

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

УДК591.1.615.22:661.836:569.32

БІОХІМІЧНІ ЗМІНИ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ ЗА ДІЇ ЦЕЗІЮ ХЛОРИДУ

Н. М. МЕЛЬНИКОВА, О. В. ЄРМІШЕВ

Національний університет біоресурсів і природокористування України, Київ;
e-mail: iermishev@i.ua

Цезій останнім часом активно накопичується в навколишньому середовищі, але дія його на організм людей і тварин серед важких металів є найменш вивченою. У роботі показано, що під впливом цезію хлориду в організмі щурів відбуваються значні зміни біохімічних показників крові: зменшується вміст загального протеїну, рН, збільшується рівень сечовини, креатиніну, глюкози та загального гемоглобіну. Встановлено, що за дії цезію хлориду зменшується вміст калію в усіх досліджуваних органах і тканинах отруєних щурів. Гістологічні дослідження тканин серця щурів, отруєних цезієм хлоридом, свідчать про виникнення патології серцево-судинної системи. Знайдено, що застосування калієвмісного препарату «Аспаркам» зменшує негативний вплив цезію хлориду на організм щурів.

Ключові слова: цезій, калій, «Аспаркам», кров, серце, нирки, креатинін, сечовина, гемоглобін, протеїн.

У забезпеченні нормальної життєдіяльності організму визначальна роль належить підтриманню сталості його внутрішнього середовища — гомеостазу, який досягається численним біохімічним і фізіологічним механізмом. Біохімічні зміни в організмі під впливом екзогенних чинників, зокрема важких металів, можуть призводити до розвитку різних патологічних станів, які в цілому характеризуються порушенням в організмі метаболізму. Цезій, який останнім часом активно накопичується в довкіллі, особливо після аварії на Чорнобильській АЕС, є найменш вивченим серед важких металів. Відомо, що, будучи хімічним аналогом калію, цезій має здатність витіснити його з клітин органів і тканин, але він неспроможний замінити калій в біохімічних процесах, які відбуваються в клітині. Відомо, що цей важкий метал бере участь в деяких фізіологічних процесах в організмі [1]. Виявлено його стимулювальний вплив на функції кровотворення та ефективність використання його солей за гіпотонічних станів різного генезу. Низькі дози цезію виявляють адреностимулювальний ефект, який забезпечується збільшенням концентрації катехоламінів у крові, що приводить до підвищення артеріального тиску, зростання частоти серцевих скорочень, збільшення серцевого викиду та покращен-

ня атріовентрикулярної провідності серця. Адреноблокуючий ефект виявляється за надходження великих доз цезію в організм і супроводжується зворотними ефектами. Солям цього металу властивий, головним чином, β -адреностимулювальний ефект [2–4]. У разі надлишкового надходження в організм людини і тварин цезій виявляє токсичні ефекти: порушує біохімічні процеси в організмі, здійснює зсув рН крові в кислий бік, змінює макро- та мікроелементний склад крові, внутрішніх органів, знижує активність ензимів гліколізу, циклу трикарбонових кислот та азотного обміну [2, 5]. За токсичної дії цезію на організм людини і тварин виникає стійка гіпокаліємія, що порушує електропровідність тканин, водно-сольовий обмін та біохімічні реакції, в яких бере участь калій [3, 4, 6]. Наявність гіпокаліємії і ацидозу, що спостерігається за отруєння цезієм, вказує на значний дефіцит калію в організмі. Така взаємодія цезію з калієм в організмі людини і тварин має істотний вплив на виникнення та перебіг серцево-судинних захворювань, які набувають все більшої поширеності серед населення [7].

Нині одним із перспективних і сучасних методів корекції токсичного впливу цезію на організм людини і тварин є використання препаратів калію, зокрема «Аспар-

каму». Відомо, що калієвмісний препарат «Аспаркам» використовується в медицині при гіпокалієміях, які виникають внаслідок різноманітних патологічних процесів, а також для лікування і профілактики хвороб серця, зумовлених порушенням обміну калію в кардіоміоцитах. Механізм дії «Аспаркаму» пов'язаний із властивістю аспарагінатів переносити іони магнію і калію у внутрішньоклітинний простір з участю їх у біохімічних процесах [8]. Тому метою роботи було порівняння вмісту калію в органах і тканинах, а також деяких біохімічних показників протеїнового, вуглеводного обмінів, а саме вмісту загального протеїну, сечовини, креатиніну, глюкози, гемоглобіну, рН у крові щурів, отруєних цезієм, та у разі корекції цих показників за дії «Аспаркаму».

