

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

КРИНИЦЬКА ІННА ЯКІВНА

УДК 612.015.348-02-099:547.262 + 546.47/.56]-092.9

**СТАН БІЛКОВОГО ОБМІНУ У ЩУРІВ ЗА УМОВИ ГОСТРОГО АЛКОГОЛЬНОГО
ОТРУЄННЯ НА ТЛІ ІНТОКСИКАЦІЇ СОЛЯМИ КАДМІЮ ТА СВИНЦЮ І ШЛЯХИ
КОРЕКЦІЇ ЙОГО ПОРУШЕНЬ**

14.03.04 - патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Науковий керівник – доктор біологічних наук, професор **Кліщ Іван Миколайович**,
Тернопільський державний медичний університет імені
І.Я. Горбачевського, професор кафедри фармакології з клінічними
фармакологією, фармацією та фармакотерапією

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Гудима Арсен Арсенович**, Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри медицини катастроф та військової медицини
- заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **Гоженко Анатолій Іванович**, Одеський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри загальної і клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького

Захист відбудеться 25 жовтня 2007 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського МОЗ України за адресою: 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8)

Автореферат розісланий 18 вересня 2007 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

Боднар Я.Я.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. В медицині існує чимало проблем, спричинених негативними побічними наслідками науково-технічного поступу і господарської діяльності людини ХХ сторіччя. Серед них одне із чільних місць посідає поширення екзохімічної патології, яка призводить до збільшення частоти загальної захворюваності і смертності населення. Їх спільною причиною є прогресуюче насичення виробничого і позавиробничого середовища потенційно небезпечними токсичними речовинами, механізм впливу котрих на організм людини у найзагальних рисах виступає як токсичний дисгомеостаз (Штабський Б.М., Гжегоцький М.Р., 1998; Гудима А.А., 2001). Тому для медицини та суміжних з нею дисциплін актуальним залишається дослідження особливостей та механізмів комбінованої дії ксенобіотиків.

Зловживання алкоголем є однією з найсерйозніших проблем сучасності і несе загрозу безпеки особи, суспільства і держави (Дунаев О.В., 2000; Бондаренко В.В., Ханжин Р.В., 2005). За даними ВООЗ, алкоголізм, як причина смерті, займає у світі за частотою третє місце, поступаючись тільки злякисним новоутворенням і захворюванням серцево-судинної системи. (Пауков В.С., 2001; Васильєва Н.В., Кириченко А.А., 2003; Бабюк І.А., Сосин І.К., Калиниченко О.Б., 2004).

Поряд з великою кількістю робіт, що стосуються механізмів біологічної дії алкоголю (Нужный В.П., 2002; Шабанов П.Д., 2002; Марченко Н.В., Родонежская Е. В., 2004), у літературі недостатньо робіт, в яких би вивчались порушення білкового обміну, що виникають при отруєнні етиловим спиртом. Це значно ускладнює цілісне сприйняття проблеми, необхідне для аналізу метаболічних змін, що лежать в основі клінічних проявів алкогольної інтоксикації, оскільки білки займають центральне місце у процесах життєдіяльності організму, входячи до складу всіх клітинних та міжклітинних структур. (Гонський Я.І., 2002; Deferrari G., Garibollo G., 1997).

Часто алкогольне отруєння поєднується з інтоксикацією іншими ксенобіотиками, серед яких провідна роль належить солям кадмію та свинцю, що характеризуються високою стабільністю, міграцією та токсичністю (Грищенко С.В., Гринь Н.В., Степанова М.Г., 2004).

Кадмій – один з найтоксичніших елементів серед важких металів (Rikans L.E., Yamano T., 2000; Гоженко А.И., 2003; Нейко Є.М., Губський Ю.І., Ерстенюк Г.М., 2003). Відомо, що іони кадмію здатні реагувати з функціональними групами білкових молекул, зокрема сульфгідрильними, викликаючи окиснювальний стрес і пригнічуючи ряд біокаталітичних процесів (Ястремська С.О., 2002; Rikans L.E., Yamano T., 2000). Не менш небезпечним з точки зору токсичної дії на організм є свинець, що також є тіловою отрутою (Митченков В.Т., 1996; Andrzejewska A., Szyńska B., Stokowska W., 1994), і посідає одне з основних місць серед причин хронічних отруєнь важкими металами (Partl S., Herbst H., Schaeper F., 1998; Budd P., Montgomery

J., Evans J., Barreiro B., 2000).

Реальна загроза одночасного надходження в організм вказаних ксенобіотиків (Білецька Е.М., 2004; Головка Л.Л., 2005) надає вивченню їхньої поєднаної дії особливої актуальності. Аналіз даних літератури виявив, що більшість досліджень традиційно проводились у напрямку вивчення токсичних впливів свинцю та кадмію які мають місце у виробничих умовах або при виникненні техногенних катастроф (Краснюк Е.П., Отвага И.С., 2002; Губський Ю.І., Ерстенюк Г.М., 2003; Любченко П.Н., Кабанова Т.Г., 2005). На сучасному етапі глобальний характер антропогенного забруднення довкілля важкими металами диктує необхідність вивчення токсичних ефектів кадмію та свинцю при дії на рівні доз малої інтенсивності, які в реальних умовах постійно впливають на населення (Трахтенберг І.М., 2004; Хижняк С.В., Клепко А.В., Кисіль О.О., 2003; Луговський С.П., 2005).

Отже, наявні в літературі дані не розкривають патогенетичної суті впливу етилового спирту та комбінованої дії цієї сполуки з солями важких металів на стан білкового обміну. Не вироблено підходів до корекції порушень білкового обміну, які виникають за комбінованої дії солей важких металів та етанолу. Це визначає актуальність проведених нами експериментальних досліджень та вказує на доцільність пошуку нових способів корекції викликаних патологічних змін.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є складовою частиною планової наукової міжкафедральної теми “Особливості порушень метаболічних процесів в організмі тварин, уражених солями кадмію та іншими ксенобіотиками і способи їх корекції” кафедр медичної біохімії та клініко-лабораторної діагностики та загальної гігієни і екології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (№ держреєстрації 0195U023938), у виконанні якої автором проведено дослідження токсичного ураження організму тварин солями кадмію, свинцю та етанолом і вивчено ефективність застосування карнітину хлориду та ентеросорбенту “Альгігель” з метою корекції виявлених порушень, що викладено в матеріалах дисертації. Тема дисертації затверджена Проблемною Комісією “Патологічна фізіологія та імунологія” (протокол № 38 від 28 жовтня 2004 р.).

Мета роботи. З'ясувати основні ланки патогенезу порушень білкового обміну у шурів за умов експериментальних токсикозів, викликаних солями важких металів та етиловим спиртом, а також встановити ефективність корекції цих порушень за допомогою карнітину хлориду та ентеросорбенту “Альгігель”.

Завдання роботи.

1. Вивчити в динаміці показники білковоутворюючої функції печінки у тварин за умови гострого алкогольного отруєння на тлі інтоксикації солями кадмію і свинцю;
2. Дати оцінку впливу етанолу і солей кадмію та свинцю на стан мембранних структур та вираженість синдрому ендогенної інтоксикації;

3. Оцінити ступінь вільнорадикального окиснення білків за умови гострого алкогольного отруєння на тлі інтоксикації солями кадмію і свинцю;

4. Дати оцінку впливу комбінації солей кадмію, свинцю та етилового спирту на стан системи протеїнази – інгібітори протеїназ організму і встановити ланки, які найбільш чутливі до їхньої дії;

5. З'ясувати вплив карнітину хлориду на показники білкового обміну, ендогенної інтоксикації та активність мембранозалежних ферментів за токсичного ураження солями кадмію, свинцю і етанолом;

6. Обґрунтувати доцільність використання комбінації карнітину хлориду та ентеросорбенту “Альгігель” з метою корекції порушень білкового обміну у тварин із токсикозом, викликаним комбінованим введенням етилового спирту, кадмію хлориду та свинцю ацетату.

