

СТАН АНТИОКСИДАНТНИХ ФЕРМЕНТНИХ СИСТЕМ І РІВНЯ КАРБОНІЛЬНИХ ГРУП ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ХАРАКТЕРУ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ

У роботі освітлені результати аналізу взаємозв'язків активності ферментів антиоксидантної системи (АОС) та характеру перебігу туберкульозного процесу. Одночасне вивчення ензимної активності різних компонентів АОС та рівня карбонільних груп периферичної крові дозволяє визначити зміну окиснювального стресу в процесі проведеного протитуберкульозного лікування. Установлена обернена кореляція між цими показниками: підвищення після двомісячного курсу терапії рівня активності антиоксидантних ферментів, які до лікування були знижені ($p < 0,05$), та зниження початково підвищеного рівня карбонільних груп білків у групах хворих на туберкульоз із деструкцією та без деструкції легеневої тканини вказує на певне відновлення в системі антиоксидантного захисту.

Ключові слова: ферменти антиоксидантної системи, деструктивні форми туберкульозу.

CONDITION OF ANTIOXIDANT ENZYMATIC SYSTEM AND LEVEL OF CARBONIL GROUPS OF PERIPHERIC BLOOD OF PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS DEPENDING ON TYPE OF DISEASE COURSE

This paper presents the results of the analysis of the relationships between the enzyme activity of the antioxidant system (AOS) and the nature of the development of the tuberculous process. A simultaneous study of the enzymatic activity of the various components of the AOS and the carbonyl groups in the peripheral blood was conducted in order to determine the changes in the oxidative stress during the anti-TB treatment. An inverse correlation between these indicators was established: the increase after two months of therapy of the level of antioxidant enzymes' activity, which was reduced before the start of the treatment ($p < 0,05$), along with the reduction of the initially elevated levels of the protein carbonyl groups in tuberculosis patients with destruction of the lung tissue and without it points at a certain recovery in the antioxidant defense system.

Key words: enzymes, AOS, destructive forms of tuberculosis.

УДК 579.695

І. Ю. Багмут¹, *д-р мед. наук, проф.*,
Н. В. Жарова¹, *канд. мед. наук, доц.*,
В. І. Жуков², *д-р мед. наук, д-р біол. наук, проф.*,
Т. І. Тюпка², *д-р мед. наук, проф.*,
Т. М. Попова¹, *канд. мед. наук, доц.*

ВИЗНАЧЕННЯ СУБТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ ФОСФОРОВМІСНИХ ОРГАНІЧНИХ СУМІШЕЙ НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ ЩУРІВ ЗА ДОПОМОГОЮ ДОМІНАНТНИХ ЛЕТАЛЬНИХ МУТАЦІЙ

¹ Харківська медична академія післядипломної освіти,

² Харківський національний медичний університет

Вступ

Прогресивний розвиток хімічної галузі вітчизняного виробництва залежить від підвищеного попиту на високоякісні й одночасно недорогі товари народного споживання та розширення їх асортименту, конкурентоспроможності на світовому ринку. Усе це привело до появи нових хімічних речовин і розширило сферу їх застосу-

вання. Перевага застосування синтетичних поверхнево-активних речовин протягом останніх 10–20 років і в промисловості, і в побуті є очевидною, але сучасні миючі засоби біологічно не розкладавані та потрапляють у ґрунтові води, а з часом у водну флору і фауну [5; 10–12]. Численні дослідження вказують, що у навколишньому середовищі циркулює значна кількість хімічних речовин, яким власти-

ві специфічні віддалені наслідки [1; 2]. Вони здатні здійснювати на організм специфічний вплив без помітних загальнотоксичних ефектів, що проявляються не у період їх дії або відразу після її закінчення, а у віддалені терміни життя індивідуумів, часто відтерміновані від хімічної експозиції багатьма роками і навіть десятиріччями [4; 6–9].

