

Ліпопероксидація при свинцево-стронцієвій інтоксикації та корекції фламікаром

В експерименте при моделюванні на білих крысах свинцево-стронцієвої інтоксикації (ССтИ) установлено, що інкорпоровані свинець і стронцій впливають на активність перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в тканинах внутрішніх органів крыс. В печені, міокарді, селезінці, в меншій ступені - в нирках при 5-суточній ССтИ спостерігається інтенсифікація ПОЛ, 20-суточна ССтИ супроводжується угнетенням ПОЛ в печені, міокарді, нирках; в селезінці продовжується процес активації ПОЛ. Показано, що курсове введення препарату фламікар, представляючого собою поліекстракт рябины обыкновенной, приводить до нормалізації ліпопероксидації в органах крыс при ССтИ плодів і сприяє виведенню інкорпорованих катіонів важких металів свинцю і стронцію.

Вступ

Серед факторів, забруднюючих навколишнє середовище істотною роллю належить важким металам, які характеризуються широким спектром патогенного впливу на організм людини. Відомо, що взаємодіючи з різними функціональними групами макромолекул (карбоксильними, фосфатними, сульфгідрильними), вони впливають на активність деяких ферментів [5] і стан клітинних мембран [11, 15]. Особливого значення в теперішній час набуває проблема поєднувального впливу катіонів різних важких металів (свинцю, ртуті, кадмію), а також сумісна їх дія з радіонуклідами, оскільки опромінені клітини більш чутливі до токсичного впливу важких металів [5, 6, 12]. Екологічна напруженість, особливо після аварії на ЧАЕС, яка викликала забруднення значних територій України свинцем і стронцієм [3, 8, 9], визначає необхідність вивчення поєднувальної дії катіонів цих металів на життєдіяльність організму. Постає проблема захисту населення від хронічних екологічних отруєнь. Чорнобильська катастрофа зумовила необхідність створення препаратів, здатних зв'язувати іони важких металів.

Інкорпоровані іони важких металів виявляють несприятливу дію на організм, зокрема, впливаючи на систему регуляції перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), створюють тим самим основу розвитку патологічних процесів. При гострому отруєнні мишей ацетатом свинцю спостерігалось зниження концентрації глутатіону і активності глутатіонтрансферази в печінці тварин [17, 18]. Введення хлориду кадмію різко стимулювало ліпоперекислення хроматину печінки щурів [4]. При вивченні гемолітичної дії свинцю *in vitro* висунуте припущення, що він, можливо, інгібує антиоксидантну систему еритроцитів, що і

призводить до
молізом [13].
дії свинцю
детоксикуючи

Метою на-
чення ліпідів
(ССтІ), а т
фламікару, з
ких металів.

Методика

Дослідження
160-180 г, як
були розділені
група). ССтІ
щурів ацетат
мг/кг протягом
групи через
стронцію внутр
дозі 250 мг/к
собою поліек
біофлавоноїди.
активні речов
капітували пі
досліджень бра

Стан ПОЛ
тодом за на-
основним з як
неіндукованому
ленні. Для інд
ристовували Н

Концентрації
печінки, нирок
сорбційним ме
«Techtron-4A»
у сироватці к
бором реактив
(ХС) - за ме
моглобінціанідн
тивів (Купавно
тодом варіаційн

Результати та

Як видно з от
значне збільше
експерименталь

призводить до переокислення мембранних ліпідів з подальшим гемолізом [13]. Відомо, що в крові робочих, котрі піддавалися хронічній дії свинцю був вірогідно зменшений вміст вітаміну С, що знизило детоксикуючі можливості антиоксидантної системи організму [10].

Метою нашої роботи було вивчення стану вільнорадикального окислення ліпідів при моделюванні свинцево-стронцієвої інтоксикації (ССІ), а також антиоксидантних і детоксикаційних властивостей фламікару, застосованого для фармакологічної корекції дії іонів важких металів.

Методика

Дослідження проведене на 48 білих щурах-самках лінії Вістар масою 160-180 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Тварини були розділені на чотири групи. Контролем були інтактні щури (І група). ССІ здійснювали щодобовим внутрішньошлунковим введенням щурам ацетату свинцю в дозі 50 мг/кг і нітрату стронцію в дозі 30 мг/кг протягом 5 діб (ІІ група) і 20 діб (ІІІ група). Тваринам ІV групи через 5 діб ССІ одночасно з введенням солей свинцю і стронцію внутрішньошлунково додавали фламікар упродовж 15 діб у дозі 250 мг/кг. Фламікар, препарат, створений в Україні, представляє собою поліекстракт ягід горобини звичайної, вміщує каротиноїди, біофлавоноїди, есенціальні жирні кислоти, пектини та інші фізіологічно активні речовини [7]. Щурів дослідних і контрольної груп декапітували під легким ефірним наркозом через 5 і 20 діб. Для досліджень брали печінку, селезінку, нирки, серце, кров.