Об'єкт дослідження – гострий токсикоз, викликаний одноразовим введенням етилового спирту на тлі тривалої інтоксикації кадмію хлоридом та свинцю ацетатом.

Предмет дослідження – показники білкового обміну та ендогенної інтоксикації, у тварин з токсичним ураженням етанолом і важкими металами та після корекції карнітину хлоридом та ентеросорбентом “Альгігель”.

Методи дослідження – білковоутворюючу функцію печінки оцінювали за концентрацією загального білка і вмістом білкових фракцій сироватки крові; стан ендогенної інтоксикації – за вмістом молекул середньої маси і еритроцитарним індексом інтоксикації; стан протеїназо–інгібіторної системи – за протеолітичною активністю крові, концентрацією α_1 -інгібітора протеїназ та α_2 -макроглобуліну; функціональний стан мембранних структур – за активністю аланінамінотрансферази і аспартатамінотрансферази; ступінь окиснювальної модифікації білків плазми крові – за вмістом альдегідо- та кетоніпохідних білків нейтрального та основного характеру. Детоксикаційну функцію печінки оцінювали за концентрацією сечовини і залишкового азоту в плазмі крові та співвідношенням азот сечовини/залишковий азот.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше на основі комплексного дослідження встановлено, що гостре отруєння етиловим спиртом на тлі інтоксикації солями кадмію та свинцю викликає більш суттєві порушення білковоутворюючої функції печінки, протеолітичної активності крові, вільнорадикального окиснення, а також зміни показників ендогенної інтоксикації та стану мембранних структур ніж за дії кожного з них окремо. Показано, що введення карнітину хлориду позитивно впливає на показники білкового обміну як у крові, так і в печінці уражених тварин. Доведено більший ефективніший вплив комбінованої дії карнітину хлориду та ентеросорбенту “Альгігель”, застосованих з метою корекції порушень білкового обміну.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані експериментальні дані розширюють існуючі уявлення про патогенетичні механізми впливу досліджуваних ксенобіотиків

на стан білкового обміну та показники, що характеризують вираженість інтоксикаційного синдрому і відкривають шляхи для вдосконалення методів ранньої діагностики та корекції отруєнь організму важкими металами та етанолом за допомогою ентеросорбентів і антиоксидантів. Клініко-лабораторну інтерпретацію вмісту молекул середньої маси та окиснено модифікованих білків можна застосовувати як додатковий діагностичний критерій для оцінки важкості перебігу експериментального токсичного ураження організму ксенобіотиками. Встановлена висока ефективність карнітину хлориду у лікуванні екзотоксикозів, особливо за умови його поєданого застосування із ентеросорбентом "Альгігель", вказує на доцільність їх подальшого вивчення для можливого використання у клінічній практиці.

Результати дослідження впроваджені у навчальний процес на кафедрах: патологічної фізіології, медичної біохімії та клініко – лабораторної діагностики, фармакології з клінічними фармакологією, фармацією та фармакотерапією, загальної гігієни і екології Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського та кафедри загальної і клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського державного медичного університету, що підтверджено відповідними актами.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено експериментальні дослідження, статистичний аналіз одержаних результатів, написано та оформлено всі розділи дисертації. Визначення фракцій білків сироватки крові методом електрофоретичного розділення на агарозі, проведено за участю співробітників біохімічної лабораторії Тернопільської обласної клінічної комунальної лікарні (сертифікат № РХ – 500/07), за що автор висловлює їм щиру подяку. Формулювання завдань та висновків здійснено з допомогою наукового керівника.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення дисертаційної роботи, оприлюднені на XLVIII підсумковій науково-практичній конференції "Здобутки клінічної і експериментальної медицини" (Тернопіль, 2005), міжнародній науковій конференції "Молодь і поступ біології" (Львів, 2006), X міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2006), науково- практичній конференції студентів і молодих вчених " Теоретичні й практичні аспекти сучасної медицини " (Сімферополь, 2006), науковій конференції "Біологічне окиснення в нормі і патології" (Тернопіль, 2006).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць (2 одноосібно), з яких – 4 у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України; 7 – у матеріалах конференцій.

Структура дисертації. Дисертація викладена на 187 сторінках і складається зі вступу, шести розділів, висновків, списку використаних джерел літератури (всього 365 найменувань). Робота проілюстрована 24 таблицями та 30 рисунками і містить 5 додатків. Бібліографічний опис літературних джерел, ілюстрації та додатки викладені на 45 сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Досліди проведені на білих статевозрілих безпородних щурах-самцях масою тіла 180-200 г. Утримання тварин та експерименти проводилися у відповідності до положень "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985), "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Комісією з питань біоетики Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол № 11 від 18.10.2006 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

У кожен експериментальну групу було включено 6 тварин. В процесі роботи використано 165 щурів.

Токсичне ураження важкими металами викликали шляхом внутрішньошлункового введення тваринам водного розчину кадмію хлориду в дозі 3,3 мг/кг маси тіла (0,05 LD₅₀) та свинцю ацетату в дозі 11 мг/кг (0,05 LD₅₀) що відповідає дії на рівні доз малої інтенсивності, протягом 30-ти діб (Герасименко Т.И., Домнин С.Г., Рослий О. Ф., Федорук А.А., 2000). Гостре алкогольне отруєння моделювали шляхом однократного внутрішньочеревного введення етилового спирту, який попередньо розводили в 0,9 % розчині натрію хлориду, з розрахунку 12,5 мл 40 % розчину етанолу на 1 кг маси (L.F. Panchenko, S.V. Pirozhkov, S.V. Popova, V.D. Antonenkov, 1987) на 31-у добу експерименту.

З метою корекції викликаних порушень внутрішньочеревно вводили 2 % розчин карнітину хлориду ("Сперко Україна") в дозі 50 мг/кг у всі дні проведення експерименту (Сидоряк Н.Г., Волгин Д.В., 1996). Ентеросорбент "Альгігель" ("Дніпрмед") вводили внутрішньошлунково в дозі 400 мг препарату (Дмитруха Н.М., 2004) щоденно протягом всього терміну експерименту.

Всі піддослідні тварини були поділені на такі групи:

I – інтактні; II – тварини, уражені етанолом; III – тварини, уражені кадмію хлоридом і свинцю ацетатом; IV – щурі, уражені кадмію хлоридом, свинцю ацетатом та етанолом; V – тварини, уражені кадмію хлоридом, свинцю ацетатом та етанолом, яким проводилась корекція токсикозу карнітину хлоридом; VI – щурі, уражені кадмію хлоридом, свинцю ацетатом та етанолом, яким проводилась корекція токсикозу карнітину хлоридом та ентеросорбентом "Альгігель".

Тварин декапітували під тіопенталовим наркозом на третю, п'яту та сьому доби від моменту припинення ураження.

Дослідженню підлягали цільна кров, плазма крові, сироватка крові й гомогенат печінки.