Для суспільства дуже небезпечними є хімічно зумовлені

віддалені ефекти у наступних поколіннях, що можуть супроводжуватися хромосомними і генними мутаціями, які здатні змінити популяційний генофонд. Наслідком мутагенних ефектів хімічних сполук у зародкових клітинах може бути утворення генетично неповноцінних гамет, яке здатне призводити до загибелі зигот ембріонів, плодів, народження нащадків з вадами розвитку, які можуть передаватися із покоління в покоління та формувати спадкові захворювання [7–9].

Це повною мірою може стосуватися і нової групи складних органічних фосфоровмісних сумішей, які широко застосовуються у багатьох виробництвах народного господарства як флотореагенти, антикорозійні препарати, емульгатори, синтетичні миючі засоби, солубілізатори, стабілізатори суспензій, антистатики, дезінфеканти та ін. Найчастіше як фосфорилуючий агент для отримання фосфоровмісних детергентів використовують фосфорний ангідрид, поліфосфору кислоту, хлорокис фосфору, трихлористий фосфор [3].

Великі обсяги виробництва, широкий асортимент продукції на основі фосфоровмісних органічних сумішей, розповсюджений контакт з населенням та відсутність прогностичної характеристики потенційної безпечності для теплокровних тварин з урахуванням виникнення можливих віддалених наслідків диктують необхідність вивчення впливу субтоксичних доз ксенобіотиків на генетичний апарат і репродуктивну функцію.

Метою дослідження є визначення тривалої субтоксичної дії складних фосфоровмісних органічних сумішей на репродуктивну функцію і генетичний апарат в умовах підгострого експерименту на білих щурах лінії Вістар.

Матеріали та методи дослідження

Вибір нової групи фосфоровмісних детергентів було обґрунтовано необхідністю вивчення патофізіологічних механізмів розвитку порушення генеративної функції в умовах їх тривалої субтоксичної дії. Для дослідження були застосовані хімічні сполуки з регламентованими фізико-хімічними властивостями: Ефасол — суміш на основі алкілфосфатів і вторинних спиртів фракції C_{10} – C_{20} ; Синтаф 10–18 — суміш моно- і діефірів алкілфосфорних кислот на основі первинних жирних кислот фракції C_{10} – C_{18} ; Поліфос — суміш синтетичних первинних спиртів фракції C_7 – C_{12} і фосфорного ангідриду. Усі ксенобіотики за агрегатним станом — це в'язкі рідини, добре розчинні у воді й органічних розчинниках — спиртах, ефірі, толуолі, бензолі тощо. За параметрами гострої токсичності хімічні суміші належать до малотоксичних сполук, які мають сильно і помірно виражені кумулятивні властивості без видової та статевої чутливості.

Середньолетальні дози (LD_{50}) для білих щурів лінії Вістар були встановлені на рівнях ($6,9 \pm 1,2$), ($8,2 \pm 0,4$) і ($11,7 \pm 0,9$) г/кг маси тварин відповідно для Ефасолу, Поліфосу-72 і Синтафу 10–18. Програма тривалого субтоксичного впливу передбачала проведення підгострого токсикологічного експерименту тривалістю 2,5 міс. на статевозрілих щурах лінії Вістар. До експерименту було залучено самців масою 200–210 г, які протягом терміну токсифікації щодня вранці натщесерце отримували пероральним шляхом водні розчини фосфоровмісних детергентів із розрахунку 1/10, 1/100, 1/1000 LD_{50} . Контрольна група тварин отримувала відповідні об'єми питної води. Спо-

луки вводили у шлунок за допомогою металевого зонда.

