описаними в роботах Hanana H. at al., 2019, Xiaoting Jin. at al., 2019.

Відомо, що для більшості клітин основним є аеробний шлях утворення енергії, тому важливими є дослідження активності основних ензимів ЦТК (Manickam K. V. at al., 2015). За умов дії CdCl₂ активність ІЗДГ знижувалася упродовж усього періоду дослідження у головному мозку – у 1,5-2 рази і в печінці – на 14-у добу у 8,5 рази; у плазмі крові – у 7 разів на 1-у добу порівняно з контрольними тваринами. За нітритної інтоксикації активність ензиму зростала у плазмі крові у 2-2,5 рази, але у всіх досліджуваних органах достовірно ($p < 0,001$) знижувалась. Подібні зміни активності ІЗДГ спостерігали за умов кадмієво-нітритної інтоксикації: зростання у

плазмі крові (у 4,5 і 3,5 раза) на тлі зниження у головному мозку, міокарді та печінці впродовж усього періоду дослідження (табл. 1).

Таблиця 1 – Активність ензимів енергетичного обміну в органах лабораторних щурів за умов роздільної та поєднаної дії ксенобіотиків ($M \pm m$).

| Групи тварин | I група – $CdCl_2$ (n=42) | | | II група – $NaNO_2$ (n=43) | | | III група – $CdCl_2$ і $NaNO_2$ (n=38) | | |
|--|---------------------------|-----------------|----------------|----------------------------|-----------------|----------------|--|-------------------|-------------------|
| Досліджувані органи | Головний мозок | Міокард | Печінка | Головний мозок | Міокард | Печінка | Головний мозок | Міокард | Печінка |
| Na^+, K^+-активуюча, Mg^{2+}-залежна АТФ-аза, мкмоль $P_i/mg_{білка} \cdot год$ | | | | | | | | | |
| Контроль | 251,30 ± 53,04 | 438,57 ± 121,31 | 274,13 ± 40,74 | 251,30 ± 53,04 | 438,57 ± 121,31 | 274,13 ± 40,74 | 251,30 ± 53,04 | 438,57 ± 121,31 | 274,13 ± 40,74 |
| 1-а доба | 2807,17 ± 740,17* | 414,66 ± 104,05 | 66,05 ± 11,57* | 45,53 ± 14,09 | 39,36 ± 4,95 | 30,30 ± 5,61 | 2452,30 ± 647,27* | 1951,97 ± 554,64* | 3645,75 ± 525,42* |
| 14-а доба | 2269,95 ± 725,82* | 111,27 ± 20,42* | 29,05 ± 4,21* | 36,66 ± 14,78 | 193,07 ± 57,10 | 60,08 ± 13,47 | 2710,38 ± 798,13* | 4160,54 ± 459,62* | 424,48 ± 104,62** |
| 28-а доба | 4594,06 ± 2325,81* | 36,07 ± 9,70* | 61,53 ± 12,36* | 135,28 ± 21,21 | 56,04 ± 23,45 | 50,39 ± 12,31 | 486,22 ± 256,19 | 101,89 ± 23,14* | 448,85 ± 92,19* |
| Ізоцитратдегідрогеназа, мкмоль $NADH/xв \cdot mg_{білка}$ | | | | | | | | | |
| Контроль | 45,48 ± 5,62 | 33,74 ± 4,02 | 152,58 ± 31,96 | 45,48 ± 5,62 | 33,74 ± 4,02 | 152,58 ± 31,96 | 45,48 ± 5,62 | 33,74 ± 4,02 | 152,58 ± 31,96 |
| 1-а доба | 23,39 ± 1,57* | 48,99 ± 8,58** | 67,70 ± 6,21* | 27,82 ± 4,20* | 46,41 ± 1,90* | 45,05 ± 10,01* | 16,40 ± 4,30* | 18,12 ± 3,71* | 20,40 ± 7,89* |
| 14-а доба | 30,24 ± 3,73* | 28,36 ± 5,67* | 17,80 ± 3,50* | 18,42 ± 4,33* | 16,80 ± 2,70* | 22,39 ± 3,54* | 20,80 ± 4,10* | 17,19 ± 5,35* | 34,50 ± 14,70* |
| 28-а доба | 22,12 ± 3,24* | 25,13 ± 5,67** | 19,70 ± 6,15* | 19,00 ± 2,43* | 21,16 ± 2,99* | 35,55 ± 4,00* | 17,22 ± 0,69* | 17,50 ± 5,00* | 16,60 ± 5,00* |
| Малатдегідрогеназа, мкмоль $NADH/xв \cdot mg_{білка}$ | | | | | | | | | |
| Контроль | 5,75 ± 1,96 | 17,84 ± 2,77 | 8,87 ± 3,82 | 5,75 ± 1,96 | 17,84 ± 2,77 | 8,87 ± 3,82 | 5,75 ± 1,96 | 17,84 ± 2,77 | 8,87 ± 3,82 |
| 1-а доба | 6,04 ± 0,18 | 4,99 ± 1,38* | 11,64 ± 2,59 | 6,19 ± 0,06 | 8,21 ± 0,59* | 14,31 ± 0,81** | 13,68 ± 1,34* | 15,57 ± 1,65 | 13,52 ± 2,25** |
| 14-а доба | 6,81 ± 1,99 | 5,33 ± 0,73* | 4,58 ± 1,35 | 3,35 ± 0,32** | 3,18 ± 0,31* | 3,99 ± 0,14** | 5,57 ± 0,27 | 5,57 ± 0,18* | 7,31 ± 0,77 |
| 28-а доба | 21,99 ± 5,66* | 7,63 ± 0,17* | 4,38 ± 1,30 | 10,87 ± 3,37** | 3,22 ± 0,96* | 8,36 ± 1,92 | 6,40 ± 0,61 | 7,17 ± 1,25* | 5,92 ± 0,22 |
| Примітка. Тут і в наступній таблиці: * – $p < 0,001$, ** – $p < 0,01$, достовірність різниці даних порівняно з показниками контрольної групи тварин. | | | | | | | | | |

Дослідження активності КГДГ засвідчили найбільше зростання у печінці за кадмієвої інтоксикації – у 36 разів на 1-у добу з одночасним зниженням у плазмі крові – на 14-у добу у 7,8 раза порівняно з контролем. За поєднаної інтоксикації активність цього ензиму зростала у головному мозку (на 1-у та 28-у доби) та міокарді (на 28-у добу) – у 2 рази; у печінці (впродовж усього періоду дослідження) – у 2-5 разів та знижувалась у плазмі крові на 14-у добу у 17 разів порівняно з контролем (Федорко Н. та ін., 2011).

Активність СДГ достовірно ($p < 0,001$) зростала за умов роздільної і поєднаної дії Кадмію хлориду та Натрію нітриту у всіх органах (Пацкань Л. О. та ін., 2012, Щерба В. В. та ін., 2019, Грач В. В. та ін., 2019).

При кадмієвій інтоксикації нами встановлено зниження активності МДГ упродовж усього періоду дослідження у міокарді (у 3,5 раза), печінці (у 2 рази) та плазмі крові (у 13,5 раза) порівняно з контрольною групою тварин. При цьому, варто звернути увагу на зростання активності МДГ у головному мозку у пізньому періоді дослідження у 3,8 раза порівняно з контролем. За умов впливу NaNO_2 спостерігали зниження активності МДГ у всіх досліджуваних органах: в міокарді – у 5,5 раза, головному мозку та печінці – у 2 рази, плазмі крові – в 16 разів у ранньому періоді інтоксикації. За поєднаної дії досліджуваних ксенобіотиків активність ензиму зростала у головному мозку – у 2 рази на 1-у добу та знижувалася в міокарді (у 3 рази на 14-у добу) і плазмі крові (у 10,5 раза на 1-у добу) порівняно з контрольною групою тварин (табл. 1). У печінці істотних змін не спостерігали. Отримані результати активності МДГ узгоджуються з результатами наукових досліджень Мардашко О. О. та ін., 2014, Mezhenka O. A. et al., 2020.