Показники білкового обміну визначали наступними методами: вміст загального білка – біуретовим методом; фракції білків сироватки крові – методом електрофоретичного розділення на

агарозі; концентрацію сечовини в плазмі крові – фотоколориметричним методом; вміст залишкового азоту в крові –азотометричним методом (Камышников В.С., 2004). Загальну протеолітичну активність плазми крові оцінювали за лізисом азоальбуміну (розпад низькомолекулярних протеїнів), азоказеїну (розпад високомолекулярних протеїнів) та азоколагену (колагеноліз), інтенсивність якого оцінювали за ступенем забарвлення інкубаційного середовища на спектрофотометрі СФ-46. Визначення вмісту α_2 -макроглобуліну (α_2 -М) проводили за методом, принцип якого полягає в тому, що α_2 -М утворює з трипсином активний комплекс, який є нечутливим до дії інгібітору з бобів сої (Веремеєнко К.Н., 1988). При визначенні до плазми додавали надлишкові по-відношенню до усіх трипсинзв'язуючих білків кількості трипсину, чим забезпечувалося повне насичення α_2 -М ферментом. Надлишок трипсину інактивували соєвим інгібітором, який повністю нейтралізує вільний трипсин та не діє на комплекс трипсину з α_2 -М, який має здатність розщеплювати хромогенні субстрати, зокрема N-бензоїл-DL-аргінін-пара-нітроанілід (БАПНА). Метод визначення вмісту α_1 -інгібітора протеаз (α_1 -ІІ) базується на здатності α_1 -ІІ пригнічувати гідроліз трипсином БАПНА. В той же час трипсин у комплексі з α_2 -М здатний розщеплювати БАПНА. При визначенні до плазми додавали надлишкові по-відношенню до усіх трипсинзв'язуючих білків кількості трипсину. Вміст α_1 -ІІ визначали за різницею між відомою кількістю трипсину і ферментом, що залишився після його взаємодії з інгібіторами плазми (Веремеєнко К.Н., 1988). Показники ендогенної інтоксикації визначали такими методами: вміст молекул середньої маси (МСМ): МСМ₁ при $\lambda=256$ нм (ланцюгові амінокислоти) та МСМ₂ при $\lambda=280$ нм (ароматичні амінокислоти) – за методом Оськіна В.В., Чекаліна К.І. (1987) в модифікації Крєєва С., Багмута Т.А., Крочкина М.Ю. й ін. (1990); еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІІ) – за кількістю поглинутого барвника (метиленового синього) еритроцитарними мембранами (Тогабаєв А.А., 1988). Активність аланінамінотрансферази (КФ 2.6.1.2.) та аспартатамінотрансферази (КФ 2.6.1.1.) – за методом Райтмана і Френкеля (Горячковський А.М., 1994), який ґрунтується на здатності 2,4-динітрофенілгідразину в лужному середовищі утворювати гідразони піровиноградної кислоти, за інтенсивністю забарвлення яких оцінюють активність амінотрансфераз. Ступінь окиснювальної модифікації білків оцінювали за вмістом альдегідо- і кетонпохідних білків нейтрального та основного характеру, які утворюються при взаємодії альдегідних і кетонних груп окиснено-модифікованих білків з 2,4-динітрофенілгідразином з утворенням 2,4-динітрофенілгідразонів, що мають характерний спектр (Мецишен І.Ф., 1998).

Результати досліджень піддавали статистичному аналізу (Гублер Е.В., 1978). Достовірність отриманих результатів визначали, використовуючи критерій Стьюдента. Зміни вважали достовірними при $p<0,05$. Для розрахунків використовували комп'ютерну програму Excel (Microsoft, США).

Основні результати досліджень. Результати наших досліджень показали, що гостре отруєння етиловим спиртом на тлі інтоксикації солями кадмію та свинцю викликало значно більші зміни в білковому обміні, ніж за дії кожного з них окремо.

Гостра інтоксикація етанолом зумовила незначне підвищення вмісту загального білка в плазмі крові на 3-тю добу з моменту введення отрути. Крім того, гіперпротеїнемія супроводжувалася значною диспротеїнемією: вміст альбуміну достовірно знижувався і становив 78,5 % ($p < 0.05$) від рівня інтактних тварин, а концентрація α_1 - та α_2 -глобулінів зростала у 2 і 1,5 рази відповідно, що може бути обумовлене їх підвищеною продукцією паралельно з гіперпродукцією інших білків гострої фази запалення (табл. 1). Щодо γ -глобулінів, то їх вміст достовірно підвищувався і складав 143 % ($p < 0.05$) від рівня інтактних тварин, що ймовірно свідчить про посилене руйнування гепатоцитів, оскільки підвищення вмісту γ -глобулінів є реакцією імунної системи на збільшення вмісту гепатоцитів у позаклітинному просторі, що надходять внаслідок пошкодження печінки (Коморовський Р.Р., 1998).

Однократне введення етанолу на тлі інтоксикації солями кадмію та свинцю, призвело до більш значного пригнічення функціональної здатності гепатоцитів. Це проявилось лінійним зменшенням концентрації загального білка плазми крові на 46,6 % та альбуміну на 48,4 % ($p < 0,01$) відносно інтактних тварин на 7-у добу експерименту. Більшість дослідників розглядає гіпопротеїнемію та гіпоальбумінемію при токсичних ураженнях, як наслідок пригнічення білковоутворюючої функції печінки (Дорохин К.М., Спас В.В., 1994). Деякі автори (Kaysen G.A., Yeun J., Derner T., 1997) пояснюють гіпопротеїнемію не лише пригніченням білковоутворюючої функції печінки, але і підвищенням проникності судинної стінки і трансудацією альбумінів з кров'яного русла.

При визначенні окремих фракцій глобулінів нами зафіксовано лінійне, достовірне зменшення вмісту α_1 - та α_2 -глобулінів протягом всіх днів експерименту, в 1,9 і 2,4 рази відповідно. Беручи до уваги, що 75-90 % α_1 - та α_2 -глобулінів синтезуються в печінці, то зниження їх вмісту можна пояснити пригніченням білковоутворюючої функції печінки внаслідок токсичного ураження. Щодо β - та γ -глобулінів, то їх вміст достовірно підвищувався, (в 1,7 і 2 рази відповідно) на 3-ю добу експерименту і незначно зменшувався на 5-у та 7-у добу.

Про підвищення катаболізму білків з порушенням знешкодження кінцевих продуктів їх обміну, в уражених етанолом тварин, свідчить зниження концентрації сечовини в плазмі крові в 1,4 раза на 3-тю добу експерименту. Це вказує на те, що токсичне ураження печінки супроводжується не лише порушенням процесів синтезу білка і його окремих фракцій, але і порушеннями обміну амінокислот, до яких приєднується і зниження синтезу сечовини та знешкодження аміаку. Це підтверджується зростанням концентрації залишкового азоту в крові в 1,5 раза та зниженням співвідношення азот сечовини/залишковий азот до 7 %.

Комбінована дія ксенобіотиків спричиняє більш виражене підвищення катаболізму білків з порушенням знешкодження кінцевих продуктів їх обміну, що проявляється лінійним зниженням концентрації сечовини у плазмі крові у 2,3 раза та зростанням вмісту залишкового азоту у 2,2 раза при зниженні співвідношення азот сечовини/залишковий азот до 3 % на 7-у добу експерименту.

