

В.В. Янчук, Л.І. Власик

ОСОБЛИВОСТІ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ НІТРАТУ НАТРІЮ ТА АЦЕТАТУ СВИНЦЮ В ПІДГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТІ НА ЩУРАХ РІЗНОГО ВІКУ

Кафедра гігієни та екології (зав. – д. мед. н. Л.І. Власик)
Буковинської державної медичної академії,
ДІП НДІ медико – екологічних проблем МОЗ України, м. Чернівці

Резюме. У субхронічних експериментах на конвенційних аутбредних щурах – самцях різного віку вивчено характер комбінованої дії нітрату натрію та ацетату свинцю при їх внутрішньошлунковому введенні за специфічними показниками токсичності. Встановлено, що характер комбінованої дії ксенобіотиків залежить від віку тварин та досліджуваного показника. При оцінці ефекту комбінованої дії речовин у щурів різного віку слід виділяти пріоритетні показники, за якими має місце ефект потенціювання за умов їх сумісної дії.

Ключові слова: нітрат натрію, ацетат свинцю, комбінована дія.

Вступ. За умов прогресування техногенної денатурації довкілля пріоритетним напрямком гігієни є дослідження вікових аспектів комбінованої дії найбільш поширених поллютантів, зокрема нітратів та сполук свинцю, як етіологічних факторів ризику виникнення екологічно залежних мультифакторних хвороб [4,6].

У літературних джерелах є дані щодо характеру комбінованої дії нітратів та сполук свинцю за деякими показниками в субхронічному експерименті на статевозрілих тваринах [1,2]. Водночас вивчення комбінованої дії цих ксенобіотиків на молодий, а також старий організм не проводилося, що спонукає до подальших експериментальних досліджень.

Мета дослідження. Дослідити характер комбінованої дії нітрату натрію та ацетату свинцю за специфічними показниками токсичності на щурах різного віку.

Матеріал і методи. Експерименти проведено на білих конвенційних аутбредних щурах – самцях місячного, 6 – місячного та 22 – місячного віку, які знаходилися на повноцінному раціоні віварію. Тварин утримували за сталої температури повітря ($20 \pm 2^\circ \text{C}$) та вологості (відносна вологість $50 \pm 5\%$), із світловим періодом 12 годин (з 7 до 19 години). Нітратну та свинцеву інтоксикації моделювали шляхом внутрішньошлункового введення тваринам усіх вікових груп нітрату натрію в дозі 700 мг/кг та ацетату свинцю в дозі 30 мг/кг. Комбіновану нітратно – свинцеву інтоксикацію моделювали шляхом послідовного введення в шлунок тварин нітрату натрію та ацетату свинцю в цих дозах упродовж 30 діб. Інтактні щури кожної вікової групи, які склали контрольну групу, отримували внутрішньошлунково водопровідну воду.

Після завершення експериментів тварин забивали шляхом декапітації, забирали кров та визначали у відібраних пробах концентрацію гемоглобіну та метгемоглобіну плазми, вміст загального білка, середніх молекул, загального холестерину, сульфгідрильних груп сироватки, розраховували активність лужної фосфатази і дегідратази δ -амінолевулінової кислоти (δ -АЛК) сироватки за загальноприйнятими методиками [3]. Вищевказані показники є специфічними як для нітратної, так і свинцевої інтоксикації, а це обумовлено тим, що вони характеризують функціональний стан низки систем організму, які страждають за умов комбінованої нітратно-свинцевої інтоксикації. Падали розраховували характер комбінованої дії досліджуваних речовин за вказаними показниками, для чого були використані стандартизовані методики, що викладені у відповідних методичних матеріалах [5]. Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням критерію вірогідності Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Для аналізу комбінованої дії досліджуваних речовин застосовано метод ортогонального планування, схема 2^2 , із знаходженням коефіцієнтів регресії, знаки при яких є показником направленості ефекту суміші. Аналіз результатів експерименту на дорослих тваринах дав можливість вивести рівняння множинної регресії, що пов'язує ефект (вміст метгемоглобіну) з дією двох факторів (x_1 – нітрату натрію, x_2 – ацетату свинцю): $Y = 93 + 63x_1 + 34x_2 + 4,1x_1x_2$. У даному рівнянні лінійні коефіцієнти при x_1 та x_2 представлені позитивними числами, що вказує на підсилення ефекту (Y) при дії фактора (x_1 чи x_2) за умови зміни рівня фактора на інтервал варіювання. Коефіцієнт b_{12} також є позитивною величиною (4,1), а це свідчить на користь потенціювання при комбінованій дії речовин за досліджуваним показником ($K_p = 1,043$). Так, із-