Матеріали і методи

Для досліджень було використано молодих самців білих лабораторних щурів масою тіла 180–200 г. З метою отруєння щурів щоденно перорально вводили 1,6%-й водний розчин цезію хлориду (хч) (Jinan Great Chemical Industry Co., Ltd., КНР) у дозі 7,5 мг/100 г маси тіла тварини, що становить 1/20 ЛД₅₀ та 20%-й водний розчин препарату «Аспаркам» (ОАО «Фармак», Україна) в дозі 98 мг/100 г маси тіла тварини. Інтактним тваринам перорально вводили відповідну кількість 0,9%-го натрію хлориду. Дослід проводили за схемою: група 1 – інтактні щури; група 2 – щури, отруєні цезієм хлоридом; 3 – щури, отруєні цезієм хлоридом, із паралельним оральним введенням препарату «Аспаркам». У кожній групі було по 8 тварин. Дослід тривав 24 доби у трьох повторностях. Експеримент проводили відповідно до конвенції Ради Європи щодо захисту хребетних тварин, яких використовують у наукових цілях. Біохімічні показники крові, а саме: вміст загального протеїну, сечовини, креатиніну, глюкози, рН, а також концентрацію гемоглобіну в крові визначали за допомогою біохімічного аналізатора Roshe 9180 Electrolyte Analyser (Ізраїль) реактивами фірми Vitalab Selectra «Е» (Нідерланди). Для гістологічного дослідження матеріал відбирали у попередньо зважених тварин усіх груп під ефірним наркозом і фіксували впродовж 2–3 тижнів в 10%-му розчині нейтрального формаліну із триразовою зміною фіксатора, зневоднювали в етиловому спирті зростаючої концентрації, після чого заливали в парафінові блоки. Зрізи товщиною 5–6 мкм, забарвлені гематоксилін-еозином, досліджували у світлооптичному мікроскопі

Granium R-60 люкс (Ningbo Yongxin Optical Co., Ltd, КНР) [9]. Зміни вважали вірогідними при $P < 0,05$. Результати досліджень оброблено загальноприйнятими методами варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми MS Excel із визначенням t -критерію Стьюдента.

Результати та обговорення

Із джерел літератури відомо, що протеїни крові – це динамічна система, яка знаходиться в рівновазі з протеїнами тканин і певною мірою відображає стан обміну їх в організмі [10, 11]. Частіше за все гіпопротеїнемії в організмі виникають із причини функціональної недостатності печінки, що супроводжується порушенням синтезу протеїнів та нирковим синдромом – втратою протеїну внаслідок порушення роботи ниркового фільтра. Результати визначення вмісту загального протеїну свідчать про зменшення його концентрації в крові щурів за дії цезію хлориду на 13,9% (таблиця). Зниження вмісту загального протеїну в крові також може бути наслідком пригнічення та інтенсифікації розкладу біосинтезу протеїну, що, можливо, пов'язано з порушенням переамінування амінокислот. Прискорення розпаду протеїнів супроводжується розвитком в організмі негативного азотистого балансу і змішаної гіперазотемії в зв'язку з перевагою процесів розпаду протеїнів над їх біосинтезом, що супроводжується накопиченням у крові непротеїнового азоту – креатиніну і сечовини.

Встановлено, що за патології нирок у крові, в першу чергу, збільшується концентрація сечовини, а у разі істотнішого і тривалого порушення гомеостатичної функції нирок відбувається збільшення концентрації креатиніну [11–13]. Ступінь креатинінемії може бути також показником клубочкової фільтрації нирок, а підвищення рівня креатиніну, що спостерігається в наших дослідженнях, вказує на високу нефротоксичність цезію. Аналізуючи зміни вмісту сечовини і креатиніну в крові щурів, отруєних цезієм хлоридом, слід зауважити, що вміст їх вірогідно збільшується в 1,31 та в 2,64 раза ($P < 0,05$) порівняно з інтактною групою тварин відповідно.

У той самий час зниження рН крові з $7,35 \pm 0,07$ до $7,26 \pm 0,04$ вказує на те, що в організмі отруєних щурів виникає стан субкомпенсованого метаболічного ацидозу. Відомо, що за ацидозу в клітині посилюються процеси перетворення органічних речовин на глюкозу і глікоген, що призводить

Біохімічні показники крові щурів за отруєння цезієм хлоридом та за дії препарату «Аспаркам» ($M \pm m$, $n = 8$)

