

- Odessa: KP OMD, 2012. – 20 p. [In Russian]
3. Biochemical markers of inflammation of the oral cavity tissues (methodic recommendations) / A. P. Levickij, O. V. Den'ga, O. A. Makarenko [et al.] . - Odessa, 2010. - 16 p. [In Russian]
 4. Levickij A. P. Methods for determining of elastase activity and its inhibitors: methodic recommendations / A. P. Levickij, A. V. Stefanov. – Kyiv: GFC, 2002. – 15 p. [In Russian]
 5. Levickij A. P. Lysozyme instead of antibiotics / A. P. Levickij– Odessa: KP OGT, 2005. – 74 p. [In Russian]
 6. Declarative patent for useful model № 43140, MPK (2009) G01N 33/48 Method of assessing the degree of dysbiosis (dysbiosis) of organs and tissues / A. P. Levyc'kyj, O. V. Djen'ga, I. O. Selivans'ka [et al.]. – № u200815092; stated 26.12.2008, published 10.08.2009. Bull. Number 15. [In Ukrainian]

Резюме

РЕНОПРОТЕКТОРНА ДІЯ КВЕРТУЛІНУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІМУНОДЕФІЦИТУ У ЩУРІВ

Левицький А.П., Пустовойт І.П., Макаренко О.А., Хромагіна Л.М.

За умов експериментального імунодефіциту, що викликали за допомогою циклофосфану, спостерігали розвиток в

нирках щурів дисбіозу та запалення. Пероральне введення Квертуліну (кверцетин + інулін + цитрат кальцію) здійснює ренопротекторний ефект, починаючи з дози 175–250 мг/кг.

Ключові слова: нирки, імунодефіцит, дисбіоз, запалення, Квертулін, ренопротектор.

Summary

THE RHOENIPROTECTIVE EFFECT OF QUERTULIN AT THE EXPERIMENTAL IMMUNODEFICIENCY IN RATS

Levitsky A.P., Pustovoyt I.P., Makarenko O.A., Khromagina L.N.

At the experimental immunodeficiency, caused by cyclophosphan, the development of dysbiosis and inflammation is observed in kidneys of rats. Oral introduction of Quertulin (quercethin + inulin + calcium citrate) have rhoeniprotective effect, starting with the dose of 175-250 mg/kg.

Key words: kidneys, immunodeficiency, dysbiosis, inflammation, Quertulin, rhoeniprotector.

Впервые поступила в редакцию 07.10.2013 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 615.281.221.1+546.766]-06:616-008.6-092.9

ЕНДОГЕННА ІНТОКСИКАЦІЯ В ОРГАНІЗМІ ТВАРИН ЗА УМОВ ПОЄДНАНОГО ВПЛИВУ ІЗОНІАЗИДУ, РИФАМПІЦИНУ ТА СПОЛУК ШЕСТИВАЛЕНТНОГО ХРОМУ

Бурмас Н.І., Фіра Л.С., Лихацький П.Г., Руснак Н.І.

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

У дослідженнях на білих щурах встановлено, що при поєднаному впливі ізоніазиду (0,05 г/кг), рифампіцину (0,25 г/кг) та сполук шестивалентного хрому (3 мг/кг) на організм відбувається активація процесів ліпопероксидації та окиснювальної модифікації білків, що підтверджується збільшенням вмісту ТБК-активних продуктів та 2,4-динітрофенілгідрозонів. Накопичення токсичних продуктів викликає деградацію біомакромолекул, на що вказує підвищення вмісту молекул середньої маси в організмі.

Ключові слова: сполуки шестивалентного хрому, ізоніазид, рифампіцин, ендогенна інтоксикація.

Вступ

Великого значення у сучасній медицині надається вивченню ендогенної інтоксикації, або ендотоксикозу, під яким розуміють накопичення у тканинах і біологічних рідинах надлишку продуктів порушеного обміну речовин і клітинного реагування. В реальному житті часто доводиться зустрічатися з інтоксикацією, яка викликана токсичним впливом на печінку туберкулостатиків, таких як ізоніазид та рифампіцин [3, 6]. Доведено, що вищевказані протитуберкульозні препарати порушують функціонально-біохімічну структуру печінки, призводять до значних змін окислювальних процесів в організмі.