Стан ПОЛ визначали в тканинах щурів спектрофотометричним методом за накопиченням тіобарбітурат-активних продуктів (ТБК-АП), основним з яких є малоновий діальдегід (МДА), як при спонтанному неіндукованому (НІ), так і при індукованому (НАДФ·Н) ліпопереокисленні. Для індукції ферментативної системи в ролі проокисаданта використовували НАДФ·Н та сульфат закисного заліза [2, 14].

Концентрації свинцю, стронцію, заліза, міді, цинку в тканинах печінки, нирок, серця, стегнової кістки та крові визначали атомно-абсорбційним методом на спектрометрі «Perkin-Elmer - 403» (США), «Techtron-4A» (Австралія) [16]. Концентрацію загальних ліпідів (ЗЛ) у сироватці крові щурів визначали сульфованіліновим методом з набором реактивів фірми «Lachema» (Чехія), загального холестерину (ХС) - за методом Лібермана-Бурхарта [1], гемоглобіну (Нв) - гемоглобінціанідним методом з використанням стандартного набору реактивів (Купавно, Росія). Статистичну обробку результатів проводили методом варіаційної статистики з використанням критерію t Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Як видно з отриманих результатів визначення вмісту важких металів, значне збільшення концентрації свинцю та стронцію в органах і крові експериментальних тварин підтверджує розвиток ССІ (табл. 1). Слід

Таблиця 1. Вміст (мг/100 г сухої наважки) свинцю та стронцію в органах щурів при свинцево-стронцевій інтоксикації (ССтІ) і корекції фламікаром (n = 6)

Об'єкт дослідження	Контроль	Після інтоксикації		Введення фламікару
		через 5 діб	через 20 діб	
Свинець				
Кров	0,2±0,55	1,35±0,157*	1,80±0,056*	0,72±0,113**
Стегнова кістка	4,6±0,60	16,0±1,60*	27,7±1,50*	17,5±2,20**
Печінка	10,9±0,85	-	42,9±9,60*	6,42±0,65**
Нирки	2,7±1,14	-	13,1±1,67*	12,20±0,95
Селезінка	3,4±2,10	-	22,4±4,50*	18,3±1,10
Серце	2,8±1,20	-	7,6±1,75	5,37±0,96
Стронцій				
Кров	$(8,7 \pm 0,53) \cdot 10^{-3}$	$(32,5 \pm 5,90) ** \cdot 10^{-3}$	$(38,0 \pm 9,86) * \cdot 10^{-3}$	$(18,1 \pm 4,0) \cdot 10^{-3}$
Стегнова кістка	39,0±1,14	127,0±13,8*	130,4±8,25*	116,0±7,50
Печінка	0,31±0,070	-	0,67±0,098*	0,70±0,82
Нирки	0,25±0,082	-	0,96±0,11*	0,49±0,016**
Селезінка	0,28±0,051	-	0,86±0,173*	1,21±0,97
Серце	0,22±0,101	-	0,83±0,143*	0,40±0,089**

Примітка. Тут і в табл. 2, 3, 4 * достовірні зміни порівняно з контролем, P<0,05 ** достовірні зміни порівняно з ССтІ (20 діб).

відмітити більш швидке накопичення стронцію в крові та стеговій кістці щурів на відміну від свинцю.

Дослідження ліпопероксидації при ССтІ в життєвоважливих органах щурів за накопиченням вторинних продуктів ПОЛ довели, що характер змін концентрації ТБК-АП при двох строках ССтІ, 5 і 20 діб, різний (табл. 2). Через 5 діб після введення солей свинцю та стронцію в печінці, селезінці і міокарді щурів відмічено значне збільшення вмісту ТБК-АП, а в нирках менше. Різко інтенсифікуються процеси ПОЛ при спонтанному та індукованому НАДФ·Н-залежному ліпопереокисленні. В міокарді та печінці активація ПОЛ більш виражена при спонтанному процесі, в селезінці щурів переважає накопичення ТБК-АП при ферментативній ліпопероксидації. Після 20-добової ССтІ ефект інтенсифікації процесів ПОЛ, який спостерігався через 5 діб, зберігся лише в селезінці, в інших органах цей показник нормалізується (див. табл. 2). Це пов'язане, можливо, з компенсаторною мобілізацією власної антиоксидантної системи.