льоване введення статевозрілим шурам нітрату натрію призводить до зростання концентрації метгемоглобіну на 117,9 %, а ізольоване введення ацетату свинцю – на 59,9 % відносно показника групи контролю. Водночас при комбінації обох хімічних факторів результат (вміст метгемоглобіну) збільшується на 194,1 %, а за умови сумачії ефектів дії окремих речовин концентрація метгемоглобіну повинна була зрости тільки на 177,8 % (табл.1, 2).

В інфантильних шурів ефект комбінованої дії ксенобіотиків є меншим за адитивний, а рівняння множинної регресії має такий вигляд: $Y = 118 + 62x_1 + 50x_2 - 6x_1x_2$ (табл.3,4).

Рівняння множинної регресії, що описує залежність між рівнем метгемоглобіну та дією досліджуваних речовин у старих шурів, виглядає так: $Y = 86,6 + 67,5 x_1 + 27,6 x_2 + 8,5 x_1x_2$. Як і в попередньому випадку, має місце потенціювання за досліджуваним показником (Кп. = 1,089) (табл.5,6).

За вмістом гемоглобіну має місце ефект потенціювання в дорослих тварин (табл.1,2), а в інфантильних (табл.3, 4) і старих шурів (табл.5, 6) результат комбінованої дії нітрату натрію та ацетату свинцю є меншим за адитивний.

Разом з тим за вмістом загального білка сироватки встановлено потенціювання в інфантильних та ефект менший за адитивний у статевозрілих і старих шурів. За величиною активності лужної фосфатази в молодих та старих тварин має місце потенціювання, а в статевозрілих – антагоністичний ефект взаємодії речовин. Водночас у дорослих шурів зареєстровано потенціювання за вмістом загального холестерину сироватки, а в старих – антагонізм за впливом на даний показник. Що стосується рівня середніх молекул, то за цим показником у молодих тварин має місце антагоністичний ефект, у статевозрілих спостерігався ефект менший за адитивний, а в старих – адитивна дія речовин (табл.1-6).

На підставі експериментальних даних, можна простежити залежність ефекту комбінованої дії речовин від віку тварин. Вказані відмінності щодо ефекту комбінованої дії нітратів та сполук свинцю свідчать про вікові особливості обміну речовин та функціонування біохімічних систем організму при його взаємодії з найбільш розповсюдженими забруднювачами об'єктів довкілля.

Слід зазначити, що характер комбінованої дії нітрату натрію та ацетату свинцю змінюється залежно від досліджуваного ефекту. Це підтверджує дані попередніх експериментальних досліджень, що в бінарних комбінаціях свинцю з нітратом натрію в підгострих дослідах у дорослих шурів за різними ефектами простежується незалежна дія, антагонізм, потенціювання [1]. Крім того, результати експериментів збігаються з даними літератури, які свідчать на користь того, що характер комбінованої дії нітрату свинцю, нітриту та нітрату натрію у статевозрілих тварин у дозах, що склали 1/10 їх LD50, залежить від часу дії речовин та досліджуваного ефекту. Так, зокрема за такими показниками, як рівень метгемоглобіну в крові та концентрація δ -АЛК у сечі на 10–ту та 20–ту доби експерименту зареєстровано потенціювання дії ксенобіотиків [2].

Таким чином, результат комбінованої дії нітрату натрію та ацетату свинцю за переважною більшістю досліджуваних ефектів перевищує той, що спостерігався за умов ізольованого впливу кожної речовини, а це вказує на посилення токсичної дії ксенобіотиків при їх комбінованому введенні тваринам різного віку.