Проблема інтоксикації організму важкими металами є однією з актуальних в сучасній біології та медицині. З публікацій останніх років стає очевидним, що накопичення важких металів та їх сполук в навколишньому середовищі викликає різноманітні функціональні та метаболічні порушення, у тому числі пов'язані з розвитком вільнорадикальних процесів [1,4,8].

Достатньо ґрунтовно доведено, що при надходженні до організму людини і тварин Хром (VI) шкідливо впливає на діяльність різних органів і тканин. Багатома авторами показано, що особливу небезпеку становлять мутагенні, канцерогенні й тератогенні ефекти Cr^{6+} [9, 10]. Встановлені особливості шкідливої дії Cr (VI) значною мірою опосередковують активні форми кисню (АФО), які утворюються під час відновлення елемента в організмі та клітинах [11, 12].

Проте, в літературі зовсім немає повідомлень про вплив солей важких металів, зокрема сполук шестивалентного хрому, на організм тварин на тлі ізоніазидно-рифампіцинового ураження печінки. У зв'язку із вище зазначеним, доцільним є вивчити вплив туберкулостатиків на організм тварин за умов поєданого їх застосування зі сполуками шестивалентного хрому.

Мета дослідження

Дослідити активність вільнорадикальних процесів та ступінь ендогенної інтоксикації за умов ураження печінки щурів ізоніазидом, рифампіцином та сполуками шестивалентного хрому.

Матеріал та методи дослідження

Дослідження проведено на білих щурах-самцях старечого віку масою 220—250 г, що утримувались на стандартному раціоні віварію Тернопільського державного медичного університету. Експериментальне ураження тварин здійснювалось за умов поєданого введення ізоніазиду, рифампіцину і сполук шестивалентного хрому. Ізоніазид застосовували у дозі 0,05 г на 1 кг маси тіла, рифампіцин – 0,25 г/кг, сполуки шестивалентного хрому (розчин біхромату калію) – 3 мг/кг щодобовим внутрішньошлунковим введенням (за допомогою металічного зонда) протягом семи діб. Тварин поділили на чотири групи: три дослідні (по 5 особин у кожній) і одну контрольну (5 особин). Щури першої дослідної групи (D_1) отримували розчин $K_2Cr_2O_7$ у зазначеній дозі, тварини другої дослідної групи (D_2) – рифампіцин та ізоніазид, третьої дослідної групи (D_3) – розчин $K_2Cr_2O_7$, ізоніазид і рифампіцин одночасно. Щури контрольної групи (К) отримували фізіологічний розчин за такою самою схемою. Через 24 години після останнього введення токсикантів здійснювали евтаназію щурів усіх дослідних груп під тіопенталовим наркозом. Об'єктом дослідження слугували гомогенат печінки і сироватка крові.

Активність вільнорадикальних процесів оцінювали за вмістом продуктів окислювальної модифікації білків (ОМБ – 2,4-ДНФГ) [2], концентрацією ТБК-активних продуктів [7], ступінь ендогенної інтоксикації – за вмістом молекул середньої маси (МСМ – фракції CM_1 та CM_2) [5].

Отримані результати піддавали статистичній обробці в програмі Excel з використанням t-критерію Ст'юдента. Результати вважали достовірними при $p < 0,05$.

Показники окиснювальної модифікації білків в організмі щурів, одночасно уражених ізоніазидом, рифампіцином та сполуками шестивалентного хрому (ммоль/г білка, 7 доба); $n = 5; M \pm m$

Матеріал дослідження	370 нм				430 нм			
	К	Д ₁	Д ₂	Д ₃	К	Д ₁	Д ₂	Д ₃
Сироватка крові	0,120 ± 0,004	0,180 ± 0,003*	0,202 ± 0,003*	0,272 ± 0,004*	0,053 ± 0,002	0,121 ± 0,004*	0,153 ± 0,005*	0,261 ± 0,005*
Печінка	0,124 ± 0,006	0,248 ± 0,005*	0,280 ± 0,007*	0,364 ± 0,005*	0,094 ± 0,006	0,184 ± 0,004*	0,205 ± 0,004*	0,267 ± 0,003*

Примітка: * — вірогідні зміни між інтактними тваринами та ураженими токсикантами

Вміст ТБК-активних продуктів в організмі щурів, одночасно уражених ізоніазидом, рифампіцином та сполуками шестивалентного хрому (7 доба) $n = 5; M \pm m$

