

**ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ЩУРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП ЗА УМОВ ПОЄДНАНОГО ВПЛИВУ СПОЛУК ШЕСТИВАЛЕНТНОГО ХРОМУ ТА ТУБЕРКУЛОСТАТИКІВ**

*У дослідженнях на щурах різних вікових груп встановлено, що при поєднаному впливі ізоніазиду (0,05 г/кг), рифампіцину (0,25 г/кг) та сполук шестивалентного хрому (3 мг/кг) відбувається більш виражене посилення процесів перекисного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків у тварин статевонезрілого і старечого віку порівняно зі зрілими щурами. Це супроводжується порушенням проникності клітинних мембран біомолекул та поглибленням ендогенної інтоксикації організму.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** сполуки шестивалентного хрому, ізоніазид, рифампіцин, ендогенна інтоксикація.

**ВСТУП.** На сьогодні у медицині найбільш ефективними протитуберкульозними препаратами залишаються ізоніазид та рифампіцин, які не повністю задовольняють клініку в зв'язку з розвитком побічних ефектів. Дані препарати порушують функціонально-біохімічну структуру печінки, призводять до значних змін окиснювальних процесів в організмі [5, 11].

Проблема інтоксикації організму важкими металами є однією з актуальних в сучасній біології та медицині [2]. Досить ґрунтовно доведено, що при надходженні в організм людини і тварин хром (VI) шкідливо впливає на діяльність різних органів і тканин. Багатьма авторами показано, що особливу небезпеку становлять мутагенні, канцерогенні й тератогенні ефекти  $\text{Cr}^{6+}$  [6, 9, 10].

Проте в літературі зовсім немає повідомлень про вплив солей важких металів, зокрема сполук шестивалентного хрому, на організм тварин на тлі ізоніазид-рифампіцинового ураження печінки. У зв'язку з вищезазначеним, доцільним є вивчити вплив туберкулоостатиків за умов поєднаної дії зі сполуками шестивалентного хрому на організм тварин різних вікових груп.

Метою даної роботи було дослідити показники вільнорадикального окиснення та ендогенної інтоксикації у щурів різних вікових груп за умов поєднаного впливу ізоніазиду, рифампіцину і сполук шестивалентного хрому.

© Н. І. Бурмас, Л. С. Фіра, І. І. Медвідь, 2011.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Дослідження проведено на білих безпородних щурах-самцях: статевонезрілого віку – масою 90–110 г (I вікова група), статевозрілого віку – масою 160–180 г (II вікова група) і старечого віку – масою 280–300 г (III вікова група). Експериментальне ураження тварин викликали за умов поєднаного введення ізоніазиду, рифампіцину та сполук шестивалентного хрому. Ізоніазид застосовували у дозі 0,05 г/кг, рифампіцин – 0,25 г/кг, сполуки шестивалентного хрому (розчин біхромату калію) – 3 мг/кг шляхом щодобового внутрішньошлункового введення протягом 7 діб. Тварини кожної вікової групи були поділені на чотири підгрупи: три дослідні (по 5 особин у кожній) і одну контрольну (5 особин). Щури 1-ї дослідної підгрупи ( $D_1$ ) отримували розчин  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  у зазначеній дозі, тварини 2-ї дослідної підгрупи ( $D_2$ ) – рифампіцин та ізоніазид, 3-ї дослідної підгрупи ( $D_3$ ) – розчин  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ , ізоніазид і рифампіцин одночасно. Щури контрольної підгрупи (К) одержували фізіологічний розчин за такою самою схемою. Через 24 год після останнього введення здійснювали етаназію тварин усіх дослідних підгруп під тіопенталовим наркозом. Об'єктом дослідження слугували гомогенат печінки і сироватка крові.