Ефекти, за якими має місце ефект потенціювання, слід вважати пріоритетними при оцінці комбінованого впливу цих ксенобіотиків на певні вікові групи. Для інфантильних шурів такими ефектами є зменшення концентрації загального білка і зростання активності лужної фосфатази сироватки, для статевозрілих – зниження вмісту гемоглобіну, зростання концентрації метгемоглобіну та холестерину, а для старих – збільшення вмісту метгемоглобіну й активності лужної фосфатази. При цьому корекцію виявлених порушень, зумовлених токсичною дією речовин, необхідно спрямувати на механізми розвитку ефектів, пріоритетних для відповідного віку.

Висновки. 1. Характер комбінованої дії нітрату натрію та ацетату свинцю в підгострому експерименті залежить від віку тварин.

2. Відмінності ефекту комбінованої дії досліджуваних речовин у шурів різного віку вказують на особливості функціонування біохімічних систем організму на різних етапах онтогенезу у відповідь на токсичний вплив ксенобіотиків.

3. При оцінці характеру комбінованої дії речовин у тварин різного віку слід виділяти пріоритетні показники за якими встановлено ефект потенціювання за умов їх сумісної дії.

Таблиця 1

Характер комбінованої дії нітрату натрію та ацетату свинцю на статевозрілих щурах (M±m)

Показник	Контроль	Нітрат натрію	Ацетат свинцю	Нітрат натрію + ацетат свинцю
Концентрація гемоглобіну плазми, г/л	145,19 ± 1,74	128,29 ± 1,56*	111,75 ± 1,80*	98,87 ± 1,22*
Концентрація метгемоглобіну плазми, %	1,94 ± 0,38	4,23 ± 0,15*	3,10 ± 0,16*	5,71 ± 0,27*
Концентрація загального холестерину сироватки, ммоль/л	1,90 ± 0,05	1,91 ± 0,019	2,63 ± 0,05*	2,71 ± 0,043*
Концентрація загального білка сироватки, г/л	77,56 ± 0,44	74,85 ± 0,46*	73,29 ± 0,35*	72,42 ± 0,32*
Активність лужної фосфатази сироватки, ммоль/ч л	0,620 ± 0,012	0,640 ± 0,010	1,280 ± 0,011*	1,180 ± 0,024*
Концентрація середніх молекул сироватки, о.о.г.	0,194 ± 0,002	0,211 ± 0,0028*	0,232 ± 0,0028*	0,241 ± 0,0035*
Активність дегідратази δ-АЛК сироватки, ммоль/с л	0,440 ± 0,024	0,410 ± 0,010	0,0095 ± 0,0005*	0,0076 ± 0,0002*
Концентрація сульфгідрильних груп сироватки, ммоль/л	0,260 ± 0,014	0,239 ± 0,010	0,215 ± 0,010*	0,203 ± 0,010*

Примітка. * - статистично вірогідно (P < 0, 05) відносно контрольної групи тварин

Таблиця 2

Характеристика типів комбінованої дії нітрату натрію та ацетату свинцю в підострому експерименті на статевозрілих щурах за специфічними показниками токсичності

Показник	Рівняння множинної регресії	Тип комбінованої дії
Гемоглобін	$Y = 15,9 + 5,9x_1 - 10x_2 + 0,2x_1x_2$	Потенціювання
Метгемоглобін	$Y = 93 - 63x_1 + 34x_2 + 4,1x_1x_2$	Потенціювання
Холестерин	$Y = 20,4 + 1,2x_1 + 20,1x_2 + 0,9x_1x_2$	Потенціювання
Загальний білок	$Y = 3,9 - 1,2x_1 + 2,2x_2 - 0,6x_1x_2$	Менший за адитивний
Лужна фосфатаза	$Y = 50 - 3,2x_1 - 48,4x_2 - 4,8x_1x_2$	Антагонізм
Середні молекули	$Y = 13,2 + 3,4x_1 + 8,8x_2 - 1x_1x_2$	Менший за адитивний
Дегідратаза δ-АЛК	$Y = 50,7 - 1,8x_1 - 47,3x_2 - 1,6x_1x_2$	Менший за адитивний
Сульфгідрильні групи	$Y = 11,8 + 3,2x_1 + 7,8x_2 - 0,9x_1x_2$	Менший за адитивний

Таблиця 3

Характер комбінованої дії нітрату натрію та ацетату свинцю на інфантильних щурах (M ± m)