Отримані результати вказують на різноспрямовані зміни активності ензимів ЦТК у досліджуваних органах залежно від часу і токсиканта, що має важливе значення для розуміння процесів регуляції енергозабезпечення та ступеня ушкодження органів і можливості корекції таких станів.

Енергозабезпечення усіх тканин організму великою мірою залежить від концентрації глюкози (Sonay S. et al., 2017). Проведені нами дослідження засвідчують зниження рівня глюкози у досліджуваних органах упродовж усього періоду експерименту за дії CdCl_2 : у міокарді – у 49 і 22 рази на 1-у та 28-у доби відповідно; у головному мозку – у 3 рази впродовж усього періоду; у печінці – у 2-3 рази порівняно з контролем. Вміст глюкози значно знижувався у головному мозку (у 8-15 разів) та міокарді (у 29 разів на 28-у) і зростав у печінці (в 3 рази на 14-у) та плазмі крові (у 2 рази на 28-у) порівняно з контрольними тваринами при дії NaNO_2 . Кадмієво-нітритна інтоксикація призводила до достовірного ($p < 0,001$) зниження вмісту глюкози у всіх досліджуваних нами органах і у плазмі крові порівняно з контролем (табл. 2). Такі зміни рівня глюкози за впливу досліджуваних ксенобіотиків спонукали до вивчення проміжних метаболітів енергетичного обміну, зокрема пірувату та лактату.

За умов кадмієвої інтоксикації спостерігали накопичення лактату у печінці та міокарді, цей показник зростав відповідно у 18 та 23 рази. Достовірне ($p < 0,001$) підвищення рівня лактату відмічено нами при дії нітриту Натрію у всіх досліджуваних органах (міокарді – у 33 рази; головному мозку – у 19,5 раза; печінці – у 60 разів) та зниження у плазмі крові – у 2,5-3 рази впродовж усього періоду порівняно з контрольними тваринами (Wyss M. T. et al., 2011). За умов поєднаної дії досліджуваних ксенобіотиків вміст лактату знижувався: у печінці – у 5,5 раза на 14-у добу; головному мозку та міокарді – у 23 і 15 разів відповідно – на 1-у добу дослідження порівняно з контролем, що може свідчити про швидке використання лактату впродовж 1-14-ї діб як джерела енергії в процесі адаптації до впливу досліджуваних ксенобіотиків (табл. 2) або про порушення активності ензиму – лактатдегідрогенази.

Проведені дослідження активності ЛДГ показали зниження цього показника в умовах роздільної і поєднаної дії Кадмію хлориду та Натрію нітриту. Зокрема, за умов впливу CdCl_2 активність цього ензиму знижувалась у досліджуваних органах у

різні періоди спостереження: на 14-у добу – у головному мозку і печінці у 9,5 раза та в міокарді – у 6,5-6,2 раза на 1-у та 28-у доби порівняно з контролем. Спостерігалось достовірне ($p < 0,001$) зростання активності ЛДГ за впливу NaNO_2 у плазмі крові найбільшою мірою у пізньому періоді експерименту на тлі зниження у міокарді (у 16,5 раза на 28-у добу) та печінці (у 3-4 рази). За поєднаної дії токсикантів у всіх досліджуваних органах активність ЛДГ знижувалась (у головному мозку – у 2-4 рази, у міокарді – у 8-13 разів та у печінці – у 6-7 разів) упродовж усього періоду дослідження на тлі зростання у плазмі крові на 14-у та 28-у доби – у 4 та 13,5 раза порівняно з контрольною групою (табл. 2).

Таблиця 2 – Концентрація глюкози і лактату та активність ЛДГ в органах лабораторних щурів за умов роздільної та поєднаної дії ксенобіотиків ($M \pm m$).

| Групи тварин | I група – CdCl_2 ($n=42$) | | | II група – NaNO_2 ($n=43$) | | | III група – CdCl_2 і NaNO_2 ($n=38$) | | |
|--|--------------------------------------|----------------|---------------|---------------------------------------|-----------------|-----------------|--|-----------------|----------------|
| Досліджувані органи | Головний мозок | Міокард | Печінка | Головний мозок | Міокард | Печінка | Головний мозок | Міокард | Печінка |
| Глюкоза, ммоль/г тканини | | | | | | | | | |
| Контроль | 11,45 ± 2,44 | 13,23 ± 4,05 | 29,86 ± 7,97 | 11,45 ± 2,44 | 13,23 ± 4,05 | 29,86 ± 7,97 | 11,45 ± 2,44 | 13,23 ± 4,05 | 29,86 ± 7,97 |
| 1-а доба | 3,64 ± 0,65* | 0,27 ± 0,09* | 4,04 ± 1,02* | 0,86 ± 0,42* | 1,12 ± 0,29* | 45,63 ± 9,59** | 3,16 ± 0,34* | 10,08 ± 2,15 | 78,87 ± 18,97* |
| 14-а доба | 3,19 ± 0,62* | 1,16 ± 0,31* | 8,09 ± 1,72* | 0,72 ± 0,39* | 2,91 ± 1,62* | 98,36 ± 25,91* | 4,95 ± 0,86* | 11,78 ± 2,62 | 39,12 ± 11,05 |
| 28-а доба | 3,46 ± 1,39* | 0,58 ± 0,32* | 13,21 ± 3,35* | 1,33 ± 0,77* | 0,46 ± 0,26* | 57,65 ± 18,05** | 6,73 ± 1,88** | 156,72 ± 13,08* | 19,00 ± 7,26 |
| Лактат, ммоль/г тканини | | | | | | | | | |
| Контроль | 1,16 ± 0,37 | 1,67 ± 0,48 | 1,12 ± 0,29 | 1,16 ± 0,37 | 1,67 ± 0,48 | 1,12 ± 0,29 | 1,16 ± 0,37 | 1,67 ± 0,48 | 1,12 ± 0,29 |
| 1-а доба | 0,54 ± 0,21** | 4,83 ± 1,98** | 4,38 ± 2,08* | 10,16 ± 0,92* | 54,59 ± 11,89 | 52,57 ± 15,06* | 0,05 ± 0,03* | 0,11 ± 0,07* | 1,65 ± 0,46 |
| 14-а доба | 0,36 ± 0,18* | 24,43 ± 10,36* | 15,87 ± 4,03* | 9,78 ± 1,24* | 56,27 ± 14,57** | 7,68 ± 4,16** | 0,18 ± 0,06* | 0,19 ± 0,09* | 0,19 ± 0,05* |
| 28-а доба | 0,39 ± 0,13* | 39,53 ± 8,25* | 20,02 ± 6,21* | 22,63 ± 7,24* | 14,61 ± 7,72* | 67,15 ± 14,47* | 0,66 ± 0,21** | 2,76 ± 0,84 | 0,66 ± 0,16** |
| Лактатдегідрогеназа, мкмоль/с*г тканини | | | | | | | | | |
| Контроль | 2,09 ± 0,79 | 3,33 ± 0,58 | 1,35 ± 0,46 | 2,09 ± 0,79 | 3,33 ± 0,58 | 1,35 ± 0,46 | 2,09 ± 0,79 | 3,33 ± 0,58 | 1,35 ± 0,46 |
| 1-а доба | 10,08 ± 3,59* | 0,51 ± 0,16* | 0,19 ± 0,09* | 2,45 ± 0,81 | 0,51 ± 0,25* | 0,32 ± 0,07* | 0,98 ± 0,26** | 0,40 ± 0,14* | 0,21 ± 0,08* |
| 14-а доба | 0,22 ± 0,07* | 0,91 ± 0,33* | 0,14 ± 0,04* | 1,71 ± 0,57 | 0,51 ± 0,16* | 0,38 ± 0,12* | 0,52 ± 0,21* | 0,38 ± 0,13* | 0,19 ± 0,04* |
| 28-а доба | 0,67 ± 0,33* | 0,54 ± 0,15* | 0,28 ± 0,11* | 2,06 ± 0,69 | 0,21 ± 0,07* | 0,39 ± 0,15* | 0,99 ± 0,17** | 0,26 ± 0,07* | 0,65 ± 0,19** |