Ендогенну інтоксикацію оцінювали за зміною вільнорадикальних процесів в організмі тварин – визначенням вмісту продуктів окиснювальної модифікації білків (ОМБ) [1], ТБК-ак-

тивних продуктів [8] та молекул середньої маси (МСМ) [7]. Отримані результати піддавали статистичній обробці в програмі "Excel" з використанням t-критерію Стюдента. Результати вважали достовірними при  $p \leq 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Одним з основних продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), що дозволяє судити про інтенсивність цих процесів, є ТБК-активні продукти (табл. 1).

Згідно з отриманими нами даними, вміст ТБК-реагуючих продуктів у сироватці крові тварин II вікової групи  $D_3$  зменшився на 34,0 і 64,0 % порівняно зі статевонезрілими і старечими щурами. Така ж тенденція спостерігалась в печінці тварин, уражених комбінованим впливом туберкулозостатиків та сполук шестивалентного хрому.

Це свідчить про розвиток вільнорадикальних процесів і збільшення проникності клітинних мембран в організмі тварин статевонезрілого і старечого віку, що призводить до активації фосфоліпаз і оксигеназ, які стимулюють утворення ендогенних токсинів, провокуючи порушення у системі перекисного окиснення ліпідів, та впливають на характер перебігу мембранодеструктивних процесів у клітинах [4].

Як видно з даних, наведених у таблиці 2, у щурів I вікової групи спостерігалась активація процесів окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у сироватці крові: на 23,3 % у  $D_1$ , на 17,3 % у  $D_2$  і на 32,2 % у  $D_3$  порівняно з II віковою групою. Окиснювальні процеси у тварин старечого віку зростали порівняно зі статевозрілими тваринами: на 31,0 % у  $D_1$ , на 39,0 % у  $D_2$  і на 49,6 % у  $D_3$ . Така ж тенденція спостерігалась і в печінці уражених щурів.

При порівнянні тварин дослідних підгруп різного віку з контрольною встановлено, що показники окиснювальної модифікації білків у сироватці крові зросли у I віковій групі: на 45,4 % у  $D_1$ , на 40,7 % у  $D_2$  і на 56,0 % у  $D_3$ ; у II віковій групі: на 40,8 % у  $D_1$ , на 40,3 % у  $D_2$  і на 46,0 % у  $D_3$ ; у III віковій групі: на 33,7 % у  $D_1$ , на 41,2 % у  $D_2$  і на 56 % у  $D_3$ .

Таким чином, як видно з отриманих нами результатів, за умов тривалого надходження в організм тварин сполук шестивалентного хрому та туберкулозостатиків відбувається посилення процесів вільнорадикального окиснення, тобто активація ПОЛ та ОМБ, що призводить до зростання вмісту молекул середньої маси. Останній показник використовують як маркер ендогенної інтоксикації. Результати даних досліджень наведено у таблиці 3.

Таблиця 1 – Вміст ТБК-реагуючих продуктів (мкмоль·л<sup>-1</sup>, 7 доба) у різних тканинах організму щурів ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Матеріал дослідження	Вікова група тварин	Дослідні підгрупи тварин			
		К	$D_1$	$D_2$	$D_3$
Сироватка крові	I	0,89±0,12	1,97±0,22*	3,29±0,23*	5,25±0,42*
	II	0,75±0,06	2,84±0,17*	2,86±0,13*	3,44±0,11*
	III	7,93±0,21	9,03±0,36	8,65±0,55	9,60±0,32*
Печінка	I	16,67±2,76	26,92±1,63*	37,82±2,13*	53,00±3,45*
	II	5,89±0,55	12,43±0,66*	12,31±2,13*	15,77±0,87*
	III	69,48±2,42	78,84±0,45*	83,33±0,37*	89,00±0,37*

Примітка. \* – вірогідні зміни між тваринами інтактними та ураженими ксенобіотиками.