Таблиця 1

Динаміка змін білкових фракцій сироватки крові щурів з гострим алкогольним отруєнням на тлі інтоксикації кадмію хлоридом та свинцю ацетатом ($M \pm m$)

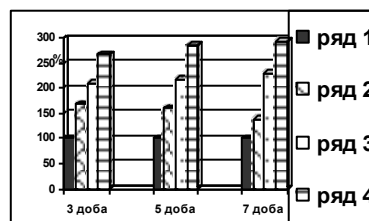
Показник	Інтактні, n=6	Група тварин								
		Уражені етанолом, група I			Уражені кадмію хлоридом та свинцю ацетатом, група II			Уражені етанолом, кадмію хлоридом та свинцю ацетатом, група III		
		3 доба n=6	5 доба n=6	7 доба n=6	3 доба n=6	5 доба n=6	7 доба n=6	3 доба n=6	5 доба n=6	7 доба n=6
Альбуміни, %	53,6 ± 3,5	42,1 ± 2,3 p ₁ <0,05	42,9 ± 1,8 p ₁ <0,05	43,5 ± 2,6 p ₁ <0,05	37,4 ± 3,1 p ₁ <0,02	36,2 ± 3,5 p ₁ <0,02	35,5 ± 2,8 p ₁ <0,01	28,7 ± 1,8 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ <0,05	28,4 ± 3,1 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	27,7 ± 2,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ <0,05
α ₁ -глобуліни, %	5,9 ± 0,4	12,2 ± 1,3 p ₁ <0,01	8,7 ± 0,9 p ₁ <0,05	7,9 ± 0,7 p ₁ <0,05	5,1 ± 0,3	4,7 ± 0,1 p ₁ <0,05	4,5 ± 0,2 p ₁ <0,02	3,5 ± 0,3 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01	3,2 ± 0,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	3,0 ± 0,5 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,05

α_2 -глобуліни, %	9,1 ± 1,2	13,8 ± 1,5 $p_1 < 0,05$	13,2 ± 1,1 $p_1 < 0,05$	12,4 ± 2,5	6,4 ± 0,2 $p_1 < 0,05$	6,1 ± 0,3 $p_1 < 0,05$	5,7 ± 0,1 $p_1 < 0,05$	4,9 ± 0,6 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,05$	4,5 ± 0,6 $p_1 < 0,02$ $p_2 < 0,00$ 1 $p_3 < 0,05$	3,8 ± 0,4 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,02$ $p_3 < 0,01$
β -глобуліни, %	13,4 ± 1,1	15,8 ± 2,5	15,1 ± 1,5	14,5 ± 1,8	18,7 ± 1,1 $p_1 < 0,02$	17,2 ± 1,1 $p_1 < 0,05$	16,6 ± 0,8 $p_1 < 0,05$	22,5 ± 1,3 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	20,9 ± 0,9 $p_1 < 0,02$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	19,6 ± 1,4 $p_1 < 0,02$ $p_2 < 0,05$
γ -глобуліни, %	18,5 ± 2,8	26,5 ± 2,2 $p_1 < 0,05$	26,1 ± 1,7 $p_1 < 0,05$	25,5 ± 0,9 $p_1 < 0,05$	29,2 ± 1,5 $p_1 < 0,02$	27,8 ± 1,2 $p_1 < 0,05$	25,9 ± 1,4 $p_1 < 0,05$	36,1 ± 2,4 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	33,7 ± 2,1 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	31,6 ± 1,8 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$

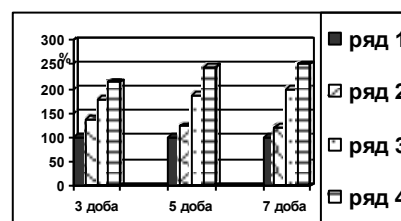
Примітки:

1. p_1 - відмінності достовірні в порівнянні з інтактними тваринами;
2. p_2 - відмінності достовірні між I та III групами уражених тварин;
3. p_3 - відмінності достовірні між II та III групами уражених тварин

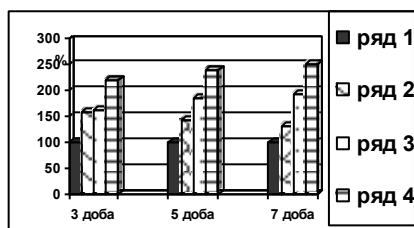
Результати проведених нами досліджень свідчать про активацію етиловим спиртом процесів протеолізу (рис. 1). На це вказує збільшення протеолітичної активності плазми крові (ПАК), що підтверджується достовірним зростанням лізису азоальбуміну, азоказеїну та азоколу на 3-у добу з моменту введення етанолу (в 1,7; 1,4; та 1,5 рази відповідно). У тварин з гострим алкогольним отруєнням на тлі інтоксикації кадмію хлоридом та свинцю ацетатом протеолітична активність крові зростала більш виражено та лінійно протягом всіх днів експерименту.



Лізис азоальбуміну



Лізис азоказеїну



Лізис азоколу

Рис. 1. Показники протеолітичної активності плазми крові щурів з токсичним ураженням ксенобіотиками (ряд 1 – інтактні тварини; ряд 2 – тварини, отруєні етанолом; ряд 3 – тварини, отруєні $\text{CdCl}_2+\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$; ряд 4 – тварини, отруєні $\text{CdCl}_2+\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2+\text{етанол}$).

Вміст білкових інгібіторів плазми крові у тварин з гострим алкогольним отруєнням також зазнавав виражених змін (рис. 2). Встановлено достовірне підвищення інгібіторного потенціалу крові, в основному за рахунок збільшення концентрації α_1 -ІІІ. Щодо α_2 -М, то його концентрація теж зросла, але лише в 1,2 раза в порівнянні з інтактними тваринами. Виражене збільшення вмісту α_1 -ІІІ може бути обумовлене його підвищеною продукцією паралельно з гіперпродукцією інших гострофазових білків у відповідь на токсичне ураження печінки. Крім того, підвищення активності основних білкових інгібіторів можна розцінювати як неспецифічну захисну реакцію організму на посилений протеоліз та запуск фізіологічних процесів адаптації у відповідь на поступлення ксенобіотика в організм. Ці дані узгоджуються з дослідженнями й інших авторів (Веремеєнко К.Н., 1988).

Протилежні результати ми отримали при дослідженні білкового інгібіторного потенціалу крові у тварин з гострим алкогольним отруєнням на тлі інтоксикації солями кадмію та свинцю. Зафіксована нами концентрація α_1 -ІІІ достовірно зменшилась в 2 рази, а α_2 -М – в 1,6 рази. Зниження активності інгібіторів в плазмі крові може бути результатом дії декількох факторів: по-перше, відбувається інтенсивне зв'язування ними протеїназ, що виражено активуються; по-друге, протеолітичні ферменти в активованому стані здатні елімінувати комплекси протеїназа - інгібітор з наступним розщепленням молекули білка; по-третє, враховуючи виражені прооксидантні властивості як етанолу так і солей важких металів, а також літературні дані про пошкодження вільними радикалами в першу чергу білкових молекул, можна вважати, що відбувається окиснення активних центрів інгібіторів (окиснювальна денатурація).