Субстратом для утворення лактату є піруват, який розглядають як проміжний продукт на межі анаеробних та аеробних умов. За кадмієвої інтоксикації вміст пірувату зростав у головному мозку у 6,5-7 разів та у плазмі крові на 50-75 % і знижувався у міокарді та печінці (у 2 рази) порівняно з контрольною групою. При дослідженні концентрації цього метаболіту за умов дії нітриту Натрію спостерігалось зростання у головному мозку впродовж усього періоду дослідження

у 4-5 разів порівняно з контролем. В інших досліджуваних органах і плазмі крові відмічено незначне коливання показника. При кадмієво-нітритній інтоксикації рівень пірувату зростав у головному мозку у 3-3,5 раза, а у міокарді та печінці знижувався у 2 рази впродовж усього періоду дослідження порівняно з контрольною групою тварин (рис. 2).

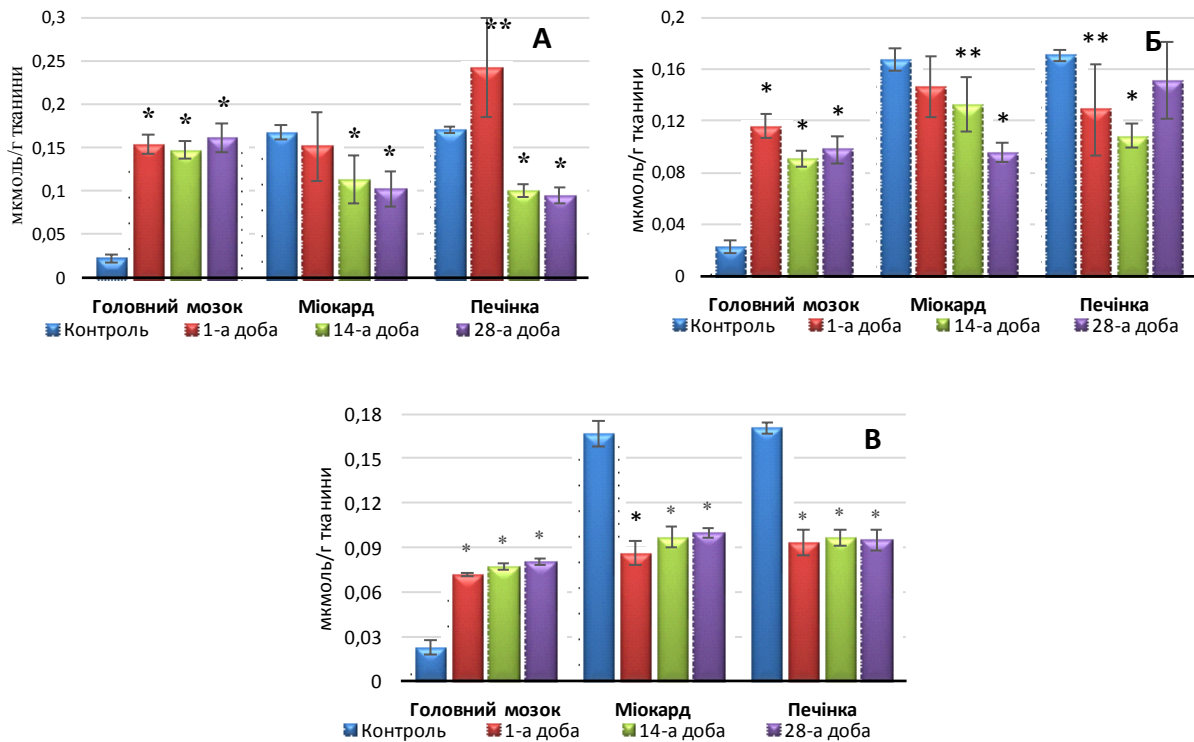


Рис. 2. Концентрація пірувату в органах лабораторних щурів за умов роздільної та поєднаної дії ксенобіотиків (А – CdCl₂, Б – NaNO₂, В – CdCl₂+NaNO₂).

Рівень макро- та мікроелементів за роздільного та поєднаного впливу ксенобіотиків. Активність процесів енергетичного обміну перебуває під контролем макро- та мікроелементів, які виступають регуляторами активності відповідних ензимів. Проведені нами дослідження дозволили встановити розвиток дисмікроелементозу в організмі тварин за надмірного поступлення CdCl₂, який супроводжувався накопиченням Cd: у печінці та міокарді цей показник зростав у 350-370 разів та 40-42 рази відповідно. За таких умов підвищувався вміст Mg у всіх досліджуваних органах: у головному мозку (у 6 разів), міокарді (у 3 рази) та печінці (у 4 рази) (рис. 3); зростав рівень Mn у печінці і міокарді у 2-3 рази на тлі зниження у головному мозку у 3 рази. При цьому спостерігалось зниження Ca на 14-у добу у всіх досліджуваних нами органах та зростання у міокарді (у 3 рази) на 28-у добу; вміст Cu і Zn змінювався незначною мірою. Отримані результати співзвучні з науковими даними інших дослідників, зокрема Zoroddu M. A. at al., (2019), Al-Waeli A., at al., (2012), Флекей Н. В., (2015).

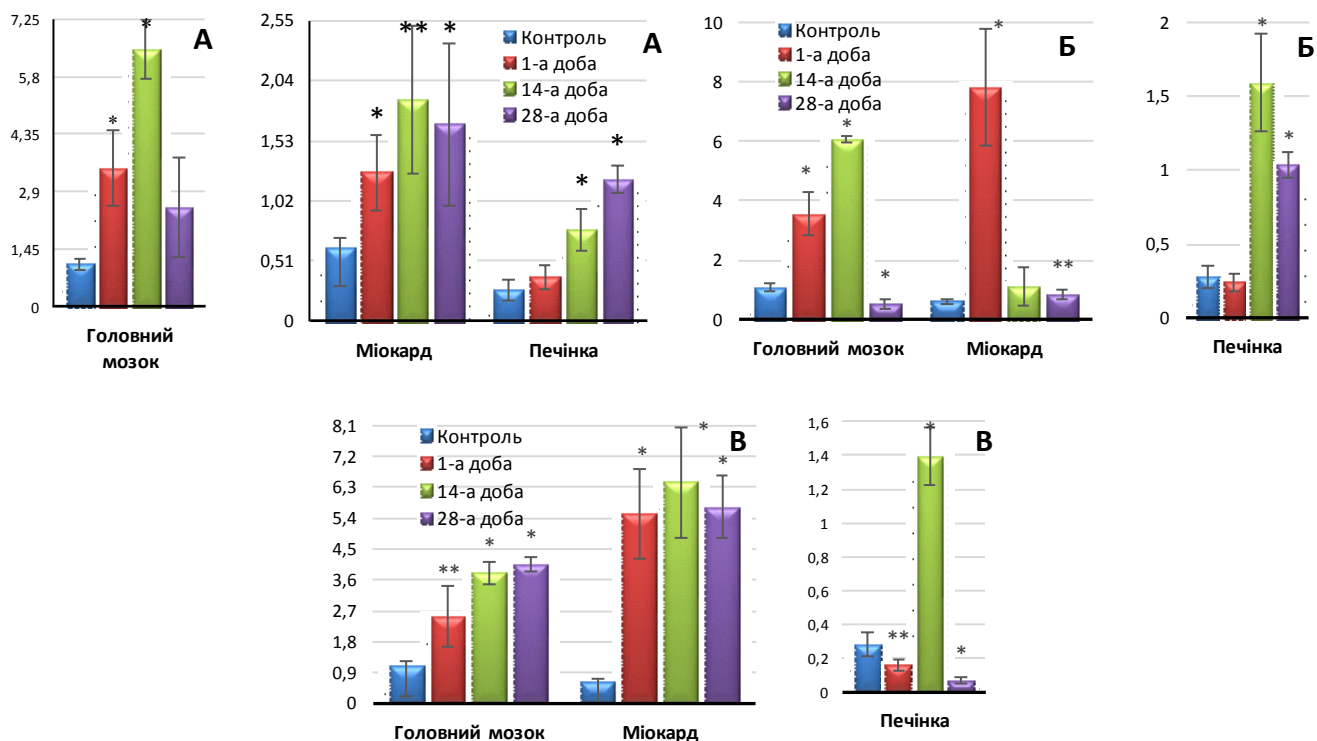


Рис. 3. Вміст Mg в органах лабораторних щурів за умов роздільної та поєднаної дії ксенобіотиків, мг/г тканини (А – CdCl₂, Б – NaNO₂, В – CdCl₂+NaNO₂).