Після закінчення підгострого терміну токсифікації самців використовували для запліднення статевозрілих інтактних самок відповідного віку (3–4 міс.) і визначення домінуючих летальних мутацій у першому поколінні. Для кількісної оцінки мутагенної дії при аналізі ембріонального матеріалу підраховували кількість живих ембріонів, їх зовнішній вигляд, масу, розміри, масу плацент, кількість загиблих ембріонів (місць резорбції), кількість жовтих тіл вагітності у яєчниках. У кожній самки на 20-й день вагітності після декапітації визначали доімплантаційну, післяімплантаційну і загальну ембріональну загибель відповідно до вказівок [5–7]. Плоди піддавали зовнішньому огляду і проведенню морфологічних досліджень з метою виявлення можливості тератогенної дії. Для цього плоди фіксували в рідині Боуена протягом 10 діб, після чого визначали аномалії органів за методом Вільсона в модифікації А. П. Дибана [8].

Усі етапи експериментальної частини роботи виконували відповідно до правил гуманного ставлення до тварин і вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в науковому експерименті та інших цілях» (Страсбург, 1986). Отримані результати оброблялися за методами варіаційної статистики з оцінкою вірогідності за Стьюдентом і Фішером.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження показали, що фосфоровмісні складні органічні сполуки в умовах тривалої субтоксичної дії здатні дозами 1/10 і 1/100 LD_{50} порушувати репродуктивну функцію самців. Були досліджені

Стан оціночних показників визначення домінантних летальних мутацій у першому поколінні потомства інтактних самок, запліднених токсифікованими самцями

Дози LD ₅₀	Кількість живих ембріонів	Кількість резорбцій	Кількість жовтих тіл вагітності	Доімплантаційна загибель ембріонів	Післяімплантаційна загибель ембріонів	Загальна ембріональна загибель
Контроль, n=10	10,70±0,53	1,16±0,18	13,10±0,75	9,46±0,62	9,78±0,58	19,24±0,57
Ефасол						
1/10, n=10	8,10±0,43*	1,30±0,26	12,90±0,52	27,13±0,75*	13,80±0,67*	40,93±0,71*
1/100, n=10	9,30±0,56	1,23±0,18	12,60±0,46	16,40±0,82*	11,68±0,54*	28,10±0,72*
1/1000, n=10	9,80±0,48	1,27±0,21	12,10±0,62	8,51±0,64	11,47±0,65	19,98±0,86
Синтаф 10–18						
1/10, n=10	7,90±0,35*	1,20±0,17	11,80±0,53	28,90±0,66*	13,18±0,43*	42,08±0,54*
1/100, n=10	9,10±0,52*	1,18±0,19	12,20±0,64	15,70±0,73*	11,47±0,56	27,17±0,64*
1/1000, n=10	9,60±0,44	1,25±0,20	11,90±0,55	8,82±0,67	11,50±0,83	20,32±0,75
Поліфос-72						
1/10, n=10	8,30±0,52*	1,20±0,24	12,60±0,76	24,60±0,68*	12,63±0,85*	37,23±0,76*
1/100, n=10	9,20±0,65	1,15±0,27	12,40±0,58	12,90±0,43*	11,12±0,68	24,02±0,55*
1/1000, n=10	10,40±0,47	1,24±0,20	12,80±0,64	9,06±0,55	10,65±0,48	19,71±0,60

Примітка. * — різниця вірогідна з контролем ($p \leq 0,05$).

оціночні показники в інтактних самок — кількість живих ембріонів, місць резорбції, жовтих тіл вагітності та проведені розрахунки на основі аналізу ембріонального матеріалу доімплантаційної, післяімплантаційної та загальної ембріональної загибелі тварин (табл. 1). Так, Ефасол, Поліфос-72 і Синтаф 10–18 більшою мірою призводили до зростання доімплантаційної загибелі та меншою мірою — до післяімплантаційної загибелі ембріонів. Результати дослідження свідчать, що ксенобіотики здатні індукувати домінантні летальні мутації у статевозрілих самців, які проявляються у першому поколінні.