Показник	Контроль	Нітрат натрію	Ацетат свинцю	Нітрат натрію + ацетат свинцю
Концентрація гемоглобіну плазми, г/л	136,23 ± 5,47	121,83 ± 4,39*	104,71 ± 3,20*	92,53 ± 2,25*
Концентрація метгемоглобіну плазми, %	4,90 ± 1,40	11,55 ± 1,14*	10,37 ± 1,26*	15,89 ± 0,68*
Концентрація загального холестерину сироватки, ммоль/л	1,43 ± 0,04	1,40 ± 0,04	1,50 ± 0,05	1,43 ± 0,03
Концентрація загального білка сироватки, г/л	68,16 ± 1,40	68,86 ± 1,27	62,22 ± 0,92*	61,46 ± 0,82*
Активність лужної фосфатази сироватки, ммоль/ч л	0,370 ± 0,019	0,370 ± 0,026	1,030 ± 0,029*	1,10 ± 0,026*
Концентрація середніх молекул сироватки, о.о.г.	0,156 ± 0,0035	0,170 ± 0,0021*	0,184 ± 0,0024*	0,183 ± 0,0036*
Активність дегідратази δ-АЛК сироватки, ммоль/с л	0,270 ± 0,0089	0,180 ± 0,0085*	0,0120 ± 0,0007*	0,0110 ± 0,0003*
Концентрація сульфгідрильних груп сироватки, ммоль/л	0,254 ± 0,032	0,247 ± 0,010	0,243 ± 0,030	0,207 ± 0,010

Примітка. * - статистично вірогідно (P < 0,05) відносно контрольної групи тварин

Таблиця 4

Характеристика типів комбінованої дії нітрату натрію та ацетату свинцю в підгострому експерименті на інфантильних щурах за специфічними показниками токсичності

Показник	Рівняння множинної регресії	Тип комбінованої дії
Гемоглобін	$Y = 16,5 + 4,9x_1 + 11,2x_2 - 0,4x_1x_2$	Менший за адитивний
Метгемоглобін	$Y = 118 + 62x_1 + 50x_2 - 6x_1x_2$	Менший за адитивний
Холестерин	-/- *	-/- *
Загальний білок	$Y = 4,38 - 4,89x_2 - 0,54x_1x_2$	Потенціювання
Лужна фосфатаза	$Y = 94 + 5x_1 + 94x_2 + 5x_1x_2$	Потенціювання
Середні молекули	$Y = 11 + 2x_1 + 6,6x_2 - 2,4x_1x_2$	Антагонізм
Дегідратаза δ -АЛК	$Y = 56,2 + 8,4x_1 + 39,5x_2 - 8,2x_1x_2$	Менший за адитивний
Сульфгідрильні групи	-/- *	-/- *

Примітка. * - відсутні статистично вірогідні відмінності ($P > 0,05$) щодо даного показника як за умов ізольованої, так і на фоні комбінованої інтоксикації порівняно з групою контролю

Таблиця 5

Характер комбінованої дії нітрату натрію та ацетату свинцю на старих щурах ($M \pm m$)

Показник	Контроль	Нітрат натрію	Ацетат свинцю	Нітрат натрію + ацетат свинцю
Концентрація гемоглобіну плазми, г/л	138,15 \pm 0,87	128,73 \pm 0,52*	121,22 \pm 0,63*	115,37 \pm 0,52*
Концентрація метгемоглобіну плазми, %	2,12 \pm 0,50	4,62 \pm 0,40*	2,93 \pm 0,27	6,15 \pm 0,28*
Концентрація загального холестерину сироватки, ммоль/л	3,56 \pm 0,08	3,63 \pm 0,05	4,19 \pm 0,03*	3,89 \pm 0,03*
Концентрація загального білка сироватки, г/л	72,33 \pm 0,32	69,78 \pm 0,28*	69,00 \pm 0,53*	67,80 \pm 0,36*
Активність лужної фосфатази сироватки, ммоль/ч л	0,50 \pm 0,013	0,570 \pm 0,007*	0,970 \pm 0,015*	1,120 \pm 0,0086*
Концентрація середніх молекул сироватки, о.о.г.	0,202 \pm 0,003	0,208 \pm 0,001	0,219 \pm 0,0012*	0,225 \pm 0,001*
Активність дегідратази δ -АЛК сироватки, ммоль/с л	0,370 \pm 0,0058	0,360 \pm 0,0085	0,055 \pm 0,011*	0,051 \pm 0,0036*
Концентрація сульфгідрильних груп сироватки, ммоль/л	0,235 \pm 0,009	0,215 \pm 0,006	0,195 \pm 0,007*	0,188 \pm 0,003*

Примітка. * - статистично вірогідно ($P < 0,05$) відносно контрольної групи тварин

Таблиця 6

Характеристика типів комбінованої дії нітрату натрію та ацетату свинцю в підгострому експерименті на старих щурах за специфічними показниками токсичності

Показник	Рівняння множинної регресії	Тип комбінованої дії
Гемоглобін	$Y = 8,9 + 2,8x_1 + 5,5x_2 - 0,7x_1x_2$	Менший за адитивний
Метгемоглобін	$Y = 86,6 + 67,5x_1 + 27,6x_2 - 8,5x_1x_2$	Потенціювання
Холестерин	$Y = 7,2 - 1,6x_1 - 6,3x_2 - 2,6x_1x_2$	Антагонізм
Загальний білок	$Y = 3,6 + 1,3x_1 + 1,8x_2 - 0,5x_1x_2$	Менший за адитивний
Лужна фосфатаза	$Y = 55,5 - 8,5x_1 + 48,5x_2 + 1,5x_1x_2$	Потенціювання
Середні молекули	$Y = 5,7 + 1,5x_1 + 4,2x_2$	Аддитивна дія
Дегідратаза δ -АЛК	$Y = 43,5 - 1x_1 + 42,2x_2 - 0,4x_1x_2$	Менший за адитивний
Сульфгідрильні групи	$Y = 11,4 + 2,9x_1 + 7,1x_2 - 1,4x_1x_2$	Менший за адитивний

Перспективи подальших досліджень. Перспективними є дослідження по виявленню механізму та маркерів комбінованої дії нітратів та сполук свинцю у віковому аспекті.

Література. 1. *Влияние нитратов и нитритов на токсичность и накопление свинца и кадмия в организме крыс* / В.Т. Митченков, Л.Э. Мянник, Ю.К. Ней и др. // *Токсикол. вестн.* – 1996. - № 6. – С.23–26. 2. *Киула Л.М.* Біологічна дія сумішей нітрату та нітриту натрію зі свинцем на організм білих щурів // *Гигиена населенных мест: Сб. научных тр.* – К., 2001. - Вып.38.-Т.1.– С.284 – 285. 3. *Методы исследований в профпатологии* / Под ред. Архипова О.Г. – М.: Медицина, 1988. – 207с. 4. *Отополь Н.И., Добрянская Е.В.* Нитраты. – Кишинев: Штиинца, 1986. – 114с. 5. *Постановка экспериментальных исследований по изучению характера комбинированного действия химических веществ с целью разработки профилактических мероприятий (методические рекомендации).* – Москва, 1987. – 47с. 6. *Трахтенберг И.М., Колесников В.С., Луковенко В.П.* Тяжелые металлы во внешней среде: Современные гигиенические и токсикологические аспекты. – Минск: Наука і тэхніка, 1994. – 285 с.

PECULIARITIES OF THE COMBINED ACTION OF SODIUM NITRATE AND PLUMBUM ACETATE IN A SUBACUTE EXPERIMENT ON RATS OF DIFFERENT AGE

V. V. Yanchuk, L.I. Vlasyk

Abstract. The character of the combined action of sodium nitrate and plumbum acetate has been studied upon their intragastric introduction in subchronic experiments on conventional outbred male rats of different age according to specific indices of toxicity. It has been established that the character of the combined action of xenobiotics is dependent on the animals' age and the index under study. While estimating the effect of the combined action of the substances in rats of different age one should single out priority indices, causing the effect of potentiation under their combined action.

Key words: sodium nitrate, plumbum acetate, combined action.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)
Scientific Research Institute for Medico-Ecological Problems of the Ministry of Public Health of Ukraine
(Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. - 2003. Vol.7, №4. P.163-167.

Надійшла до редакції 24.09.2003 року