За умов нітритної інтоксикації отримані нами результати вказують на зростання рівня Mg на 1-у добу – у головному мозку (у 3 рази) та міокарді (у 12,5 раза); на 28-у добу – у печінці (у 6 разів) (рис. 3); вміст Ca зростав у міокарді (у 2 рази) та печінці (у 3 рази) і знижувався у головному мозку (у 4-10 разів) упродовж усього періоду дослідження; рівень Mn знижувався у головному мозку (у 3 рази) та крові (у 4,5 раза) впродовж усього періоду експерименту; вміст Fe (рис. 4) значно знижувався в пізньому періоді: у міокарді (у 2 рази) і печінці (у 13 разів); щодо Zn, то його рівень підвищувався (у 2 рази) у всіх досліджуваних нами органах і тканинах.

За умов кадмієво-нітритної інтоксикації у міокарді встановлено достовірне ($p < 0,001$) зростання рівня макроелементів Mg і Ca впродовж усього періоду дослідження, Zn, Fe, Mn – на 14-у та 28-у доби спостереження. У головному мозку вміст Mg і Ca достовірно ($p < 0,001$) зростав у пізньому періоді; рівень мікроелементів Fe і Zn зростав на 14-у добу на тлі зниження Mn. У печінці в ранньому періоді спостерігали зниження вмісту Mg і Fe з наступним зростанням Mg, Zn та Cu на 14-у добу дослідження.

Такі зміни вмісту макро- та мікроелементів у динаміці розвитку інтоксикацій можуть свідчити про формування реакції-відповіді організму на досліджувані впливи через зміну активності відповідних металозалежних ензимів: АТФ-ази, ЛДГ та дегідрогеназ ЦТК (Shuai Chen at al., 2018), що відіграють важливу роль в енергетичному обміні.

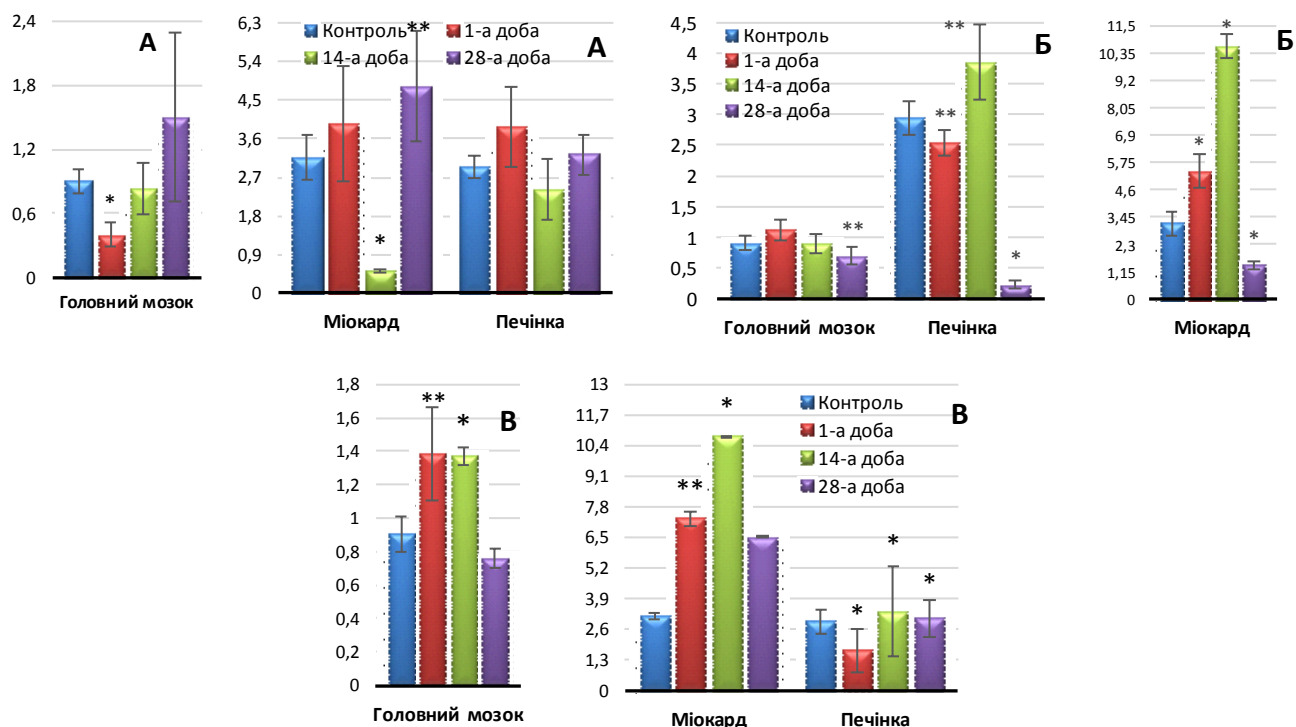


Рис. 4. Концентрація Fe в органах лабораторних щурів за умов роздільної та поєднаної дії ксенобіотиків, мг/г тканини (А – CdCl₂, Б – NaNO₂, В – CdCl₂+NaNO₂).

Вплив ліпоєвої та аскорбінової кислот на показники енергетичного обміну за дії досліджуваних ксенобіотиків. Для корекції виявлених метаболічних порушень, які зумовлені дією CdCl₂, нами використано препарат ліпоєвої кислоти – «Альфа ліпон». Проведені дослідження вказують на ефективність застосування ліпоєвої кислоти за такого впливу, що підтверджується достовірним ($p < 0,001$) зниженням вмісту Кадмію у печінці в 11 та 5 разів упродовж усього періоду дослідження відносно групи порівняння. Зростання активності КГДГ у різні періоди дослідження у гомогенатах головного мозку та міокарду, плазмі крові свідчать про позитивну дію ліпоєвої кислоти як коферменту цього ензиму. Зниження концентрації лактату у пізній період експерименту в міокарді та печінці при застосуванні ліпоату можуть вказувати на домінування аеробного шляху окиснення глюкози в цих органах (Akbari M. at al., 2018).

За умов впливу ліпоєвої кислоти у міокарді зростала концентрація АТФ, а також збільшувалась активність ензиму АТФ-ази у гомогенатах печінки та міокарду. Водночас активність ЛДГ зростала у міокарді та печінці впродовж усього періоду дослідження (табл. 3). Отримані результати узгоджуються з даними інших дослідників, які вказують на ефективність застосування ліпоєвої кислоти Sears M. E., at al., 2013, Saleh H.M. at al., 2017. Tongwang L. at al., 2017.