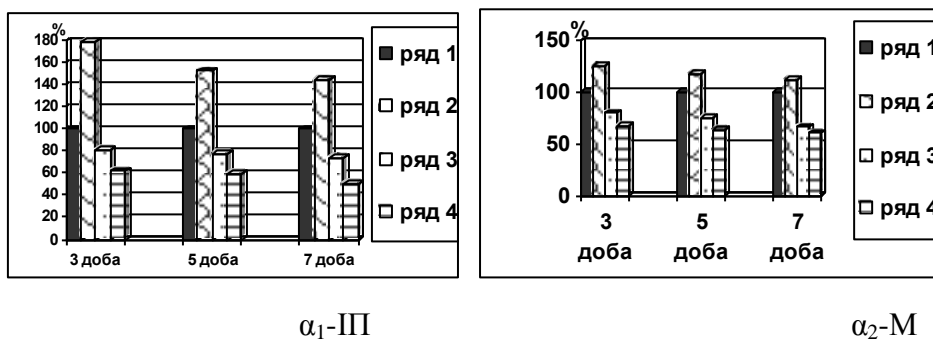
 α_1 -III α_2 -M

Рис. 2. Вміст інгібіторів протеолізу у плазмі крові щурів з токсичним ураженням ксенобіотиками.

Утворені під впливом ксенобіотиків АФК викликають окиснювальну модифікацію білків (ОМБ). Ініціація останніх є найбільш небезпечною ланкою токсичного пошкодження клітин через інактивацію цитоплазматичних ферментів та мембранних іонних насосів, із наступним запуском різноманітних механізмів руйнування клітин (Дубініна О.Ю., 2001; Губский Ю.І., 2001; Кліщ І.М., 2002). Крім того, деструкція білків є більш надійним маркером окиснювальних пошкоджень тканин, ніж ПОЛ, оскільки продукти окиснювальної модифікації білків (ОМБ) більш стабільні, порівняно з пероксидним окисленням ліпідів (Мещишен І.Ф., Польовий В.П., 1999).

При дослідженні ОМБ ми встановили, що у тварин, уражених етанолом, найвищий вміст альдегідо- і кетоніохідних нейтрального (ОМБ₃₇₀) та основного (ОМБ₄₃₀) характеру відмічено на 3-тю добу з моменту введення етилового спирту, що складало відповідно 144 % ($p < 0,001$) та 154 % ($p < 0,01$) в плазмі крові і аналогічно 132 і 172 % ($p < 0,001$) в гомогенаті печінки. Отже, у тварин із гострим алкогольним отруєнням спостерігається виражене підвищення інтенсивності вільнорадикального окиснення білків, що підтверджує прооксидантні властивості етанолу, щодо яких в літературі існують суперечливі дані (Хворостинка В.Н, 1993; Летик И.В., 1996; Natta A., Frei B., 1995).

Зважаючи на те, що вміст ОМБ залежить від співвідношення між швидкістю деградації за участю внутрішньоклітинних протеаз, а також співвідношення між активними формами кисню і антиоксидною системою організму, підвищення активності альдегідо- і кетоніохідних нейтрального та основного характеру уражених тварин може бути обумовлено зниженням активності специфічних протеаз. Іншою причиною ймовірно є зниження активності системи антиоксидного захисту, особливо ферментів першого ряду, які здатні знешкодувати активні форми кисню, які й є безпосередніми ініціаторами перекисного окиснення білків.

У тварин з гострим алкогольним отруєнням на тлі інтоксикації кадмію хлоридом та свинцю ацетатом вже на 3-тю добу з моменту припинення введення ксенобіотиків рівень альдегідо- і кетоніохідних нейтрального та основного характеру був достовірно вищим в порівнянні з

ізолюваним введенням етанолу, але максимальний вміст досліджуваних показників відмічено на 7-у добу експерименту, що складало відповідно 188 та 235 % ($p < 0,001$) від рівня норми для ОМБ₃₇₀ та ОМБ₄₃₀ у плазмі крові і аналогічно 147 та 211 % ($p < 0,001$) у гомогенаті печінки. Переважання показників ОМБ у тварин із комбінованим ураженням може свідчити про потенціювання прооксидантних властивостей етанолу солями важких металів.

Так чи інакше, але вміст ОМБ, як і продуктів ПОЛ, призводить до посилення ендogenous токсикозу, що підтвержують наведені нижче маркери ендogenous інтоксикації. Як показали наші дослідження при гострому алкогольному отруєнні у тварин вміст МСМ₁ і МСМ₂ в плазмі крові достовірно зростав вже на 3-тю добу від часу потрапляння етилового спирту в організм – відповідно в 1,4 і 1,8 рази в порівнянні з інтактними щурами. Найвищого рівня вміст МСМ₁ і МСМ₂ сягнув на 5-у добу інтоксикації алкоголем.

Зростання молекул середньої маси було значнішим для пулу МСМ₂₈₀, що вказує на виражене збільшення ароматичних амінокислот у складі середніх молекул.

У тварин із комбінованим ураженням вміст МСМ₁ і МСМ₂ максимально зростав на 7-у добу експерименту – відповідно в 2 і 4,5 рази в порівнянні з інтактними щурами. Ці показники є достовірно вищими, порівняно з аналогічними за умов роздільного уведення кожного з досліджуваних нами токсикантів.

Отже, поєднаний вплив етанолу та солей важких металів у відсотковому відношенні проявляє більшу токсичну дію, у порівнянні з окремим введенням алкоголю. Це свідчить про потенціювання токсичної дії цих токсикантів і ймовірно бути наслідком як безпосереднього токсичного впливу, що може супроводжуватися посиленням в організмі катаболічних проявів, так і пригніченням функціональної активності системи детоксикації, внаслідок чого може порушуватись знешкодження ендogenous- і екзогенних токсинів.

Така ж тенденція спостерігалась і стосовно іншого показника ендogenous інтоксикації – еритроцитарного індексу інтоксикації (ЕІІ). Найвищий ступінь пошкодження еритроцитарних мембран у щурів, уражених етанолом, спостерігався на 5-у добу від часу дії ксенобіотика і складав 197 % ($p < 0.01$) від норми. Ступінь пошкодження еритроцитарних мембран у тварин з комбінованим ураженням, як і вміст МСМ, лінійно зростав протягом всіх днів експерименту. Це свідчить про більш тривалу персистенцію токсичних метаболітів в організмі тварин за умови поєднаної дії ксенобіотиків.

На порушення метаболічних процесів, у клітинах організму, ураженого ксенобіотиками, вказують і показники активності мембранозалежних ферментів (АлАТ та АсАТ). Отримані результати свідчать, що ізолюване введення етилового спирту зумовило підвищення активності АлАТ та АсАТ в плазмі крові із максимумом на 5-у добу з моменту припинення введення токсинів в 2,6 та 3,8 рази відповідно. Ряд авторів (Билибин Д.П., Дворников В.Е., 1991; Бонитенко Ю.Ю.,

Ливанов Г.А., Бонитенко Е.Ю., Калмансон М.Л. 2000; Дереча Л.М., 2006) вважають, що високі концентрації етилового спирту здійснюють прямий токсичний вплив на мембрани поверхні клітин, мітохондрій та інших субклітинних структур, зумовлюючи підвищення їх проникності і вихід внутрішньоклітинних речовин у міжклітинний простір. Можливо особливу роль в цьому процесі відіграє прооксидантний вплив етанолу, сприяючи перекисному окисненню ненасичених жирних кислот в клітинних мембранах.

У тварин з хімічним токсикозом, викликаним комбінованою дією етанолу, кадмію хлориду та свинцю ацетату активність амінотрансфераз в плазмі крові знаходилась на значно підвищеному рівні в порівнянні з ізольованим введенням вище вказаних ксенобіотиків. Максимальна активність АлАТ та АсАТ була зафіксована на 3-у добу з моменту припинення введення токсинів, 329 % і 469 % відповідно, ймовірно, це вказує на те, що мембрани гепатоцитів у тварин, яким моделювали 30-денну інтоксикацію важкими металами є більш уразливими до дії етанолу.