При ССтІ змінюється і ряд показників, які характеризують загальний клінічний стан дослідних тварин. Так, під впливом введення важких металів уже через 5 діб знижується рівень гемоглобіну крові;

Таблиця 2. стронцевій інто

Об'єкт дослідження	К
	НІ
Печінка	136±22
Нирки	67±6
Селезінка	60±6
Серце	51±5

Таблиця 3. (ммоль/л) у си інтоксикації та

Показники
Гемоглобін
Загальні ліпіди
Загальний холестерин
Загальний холестерин у печінці

можливо, при продовж

Концентрація після введення але до 20-го збільшення в щурів синтезу іонами свинцю нах печінки

Розвиток незамінних концентрація збільшується, цитів, яке є Як відомо, індукції ПОЛ

Таблиця 2. Концентрація малонового діальдегіду в органах щурів при свинцево-стронцієвій інтоксикації і корекції фламікаром ($M \pm m$, $n = 9$)

Об'єкт дослідження	Контроль		Інтоксикація				Введення фламікару	
			через 5 діб		через 20 діб			
	НІ	НАДФ·Н	НІ	НАДФ·Н	НІ	НАДФ·Н	НІ	НАДФ·Н
Печінка	136±22,1	722±41,0	247±29,0*	803±54,0	148±33	608±81,4	151±8,4	578±43,2
Нирки	67±6,9	289±25,8	86±12,1	310±28,6	72±4,3	276±15,4	76,4±4,7	259±14,3
Селе- зінка	60±6,2	139±12,5	84±7,8*	266±31,4*	91±7,6*	276±27,0*	69,0±1,9	187±25,7**
Серце	51±5,8	128±17,6	79±6,9*	175±22,9	64±8,2	102±9,3	58,2±4,9	103±15,4

Таблиця 3. Вміст гемоглобіну (%), загальних ліпідів (г/л), загального холестерину (ммоль/л) у сироватці крові та в печінці щурів, (мг/100 г), при свинцево-стронцієвій інтоксикації та дії фламікару ($M \pm m$, $n = 9$)

Показники	Контроль	Після свинцево-стронцієвої інтоксикації		Введення фламікару
		5 діб	20 діб	
Гемоглобін	14,0±0,60	11,8±0,55*	10,9±0,49*	13,8±0,94**
Загальні ліпіди	2,14±0,120	1,63±0,146*	2,02±0,128	2,21±0,130
Загальний холе- стерин	2,47±0,03	2,25±0,08	3,03±0,17*	2,88±0,18**
Загальний холе- стерин у печінці	43,85±2,23	40,00±1,82	37,00±1,69*	45,38±1,73**

можливо, проходить пригнічення біосинтезу гему [8], яке посилюється при продовженні інтоксикації (табл. 3).

Концентрація загальних ліпідів в сироватці крові щурів через 5 діб після введення солей свинцю та стронцію та стронцію зменшується, але до 20-ї доби повертається до норми, можливо, в наслідок збільшення вмісту холестерину в крові доослідних тварин. У печінці щурів синтез холестерину, ймовірно, інгібується інкопорованими іонами свинцю та стронцію, оскільки знижується його вміст у тканинах печінки (див. табл. 3).

Розвиток ССТІ протягом 20 діб впливає на вміст в органах щурів незамінних мікроелементів (табл. 4). У печінці щурів знижується концентрація заліза і цинку, а в селезінці щурів вміст заліза збільшується, що зв'язано, можливо, з прискореним розпадом еритроцитів, яке є характерним механізмом розвитку свинцевої анемії [8]. Як відомо, іони Fe (II) являються одним із компонентів системи індукції ПОЛ в мембранах і мембранних структурах, іони цинку мо-

Таблиця 4. Вміст (мг/100 г вологої тканини) цинку, заліза, міді в органах шурів при свинцево-стронцієвій інтоксикації та дії фламікару ($M \pm m$)

Об'єкт дослідження	Контроль	Після інтоксикації через 20 діб	Курс фламікару
Цинк			
Печінка	4,96 $\pm$ 0,248	3,53 $\pm$ 0,218*	4,28 $\pm$ 0,392
Нирки	1,92 $\pm$ 0,985	1,95 $\pm$ 0,134	1,94 $\pm$ 0,210
Селезінка	1,98 $\pm$ 0,742	1,94 $\pm$ 0,142	2,00 $\pm$ 0,318
Залізо			
Печінка	84,0 $\pm$ 8,60	57,2 $\pm$ 2,10*	79,0 $\pm$ 2,00**
Нирки	27,6 $\pm$ 1,06	24,5 $\pm$ 0,56	25,6 $\pm$ 1,90
Селезінка	52,0 $\pm$ 1,00	70,0 $\pm$ 3,98*	60,0 $\pm$ 0,92
Мідь			
Печінка	1,16 $\pm$ 0,057	1,06 $\pm$ 0,39	1,27 $\pm$ 0,058
Нирки	0,71 $\pm$ 0,028	0,62 $\pm$ 0,020*	0,61 $\pm$ 0,027*
Селезінка	0,36 $\pm$ 0,031	0,28 $\pm$ 0,022	0,30 $\pm$ 0,018