Таблиця 3 – Концентрація АТФ і лактату та активність АТФ-ази і ЛДГ в органах лабораторних щурів за поєднаної дії ксенобіотиків та впливу вітамінів ($M \pm m$).

| Групи тварин | IV група – CdCl ₂ +ЛК | | | V група – NaNO ₂ +АК | | | VI група – CdCl ₂ і NaNO ₂ + ЛК і АК | | |
|--------------|----------------------------------|---------|---------|---------------------------------|---------|---------|--|---------|---------|
| | Головний мозок | Міокард | Печінка | Головний мозок | Міокард | Печінка | Головний мозок | Міокард | Печінка |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |

| <i>Аденозинтрифосфорна кислота, ммоль/г тканини</i> | | | | | | | | | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Контроль | 3,09 ± 0,29 | 7,08 ± 1,27 | 1,02 ± 0,03 | 3,09 ± 0,29 | 7,08 ± 1,27 | 1,02 ± 0,03 | 3,09 ± 0,29 | 7,08 ± 1,27 | 1,02 ± 0,03 |
| 14-а доба | 3,53 ± 0,63 | 4,14 ± 1,00* | 3,25 ± 1,01* | 3,93 ± 0,94 | 4,71 ± 1,52** | 3,49 ± 0,86* | 2,38 ± 0,36** | 5,39 ± 1,98 | 3,01 ± 0,73* |
| 14-а доба + vit | 46,40 ± 9,22* _# | 55,04 ± 6,43* _# | 283,30 ± 42,48* _# | 297,45 ± 19,54* _# | 154,74 ± 16,05* _# | 196,57 ± 18,60* _# | 391,33 ± 45,83* _# | 137,36 ± 11,88* _# | 410,40 ± 28,16* _# |
| 28-а доба | 6,65 ± 1,38* | 3,80 ± 0,58* | 3,31 ± 1,02* | 6,36 ± 0,86* | 3,98 ± 1,24* | 7,58 ± 0,66* | 7,37 ± 2,16* | 7,30 ± 2,25 | 5,95 ± 1,28* |
| 28-а доба + vit | 276,66 ± 56,23* _# | 93,11 ± 3,32* _# | 151,48 ± 11,78* _# | 30,83 ± 5,03* _# | 117,09 ± 16,82* _# | 34,19 ± 5,40* _# | 57,66 ± 12,32* _# | 147,79 ± 26,65* _# | 279,64 ± 32,19* _# |
| <i>Na⁺, K⁺-активуюча, Mg²⁺-залежна АТФ-аза, ммоль Р_i/мг білка · год</i> | | | | | | | | | |
| Контроль | 251,30± 53,04 | 438,57± 121,31 | 274,13± 40,74 | 251,30± 53,04 | 438,57± 121,31 | 274,13± 40,74 | 251,30± 53,04 | 438,57± 121,31 | 274,13± 40,74 |
| 14-а доба | 2269,95± 725,82* | 111,27± 20,42* | 29,05± 4,21* | 36,66± 14,79* | 193,07± 57,10* | 60,08± 13,47* | 2710,38± 798,13* | 4160,54± 459,62* | 424,48± 104,62** |
| 14-а доба + vit | 231,46± 80,73 _# | 1253,37± 148,81* _# | 296,01± 62,49 _# | 2678,38± 516,44* _# | 1028,91± 232,07* _# | 16,03± 2,47* _# | 121,42± 25,49* _# | 79,08± 7,04* _# | 15,73± 1,32* _# |
| 28-а доба | 4594,06± 2325,81* | 36,07± 9,70* | 61,53± 12,36* | 135,29± 21,21* | 56,04± 23,45* | 50,39± 12,31* | 486,22± 256,19 | 101,89± 23,14* | 448,85± 92,19* |
| 28-а доба + vit | 3443,25± 863,93* _# | 604,50± 79,75 _# | 31,18± 4,57* _# | 46,79± 10,33* _# | 225,75± 21,16* _# | 118,91± 20,91 _# | 6,18± 1,08* _# | 17,22± 2,64* _# | 11,67± 1,38* _# |
| <i>Лактатдегідрогеназа, ммоль/с*г тканини</i> | | | | | | | | | |
| Контроль | 2,09 ± 0,79 | 3,33 ± 0,58 | 1,35 ± 0,46 | 2,09 ± 0,79 | 3,33 ± 0,58 | 1,35 ± 0,46 | 2,09 ± 0,79 | 3,33 ± 0,58 | 1,35 ± 0,46 |
| 14-а доба | 0,22 ± 0,07* | 0,91 ± 0,33* | 0,14 ± 0,04* | 1,71 ± 0,57 | 0,51 ± 0,16* | 0,38 ± 0,12* | 0,52 ± 0,21* | 0,38 ± 0,13* | 0,19 ± 0,04* |
| 14-а доба + vit | 1,49 ± 0,26 _# | 2,69 ± 0,47 _# | 0,63 ± 0,12** _# | 0,59 ± 0,09* _# | 3,85 ± 0,53 _# | 1,48 ± 0,22 _# | 1,99 ± 0,30 _# | 2,48 ± 0,33** _# | 2,67 ± 0,35* _# |
| 28-а доба | 0,67 ± 0,33* | 0,54 ± 0,15* | 0,28 ± 0,11* | 2,06 ± 0,69 | 0,21 ± 0,07* | 0,39 ± 0,15* | 0,99 ± 0,17** | 0,26 ± 0,07* | 0,65 ± 0,19** |
| 28-а доба + vit | 1,17 ± 0,21 _# | 0,93 ± 0,09* _# | 0,59 ± 0,12** _# | 0,69 ± 0,01* _# | 1,39 ± 0,23* _# | 1,39 ± 0,19 _# | 3,42 ± 0,77** _# | 3,88 ± 0,52 _# | 1,86 ± 0,21 _# |
| <i>Лактат, ммоль/г тканини</i> | | | | | | | | | |
| Контроль | 1,16 ± 0,37 | 1,67 ± 0,48 | 1,12 ± 0,29 | 1,15 ± 0,37 | 1,67 ± 0,48 | 1,12 ± 0,29 | 1,16 ± 0,37 | 1,67 ± 0,48 | 1,12 ± 0,29 |
| 14-а доба | 0,36 ± 0,18* | 24,43 ± 10,36* | 15,87 ± 4,03* | 0,18 ± 0,06* | 0,19 ± 0,09* | 0,19 ± 0,05** | 0,18 ± 0,06* | 0,19 ± 0,09* | 0,19 ± 0,05* |
| 14-а доба + vit | 5,93 ± 0,68* _# | 35,83 ± 8,07* | 9,18 ± 1,55* _# | 2,57 ± 0,40* _# | 10,91 ± 1,71* _# | 5,63 ± 0,59* | 2,57 ± 0,40* _# | 10,91 ± 1,71* _# | 5,63 ± 0,59* _# |
| 28-а доба | 0,39 ± 0,13* | 39,53 ± 8,25* | 20,02 ± 6,21* | 0,66 ± 0,21* | 2,76 ± 0,84* | 0,66 ± 0,16* | 0,66 ± 0,21** | 2,76 ± 0,84 | 0,66 ± 0,16** |
| 28-а доба + vit | 5,77 ± 0,41* _# | 13,74 ± 1,52* _# | 6,01 ± 0,87* _# | 2,91 ± 0,24* _# | 13,95 ± 2,00* | 3,91 ± 0,44* _# | 2,91 ± 0,24* _# | 13,95 ± 2,01* _# | 3,91 ± 0,44* _# |
| Примітки: * – p<0,001, ** – p<0,01 – достовірність різниці даних порівняно з показниками контрольної групи тварин; # – p<0,001, ## – p<0,01 – достовірність різниці даних відносно показників груп порівняння. | | | | | | | | | |

Застосування препарату «Вітамін С 500» у тварин за умов нітритної інтоксикації показало достовірне (p<0,001) зростання концентрації глюкози у головному мозку та міокарді, значне підвищення рівня Fe у головному мозку та крові і зниження вмісту лактату в досліджуваних органах відповідно до групи порівняння. Рівень АТФ та активність АТФ-ази достовірно (p<0,001) зростали у

досліджуваних органах упродовж усього періоду дослідження (табл. 3). Такі результати можуть свідчити про активацію процесів аеробного окиснення та зменшення гіпоксії, яка зумовлена нітритом Натрію (Berends J.E. at al., 2019, Dae-Nyun Ko at al., 2015).

