

*Л.І. Власик  
Т.І. Кметь  
О.Г.Кметь*

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці  
ДПНДІ медико-екологічних проблем,  
м. Чернівці

## ГІГІЄНИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ТИПУ АЦЕТИЛЮВАННЯ ЯК БІОМАРКЕРА СХИЛЬНОСТІ ДО ШКІДЛИВОГО ВПЛИВУ НІТРАТУ НАТРІЮ ТА ХЛОРИДУ КАДМІЮ У ТВАРИН РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

**Ключові слова:** нітрат натрію,  
хлорид кадмію, ацетилювання.

**Резюме.** В експериментах на щурах-самцях різного віку встановлено, що біомаркером схильності до підгострого впливу нітрату натрію та хлориду кадмію за біохімічними критеріями (зниження концентрації гемоглобіну та зростання рівня метгемоглобіну) є "повільний" тип ацетилювання в молодих тварин та "швидкий" тип ацетилювання в дорослих та старих. Показано, що оптимальний профілактичний ефект настоянки ехінацеї пурпурової в разі одночасного впливу нітрату натрію та хлориду кадмію досягається в дорослих і старих тварин зі "швидким", а також у молодих із "повільним" типом ацетилювання та полягає в стабілізації рівня гемоглобіну і зниження метгемоглобінемії.

### Вступ

В останні роки предметом інтенсивних досліджень стало вивчення ролі системи ацетилювання в схильності до шкідливої дії хімічних речовин. Існує припущення, що маркером схильності до дії несприятливих факторів навколишнього середовища, зокрема солей важких металів може бути "швидкий" тип ацетилювання [10], а до сполук азоту - "повільний" тип [6].

В Україні існують регіони з одночасним забрудненням важкими металами, зокрема кадмієм, а також нітратами, де їх надходження до організму перевищує гігієнічні нормативи в 5-10 разів [5,9]. Враховуючи те, що їхні порогові концентрації встановлені без урахування віку та типу метаболізму, тобто дії на найбільш уразливі верстви населення, стає очевидною їх потенційна небезпека для цієї частини популяції.

### Мета дослідження

Вивчити вплив фенотипу ацетилювання та віку на перебіг шкідливих ефектів за умов комбінованого впливу нітрату натрію та хлориду кадмію та обґрунтувати на цій основі маркерів схильності і біохімічних критеріїв (за показниками системи гемоглобін-метгемоглобін) для гігієнічної оцінки обраного класу речовин, а також заходів біопротекції.

### Матеріал і методи

Експериментальні дослідження проведені на білих щурах - самцях віком 1, 5, 6 та 22 місяці.

Для визначення ацетилюючої здатності тваринам вводили внутрішньошлунково сульфадимезин із розрахунку 100 мг/кг маси тіла. Протягом трьох годин збирали сечу, в якій визначали активність N-ацетилтрансферази за методом Пребсінг-Гаврилова в модифікації Тимофєєвої. За кількістю виділеного з сечею вільного та загального сульфадимезину дослідних тварин було поділено на дві групи: "швидкі" та "повільні" ацетилятори. У кожній групі виділено три підгрупи: I - контрольні тварини, II - тварини, яким вводили хлорид кадмію та нітрат натрію, III - тварини, яким вводили хлорид кадмію, нітрат натрію та настоянку ехінацеї пурпурової. Кількість тварин у групі становила 7-8.

Підгостру інтоксикацію моделювали шляхом внутрішньошлункового введення дослідним тваринам усіх вікових груп нітрату натрію в дозі 500 мг/кг маси тіла та хлориду кадмію - внутрішньоочередовинно в дозі 0,1 мг/кг упродовж 14 діб. Тваринам III підгрупи за 1,5 год до введення ксенобіотиків внутрішньошлунково вводили настоянку ехінацеї пурпурової (НЕП) в дозі 0,25 мл/кг. Контрольній підгрупі тварин замість хлориду кадмію та нітрату натрію вводили, відповідно, ізотонічний розчин натрію хлориду та водопровідну воду.

Після 14 днів через 24 години після останнього введення речовин тварин під легким ефірним наркозом виводили з експерименту шляхом декапітації. У цільній крові визначали концентрацію метгемоглобіну [4] та гемоглобіну [8].

Математичну обробку отриманих результатів проводили на ПЕОМ із використанням загальноприйнятих методів статистики з розрахунком середніх величин (M), їх похибок (m), t-критерію достовірності Стюдента.

### Обговорення результатів дослідження

У результаті досліджень встановлено (рис.1), що в молодих тварин із "повільним" типом ацетилювання під дією досліджуваного комплексу хімічних чинників концентрація гемоглобіну була вірогідно нижчою в порівнянні з інтактними тваринами

на 24%, тоді як у "швидких" ацетиляторів лише на 11%.