Варто відзначити, що активність АсАТ перевищувала аналогічний показник АлАТ. Значне переважання змін активності АсАТ над АлАТ може бути обумовлене виходом у кров як цитозольного ізоферменту АсАТ, так і мітохондріального, що спостерігається за умов пошкодження не лише плазматичних, а й мітохондріальних мембран.

На наш погляд, потенціуючий вплив етилового спирту на гепатотоксичність важких металів, обумовлений перш за все, метаболічними ефектами самого етанолу, який інгібує активність мікросомальних ферментів гепатоцитів, в тому числі і метаболізуючих ксенобіотики, чим і гальмує їх катаболізм до менш токсичних продуктів, продовжує період біологічної дії отрути і підвищує її токсичність. Крім того, можливість такого підсилення зумовлена наявністю спільних ланок патогенезу за дії усіх токсикантів, що вивчалися: активація процесів перекисного окиснення ліпідів та білків, мембранотропна дія та зниження енергетичного забезпечення клітин у зв'язку з розвитком тканинної гіпоксії, що у комплексі призводить до дистрофічних та деструктивних процесів у паренхіматозних органах.

Застосування з метою корекції порушень білкового обміну, викликаних комбінованою дією трьох ксенобіотиків, карнітину хлориду показало, що його введення сприяло достовірному підвищенню вмісту загального білка як в плазмі крові, так і в гомогенаті печінки. Чітке зростання в сторону норми під впливом карнітину хлориду проявила і концентрація альбуміну в плазмі крові, яка на 7-у добу експерименту підвищилася на 50 % ($p < 0.02$) відносно уражених тварин. Крім того, нами зафіксовано чітку тенденцію до нормалізації співвідношення між різними фракціями глобулінів у корегованих тварин. Так на сьому добу експерименту, концентрація α_1 -глобулінів зросла на 56% відносно уражених тварин, а концентрація α_2 -глобулінів на 50%. Щодо β - та γ -глобулінів, то їх вміст під впливом досліджуваного середника достовірно знижувався і на сьому добу експерименту становив відповідно 83,6 і 76,5% від рівня ураження тварин. Введення

карнітину хлориду зумовило підвищення вмісту сечовини в плазмі крові, зниження концентрації залишкового азоту та наближення до норми співвідношення азот сечовини/залишковий азот, що свідчить про покращення білкового метаболізму.

Позитивних змін під впливом карнітину хлориду зазнали показники системи протеїназа-інгібітор протеїназ уражених щурів. Так протеолітична активність крові достовірно знижувалася, зокрема на сьому добу експерименту лізис азоальбуміну зменшився на 42% ($p < 0,01$), лізис азоказеїну на 37% ($p < 0,05$), лізис азоколу на 34,3% ($p < 0,01$) відносно уражених тварин. Введення карнітину хлориду сприяло підвищенню вмісту інгібіторів протеїназ, зокрема, концентрація α_1 -інгібітора протеїназ збільшилась на 34,6%, а α_2 -макроглобуліну на 33%. Такі статистично достовірні зміни показників протеолізу у бік норми, за умов введення карнітину хлориду, можуть бути обумовлені тим, що цей препарат впливає на метаболічну ланку гомеостазу, підсилюючи інтенсивність анаболічних процесів. Завдяки своїм властивостям карнітину хлорид підсилює синтез α_2 -макроглобуліну та α_1 -інгібітору протеїназ – глікопротеїнів плазми крові, що беруть участь у контролі за активністю протеїназ широкого спектру дії. Крім того, відомо, що окиснені білки значно легше піддаються протеолітичному розщепленню, ніж не модифіковані. Враховуючи виражені прооксидантні властивості як етанолу, так і солей важких металів, можна припустити, що карнітину хлорид володіє вираженими антиоксидантними властивостями і запобігає окисненню активних центрів інгібіторів. Зниження активності протеїназ у коригованих тварин також можна пояснити антиоксидантними властивостями карнітину хлориду. Препарат інгібує реакції вільнорадикального окиснення і таким чином запобігає руйнуванню лізосом і виходу протеаз, завдяки чому швидкість протеолізу може зменшитись.

Введення карнітину хлориду також певною мірою запобігало утворенню окиснено-модифікованих білків у плазмі крові та гомогенаті печінки уражених тварин, ми зафіксували зниження концентрації як ОМБ₃₇₀, так і ОМБ₄₃₀. Позаяк активація перекисного окиснення білків здійснюється за участю АФК, ці результати можуть бути ще одним підтвердженням нашого припущення щодо антиоксидантної дії карнітину хлориду. Одним з механізмів антиоксидної дії препарату є покращення функціонального стану системи антиоксидного захисту, представлені ферментами глутатіонової системи. Отже, карнітину хлорид ймовірно може підвищувати ферментну активність за рахунок стимуляції біосинтезу білка.

Наслідком посилення синтезу ферментів мікросомної та антиоксидантної систем було зменшення проявів інтоксикаційного синдрому. Це супроводжувалося зміщенням у бік норми підвищених показників ендогенної інтоксикації (МСМ та ЕІІ), причому зміни були достовірними ($p < 0,05$) у всі терміни експерименту. На сьому добу експерименту рівень МСМ₁ у плазмі крові корегованих тварин становив 75% від рівня уражених щурів МСМ₂ – 58%, а ЕІІ знизився на 40%. Враховуючи, що зростання вмісту МСМ віддзеркалює посилення катаболічних процесів, то

зменшення їх вмісту під впливом карнітину хлориду можна оцінювати як прояв нормалізації метаболічних процесів, зокрема, як доказ зрівноваження між катаболізмом та анаболізмом.

Зниження активності процесів вільнорадикального окиснення і зменшення проявів інтоксикації позитивно вплинуло на стан мембранних структур гепатоцитів. Активність АлАТ у плазмі крові, одного з найпоказовіших маркерів стану плазматичних мембран гепатоцитів, достовірно знижувалась у всі терміни дослідження і на сьому добу експерименту становила 58% ($p < 0.05$) від рівня уражених тварин. Знижувалась також активність АсАТ, проте у дещо меншій мірі.

Таким чином, узагальнюючи вищенаведені експериментальні дані, можна вважати, що введення тваринам з гострим алкогольним отруєнням на тлі інтоксикації кадмію хлоридом та свинцю ацетатом карнітину хлориду позитивно вплинуло на всі досліджувані показники білкового обміну.

В той же час рівня норми досліджувальні показники в крові та печінці уражених тварин під впливом карнітину хлориду не досягали протягом усіх етапів досліджень. У зв'язку з цим для посилення корекції було використано комбінацію карнітину хлориду та ентеросорбенту "Альгігель" (альгінат натрію). Проведені нами дослідження показали, що карнітину хлорид в поєднанні з "Альгігелем" проявили більш виражений позитивний вплив на показники білкового обміну.

Таким чином, результати наших досліджень показали значне порушення білкового обміну у тварин за умов комбінованої дії етанолу, кадмію хлориду та свинцю ацетату, яке супроводжується порушенням білковоутворюючої функції печінки, підвищенням протеолітичної активності крові на фоні пригнічення білкового інгібіторного потенціалу, підвищенням проникності плазматичних і цитоплазматичних мембран, посиленням утворенням окиснено-модифікованих білків, та нагромадженням продуктів білкового метаболізму в крові, що в свою чергу зумовлює розвиток синдрому ендогенної інтоксикації. Запропоновані нами корегуючі препарати засвідчують перспективність та доцільність використання їх у подальших експериментах з метою можливого застосування в клініці для корекції порушень білкового обміну та послаблення токсичної дії ксенобіотиків.