Для корекції виявлених порушень за поєднаної дії ксенобіотиків було використано обидва препарати. У всіх органах експериментальних тварин спостерігали зростання концентрації АТФ упродовж усього періоду дослідження з одночасним зниженням активності АТФ-ази. Активність дегідрогеназ ЦТК зростала, за винятком КГДГ, яка знижувалася у всіх органах експериментальних тварин упродовж дослідження. Водночас зростала активність ЛДГ та концентрація лактату. Отримані результати узгоджуються з даними науковців (Горобець А. О., 2019, Mumtaz Sh. at al., 2020) і мають важливе значення для розуміння особливостей енергетичного обміну в органах і тканинах за умов впливу ліпоєвої та аскорбінової кислот за кадмієво-нітритної інтоксикації (табл. 3). Отже, проведені нами дослідження дозволили встановити різноспрямований характер змін досліджуваних метаболітів та активностей ензимів і мали тенденцію до нормалізації в органах і крові тварин, які піддавались корекції препаратами ліпоєвої та аскорбінової кислот за умов кадмієво-нітритної інтоксикації.

Результати проведеного дослідження вказують на те, що препарати аскорбінової та ліпоєвої кислот мають позитивний вплив на енергозабезпечення клітин різних органів як одного з ключових механізмів у процесах біохімічної адаптації експериментальних тварин до поєднаної дії Кадмію хлориду та Натрію нітриту (рис. 6).

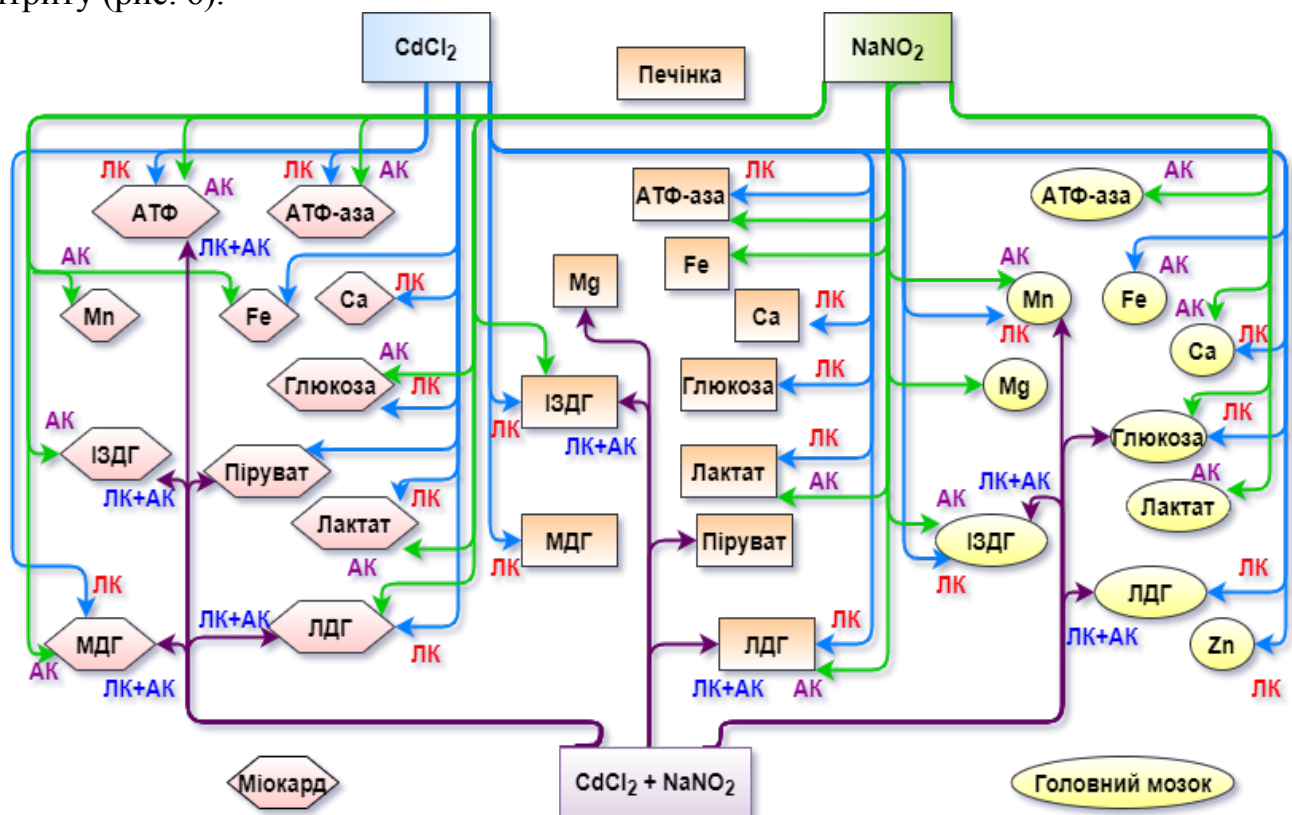


Рис. 6. Узагальнювальна схема зміни показників енергетичного обміну в органах лабораторних щурів за умов поєднаної дії Кадмію хлориду і нітриту Натрію та впливу ліпоєвої і аскорбінової кислот.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі розглянуто та вирішено наукове завдання, яке полягало у вивченні енергетичного обміну в органах і тканинах експериментальних тварин у динаміці кадмієвої, нітритної та кадмієво-нітритної інтоксикацій.

1. Кадмієва інтоксикація призводить до порушення енергетичного обміну, що підтверджується: зниженням рівня АТФ у міокарді (у 2 рази) та зростанням у печінці (у 3-3,5 рази); зниженням активності АТФ-ази у міокарді та печінці в 4-10 разів; активності ензимів ЦТК, зокрема ізоцитратдегідрогенази у головному мозку – у 2 рази, в печінці – у 8 разів; малатдегідрогенази – в міокарді у 2-4 рази та печінці – у 2 рази порівняно з контрольною групою тварин. При цьому спостерігалось зниження рівня глюкози у всіх досліджуваних органах (у 3-50 разів) на тлі зростання лактату у міокарді і печінці у 4-25 разів і зниження активності ЛДГ, що вказує на активацію анаеробного шляху енергозабезпечення за впливу Кадмію хлориду.

2. Встановлено, що для нітритної інтоксикації характерні такі порушення зі сторони енергетичного обміну: зниження концентрації АТФ у 2-3 рази в міокарді, активності АТФ-ази у 2-8 разів та ензимів ЦТК – ізоцитратдегідрогенази (у 2-5 разів), малатдегідрогенази (у 2 рази) у всіх досліджуваних органах у порівнянні з контролем. Вміст глюкози значно знижувався у головному мозку (у 8-15 разів) та міокарді (у 6-30 разів) на тлі достовірного зростання ($p < 0,001$) концентрації лактату (у 10-50 разів) порівняно з контрольною групою.

3. За умов поєднаної дії Кадмію хлориду та Натрію нітриту найбільш істотно ($p < 0,001$) знижувалась концентрація АТФ у міокарді (у 40 разів на 1-у добу) на тлі зниження рівня лактату (у 8-15 разів), активності лактатдегідрогенази (у головному мозку – у 2-4 рази; міокарді – у 8-12 разів; печінці – у 2-7 разів) та ізоцитратдегідрогенази (у головному мозку та міокарді – у 2 рази; печінці – в 4-9 разів) відносно контрольної групи тварин.