У дорослих тварин із "повільним" типом ацетилювання вірогідно знижувалася концентрація гемоглобіну на 20%, тоді як у "швидких" ацетиляторів на 30%.

За умов комбінованого впливу ксенобіотиків у старих тварин зі "швидким" типом ацетилювання виявлено вірогідне зниження гемоглобіну на 20%, тоді як у "повільних" ацетиляторів - лише на 10%.

Таким чином, на фоні комбінованого впливу ксенобіотиків відбувалось більш виражене зниження рівня гемоглобіну в молодих тварин із

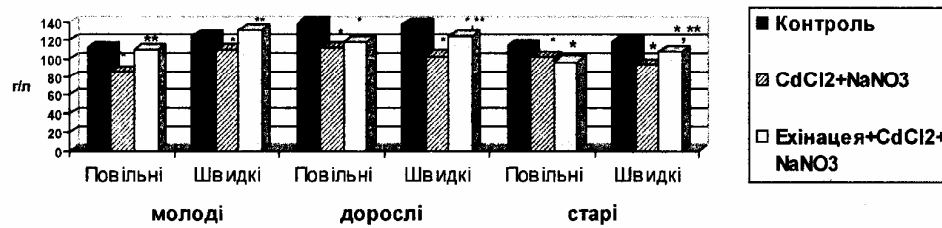


Рис.1. Вплив настоянки ехінацеї пурпурової на концентрацію гемоглобіну в крові щурів різного віку за умов підгострого впливу нітрату натрію та хлориду кадмію

Примітки: \* - P<0,05 відносно контролю; \*\* - P<0,05 відносно вражених тварин

"повільним" типом ацетилювання та в "швидких" ацетиляторів дорослого і старого віку.

Відомо [2,7], що дані ксенобіотики ініціюють в еритроцитах утворення супероксид-аніону, який окиснює Fe<sup>2+</sup> до Fe<sup>3+</sup> з утворенням метгемоглобіну. Підвищення рівня цього деривату гемоглобіну спостерігалось у всіх вікових групах тварин (рис.2).

Зокрема, у тварин зі "швидким" типом ацетилювання, які отримували комбінацію ксенобіотиків концентрація метгемоглобіну, достовірно зростала тільки у 2,6 раза, а у тварин із "повільним" типом метаболізму вона була вищою в 6,7 раза, порівняно з першою підгрупою.

Концентрація метгемоглобіну в дорослих тварин із "повільним" типом ацетилювання підвищувалася в 3,2 раза, тоді як у "швидких" ацетиляторів

у 5,4 раза по відношенню до інтактних тварин.

У старих тварин концентрація метгемоглобіну в "швидких" метаболізаторів зросла у 2,9 раза, тоді як у "повільних" ацетиляторів у 2,2 раза.

Отже, найбільше зростання даного показника відмічалось у молодих тварин із "повільним" типом ацетилювання та в меншій мірі в дорослих і старих осіб зі "швидкою" ацетилюючою здатністю. Отримані результати доповнюють дані літератури щодо більш вираженого токсичного впливу нітрату натрію [2] на молодих тварин порівняно з дорослими, оскільки в наших дослідженнях більш схильними до розвитку метгемоглобінемії були тільки "повільні" ацетилятори інфантильного віку. На практиці це означає, що групою ризику до виникнення водно-нітратної метгемоглобінемії можуть бути діти з "повільним" типом ацетилювання.



Рис.2. Вплив настоянки ехінацеї пурпурової на рівень метгемоглобіну в крові щурів різного віку за умов підгострого впливу нітрату натрію та хлориду кадмію

Примітки: \* - P<0,05 відносно контролю; \*\* - P<0,05 відносно вражених тварин

Завершальною ланкою експериментальних досліджень було вивчення можливих протективних властивостей НЕП на показники системи "гемоглобін-метгемоглобін" за умов підгострого впливу модельних токсикантів.

Введення природного нутрієнта не в однаковій мірі вплинуло на нормалізацію концентрації гемоглобіну у тварин різних вікових груп (рис.1). Так, у молодих тварин із "повільним" типом ацетилювання за умов профілактичного застосування фітопротектора (III підгрупа) виявлено вірогідне зростання концентрації гемоглобіну майже на 30%, в той час як у тварин зі "швидким" типом метаболізму лише на 18% по відношенню до другої підгрупи.

Застосування фітопродукта в дорослих тварин зі "швидким" типом ацетилювання сприяло вірогідному зростанню концентрації гемоглобіну на 21% по відношенню до уражених тварин, тоді як у тварин із "повільним" типом ацетилювання його концентрація підвищилася ( $P>0,05$ ) та залишалася вірогідно нижчою на 15% ( $P<0,05$ ) по відношенню до контролю.