Матеріал дослідження	К	Д ₁	Д ₂	Д ₃
Сироватка крові, мкмоль/л	0,62 ± 0,02	2,50 ± 0,11*	2,91 ± 0,12*	3,60 ± 0,14*
Печінка, мкмоль/кг	6,94 ± 0,20	16,88 ± 0,59*	16,13 ± 0,56*	19,21 ± 0,81*

Вміст МСМ (СМ₁ та СМ₂) в організмі щурів, одночасно уражених ізоніазидом, рифампіцином та сполуками шестивалентного хрому (7 доба) $n = 5; M \pm m$

Матеріал дослідження	254 нм				280 нм			
	К	Д ₁	Д ₂	Д ₃	К	Д ₁	Д ₂	Д ₃
Сироватка крові, ум.од/л	1,41 ± 0,0	2,56 ± 0,21*	2,98 ± 0,21	2,87 ± 0,06*	1,35 ± 0,05	2,65 ± 0,17*	2,93 ± 0,23*	2,94 ± 0,07*
Печінка, ум.од/кг	1,34 ± 0,02	3,03 ± 0,17*	2,21 ± 0,10*	2,06 ± 0,12*	1,39 ± 0,05	3,03 ± 0,17	2,20 ± 0,08*	2,07 ± 0,15*

Результати й обговорення

Як видно із даних, наведених у табл. 1, у щурів першої дослідної групи (Д₁) вміст 2,4-ДНФГ₍₃₇₀₎ збільшився в 1, 5 разів порівняно з контролем, у групах Д₂ і Д₃ — в 1,7 та 2,3 рази відповідно. Аналогічна тенденція до збільшення спостерігалась і для 2,4-ДНФГ₍₄₃₀₎ — у Д₁ у 2,3 рази, Д₂ і Д₃ — 2,9 та 4,9 рази.

У печінці дослідних тварин відмічалось підвищення вмісту 2,4-ДНФГ₍₃₇₀₎ у всіх дослідних групах в порівнянні з контролем. Найбільше збільшення відмічено у групі Д₃ — у 2,3 рази. Стосовно 2,4-ДНФГ₍₄₃₀₎ у печінці зареєстрована аналогічна тенденція до підвищення їх вмісту, у групі Д₃ — у 2,8 рази.

Таку тенденцію до зростання про-

цесів ОМБ в організмі можна пояснити тим, що посилюється токсичний вплив використаних нами середників на біомакромолекули, який зумовлений поєднаною дією ізоніазиду, рифампіцину та розчину біхромату калію на організм.

В ураженому токсикантами організмі поряд з процесами окисної модифікації білків відбувається активація процесів ліпопероксидації, про що свідчить вміст ТБК-АП (табл. 2).

Згідно наших даних, вміст ТБК-АП продуктів у сироватці крові щурів групи Д₁ у 4,2 рази збільшився в порівнянні з контролем, Д₂ — у 4,7 рази і в Д₃ — 5,8 рази.

У печінці щурів, уражених всіма токсикантами вміст ТБК-АП становив 277 % проти інтактного контролю, дещо меншим він був у тварин Д₁ та Д₂ груп.

Активація процесів ПОЛ та ОМБ призводить до нагромадження токсичних продуктів в організмі, про що свідчить збільшення МСМ, які є маркерами ендогенної інтоксикації. Ми дослідили вміст фракції СМ₁ (переважають ланцюгові амінокислоти — 254 нм) та СМ₂ (переважають ароматичні амінокислоти — 280 нм).

У сироватці крові тварин усіх дослідних груп (табл. 3) на 7-у добу дослідження підвищився вміст СМ₁ на 81 %, 111 % та 103 % відповідно у Д₁, Д₂ та Д₃ групах.

Вміст фракції СМ₂ у Д₂ та Д₃ групах у сироватці крові збільшився на 117 %. У печінці спостерігалась аналогічна тенден-

ція до підвищення вмісту МСМ обох фракцій.

Таким чином, ураження тварин ізоніазидом, рифампіцином та сполуками шестивалентного хрому призводить до поглиблення ендогенної інтоксикації організму, що проявляється збільшенням вмісту МСМ в досліджуваних тваринах.