4. Проведені дослідження дозволили встановити розвиток дисмікроелементозу в організмі експериментальних тварин, найбільш характерними ознаками якого за кадмієвої інтоксикації є: накопичення Cd у печінці (у 300 разів) та міокарді (у 40 разів); підвищення рівня Mg у 2-5 разів у всіх досліджуваних органах та Mn у печінці і міокарді у 2-4 рази на тлі зниження в головному мозку (у 2-3 рази). За нітритної інтоксикації – зростання рівня Mg у ранньому періоді у головному мозку та міокарді (у 3 -12 разів відповідно), у пізньому періоді в печінці (у 4 рази); зниження Mn у 2-3 рази в головному мозку та крові, підвищення вмісту Fe у міокарді (у 3 рази) у ранній період та зниження у пізньому (у 2 рази) і в печінці (у 13 разів). За кадмієво-нітритної інтоксикації – зростання у міокарді та головному мозку рівня Mg та Ca (у 3 та 6 разів відповідно), Zn і Fe (у 2-3 рази в міокарді) на тлі зниження у печінці в ранньому періоді у 2 рази Mg і Fe.

5. Встановлено, що ліпоєва кислота має нормалізуючий вплив на енергетичний обмін у тварин з кадмієвою інтоксикацією, що підтверджується зростанням рівня АТФ (у головному мозку – у 42 рази; у міокарді – у 24,5 рази, у

печінці у 45-87 разів) та активностей АТФ-ази (у міокарді у 35 разів) і ЛДГ (у міокарді – у 3 рази; у печінці – у 2-4,5 раза); альфа-кетоглутаратдегідрогенази в 2-3 рази у різні періоди дослідження в головному мозку, міокарді та плазмі крові відносно групи порівняння, що вказує на активацію процесів аеробного окиснення.

6. Застосування аскорбінової кислоти в експериментальних тварин за нітритної інтоксикації зумовило зростання концентрації глюкози в мозку (у 4-10 разів) та міокарді (у 8-25 разів), зниження рівня молочної кислоти (у 3-6 разів) у досліджуваних органах на тлі зростання рівня Fe у головному мозку та крові в 2-3 рази. Активність АТФ-ази зростала в головному мозку у 70 разів, у міокарді – у 4-5 разів, що супроводжувалось підвищенням рівня АТФ (у 30-70 разів) упродовж усього періоду дослідження порівняно з тваринами, які не отримували препарату.

7. Проведені нами дослідження дозволили встановити різноспрямований характер змін досліджуваних показників енергетичного обміну у тварин, які зазнали впливу Кадмій хлориду та Натрій нітриту на тлі використання препаратів ліпоєвої та аскорбінової кислот. Встановлено зростання концентрації АТФ у головному мозку та печінці (у 100 разів), міокарді (у 25 разів) з одночасним зниженням активності АТФ-ази (у мозку – в 20-70 разів; міокарді – у 5-50 разів; печінці – в 25-40 разів). При цьому зростала активність ЛДГ (у 4-14 разів) та концентрація лактату (у 4-14 разів – у головному мозку; в 5-50 разів – у міокарді; та печінці – у 5-30 разів) з одночасним зростанням активності дегідрогеназ ЦТК, за винятком α -кетоглутаратдегідрогенази, яка знижувалася у головному мозку та міокарді у 2-3 рази, та в печінці – у 8 разів порівняно з тваринами, які не отримували вітамінів.

Отримані результати можуть послужити підґрунтям до розуміння особливостей енергетичного обміну за поєднаного впливу досліджуваних ксенобіотиків та ефективності застосування ліпоєвої та аскорбінової кислот за таких умов.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Курас Л. Д.,** Ерстенюк А. М. Вплив ксенобіотиків на показники енергетичного обміну у крові експериментальних тварин. *Світ медицини та біології*. 2009. № 3. С. 91-95. (Здобувачем проведено збір матеріалу, біохімічні дослідження, оформлення статті до друку. Професорка Ерстенюк Г. М. надавала консультативну допомогу).

2. **Курас Л. Д.,** Ерстенюк А. М. Показники енергетичного обміну в серцевій тканині експериментальних тварин за умов впливу кадмій хлориду. *Медична та клінічна хімія*. 2019. Т. 21, № 1. С. 25-32. (Здобувачем проведено збір матеріалу, біохімічні дослідження, оформлення статті до друку. Професорка Ерстенюк Г. М. надавала консультативну допомогу).

3. **Kuras L. D.,** Erstenyuk H. M. Activity of the citric acid cycle dehydrogenases under the conditions of separate and combined action of cadmium chloride and sodium nitrite. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*. 2020. Vol. 8, № 2 (54). P. 4-18. (Здобувачем проведено збір матеріалу, біохімічні дослідження, оформлення статті до друку. Професорка Ерстенюк Г. М. надавала консультативну допомогу).

4. **Курас Л. Д.,** Ерстенюк Г. М. Енергозабезпечення тканин лабораторних щурів за умов поєднаної дії кадмій хлориду та натрій нітриту. *Біологія Тварин*. 2020. № 22 (1). С. 10-14. DOI: 10.15407/animbior22.01.010. (Здобувачем проведено збір матеріалу, біохімічні

дослідження, оформлення статті до друку. Професорка Ерстенюк Г. М. надавала консультативну допомогу).

5. **Kuras L. D.** Correction of detected disorders of energy metabolism under the combined action of cadmium chloride and sodium nitrite. *American Scientific Journal*. 2020. Vol. 1, № 38. P. 6-12. DOI: 10.31618/asj.2707-9864.2020.1.38. (Здобувачем проведено збір матеріалу, біохімічні дослідження, оформлення статті до друку. Професорка Ерстенюк Г. М. надавала консультативну допомогу).

6. Мельничук Л. В., **Курас Л. Д.** Киснево-транспортна функція крові та показники енергетичного обміну за умов експериментальної інтоксикації кадмієм. *XV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, 27-29 квітня 2011 р.* Тернопіль: Укрмедкнига, 2011. С. 273.

7. **Курас Л. Д.** Зміна показників енергетичного обміну в головному мозку щурів за умов дії кадмію. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання», 27-28 жовтня 2011 р.* Івано-Франківськ, 2011. С. 63.

8. **Курас Л. Д.** Вміст макро- та мікроелементів у крові експериментальних тварин за умов нітритної інтоксикації. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання», 24-25 жовтня 2013 р.* Івано-Франківськ, 2013. С. 53.

9. **Курас Л. Д.,** Мельничук Л.В. Особливості впливу хлориду кадмію на активність ензимів енергетичного обміну. *Матеріали XI Українського біохімічного конгресу, 6-10 жовтня 2014 р.* Київ: *Ukr. Biochem. J.* 2014. Vol. 86, № 5 (Suppl. 2). P. 93-94.

10. Ерстенюк А. М., Нечитайло Л. Я., Хопта Н. С., **Курас Л.Д.** Рівень кадмію в екосистемі Прикарпаття та механізми розвитку експериментальної кадмієвої інтоксикації. *Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Мікроелементи в медицині, ветеринарії, харчуванні: перспективи співпраці та розвитку», 24–26 вересня 2014 р.* Одеса, 2014. С.84–89.

11. **Курас Л. Д.,** Ерстенюк А. М. Активність ферментів енергетичного обміну в експериментальних тварин за умов дії ксенобіотиків. *Матеріали XII-ї Всеукраїнській науково-практичній конференції «Молоді вчені у вирішенні актуальних проблем біології, тваринництва та ветеринарії медицини», 5-6 грудня 2014 р.* Львів: *Біологія тварин.* 2014. Т. 16, № 4. С. 193.

12. **Курас Л. Д.** Інтенсивність енергетичного обміну в головному мозку щурів за дії хлориду кадмію. *Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 75-літтю Тернопільського національного педагогічного університету імені В. Гнатюка та хіміко-біологічного факультету «Концепція сталого розвитку та її реалізація в освіті», 16-18 квітня 2015 р.* Тернопіль: Укрмедкнига, 2015. С. 86.