Показники	Інтактні щури	Щури, отруєні цезієм хлоридом	Щури, отруєні цезієм хлоридом + «Аспаркам»
Загальний протеїн, г/л	63,67 ± 1,23	54,83 ± 1,28*	55,50 ± 1,13*
Сечовина, ммоль/л	1,02 ± 0,09	1,34 ± 0,10*	1,21 ± 0,07*
Креатинін, мкмоль/л	30,10 ± 1,89	79,34 ± 3,03*	56,22 ± 2,31*
Глюкоза, ммоль/л	3,78 ± 0,12	5,13 ± 0,27*	4,78 ± 0,11*
Гемоглобін, г/л	126,50 ± 12,50	149,20 ± 14,20*	139,91 ± 45*
pH	7,35 ± 0,07	7,26 ± 0,04	7,29 ± 0,08

* $P < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами

до збільшення концентрації вільної глюкози. Це підтверджується результатами наших досліджень, які свідчать про вірогідне збільшення вмісту глюкози на 35,7% ($P < 0,05$) порівняно з такими в групі інтактних щурів [2, 14, 15]. Разом із тим, уміст гемоглобіну в крові підвищується на 18%, що, можливо, є наслідком гемолітичної дії цезію. Такі порушення не можуть відбутися в організмі без гістологічних змін в органах. Цезій спричинює патологічні зміни у функціонуванні всіх органів і систем, але найвираженішою є патологія серцево-судинної системи, про що свідчать результати гістологічного дослідження тканин серця отруєних щурів. Аналізуючи гістопрепарати серця щурів, отруєних цезієм хлоридом, виявлено зміни кардіоміоцитів з розвитком вакуольної дистрофії (рис. 1).

Результати гістологічного дослідження показали множинні ішемічні порушення в м'язових волокнах із розвитком локальної гомогенізації саркоплазми зі змінами в ядрах у вигляді розпушення хроматину [16]. На всіх зрізах спостерігається нерівномірне потовщення ендокардіальної стінки.

У порожнині серця, між сосочковими м'язами виявлено вільно лежачі еритроцити, а також змішані тромботичні маси. Отже, гістологічне дослідження тканин серця, отруєних цезієм хлоридом, щурів вказує на виражену патологію серцево-судинної системи.

Під час введення отруєним щурам препарату «Аспаркам» спостерігається вірогідна зміна деяких біохімічних показників крові порівняно з тваринами, які не отримували цей препарат, а саме рівень сечовини в крові знижується в 1,2 раза, креатиніну в 1,4 раза, глюкози на 6,8%, гемоглобіну на 6,2%, показник pH підвищується з $7,26 \pm 0,04$ до $7,29 \pm 0,08$. Проте рівень загального протеїну

в крові щурів, отруєних цезієм хлоридом, та за дії препарату «Аспаркам» не змінюється.

Відомо, що цезій і калій мають схожі хімічні властивості, але за рахунок більшого електронного радіуса молекули цезій виявляє вищу хімічну активність, що призводить до їх конкурентних відносин [17]. Внаслідок цього цезій в організмі може замінювати калій в еквівалентній кількості, що не призводить до змін загального вмісту їх, і сума концентрацій лужних елементів залишається постійною. З огляду на таку взаємодію цезію і калію в організмі було досліджено вміст калію в органах і тканинах щурів за отруєння цезієм хлоридом та у разі введення препарату «Аспаркам». Результати досліджень показали, що за дії цезію хлориду відбувається вірогідне зменшення вмісту калію в серці на 19,2%, печінці —

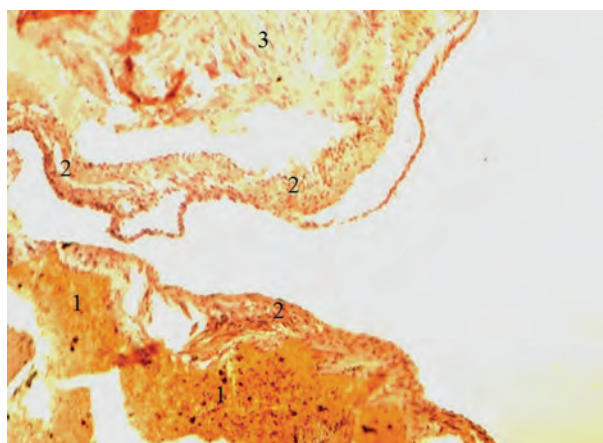


Рис. 1. Тканини серця щурів на 24-у добу отруєння цезієм хлоридом. Забарвлення гематоксилін-еозином, $\times 100$: 1 — підендокардіальний вогнищевий крововилив; 2 — склеротизація і потовщення ендокарда; 3 — дегенерація кардіоміоцитів, зумовлена вогнищевим міоцитолізом