У старих тварин зі "швидким" типом метаболізму на фоні застосування фітопротектора виявлено вірогідне зростання вмісту гемоглобіну на 15% ( $P<0,05$ ) по відношенню до уражених тварин. У "повільних" ацетиляторів нормалізуючого впливу на рівень гемоглобіну не виявлено.

Зниження концентрації метгемоглобіну в 5 разів на фоні застосування природного продукту спостерігалось в молодих тварин із "повільним" типом ацетилювання. Проте, у тварин зі "швидким" типом ацетилювання нормалізації концентрації метгемоглобіну не виявлено ( $P>0,05$ ).

У дорослих тварин вміст метгемоглобіну в крові "швидких" ацетиляторів III підгрупи вірогідно зменшився на 59% по відношенню до II підгрупи. У тварин із "повільним" типом метаболізму його концентрація понизилася статистично не вірогідно ( $P>0,05$ ) та залишалася вірогідно вищою у 2,7 раза по відношенню до першої підгрупи ( $P<0,05$ ).

Застосування фітопродукта в старих тварин зі "швидким" типом метаболізму сприяло вірогідному зниженню концентрації метгемоглобіну на 42% по відношенню до уражених тварин ( $P<0,05$ ). У тварин аналогічних підгруп із "повільним" типом ацетилювання його концентрація не змінювалася ( $P>0,05$ ).

Таким чином, за результатами експериментів показано, що НЕП справляла більш виражений коригувальний вплив на стабілізацію рівня гемоглобіну і зниження метгемоглобінемії у молодих тварин із "повільним" типом ацетилювання та в дорослих і старих - зі "швидким" типом ацети-

лювання, що ще раз підтверджує наш висновок про їх схильність до комбінованого впливу обраних токсикантів.

Протекторний вплив природного нутрієнта на концентрацію гемоглобіну і метгемоглобіну у швидких метаболізаторів може бути пов'язаним із наявністю в ній водорозчинного полісахариду "ехінацина", який сприяє синтезу ендогенних глюкокортикоїдів, що збільшують утворення пантотенової кислоти - основної складової ацетил-КоА [1]. Даний субстрат необхідний для утворення N-ацетилтрансферази. Можливо, у "швидких" ацетиляторів дорослого та старого віку цей процес відбувався більш інтенсивно. Відновлення рівня гемоглобіну можна пов'язати з тим, що до складу природного нутрієнту входить залізо, яке є необхідним компонентом для синтезу гема; іони  $K^+$  та  $Mg^{2+}$ , які беруть участь у синтезі глутатіону - одного з основних антиоксидантів організму [3].

Таким чином, проведений аналіз даних, отриманих нами та іншими авторами, дозволив узагальнити існуючі погляди на необхідність диференційованого підходу до визначення небезпеки дії шкідливих факторів на осіб різних вікових груп. Тестування активності N-ацетилтрансферази можна рекомендувати з метою гігієнічної діагностики шкідливого впливу вивчених ксенобіотиків. Це потрібно враховувати у випадках інтоксикації пороговими дозами для виявлення зв'язків між станом здоров'я та забрудненням середовища нітратом натрію та хлоридом кадмію, а також при встановленні порогових доз і концентрацій на етапах гігієнічного нормування, що дасть можливість індивідуалізувати профілактичні заходи, сформувати групи ризику, розробити підходи до профвідбору для різних галузей виробництва тощо з підходами, загальноприйнятими у світовому співтоваристві.

## Висновки

1. При гігієнічній оцінці підгострого впливу нітрату натрію та хлориду кадмію за біохімічними критеріями (зниження концентрації гемоглобіну та зростання рівня метгемоглобіну) встановлено, що біомаркером схильності являється "повільний" тип ацетилювання в молодих тварин та "швидкий" тип - у дорослих та старих.

2. Оптимальний профілактичний ефект настою ехінацеї пурпурової в разі одночасного впливу нітрату натрію та хлориду кадмію досягається в дорослих і старих тварин зі "швидким", а також у молодих із "повільним" типом ацетилювання та полягає в стабілізації рівня гемоглобіну і зниження метгемоглобінемії.

## Перспективи подальших досліджень

Впровадження аналітичних технологій визначення індивідуальної схильності організму до шкідливого впливу хімічних сполук та розробки на цій основі заходів первинної та вторинної профілактики.