Виникнення частоти домінантних летальних мутацій у статевих клітинах самців підтверджувалося підвищенням ембріональної смертності у інтактних вагітних самок, які були запліднені токсифікованими щурами-самцями протягом усього циклу сперматогенезу (2,5 міс.): стадія сперматогоніїв типу А і типу В, сперматоцидів, ранніх і пізніх сперматид, сперматозої-

дів. Мутації в статевих клітинах самців є наслідком мутагенної дії фосфоровмісних ксенобіотиків на зародкові клітини, що може бути поєднано з утворенням неповноцінних зрілих гамет і загибелі зигот. Зростання доімплантаційної ембріональної смертності більшою мірою вказує на наявність та індукцію під впливом фосфоровмісних органічних сумішей домінантних летальних мутацій. Виявлено, що фосфоровмісні органічні суміші зменшували кількість живих ембріонів і не впливали на кількість резорбцій і жовтих тіл вагітності. Зменшення кількості живих ембріонів може бути наслідком як зменшення кількості зигот, які вижили, так і можливого пригнічення запліднення яйцеклітин, яке пов'язано з інгібіцією репродуктивної функції сперматозоїдів самців.

Вивчення наукових джерел свідчить, що доімплантаційна і післяімплантаційна загибель ембріонів контролюється незалежними генетичними системами, які проявляють високу сту-

пів домінантності та є чіткою ознакою наявності у даної групи ксенобіотиків мутагенних властивостей [5–7]. Поряд з цим хімічні сполуки дозою 1/100 LD₅₀ практично вдвічі порівняно з дозою 1/10 LD₅₀ зменшували негативний вплив на репродуктивну функцію самців і розвиток домінантних летальних мутацій, а дозою 1/1000 LD₅₀ фосфоровмісні ксенобіотики не порушували динаміку оціночних показників. Ці дані вказують, що фосфоровмісним детергентам не властиві специфічні мутагенні ефекти. Дослідження ембріонів не виявило наявності вад у морфологічних структурах.

Висновки

Таким чином, результати дослідження свідчать, що фосфоровмісні складні суміші з товарними назвами Ефасол, Поліфос-72 і Синтаф 10–18 дозами 1/10 і 1/100 LD₅₀ негативно впливають на репродуктивну функцію самців, що проявляється зменшенням кількості живих ембріонів у першому поколінні

та підвищенням доімплантаційної, післяімплантаційної і загальної ембріональної загибелі внаслідок індукції домінантних летальних мутацій у статевих клітинах щурів-самців. Дозою 1/1000 LD₅₀ фосфоровмісні ксенобіотики не впливали на репродуктивну функцію самців і генетичний апарат. Тератогенна дія не властива фосфоровмісним складним органічним сумішам.

ЛІТЕРАТУРА

1. Багмут И. Ю. Влияние олигоэфирциклокарбоната на состояние соединительной ткани в условиях подострого опыта / И. Ю. Багмут // Приднепровский научный вестник. – Днепропетровск, 2014. – № 5 (152). – С. 43–47.
2. Метаболічний статус теплокровних тварин при впливі олигоэфиров в умовах підострого опыта / И. Ю. Багмут, О. В. Зайцева, В. И. Жуков, В. Г. Книгавко // Альманах современной науки и образования. – Тамбов, 2013. – № 12 (79). – С. 30–35.
3. Жуков В. И. Фториды: биологическая роль и механизм действия / В. И. Жуков, О. В. Зайцева, В. И. Пивень. – Белгород. – 2006. – 224 с.

4. Влияние олигоэфирциклокарбоната и олигоэфирмоноэпоксида на структурно-метаболическое состояние мембран в подостром опыте / В. И. Жуков, О. А. Наконечная, С. А. Стеценко [и др.] // Современный научный вестник. – Белгород. – 2013. – № 56 (195). – С. 51–60.

5. Простые и макроциклические эфиры: научные основы охраны водных объектов / В. И. Жуков, Л. Д. Попова, О. В. Зайцева [и др.]. – Харьков : Торнадо, 2000. – 435 с.

6. Состояние функции детоксикации и основных видов обмена веществ у животных, подвергавшихся пероральному субтоксическому влиянию лапроксидами / Н. А. Клименко, М. А. Кучерявченко, И. Ю. Багмут [и др.] // Вісник проблем біології і медицини. – