

Т.І.Кметь,  
Л.І.Власик

Буковинська державна медична  
академія, м. Чернівці

## ТИП АЦЕТИЛЮВАННЯ – ЯК МАРКЕР СХИЛЬНОСТІ ДО РОЗВИТКУ ТОКСИЧНИХ ЕФЕКТІВ У ІНФАНТИЛЬНИХ ЩУРІВ ПРИ КОМБІНОВАНІЙ ДІЇ ХЛОРИДУ КАДМІЮ ТА НІТРАТУ НАТРІЮ

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

**Резюме.** Вивчено особливості впливу комбінованої дії хлориду кадмію та нітрату натрію на концентрацію гемоглобіну, метгемоглобіну та рівень молекул середньої маси і SH-груп сироватки щурів ювенільного віку з різними типами метаболізму. Встановлено більш виразне зниження концентрації гемоглобіну та зростання метгемоглобіну, молекул середньої маси і SH-груп сироватки в тварин ювенільного віку з повільним типом ацетилювання за умов кадмієво – нітратної інтоксикації. Виявлено, що профілактичне застосування настоянки ехінацеї пурпурової є більш виправданим для повільних ацетиляторів.

### Вступ

Інтенсивність обміну речовин визначає характер відгуку біологічної системи на ксенобіотики і лежить в основі вікових, статевих та видових відмінностей в розвитку їх токсичних ефектів [12]. Центральне місце в проміжному обміні речовин займають процеси ацетилювання. Ацетилтрансферази беруть участь у біотрансформації медіаторів серотонін- і дофамінергічних систем, в ендогенному метаболізмі гексозамінів, нейрамінової кислоти, в синтезі ацетилхоліну та мелатоніну, а також ксенобіотиків, що містять аміногрупи [13]. Встановлено, що їх активність генетично детермінована, внаслідок чого в популяції виділяють “швидкі” та “повільні” ацетилятори [15]. За даними [8] “швидкий” тип ацетилювання може бути маркером схильності до розвитку нефропатій у дітей, які мешкають на територіях з підвищеним вмістом солей важких металів. За останні роки у зв’язку з погіршенням екологічної ситуації люди різного віку постійно зазнають комбінованого впливу токсичних речовин техногенного походження, особливо солей важких металів та сполук азоту. Серед них особливе місце займають солі кадмію та нітрати.

Відомо [14,3], що при ізольованій дії нітратів і солей кадмію порушується метаболізм гемоглобіну з наступним нагромадженням вільного гема та відщепленням іонів заліза від порфіринового комплексу та розвитком оксидативного стресу. Крім того, сполуки здатні викликати ендогенну інтоксикацію, інгібувати SH-групи білків, пригнічувати стан антиоксидантної системи [5,7].

### Мета дослідження

Перевірити гіпотезу про можливість використання тесту ацетилювання для прогнозування схильності до розвитку токсичних ефектів за показниками ендогенної інтоксикації та розвитком метгемоглобінемії в тварин ювенільного віку з різним типом метаболізму за умов підгострої нітратно-кадмієвої інтоксикації.

### Матеріал і методи

Експериментальні дослідження виконані на 43 статевонезрілих конвенційних автбредних щурах-самцях 1,5-місячного віку масою  $0,07 \pm 0,01$  кг. Тварин утримували за сталої температури повітря ( $20 \pm 2^\circ\text{C}$ ) та вологості (відносна вологість  $50 \pm 5\%$ ) з світловим періодом 12 годин (з 7 до 19 годин). Для харчування використовували стандартний корм віварію з вільним доступом тварин до води. Вміст нітратів і сполук кадмію в кормах і воді не перевищував ГДК.

Швидкість ацетилюючої здатності тварин визначали за методикою [6]. 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.

Хлорид кадмію вводили внутрішньоочеревинно в дозі 0,1 мг/кг, що дорівнює  $1/50 \text{ DL}_{50}$ , нітрат натрію - внутрішньошлунково в дозі 500 мг/кг, що дорівнює  $1/15 \text{ DL}_{50}$ .

Тваринам III підгрупи за 1,5 год до введення хлориду кадмію та нітрату натрію внутрішньо-шлунково вводили спиртову настоянку ехінацеї пурпурової в дозі 0,25 мл/кг. Інтактним тваринам замість хлориду кадмію та нітрату натрію вводили, відповідно, ізотонічний розчин та 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], гемоглобіну [11], а у плазмі – вміст SH-груп [9], середньомолекулярних пептидів (СМП) [1]. Для математичної обробки даних використовували критерій Ст'юдента (t).

#### Обговорення результатів дослідження

Результати експерименту викладені у таблиці. Якщо в тварин з швидким типом ацетилювання, під впливом кадмію хлориду та натрію нітрату (II підгрупа) концентрація метгемоглобіну зростала у 2,5 раза ( $P < 0,05$ ), то у тварин II підгрупи з повільним типом метаболізму вона була вищою у 6,5 раза ( $P < 0,05$ ), порівняно з I підгрупою.

Така ж закономірність простежувалася при визначенні концентрації гемоглобіну. У тварин з повільним та швидким типами ацетилювання за умов кадмієво-нітратної інтоксикації вона була нижчою порівняно з інтактними тваринами відповідно, на 24% та 11% ( $P < 0,05$ ). Одержані нами результати, щодо зниження рівня гемоглобіну та підвищення концентрації метгемоглобіну свідчать про більшу схильність повільних ацетиляторів до розвитку метгемоглобінемії за умов комбінованої кадмієво-нітратної інтоксикації.

Це підтверджується також результатами оцінки розвитку ендогенної інтоксикації. Відомо, що важливими маркерами ендогенної інтоксикації організму є середньомолекулярні пептиди [10]. Так, вміст пептидів, які містять у своєму складі ароматичні ( $E_{280}$ /г білка) та аліфатичні амінокислоти ( $E_{254}$ /г білка) у тварин II підгрупи з повільним типом ацетилювання вищий у порівнянні з щурами I підгрупи відповідно, на 34% та 33% ( $P < 0,05$ ). У тварин з швидким типом ацетилювання таких змін не спостерігали. Не змінювався також рівень SH-груп сироватки крові. В той час як у повільних ацетиляторів він зростав на 28%, що можна розцінювати як компенсаторну реакцію.

Введення настоянки ехінацеї пурпурової різною мірою вплинуло на нормалізацію показників крові. Так, у тварин з повільним типом ацетилювання за умов профілактичного застосування фітопротектора (III підгрупа) виявлено вірогідне зростання концентрації гемоглобіну майже на 30%, у тварин з швидким типом метаболізму на 18% ( $P < 0,05$ ) щодо II підгрупи.

Зниження концентрації метгемоглобіну у 5 разів ( $P < 0,05$ ) на фоні застосування природнього продукту спостерігається в тварин з повільним типом ацетилювання. Проте, в тварин з швидким типом ацетилювання нормалізації концентрації метгемоглобіну не виявлено ( $P > 0,05$ ).

Зниження вмісту середніх молекул плазми ароматичного та аліфатичного ряду в щурів III підгрупи до рівня I підгрупи відмічається в тварин з повільним типом ацетилювання ( $P < 0,05$ ).

Таблиця

#### Деякі показники системи крові та загальних фракцій середньомолекулярних пептидів у експериментальних тварин ( $M \pm m$ )

| Групи тварин         | Підгрупи тварин | Гемоглобін, г/л | Метгемоглобін, % | SH-групи, мМ/л | СМП, $E_{254}$ /г білка | СМП, $E_{280}$ /г білка |
|----------------------|-----------------|-----------------|------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|
| Повільні ацетилятори | I<br>n=7        | 112,7±3,63      | 6,1±1,03         | 0,25±0,02      | 6,03±0,21               | 7,07±0,31               |
|                      | II<br>n=7       | 85,2±6,65*      | 40,6±7,97*       | 0,32±0,01*     | 8,03±0,53*              | 9,45±0,53*              |
|                      | III<br>n=7      | 110,4±2,23**    | 7,9±2,00**       | 0,30±0,02      | 6,12±0,58**             | 6,27±0,53**             |
| Швидкі ацетилятори   | I<br>n=7        | 124,6±5,40      | 4,6±1,35         | 0,29±0,03      | 6,23±0,42               | 6,76±0,42               |
|                      | II<br>n=8       | 110,8±3,97*     | 11,8±1,40*       | 0,26±0,03      | 6,73±0,50               | 7,71±0,57               |
|                      | III<br>n=7      | 131,2±3,56**    | 13,8±1,35*       | 0,29±0,04      | 6,82±0,76               | 7,37±0,80               |

**Примітки:** \* – зміни вірогідно відрізняються від контролю ( $P < 0,05$ ); \*\* – зміни вірогідно відрізняються відносно уражених тварин ( $P < 0,05$ )

I – контрольні тварини; II – підгрупа тварин, яким вводили хлорид кадмію та нітрат натрію; III – підгрупа тварин, яким вводили хлорид кадмію, нітрат натрію та спиртову настоянку ехінацеї пурпурової.

На рівень SH-груп сироватки крові у щурів що різняться типами метаболізму профілактичне введення настоянки ехінацеї пурпурової на фоні інтоксикації не впливало.

Вказана протекторна дія ехінацеї може бути зумовлена сукупністю біофлавоноїдів та похідних кофейної кислоти, а також наявністю в настоянці іонів селену та цинку, які є необхідною складовою деяких антиоксидантних ферментів [2].

### Висновки

1. В умовах підгострого експерименту на щурах ювенільного віку при комбінованій нітратно-кадмієвій інтоксикації виявлено більшу схильність до розвитку метгемоглобінемії в повільних ацетиляторів.

2. Дія хімічних чинників викликає ендogenous інтоксикацію тільки в тварин з повільним типом ацетилювання.

3. Профілактичне застосування ехінацеї пурпурової є більш виправданим для повільних ацетиляторів і відкриває нові можливості для корекції деяких показників плазми крові при токсичному ураженні кадмію хлоридом та натрію нітратом.