Отримані результати дозволять провести наступні дослідження з метою пошуку адекватних методів корекції виявлених порушень в умовах ураження печінки туберкулостатиками та отруєння організму сполуками шестивалентного хрому.

Література

1. Абрагамович О.О. Процеси ліпідної пероксидації при хронічних ураженнях печінки / О.О. Абрагамович, О. І. Грабовська, О. І. Терлецька [та ін.] // Мед. хімія. – 2000. – Т.2, №1. – С.5-8.
2. Арчаков А. И. Модификация белков активным кислородом и их распад / А. И. Арчаков, И. М. Михосоев // Биохимия. – 1998. – 54, №2. – С. 179-186.
3. Куничан А.Д. Действия изониазида и рифампицина на клеточные элементы культуры интактной легочной ткани экспериментальных животных / А. Д. Куничан, М. Н. Шапатова, Г. Б. Соколова // Пробл. туберкулеза. – 1991. — №2. – С.9-12.
4. Митрохин Н. М. Активация перекисного окисления липидов в митохондриях печени и острая токсичность химических соединений / Н. М. Митрохин, И. В. Жигачева, Л. Т. Чаморовская // Гигиена и санитария. – 1991. — №1. – С.49-51.
5. Николайчик В. В. «Средние молекулы» — образования и способы определения / В. В. Николайчик, В. В. Кирковский, В. М. Маин [и др.] // Лаб. дело. – 1989. — №8. – С. 31-33.
6. Скакун Н. П. Сравнительное действие изониазида, рифампицина и этамбутола на функциональное состояния печени / Н. П. Скакун, О. Е. Табачук // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1992. – Т.55, №2. – С.45-47.
7. Стальная И. Д. Метод определения маломолекулярного диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / В кн.: Современные методы в биохимии. Под ред. В. Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 66-68.
8. Трахтенберг І.М. Експериментальне вивчення впливу важких металів на організм тварин різних вікових груп / І.М. Трахтенберг, Т.К. Короленко, М.М. Коршун [та ін.] // Гигиена труда: сборник 35. — 2004. –С. 158-170.
9. Хром в організмі людини і тварин. Біохімічні, імунологічні та екологічні аспекти / Л. І. Сологуб, Г. Л. Антоняк, Н. О. Бабич. – Львів : Євросвіт, 2007. – 127 с.
10. Bagchi D. Cadmium- and chromium-induced oxidative stress, DNA damage, and apoptotic cell death in cultured human chronic myelogenous leukemic K562 cells, promyelocytic leukemic HL-60 cells, and normal human peripheral blood mononuclear cells / D. Bagchi, S. S. Joshi, M. Bagchi [et al.] // J. Biochem. Mol. Toxicol. – 2000. – Vol.14, N 1. – P. 33-41.
11. Maeng S. H. Chromosome aberration and lipid peroxidation in chromium-exposed workers / S. H. Maeng, H. W. Chung, K. J. Kim [et al.] // Biomarkers. – 2004. – Vol. 9, N 6. – P. 418-434.
12. Hantson P. Hexavalent chromium ingestion: biological markers of nephrotoxicity and genotoxicity / P. Hantson, O. Van Caenegem, I. Decordier [et al.] // Clin. Toxicol. (Phila). – 2005. – Vol. 43, N 2. – P. 111-112.

References

1. Abragamovych O.O. The processes of lipid peroxidation in chronic liver damage / O.O. Abragamovych, O. I. Grabovs'ka, O. I. Terlec'ka [et al.] // Medychna himija. – 2000. – V.2, №1. – P. 5–8. [In Ukrainian]
2. Archakov A. I. Modification of proteins by active oxygen and their decomposition / A. I. Archakov, I. M. Mihosoev // Biohimija. – 1998. – V. 54, №2. – P. 179–186. [In Russian]
3. Kunichan A.D. The action of isoniazid and rifampicin on the cellular elements of the culture of the intact lung tissue of experimental animals / A. D. Kunichan, M. N. Shapatova, G. B. Sokolova // Problemy tuberkuleza. – 1991. – №2. – P. 9–12. [In Russian]
4. Mitrohin N. M. Activation of lipid peroxidation in liver mitochondria and acute toxicity of chemical compounds / N. M. Mitrohin, I. V. Zhigacheva, L. T. Chamorovskaja // Gigena i sanitarija. – 1991. – №1. – P. 49–51. [In Russian]
5. Nikolajchik V. V. "Middle molecules" – the formation and determination methods / V. V. Nikolajchik, V. V. Kirkovskij, V. M. Main [et al.] // Laboratornoe delo. – 1989. – №8. – P. 31–33. [In Russian]
6. Skakun N. P. Comparative effects of isoniazid, rifampicin and ethambutol on the functional