**Література.** 1. Біологічна хімія / Л.М. Вороніна, В.Ф. Денисенко, Н.М. Мадівська та ін. / Під ред. проф. Л.М. Вороніної.-Х.: Основа; Видавництво НФАУ, 2000.- 608с. 2. Власкина С.Г., Мамаева Е.М. Влияние нитратов на динамику метгемоглобинообразования у крыс различных возрастных групп // Вопросы питания. - 1994. - №6. - С.28-29. 3. Геруш Л.В. Стан оксидантної та антиоксидантної систем організму за умов норми і експериментальної пагології та дії спиртової настоянки ехінацеї пурпурової: Дис...канд. мед. наук: 03.00.04. - Чернівці, 1998. - 178с. 4. Горн Л.Э. К методике количественного определения метгемоглобина в крови // Фармакология и токсикология. - 1951. - №4. - С.37-40. 5. Грищенко С.В., Гринь Ш.В., Степанова М.Г., Коваль Е.Н., Шамрай В.А. Гигиеническая оценка приоритетности различных путей поступления тяжелых металлов в организм жителей экокризисного региона // Докліля та здоров'я. - 2004. - №1. - С.6-9. 6. Евгеньев М.И., Гармонов С.Ю., Багнюк В.П., Максудова С.Е., Кочергин А.В. Диагностика фенотипа ацетилювання при обеспечении безопасности производственного персонала // Медицина труда и промышленная экология. - 2002. - №11. - С.35-38. 7. Ерстенок Г.М., Клименко Я.О., Остап'як Т.М. Стан антиоксидантної системи щурів у процесі гострої кадмієвої інтоксикації // Медична хімія. - 2000. - Т. 2, №2. - С.47-49. 8. Методы исследований в профпатологии / Под ред. Архипова О.Г. - М.: Медицина, 1988. - 207с. 9. Прокопов В.О., Тарабарова С.Б., Тетеньова Л.О., Некрасова Л.С., Валявська Г.І., Дренькало М.М. Про стан джерел водопостачання та якості питної води в Україні // Гігієна населених мест. - Киев, 2000. - вып.37. - С.84-86. 10. Соблирова Ж.Х., Харина Е.А. Быстрый тип ацетилювання - возможный маркер предрасположенности к заболеваниям органов мочевой системы // Нефрология и диализ. - 1999. - Т. 1, №1. - С.14-17.

## ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ТИПА АЦЕТИЛИРОВАНИЯ КАК БИОМАРКЕРА

БІБЛІОТЕКА  
БУКОВИНСЬКОГО  
НАУКОВОГО  
УНІВЕРСИТЕТУ

## ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ВРЕДНОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ НИТРАТА НАТРИЯ И ХЛОРИДА КАДМИЯ У ЖИВОТНЫХ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУП

Власык Л.И., Кметь Т.И., Кметь О.И.

**Резюме.** На крысах-самцах разного возраста установлено, что биомаркером предрасположенности к подострому влиянию нитрата натрия и хлорида кадмия по биохимическим критериям (снижение уровня гемоглобина и возрастание концентрации метгемоглобина) является "медленный" тип ацетилювання в молодом возрасте и "быстрый" тип ацетилювання у взрослых и старых животных. Выявлено, что оптимальный профилактический эффект настойки эхинацеи пурпурной, в случае одновременного влияния нитрата натрия и хлорида кадмия, достигается у взрослых и крыс пожилого возраста с "быстрым", а также в молодом возрасте с "медленным" типом ацетилювання и состоит в стабилизации уровня гемоглобина и снижении метгемоглобинемии.

**Ключевые слова:** хлорид кадмия, нитрат натрия, ацетилювання.

## HYGIENIC MEANING ACETYLATION TYPE AS BIOMARKER OF PREDISPOSITION TO HARMFUL INFLUENCE OF SODIUM NITRATE AND CADMIUM CHLORIDE AT AN ANIMAL DIFFERENT AGE.

L.I. Vlasysk, T.I. Kmet', O.G. Kmet'

**Abstract.** On animals of different age it was determined, that by a biomarker of predisposition to the sodium nitrate and cadmium chloride subacute effect behind biochemical criteria (decrease of a level hemoglobin and the increase of concentration methemoglobin) is a "slow" type acetylation in young age rats and the "rapid" acetylation is determined in pubertal and old rats. The most expressed normalization of the hemoglobin level stabilization and methemoglobin decreasing in young rats with "slow" acetylation type and pubertal and old rats with "rapid" acetylation type were noticed while the intragastric injection of Echinacea Purpurea tincture in dose 0,25 mg/ml under the sodium nitrate and cadmium chloride subacute effect.

**Key words:** cadmium chloride, sodium nitrate, acetylation.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)  
State Enterprise of the Research Institute of medico-ecological problems Ukraine's MPH (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2006. - Vol. 5, №4. - P.14-17.  
Надійшла до редакції 24.10.2006