Таблиця 2 – Показники окиснювальної модифікації білків (мкмоль/г білка, 7 доба) у різних тканинах організму щурів ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Матеріал дослідження	Вікова група тварин	370 нм				430 нм			
		К	$D_1$	$D_2$	$D_3$	К	$D_1$	$D_2$	$D_3$
Сироватка крові	I	0,09±0,006	0,16±0,007*	0,15±0,005*	0,20±0,017*	0,02±0,001	0,04±0,004*	0,04±0,001*	0,05±0,003*
	II	0,07±0,002	0,13±0,003*	0,12±0,002*	0,14±0,003*	0,03±0,002	0,05±0,002*	0,04±0,002*	0,05±0,002*
	III	0,12±0,005	0,18±0,003*	0,20±0,003*	0,27±0,005*	0,05±0,003	0,12±0,005*	0,15±0,006*	0,26±0,006*
Печінка	I	0,09±0,004	0,13±0,005*	0,15±0,006*	0,19±0,012	0,03±0,002	0,04±0,003*	0,07±0,002*	0,07±0,003*
	II	0,07±0,002	0,11±0,003*	0,11±0,002*	0,16±0,003*	0,02±0,002	0,04±0,003*	0,05±0,003*	0,06±0,002*
	III	0,17±0,013	0,25±0,006*	0,41±0,013*	0,36±0,006*	0,09±0,007	0,18±0,005*	0,20±0,005*	0,27±0,004*

Таблиця 3 – Показники вмісту МСМ (ум. од./л, 7 доба) у різних тканинах організму щурів (M±m, n=5)

Матеріал дослідження	Вікова група тварин	254 нм				280 нм			
		К	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	К	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>
Сироватка крові	I	63,2± 6,28	67,0± 1,96	79,6± 6,55	96,8± 4,84*	61,6± 6,40	62,8± 2,42	77,6± 6,55	92,8± 4,45*
	II	131,2± 5,95	200,0± 8,22*	174,8± 5,54*	216,0± 8,62*	102,4± 7,08	168,4± 6,31*	160,4± 4,96*	200,4± 7,63*
	III	69,6± 3,19	256,8± 25,49*	298,0± 25,80*	287,0± 7,63*	79,2± 1,86	264,0± 20,87*	293,2± 28,3*	294,0± 8,65*
Печінка	I	0,47± 0,06	0,54± 0,04	0,72± 0,06	0,88± 0,04*	0,46± 0,06	0,50± 0,05	0,70± 0,06	0,80± 0,03*
	II	1,36± 0,07	2,10± 0,13	1,95± 0,10	2,30± 0,08	1,16± 0,06*	1,89± 0,12*	1,84± 0,07*	2,14± 0,11*
	III	0,50± 0,03	3,03± 0,21*	2,18± 0,11*	2,06± 0,15*	0,55± 0,03	3,03± 0,21*	2,17± 0,09*	2,07± 0,19*

Аналізуючи результати досліджень, нами встановлено, що найвищий вміст МСМ (254 нм) при комбінованій дії ксенобіотиків спостерігався у сироватці крові тварин III вікової групи, який був на 66 і 25 % більшим, ніж у I та II вікових групах відповідно. При порівнянні тварин дослідних підгруп різного віку з контрольною встановлено, що вміст МСМ (280 нм) в сироватці крові збільшився у I віковій групі: на 2,0 % у D<sub>1</sub>, на 21,0 % у D<sub>2</sub> і на 34,0 % у D<sub>3</sub>; у II віковій групі: на 39,0 % у D<sub>1</sub>, на 36,0 % у D<sub>2</sub> і на 49,0 % у D<sub>3</sub>; у III віковій групі: на 70,0 % у D<sub>1</sub>, на 72,0 % у D<sub>2</sub> і на 73,0 % у D<sub>3</sub>.