ВИСНОВКИ

У дисертації теоретично узагальнено і дано нове вирішення наукового завдання, що знайшло своє відображення у встановленні патогенетичних особливостей порушення білкового обміну у тварин з гострим алкогольним отруєнням на тлі інтоксикації кадмію хлоридом та свинцю ацетатом, обґрунтування доцільності застосування карнітину хлориду у поєднанні з ентеросорбентом "Альгігель" для корекції виявлених порушень.

У результаті вирішення наукового завдання було зроблено такі висновки:

1. Гостре отруєння етанолом на фоні 30-денної інтоксикації кадмію хлоридом та свинцю ацетатом у допорогових дозах (0,05 DL₅₀) супроводжується порушенням білковоутворюючої функції печінки та розвитком диспротеїнемії. На це вказує достовірне зниження концентрації загального білка плазми крові (на 46,6 % на 7-у добу), зменшення фракцій альбумінів (на 48 % на 7-у добу), α_1 та α_2 -глобулінів (в 1,9 і 2,4 рази відповідно на 7-у добу) з одночасним зростанням фракцій β - та γ -глобулінів (в 1,7 і 2 рази відповідно на 3-тю добу).

2. Комбінована дія етилового спирту й солей кадмію і свинцю спричиняє підвищення катаболізму білків з порушенням знешкодження кінцевих продуктів їх обміну, що видно із зниження концентрації сечовини у плазмі крові та зростання вмісту залишкового азоту при зниженні співвідношення азот сечовини/залишковий азот до 3 % на 7-у добу.

3. Вплив етилового спирту за умов токсикозу солями кадмію та свинцю спричиняється до зростання в динаміці показників ендогенної інтоксикації, на що вказує збільшення вмісту молекул середньої маси у 2 та 4 рази (MCM₁ і MCM₂ відповідно) та еритроцитарного індексу інтоксикації у 2,5 рази з максимумом на 7-у добу.

4. У тварин з гострим алкогольним отруєнням спостерігається виражена активація процесів вільнорадикального окиснення білків, що проявляється достовірним зростанням показників окиснювальної модифікації. Інтенсивність окиснювальної модифікації білків за умов комбінованої дії ксенобіотиків переважає інтенсивність за ізолюваного уведення, що свідчить про потенціювання прооксидантної дії етанолу солями важких металів.

5. Однократне введення етилового спирту зумовлює активацію процесів протеолізу на фоні достовірного підвищення антипротеазного потенціалу крові за рахунок збільшення концентрації α_1 -інгібітора протеїназ. Особливістю комбінованої дії солей важких металів та етанолу є виражене зростання протеолітичної активності плазми крові, на що вказує достовірне збільшення лізису як дрібно- та великодисперсних білків, так і основної речовини сполучної тканини – колагену на фоні пригнічення антипротеазного потенціалу крові.

6. Карнітину хлорид позитивно впливає на показники білкового обміну, порушені гострим алкогольним отруєнням на фоні інтоксикації кадмію хлоридом і свинцю ацетатом, що виражається у зростанні синтезу білків і нормалізації їх співвідношення, відновленні рівноваги в системі протеїназа-інгібітор протеїназ, зменшенні вираженості токсичного синдрому, зниженні активності вільнорадикального окиснення білків.

7. Ентеросорбент «Альгігель» і карнітину хлорид, діючи на різні ланки патогенезу токсикозу, викликаного комбінованою дією етанолу і солей важких металів, у більшій мірі нормалізують показники білкового обміну, ніж окреме застосування карнітину хлориду.

Зважаючи на їх однонаправлений вплив на досліджувані показники, можна вважати, що для них характерний механізм потенціювання фармакологічних ефектів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дмухальська Є.Б., Ястремська С.О., Криницька І.Я., Бекус І.Р. Вікові особливості зміни вмісту молекул середньої маси у фракціях плазми крові щурів з кадмій – гідразинівим токсикозом та за корекції дипептидом // Медична хімія. – 2004. – Т.6, №3. – С. 38 – 40. (Здобувач брала участь в експериментальних дослідженнях, аналізі результатів та підготовці матеріалу до друку).

2. Криницька І.Я. Зміни показників протеїназо-інгібіторної системи у щурів за умови гострого алкогольного отруєння на тлі хронічної інтоксикації солями кадмію та свинцю // Здобутки клінічної і експериментальної медицини.– 2006. – № 1. – С. 71 – 74.

3. Кліщ І.М., Криницька І.Я., Бекус І.Р. Вплив карнітину хлориду на показники білкового обміну у щурів за умов гострого алкогольного отруєння на тлі інтоксикації солями кадмію та свинцю // Медична хімія. – 2006. – Т.8, №3. – С. 122 – 125. (Здобувач опрацювала дані літератури, провела експериментальні дослідження з вивчення показників білкового обміну, здійснила аналіз результатів).

4. Криницька І.Я., Кліщ І.М. Динаміка показників ендогенної інтоксикації у щурів за умов гострого алкогольного отруєння на тлі хронічного ураження солями кадмію та свинцю // Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина". – 2007. – Вип.30. – С. 16 – 19. (Здобувач зробила експериментальну роботу, здійснила аналіз результатів, оформила роботу до друку).

5. Гонський Я. І., Бакалюк О. Й., Підручна С. Р., Криницька І.Я., Шершун Г. Г., Саюк Н. П., Рубіна Л. М., Дмухальська Є.Б., Острівка О.І., Ястремська С.О. Корируючий вплив харчової добавки "Фібрабет" на показники ліпідного та білкового обміну у хворих з цукровим діабетом та хронічним гломерулонефритом // Фармацевтичний часопис. – 2007. – № 1.– С. 69 – 71. (Здобувач опрацювала дані літератури, брала участь в експериментальних дослідженнях).

6. Я.І. Гонський, Є.Б. Дмухальська, С.О. Ястремська, С.Р. Підручна, І.Я.Криницька, І.Р. Бекус, О.І. Острівка Стан детоксуючої системи та процесів ліпопероксидації за умов токсичного ураження тварин різного віку // Матеріали XLVIII підсумкової науково-практичної конференції "Здобутки клінічної і експериментальної медицини". – 2005. – С. 168 – 169. (Здобувач брала участь в експериментальних дослідженнях та підготовці матеріалу до друку).

7. Криницька І.Я. Показники окислювальної модифікації білків у щурів за умови гострого алкогольного отруєння на фоні хронічної інтоксикації солями кадмію та свинцю //

Матеріали науково-практичної конференції студентів і молодих вчених "Теоретичні й практичні аспекти сучасної медицини". – Сімферополь, 2006. – С. 96.

8. Криницька І.Я., Бекус І.Р., Демків І.Я., Побер О.В. Динаміка вмісту середніх молекул за умови гострого алкогольного ураження печінки // Матеріали X міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль, 2006. – С. 186. (Здобувачем самостійно зібрано та систематизовано матеріал, проведено експериментальне визначення вмісту середніх молекул).

9. Бекус І.Р., Криницька І.Я., Демків І.Я., Євчук О.В. Вплив солей кадмію та свинцю при їх комбінованому введенні на інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у плазмі крові щурів // Матеріали X міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль, 2006. – С. 177. (Здобувачем систематизовано матеріал, проведено статистичну обробку результатів).