13. **Курас Л. Д.** Особливості енергетичного обміну у серцевому м'язі щурів за умов дії нітриту натрію. *Тези доповідей 84-ої науково-практичної конференції студентів та молодих учених з міжнародною участю «Інновації в медицині», 12-13 березня 2015р.* Івано-Франківськ, 2015. С. 11.

14. **Курас Л. Д.** Рівень макро- та мікроелементів у органах експериментальних тварин за умов нітритної інтоксикації. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання», 29-30 жовтня 2015 р.* Івано-Франківськ, 2015. С. 60.

15. **Курас Л. Д.** Вміст макро- і мікроелементів та активність ферментів енергетичного обміну за умов кадмієво-нітритної інтоксикації. *Матеріали*

науково-практичної конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання», 26-27 жовтня 2017 р. Івано-Франківськ, 2017. С. 61.

16. **Курас Л. Д.** Динаміка змін рівня макро- та мікроелементів у серці експериментальних тварин за умов кадмієво-нітритної інтоксикації. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання» присвяченої пам'яті академіка Г.О. Бабенка, 24-25 жовтня 2019 р. Івано-Франківськ, 2019. С. 65.*

17. **Курас Л. Д.,** Кіндрат І. П. Корекція виявлених порушень, при кадмієвій інтоксикації, за допомогою ліпоєвої кислоти. *Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції “Integration of scientific bases into practice”, 12-16 жовтня 2020 р. Стокгольм, Швеція, 2020. С. 49-53.*

АНОТАЦІЯ

Курас Л. Д. Стан енергетичного обміну в експериментальних тварин за умов поєднаної дії ксенобіотиків. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.04 – Біохімія. – «Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», Тернопіль, 2021.

Дисертаційна робота присвячена комплексному дослідженню роздільного і поєданого впливу кадмію хлориду та натрію нітриту на проміжні і кінцеві продукти та активності металоферментів енергетичного обміну, вмісту регуляторних біоелементів у головному мозку, міокарді і печінці експериментальних тварин. У роботі представлені результати корекції виявлених порушень за умов кадмієвої, нітритної та кадмієво-нітритної інтоксикацій з використанням препаратів ліпоєвої та аскорбінової кислот.

Ключові слова: енергетичний обмін, Кадмію хлорид, Натрію нітрит, глюкоза, лактат, піруват, АТФ, АТФ-аза, ізоцитратдегідрогеназа, альфа-кетоглутаратдегідрогеназа, сукцинатдегідрогеназа, малатдегідрогеназа, мікро- та макроелементи, головний мозок, міокард, печінка, ліпоєва кислота, аскорбінова кислота.

АННОТАЦІЯ

Курас Л. Д. Состояние энергетического обмена в экспериментальных животных в условиях совмещённого действия ксенобиотиков. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.04 – Биохимия. – «Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины», Тернополь, 2021.

Диссертация посвящена комплексному исследованию раздельного и совмещённого воздействия кадмия хлорида и натрия нитрита на промежуточные и конечные продукты и активности металлоферментов энергетического обмена, содержания регуляторных биоэлементов в головном мозге, миокарде и печени экспериментальных животных. В работе представлены результаты коррекции выявленных нарушений в условиях кадмиевой, нитритной и кадмиево-нитритной интоксикации с использованием препаратов липоевой и аскорбиновой кислот.

Исследование выполнено на 192 белых нелинейных (беспородных) половозрелых крысах-самцах массой 180-250 г. Интоксикации осуществляли в течение 10 дней путем введения соответствующего ксенобиотика в дозе 1/10 LD₅₀ ежедневно один раз в сутки. По завершении 10-дневного введения ксенобиотиков животных 1-й, 2-й и 3-й групп на 1-ю, 14-ю и 28-ю сутки выводили из эксперимента путем декапитации под тиопенталовым наркозом. Препараты липоевой и аскорбиновой кислот животные 4-й, 5-й и 6-й групп получали энтерально через зонд ежедневно после 10-дневного введения токсикантов.

Установлено, что кадмиевая интоксикация приводит к нарушению энергетического обмена, что подтверждается достоверным ($p < 0,001$) снижением уровня АТФ и активностей АТФ-азы и энзимов ЦТК в миокарде и печени. При этом наблюдалось снижение уровня глюкозы на фоне роста лактата и снижение активности ЛДГ, что указывает на активацию анаэробного пути энергообеспечения. За условий нитритной интоксикации наблюдалось достоверное ($p < 0,001$) снижение концентрации АТФ в миокарде, активности АТФ-азы и энзимов ЦТК во всех исследуемых органах по сравнению с контролем. Содержание глюкозы значительно снижалось в главном мозге и миокарде на фоне достоверного ($p < 0,001$) роста концентрации лактата по сравнению с контрольной группой. За условий совмещенного действия кадмия хлорида и натрия нитрита наиболее существенно ($p < 0,001$) снижалась концентрация АТФ в миокарде на фоне снижения уровня лактата, активности ЛДГ и ИЗДГ. Проведенные исследования позволили установить развитие дисмикроэлементоза в условиях отдельного и совмещенного действия ксенобиотиков. Применение липоевой и аскорбиновой кислот оказывало нормализующее влияние на энергетический обмен в животных с кадмиевой, нитритной и кадмиево-нитритной интоксикациями.

Ключевые слова: энергетический обмен, кадмия хлорид, натрия нитрит, глюкоза, лактат, пируват, АТФ, АТФ-аза, изоцитратдегидрогеназа, альфа-кетоглутаратдегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа, малатдегидрогеназа, микро- и макроэлементы, головной мозг, миокард, печень, липоевая кислота, аскорбиновая кислота.

ABSTRACT

Kuras L. D. The state of energy metabolism in experimental animals under the combined action of xenobiotics. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the Ph.D. degree on specialty 03.00.04 – Biochemistry. The State Higher Educational Institution “I. Horbachevsky Ternopil State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine”, Ternopil, 2021.

The dissertation is devoted to the complex research of separate and combined influence of cadmium chloride and sodium nitrite on intermediate and final products and activity of metalloenzymes of energy metabolism, content of regulatory bioelements in brain, myocardium and liver of experimental animals. The work presents the results of correction of detected disorders under cadmium, nitrite and cadmium-nitrite intoxications using lipoic and ascorbic acids.

Key words: energy metabolism, Cadmium chloride, Sodium nitrite, glucose, lactate, pyruvate, ATP, ATPase, isocitrate dehydrogenase, alpha-ketoglutarate dehydrogenase,

succinate dehydrogenase, malate dehydrogenase, micro- and macroelements, brain, myocardium, liver, lipoic acid, ascorbic acid.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

| | |
|---------|--|
| ВМ | Важкі метали |
| ВООЗ | Всесвітня Організація Охорони Здоров'я |
| МЕ | Мікроелементи |
| МТ | Металотіонеїни |
| ААС | Атомно-абсорбційна спектроскопія |
| АІ | Аналізатор |
| ТХО | Трихлороцтова кислота |
| ПВК | Піровиноградна кислота |
| ЛДГ | Лактатдегідрогеназа |
| АТФ | Аденозинтрифосфорна кислота |
| АТФ-аза | Na ⁺ , K ⁺ – активована, Mg ²⁺ -залежна АТФ-аза |
| ЦТК | Цикл трикарбонних кислот, Цикл Кребса |
| ІЗДГ | Ізоцитратдегідрогеназа |
| КГДГ | Альфа-кетоглутаратдегідрогеназа |
| СДГ | Сукцинатдегідрогеназа |
| МДГ | Малатдегідрогеназа |
| ДЕТЛ | Дихальний електронно-транспортний ланцюг |
| ГДК | Гранично допустимі концентрації |
| ЛК | Ліпоєва кислота |
| АК | Аскорбінова кислота |