ВИСНОВКИ. У тварин статевонезрілого і старечого віку, порівняно зі статевозрілими щурами, спостерігаються активація процесів перекисного окиснення ліпідів, зростання продуктів окиснювальної модифікації білків, внаслідок чого відбувається поглиблення ендогенної інтоксикації в організмі тварин, про що свідчить збільшення вмісту молекул середньої маси. Доведено, що поєднана дія вищевказаних токсинів проявляє більш виражений вплив на показники вільнорадикального окиснення та ендогенної інтоксикації, ніж кожен із ксенобіотиків окремо.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Арчаков А. И. Модификация белков активным кислородом и их распад / А. И. Арчаков, И. М. Михосоев // Биохимия. – 1998. – 54, № 2. – С. 179–186.
- 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.
- Куничан А. Д. Действия изониазида и рифампицина на клеточные элементы культуры интактной легочной ткани экспериментальных животных / А. Д. Куничан, М. Н. Шапатов, Г. Б. Соколова // Пробл. туберкулеза. – 1991. – № 2. – С. 9–12.
- Процеси ліпідної пероксидації при хронічних ураженнях печінки / О. О. Абрагамович, О. І. Грабовська, О. І. Терлецька [та ін.] // Мед. хімія. – 2000. – 2, № 1. – С. 5–8.
- Скаун Н. П. Сравнительное действие изониазида, рифампицина и этамбутола на функциональное состояния печени / Н. П. Скаун, О. Е. Та-

- бачук // Эксперим. и клин. фармакология. – 1992. – 55, № 2. – С. 45–47.
- Сологуб Л. І. 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.
- “Средние молекулы” – образования и способы определения / В. В. Николаичик, В. В. Кировский, В. М. Маин [и др.] // Лаб. дело. – 1989. – № 8. – С. 31–33.
- Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии / под ред. В. Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.
- 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. – **14**, № 1. – P. 33–41.

10. Hexavalent chromium ingestion: biological markers of nephrotoxicity and genotoxicity / P. Hantson, O. Van Caenegem, I. Decordier [et al.] // Clin. Toxicol.

(Phila). – 2005. – **43**, № 2. – P. 111–112.

11. Pyrazinamide and Rifampin vs Isoniazid for the Treatment of Latent Tuberculosis. Improved Completion Rates But More Hepatotoxicity / Lee McNeill, Myra Allen, Carlos Estrada [et al.] // Chest. – 2003. – № 123. – P. 102–106.

**Н. И. Бурмас, Л. С. Фира, И. И. Медвидь**

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В КРЫС РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННОГО ВЛИЯНИЯ СОЕДИНЕНИЙ ШЕСТИВАЛЕНТНОГО ХРОМА И ТУБЕРКУЛОСТАТИКОВ

### Резюме

В исследованиях на крысах различных возрастных групп установлено, что при сочетанном влиянии изониазида (0,05 г/кг), рифампицина (0,25 г/кг) и соединений шестивалентного хрома (3 мг/кг) происходит более выраженное усиление процессов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков у неполовозрелых и старческих особей по сравнению со зрелыми крысами. Это сопровождается нарушением проницаемости клеточных мембран биомолекул и углублением эндогенной интоксикации организма.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: соединения шестивалентного хрома, изониазид, рифампицин, эндогенная интоксикация.

**N. I. Burmas, L. S. Fira, I. I. Medvid**

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

## COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF INDICES OF THE ENDOGENOUS INTOXICATION IN RATS OF DIFFERENT AGE GROUPS IN CONDITIONS OF COMBINED INFLUENCE BY THE COMPOUNDS OF HEXAVALENT CHROMIUM AND TUBERCULOSTATICS

### Summary

In the researches on rats of different age groups there was revealed that the combined influence of isoniazid (0,05 g/kg), rifampicin (0,25 g/kg) and hexavalent chromium compounds (3 mg/kg) are more pronounced increase processes of lipid peroxidation and oxidative modification of proteins in animals of an immature age and an old age when compared with mature animals. It is violating the permeability of cell's membranes of biomolecules and make deepening the endogenous intoxication of an organism.

KEY WORDS: compounds of hexavalent chromium, isoniazid, rifampicin, endogenous intoxication.

Отримано 07.10.11

Адреса для листування: Л. С. Фіра, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.