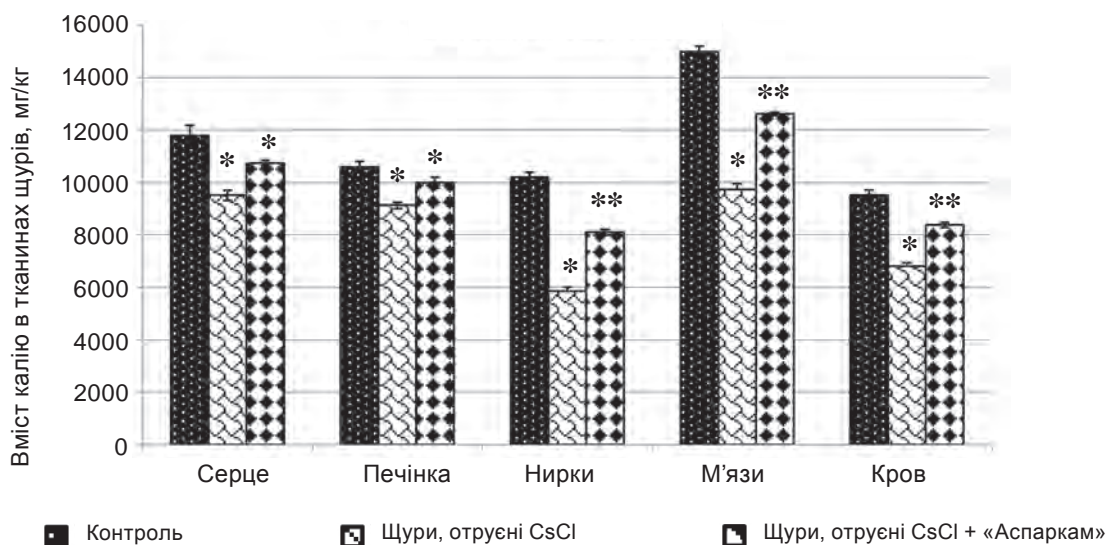


Рис. 2. Вміст калію в тканинах щурів за отруєння цезієм хлоридом та за дії «Аспаркаму» (мг/кг), ($M \pm m$, $n = 8$); * $P < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами; ** $P < 0,05$ порівняно з щурами, отруєними цезієм хлоридом

на 13,7%, нирках – на 40,4%, м'язах – на 29,1%, у крові – на 28,5% порівняно з інтактними щурами ($P < 0,05$) (рис. 2).

При дослідженні вмісту калію в органах і тканинах щурів, отруєних цезієм хлоридом за дії «Аспаркаму», вміст калію збільшується в серці на 12,8%, печінці – на 9,4%, нирках – на 38,5%, м'язах – на 29,4% та крові – на 23,1% порівняно із вмістом його в групі щурів, які не отримували препарат.

Таким чином, внаслідок досліджень впливу цезію хлориду на організм щурів виявлено біохімічні зміни в крові та гістологічні зміни в серці отруєних тварин, а також зменшення вмісту калію в тканинах щурів. Встановлено, що за введення отруєним цезієм хлоридом щурам препарату «Аспаркам» спостерігається вірогідна зміна рівня сечовини, креатиніну, глюкози, гемоглобіну та показника рН у крові щурів порівняно з тваринами, які не отримували препарат, до фізіологічних значень. Результати досліджень також показали, що вміст калію вірогідно збільшується в тканинах серця, печінки, нирок, м'язів та крові отруєних щурів, які отримували «Аспаркам», порівняно із вмістом його в організмі отруєних тварин без введення «Аспаркаму». Виявлені біохімічні зміни деяких показників азотного, протеїнового і вуглеводного обміну, а також уміст калію в організмі отруєних цезієм хлоридом тварин в умовах введення калієвмісного препарату «Аспаркам» вказують на його корегуючу дію. Отже, крім виявленої дії цезію хлориду на організм, дослідженнями біохімічних механізмів його дії встановлено зменшення негативного впливу цезію за введення «Аспаркаму», що свідчить про підвищення адаптаційних та компенсаторних процесів в організмі тварин.