жуть виявляти вплив на активність ключового ферменту антиоксидантного захисту - супероксиддисмутази.

Коливання пулу мікроелементів у тканинах досліджуваних органів при ССтІ впливає, ймовірно, на активність процесів ПОЛ - на початковому етапі ССтІ відмічається різке стимулювання ліпопереокислення, а потім ліпопероксидація пригнічується у всіх органах за винятком селезінки шурів, що, можливо, пов'язане з високою ненасиченістю ліпідів селезінки [12] і накопиченням в неї іонів заліза.

Таким чином, проведені дослідження дозволили вперше виявити вираженні впливи хімічних факторів зовнішнього середовища, а саме ССтІ на стан процесів ліпопереокислення в експериментальних тварин.

Забруднення навколишнього середовища, ґрунту, питної води свинцем і стронцієм викликає за сучасних умов посилення процесів вільнорадикального окислення, які призводять до деструктивних змін біомембран і які є універсальними факторами ініціації розвитку патологічних процесів. Введення фламікару протягом 2 тиж на фоні ССтІ допомагало нормалізації процесів ліпопереокислення в життєво важливих органах шурів, перш за все, в селезінці (див. табл. 2). Зміни інтенсивності ПОЛ, які спостерігаються, носять компенсаторний характер і спрямовані на підтримку клітинного гомеостазу та стабілізацію мембранозв'язаних процесів. Крім того, як показали наші дослідження, фламікар має властивості, що допомагають виведенню інкорпорованих катіонів свинцю і стронцію. Фламікар істотно знижує вміст свинцю в крові, печінці, в стегновій кістці шурів. У селезінці, серці дослідних

тварин спостерігається інкорпоровани практично незначного введення в серці, нирках, му суттєво не

Таким чином, властивості, тимізуючи процеси в досліджуваних важких металів. Отримані результати природного процесу сприятливому захисту органів процесів перенесення

N.N.Yurzhenko

LIPOPEROXIDATION AND CORRECTION

Using the method found out, that of lipoperoxidation of the activity less in kidney intoxication with lipoperoxidation activation was mountain ash, internal organs incorporated PI

National Medical University

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Биохимические процессы, 1969. - С. 10.
2. Владимиров Ю.И. Науч. - М.: Наука, 1978. - № 9. - С. 53.
3. Гончарик И.И. - № 9. - С. 53.
4. Губский Ю.И., мия на ДНК-, тина печени кр
5. Еришов Ю.А., Лний. - М.: Меди
6. Еришов Ю.А., Клых металлов Бюл. эксперим.

тварин спостерігається тенденція до зниження концентрації інкорпорованих іонів свинцю (на 22 і 29 % відповідно), але препарат практично не впливає на вміст свинцю в нирках шурів. Після курсового введення фламікару концентрація стронцію зменшується в серці, нирках, крові шурів. Вміст стронцію в стегновій кістці при цьому суттєво не змінюється.

Таким чином, доведено, що фламікар має виражені антиоксидантні властивості, він добре впливає на організм шурів при ССтІ, оптимізуючи процеси ліпопероксидації, які викликані хімічними факторами в дослідних тварин, і допомагає виведенню інкорпорованих іонів важких металів.

Отримані результати свідчать про можливе використання препарату природного походження фламікару для профілактичних заходів у несприятливому екологічному середовищі, що склалося в Україні, для захисту організму від токсичної дії важких металів та індукованих процесів перекисного окислення.

N.N.Yurzhenko

LIPOPEROXIDATION IN Pb-Sr INTOXICATION AND CORRECTION BY PHLAMICARE

Using the model systems of Pb-Sr intoxication on the white rats was found out, that incorporated Pb and Sr had influenced on the activity of lipoperoxidation in tissue of rat's internal organs. The intensification of the activity of lipoperoxidation was observed in liver, heart, spleen, less in kidneys after five days Pb-Sr-intoxication. Twenty-days Pb-Sr intoxication was accompanied the depression of the activity of lipoperoxidation in liver, heart, kidneys; the activity of lipoperoxidation's activation was continued in spleen. Using phlamicare-polyextract of mountain ash, is resulted in normalisation of lipoperoxidation in rat's internal organs during Pb-Sr intoxication and contributed to removing of incorporated Pb and Sr.