10. Демків І.Я., Бекус І.Р., Криницька І.Я. Стан антиоксидантної системи за умов гострого алкогольного отруєння на фоні хронічної інтоксикації солями кадмію та свинцю // Матеріали міжнародної наукової конференції "Молодь і поступ біології". – Львів, 2006. – С. 46 – 47. (Здобувач брала участь в експериментальних дослідженнях та підготовці матеріалу до друку).

11. Honsky Y., Pidruchna S., Krynytska I., Influence of isolated hepatocytes on endogenous intoxication indices and protein oxidative modification in rats with combined alcohol and heavy metals poisoning // Матеріали IV Львівсько-Люблінської конференції "Сучасні аспекти експериментальної та клінічної біохімії". – Люблін, 2006. – С. 195 – 198. (Здобувач брала участь в експериментальних дослідженнях, аналізі результатів та підготовці матеріалу до друку).

АНОТАЦІЯ

Криницька І.Я. Стан білкового обміну у щурів за умови гострого алкогольного отруєння на тлі інтоксикації солями кадмію та свинцю і шляхи корекції його порушень. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського. – Тернопіль, 2007.

Робота присвячена вивченню в динаміці стану білкового обміну та ендогенної інтоксикації у щурів за умови гострого алкогольного отруєння на тлі інтоксикації кадмію хлоридом та свинцю ацетатом та корекції цих змін за допомогою карнітину хлориду та ентеросорбенту "Альгігель".

Встановлено, що отруєння тварин етанолом, кадмію хлоридом та свинцю ацетатом супроводжується порушенням білковоутворюючої та детоксикаційної функцій печінки, активацією процесів вільнорадикального окиснення білків, вираженим дисбалансом в системі протеїнази-інгібітори протеїназ та розвитком синдрому ендогенної інтоксикації в усі терміни дослідження.

Використання карнітину хлориду та ентеросорбенту "Альгігель" з метою корекції зазначених біохімічних порушень суттєво покращує показники білкового обміну в уражених тварин. Отримані нами результати є експериментальною основою для подальшого вивчення і можливого застосування карнітину хлориду та ентеросорбенту "Альгігель" за умов комбінованого токсичного впливу на організм ксенобіотиків.

Ключові слова: білковий обмін, інтоксикація, етанол, кадмію хлорид, свинцю ацетат, корекція.

АННОТАЦІЯ

Креницкая И.Я. Состояние белкового обмена у крыс при остром отравлении алкоголем на фоне интоксикации солями кадмия и свинца и способы коррекции его нарушений. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МОЗ Украины. – Тернополь, 2007.

Работа посвящена изучению в динамике состояния белкового обмена и эндогенной интоксикации у крыс в условиях острого отравления алкоголем на фоне интоксикации кадмия хлоридом и свинца ацетатом и коррекции этих нарушений с помощью карнитина хлорида и энтеросорбента "Альгигель".

Эксперименты выполнены на белых беспородных крысах-самцах, которых содержали на стандартном рационе вивария. Для исследований использовали 165 половозрелых крыс. Произведена сравнительная оценка изменений белкового обмена, вызванных изолированным и комбинированным действием этанола, кадмия хлорида и свинца ацетата, а также эффективности действия карнитина хлорида и энтеросорбента "Альгигель".

Для оценки белкового обмена определяли концентрации общего белка и белковых фракций, содержание мочевины, остаточного азота и соотношение азот мочевины/остаточный азот. Состояние системы протеиназа–ингибитор протеиназ оценивали по общей протеолитической активности крови и содержанию белковых ингибиторов протеолиза. Степень окислительной модификации белков определяли по концентрации альдегидо- и кетонпроизводных белков нейтрального и щелочного характера. Концентрацию молекул средней массы в плазме крови и эритроцитарный индекс интоксикации использовали для оценки интоксикации организма ксенобиотиками. Состояние плазматических мембран оценивали по активности аминотрансфераз в плазме крови и гомогенате печени.

В диссертации установлено, что однократное введение животным этилового спирта сопровождается значительным нарушением функциональной способности гепатоцитов, что проявляется выраженной диспротеинемией. Кроме того, результаты проведенных нами

исследований свидетельствуют об активации этиловым спиртом процессов протеолиза. О повышенном катаболизме белков с нарушением детоксикации конечных продуктов их обмена свидетельствует и снижение концентрации мочевины в плазме крови, повышение содержания остаточного азота в крови и снижение соотношения азот мочевины/остаточный азот. Введение этанола также сопровождается возрастанием значений молекул средней массы и эритроцитарного индекса интоксикации – маркеров эндогенной интоксикации. Под действием этилового спирта существенно изменяется состояние плазматических мембран: в плазме крови возросла активность аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы. Введение этанола также сопровождается значительной активацией свободнорадикального окисления белков печени и плазмы крови.

Комбинированное введение подопытным животным этанола, кадмия хлорида и свинца ацетата обуславливает существенно большие нарушения белкового обмена по сравнению с таковыми, вызываемыми только этанолом или солями тяжелых металлов. Нарушения за направленностью остаются такими же, как при отдельном воздействии исследуемых ксенобиотиков, но их интенсивность превышает таковую каждого из используемых веществ, что свидетельствует о взаимном усилении их токсического действия.

Применение карнитина хлорида снижает проявления токсического воздействия этанола, кадмия хлорида и свинца ацетата: существенно уменьшается уровень эндогенной интоксикации, улучшаются показатели белкового обмена и функционального состояния плазматических мембран.

Коррекция метаболических нарушений, обусловленных комбинированным воздействием этанола, кадмия хлорида и свинца ацетата, с использованием карнитина хлорида в сочетании с энтеросорбентом "Альгигель", сопровождается большим приближением к уровню нормы показателей белкового обмена.

Результаты проведенных исследований дают возможность расширить и углубить знания о механизме действия кадмия хлорида, свинца ацетата и этанола на организм, открывают возможность для усовершенствования путей коррекции экзотоксикозов. Полученные данные могут служить экспериментальной основой для дальнейшего изучения и возможного применения карнитина хлорида и энтеросорбентов, производных альгиновой кислоты, с целью коррекции биохимических нарушений при патологии, которая сопровождается нарушениями белкового обмена в условиях токсического действия на организм ксенобиотиков.

Ключевые слова: белковый обмен, интоксикация, этанол, кадмия хлорид, свинца ацетат, коррекция.

ANNOTATION

Krynytska I.Y. The state of protein metabolism in rats with acute alcohol poisoning combined with cadmium and lead salts intoxication, and correction of its violations. – Manuscript.

Dissertation for getting the scientific degree of Medical Science Candidate in speciality 14.03.04 – pathological physiology. I.Y. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukrainian Ministry of Health. – Ternopil, 2007.

This scientific work is devoted to researching the dynamic changes in protein metabolism and endogenic intoxication in rats with acute alcohol poisoning combined with cadmium chloride and lead acetate intoxication, and their correction by the help of carnitine chloride and enterosorbent "Algigel".

It was determined, that poisoning of animals by ethanol, cadmium chloride and lead acetate is manifested in protein synthesis and detoxification liver functions violations, activation of free-radical protein oxidation processes, dysbalance in proteinase–inhibitor of proteinase system and endogenous intoxication development in all terms of investigation.

The usage of carnitine chloride and enterosorbent "Algigel" with the purpose of correction of biochemical violations normalizes the indices of protein metabolism in affected animals. The received results are experimental basis for further investigation and open possibilities for using of carnitine chloride and enterosorbent "Algigel" in cases of xenobiotics combined toxic action on human organism.

Key words: protein metabolism, intoxication, ethanol, cadmium chloride, lead acetate, correction.