риду на організм, дослідженнями біохімічних механізмів його дії встановлено зменшення негативного впливу цезію за введення «Аспаркаму», що свідчить про підвищення адаптаційних та компенсаторних процесів в організмі тварин.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ ЦЕЗИЯ ХЛОРИДА

Н. Н. Мельникова, О. В. Ермишев

Национальный университет биоресурсов и природопользования Украины, Киев;
e-mail: iermishev@i.ua

В последнее время цезий активно накапливается в окружающей среде, но его влияние на организм человека и животных среди тяжелых металлов наименее изучено. В работе показано, что при действии цезия хлорида в организме крыс наблюдаются значительные изменения биохимических показателей крови, характеризующиеся уменьшением содержания общего протеина, рН, увеличением уровня мочевины, креатинина, глюкозы и общего гемоглобина. Установлено, что при действии цезия хлорида происходит уменьшение содержания калия во всех исследуемых тканях отравленных крыс. Гистологическое исследование тканей сердца крыс, отравленных цезием хлоридом, свидетельствует о возникновении патологии сердечно-сосудистой системы. Установлено,

что применение препарата «Аспаркам», содержащего калий, приводит к уменьшению негативного влияния цезия хлорида на организм крыс.

Ключевые слова: цезий, калий, «Аспаркам», кровь, сердце, почки, креатинин, мочевины, гемоглобин, протеин.

BIOCHEMICAL CHANGES IN RATS UNDER THE INFLUENCE OF CESIUM CHLORIDE

N. M. Melnikova, O. V. Yermishev

National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv;
e-mail: iermishev@i.ua

Cesium is lately accumulated actively in the environment, but its influence on human and animal organism is the least studied among heavy metals. It is shown that the action of cesium chloride in rats caused significant changes in blood chemistry, which are characterized by a decrease of total protein content, pH, an increase in the level of urea, creatinine, glucose and total hemoglobin. The results showed that potassium content in all the studied organs and tissues of poisoned rats decreases under the action of cesium chloride. Histological examination of the heart tissue in rats poisoned with cesium chloride indicates the onset of pathology of cardiovascular system. It was found out that use of the drug «Asparkam» reduces the negative effect of cesium chloride on the body of rats.

Key words: cesium, potassium, «Asparkam», blood, heart, kidney, creatinine, urea, hemoglobin, protein.

1. *Власик Л. И.* // Современ. проблемы токсикологии. – 1999. – № 1. – С. 15–18.
2. *Кліх Л. В., Мельничук Д. О., Мельникова Н. М.* // Вісник аграрної науки. – 2008. – № 7. – С. 30–33.
3. *Шульженко В. С., Хаткевич А. Н., Капелько В. И.* / Патологическая физиология и экспериментальная терапия. Москва.: Медицина, 1988. – С. 15–19.
4. *Брук М. М.* К механизму действия соединений стабильного изотопа цезия на аппарат кровообращения в эксперименте / Сб. научн. тр. Харьк. мед. ин-та. – Харьков, 1969. – Вып. 87. – С. 106–113.
5. *Колесников В. А.* // Весник Красноярского ГАУ. – Красноярск, 2009. – С. 106–111.
6. *Вадзюк О. Б., Чуніхін О. Ю., Костерін С. О.* // Укр. біохім. журн. – 2010. – 82, № 4. – С. 40–47.
7. *Гутникова А. Р., Махмудов К. О., Саидханов Б. А. и др.* // Токсикол. весник. – 2009. – № 3. – С. 16–23.
8. *Аксельрод Л. Б., Аршинова Л. С., Гайденко А. И. и др.* // Фармакология и токсикология. – 1985. – 48, № 5. – С. 51–55.
9. *Коржевский Д. Э., Гиляров А. В.* Основы гистологической техники. – СПб.: СпецЛит, 2010. – 95 с.
10. *Кушкевич І. В., Гнатуш С. О., Мутенко Г. В.* // Укр. біохім. журн. – 2011. – 83, № 6. – С. 43–60.
11. *Параняк Р. П., Васильцева Л. П., Макух Х. І.* // Біологія тварин. – 2007. – 9, № 1–2. – С. 33–39.
12. *Трахтенберг И. М., Колесников В. С., Луковенко В. П.* Тяжелые металлы во внешней среде, современные генетические и токсикологические аспекты. – Минск: «Навука і техника», 1999. – 285 с.
13. *Toxicological profile for cesium* / U. S. Department of health and human service. Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Atlanta, Georgia. – 2004. – 306 p.
14. *Мельничук Д. А.* // Укр. биохим. журн. – 1989. – 61, № 3. – С. 3–21.
15. *Деркач Є. А., Шепельова І. А.* // Укр. біохім. журн. – 2010. – 82, № 4 (додаток 2). – С. 245–246.
16. *Sato T., Sasaki N., O'Rourke B., Marban E.* // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – 35. – P. 514–518.
17. *Дричко В. Ф.* Дискриминация щелочных элементов разными тканями крыс при нормальном и повышенном содержании цезия в рационе. Афтореф. дис. ... канд. биол. наук. – Л., 1972. – 17 с.

Отримано 07.11.2012