### Перспективи подальших досліджень

Перспективними залишаються дослідження щодо з'ясування особливостей зміни системи гемоглобіну та розвитку ендogenous інтоксикації за умов підгострого впливу хлориду кадмію та нітрату натрію в тварин інших вікових груп з різним типом ацетилювання.

**Література.** 1. Габриелян Н.И., Дмитриев А.А., Куляков Г.П. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях // *Клин. мед.* – 1981. - №1. – С. 38-42. 2. Гайшенець А.В., Письмак І.Г. Використання ехінацеї пурпурової (*Echinacea purpurea*) для захисту організму від дії іонізуючого опромінення // *Матер. междунар. конф. "Изучение и использование эхинацеи"*. - Полтава: Веретка. – 1998. – С.110-114. 3. Гонський Я.І., Кубант Р.М. Корекція порушень вільнорадикальних процесів у щурів з токсичним ураженням печінки за допомогою металокомплексів // *Наук. вісн. Ужгород. Ун-ту.*-2001.- вип.15. – С. 6-10. 4. Горн Л.Э. К методике количественного определения метгемоглобина в крови // *Фармакология и токсикология.*-1951.-№4.-с. 37-40. 5. Матолінець О.М. Вікові особливості антиоксидантної системи у тварин з кадмієвим токсикозом // *Мед. хімія.* – 2000. - Т. 2. №1. – С. 44-48. 6. Методы экспериментальной химиотерапии. / Под ред. Г.И. Перичина. 2-е изд. М. - 1971, С. 453-457. 7. Общая токсикология / Под ред. Курляндского В. А., Филова В. А. - М.: Медицина, 2002 – 608 с. 8. Соблирова Ж.Х., Харина Е.А. Быстрый тип ацетилирования – возможный маркер предрасположенности к заболеваниям органов мочевой системы // *Нефрология и диализ.* – 1999.-Т.1, №1. – С.4-6. 9. Современные

методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – 392 с. 10. Парфенкова Г.А., Чернядьева И.Ф., Ситина В.К. Средние молекулы-маркер эндогенной интоксикации // *Врач. дело.* – 1987. - №4. – С.72-76. 11. Энциклопедия клинических лабораторных тестов // Под редакцией Н.У. Тица, перевод с англ. // Под редакцией В.В. Меньшикова, Москва: Лабинформ 1997 – С.128. 12. Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду / Под ред. А.А. Каспарова, И.В. Сапожкова -М., Центр международных проектов ГКНГ, 1986. - 426 с. 13. Чижова Г.В., Сулейманов С.Ш., Виноградова Л.Б. Роль реакции ацетилирования в формировании патологических нарушений в постменопаузальном периоде // *Вестн.* - 2001. - № 2. - С. 26-30. 14. Gatseva P.D., Mardirosian Z.H. Evaluation of health hazards in children from regions with nitrate pollution. *Foliamed.* 2000. 42. №1. P.19-22. 15. W.W. Weber *Pharmacogenetics*, Oxford University Press, New York. – 1997.

### ТИП АЦЕТИЛИРОВАНИЯ – КАК МАРКЕР ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАЗВИТИЮ ТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ У ИНФАНТИЛЬНЫХ КРЫС ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ДЕЙСТВИИ ХЛОРИДА КАДМИЯ И НИТРАТА НАТРИЯ

*Т.И.Кметь, Л.И.Власик*

**Резюме.** Изучены особенности влияния комбинированного действия хлорида кадмия и нитрата натрия на концентрацию гемоглобина, метгемоглобина и уровень молекул средней массы и SH-групп сыворотки крыс ювенильного возраста с разными типами метаболизма. Установлено более выразительное снижение концентрации гемоглобина и возрастание метгемоглобина, молекулы средней массы и SH-групп сыворотки у животных ювенильного возраста с медленным типом ацетилирования при условиях кадмиево-нитратной интоксикации. Выявлено, что профилактическое применение настоянки эхинацеи пурпурной есть более оправданным для медленных ацетиляторов.

**Ключевые слова:** хлорид кадмия, нитрат натрия, ацетилирование, эхинацея.

### ACETYLATION TYPE AS AN INCLINATION MARKER TO THE DEVELOPMENT OF TOXIC EFFECTS IN INFANTILE RATS WITH THE COMBINED ACTION OF CADMIUM CHLORIDE AND SODIUM NITRATE

*T.I.Kmet, L.I.Vlasyk*

**Abstract.** Peculiar influence of the combined action of cadmium chloride and sodium nitrate upon the concentration of haemoglobin, methaemoglobin and the level of mean weight molecules and SH-serum of juvenile rats with various types of metabolism has been studied. More expressed reduction of haemoglobin concentration along with increasing methaemoglobin, mean weight molecules and SH-serum in juvenile animals with a slow type of acetylation have been determined. Preventive administration of *Echinacea Purpurea* tincture has been found to be more suitable for slow acetylators.

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

**Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol.* – 2004 – Vol.3, №2. – P.217-219.

*Надійшла до редакції 03.03.2004*