- state of the liver / N. P. Skakun, O. E. Tabachuk // *Jeksperim. i klinich. farmakologija*. – 1992. – V.55, №2. – P. 45–47. [In Russian]
7. Stal'naja I. D. Method for the determination of malondialdehyde with thiobarbituric acid / In: *Modern methods in biochemistry*. Edited by V. N. Orehovich. – Moscow: Medicina, 1977. – P. 66–68. [In Russian]
 8. Trahtenberg I.M. Experimental study of the effects of heavy metals on the different groups / I.M. Trahtenberg, T.K. Korolenko, M.M. Korshun [et al.] // *Gygyena truda: sbornyk* 35. – 2004. – P. 158–170. [In Ukrainian]
 9. Chromium in humans and animals. Biochemical, immunological and environmental aspects / L. I. Sologub, G. L. Antonjak, N. O. Babych. – Lviv : Jevrosvit, 2007. – 127 p. [In Ukrainian]
 10. Bagchi D. Cadmium- and chromium-induced oxidative stress, DNA damage, and apoptotic cell death in cultured human chronic myelogenous leukemic K562 cells, promyelocytic leukemic HL-60 cells, and normal human peripheral blood mononuclear cells / D. Bagchi, S. S. Joshi, M. Bagchi [et al.] // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* – 2000. – Vol. 14, № 1. – P. 33–41.
 11. Maeng S. H. Chromosome aberration and lipid peroxidation in chromium-exposed workers / S. H. Maeng, H. W. Chung, K. J. Kim [et al.] // *Biomarkers*. – 2004. – Vol. 9, N 6. – P. 418–434.
 12. Hantson P. Hexavalent chromium ingestion: biological markers of nephrotoxicity and genotoxicity / P. Hantson, O. Van Caenegem, I. Decordier [et al.] // *Clin. Toxicol. (Phila)*. – 2005. – Vol. 43, № 2. – P. 111–112.

Резюме

ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ В ОРГАНИЗМЕ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ СОВМЕСТНОГО ВЛИЯНИЯ ИЗОНИАЗИДА, РИФАМПИЦИНА И СОЕДИНЕНИЙ ШЕСТИВАЛЕНТНОГО ХРОМА

*Бурмас Н. И., Фира Л. С.,
Лихацкий П.Г., Руснак Н.И.*

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

В экспериментах на белых крысах установлено, что при совместном влиянии изониазида (0,05 г/кг), рифампицина (0,25 г/кг) и соединений шестивален-

тного хрома (3 мг/кг) на организм отмечается активация процессов липопероксидации и окислительной модификации белков, что подтверждается увеличением содержания ТБК-активных продуктов и 2,4-динитрофенилгидразонов. Нагромождение токсичных продуктов вызывает деградацию биомакромолекул, на что указывает повышение содержания молекул средней массы в организме.

Ключевые слова: соединения шестивалентного хрома, изониазид, рифампицин, эндогенная интоксикация.

Summary

ENDOGENOUS INTOXICATION IN ANIMALS UNDER COMBINED INFLUENCE OF ISONIAZID, RIFAMPICIN AND COMPOUNDS OF HEXAVALENT CHROMIUM

*Burmas N.I., Fira L.S., Luchatsky P.G.,
Rusnak N.I.*

Ternopil State Medical University by I.Ya. Gorbachevskiy

In studies on white rats found that when combined influence of isoniazid (0.05 g/kg), rifampicin (0.25 g/kg) and hexavalent chromium compounds (3 mg/kg) is the activation of lipid peroxidation and oxidative modification of proteins confirmed by the increase in the content of TBA-active products and 2.4 dinitrophenylhydrazoniv. Accumulation of toxic products causing degradation biomacromolecules, as indicated by increase of the average molecular weight in the body.

Key words: hexavalent chromium compounds, isoniazid, rifampicin, endogenous intoxication.

*Впервые поступила в редакцию 28.10.2013 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*