National Medical University, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Биохимические методы исследования в клинике / Под ред. Покровского А.А. - М.: Медицина, 1969. - С. 308-309.
2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. - М.: Наука, 1972. - 252 с.
3. Гончарик И.И. О радиоактивном стронции // Здравоохранение Беларуссии. - 1991. - № 9. - С. 53-56.
4. Губский Ю.И., Левицкий Е.Л., Ленчевская Л.К., Вистунова И.Е. Влияние хлористого кадмия на ДНК-, РНК-полимеразную активность и перекисное окисление липидов фракций хроматина печени крыс // Укр. биохим. журн. - 1993. - № 15. - С. 112-115.
5. Еришов Ю.А., Плетнева Т.В. Механизмы токсического действия неорганических соединений. - М.: Медицина, 1989. - 272 с.
6. Еришов Ю.А., Кублик Л.Н., Плетнева Т.В., Эйдус Л.Х. Токсическое действие солей тяжелых металлов на интактные и облученные культивируемые клетки млекопитающих // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1992. - № 3. - С. 280-283.

7. Купраш Л.П. Достижения и перспективы создания гериатрических препаратов природного происхождения // Медицина Украины. - 1995. - № 3. - С. 46-47.
8. Ландриган Ф. Современная проблема эпидемиологии и токсикологии профессионального воздействия свинца // Гигиена труда и проф. заболеваний. - 1991. - № 6. - С. 25-27.
9. Левина Э.Н. Значение накопления металлов в клетке // Актуальные проблемы гигиенической токсикологии. - М.: Медицина, 1980. - С. 53-66.
10. Легостаева Е.Г. К вопросу о биохимических показателях крови и мочи у рабочих, подвергавшихся хроническому воздействию повышенных концентраций свинца // Гигиена труда и проф. заболеваний. - 1991. - № 18. - С. 31-34.
11. Мур Дж.В., Рамамурта С. Тяжелые металлы в природных водах. - М.: Мир, 1987. - 288 с.
12. Полякова Н.В., Шишкина Л.Н. Воздействие γ -радиации разной мощности на процессы перекисного окисления липидов в тканях мышей // Радиационная биология. Радиоэкология. - 1995. - 35, № 2. - С. 181-188.
13. Рибаров С., Бенов Л., Бенчев И. Гемолитическое действие свинца в опытах in vitro // Фармакология и токсикология. - 1989. - № 9. - С. 620-621.
14. Стальная И.Д., Гаришвили Г.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. - В кн.: Современные методы в биохимии. - М.: Медицина, 1977. - С. 66-68.
15. Уильямс Р.Д. Связывание ионов металлов с мембранами и его последствия. - В кн.: Биологические мембраны. - М.: Атомиздат, 1978. - С. 118-136.
16. А. с. 1405810 СССР, МКИ А61В5/00. Способ определения прижизненного повреждения тканей (с использованием атомно-абсорбционного метода) / Концевич И.А., Михайличенко Б.В., Юрженко Н.Н. - Опубл. 1988, Бюл. № 24.
17. Miller D.M., Buettner G.R., Aust S.D. Transition metals as catalysts of autoxidation reactions // Free Radical Biol. Med. - 1990. - 8, № 1. - P. 95-108.
18. Nakagawa K. Decreased glutathione-S-transferase activity in mice livers by acute treatment with lead, independent of alteration in glutathione content // Toxicol Lett. - 1991. - 56, № 1-2. - P. 13-17.

Нац. мед. ун-т,
Київ

Матеріал надійшов
до редакції 24.02.97

УДК 616-004.6-092.9

О.В.Голдобіна

Зміни вмісту
активності л
і γ -глутаміл
при експер

С целью мо
воздействию
сикации моно
ция, активн
сыворотке кр
час после ве
одацетатной
костных изо
стрых» гипер
косвенные сви
ляют предпо
относительно
за артерий.
кальция кров
шения регуля
мышечных кл
чающим мет
фикацию стр

Вступ

Особлива фо
Monckeberg [
залишається п
нетичної суті
редній оболон
еластичних стр

Аналіз мех
стовуються п
монойодацетат
виток цієї ф
сивним пошко
ням гладеньк
а також гіпер
регуляції кон
пошкодженні
дефіциті АТФ

Ключовою
середньої обо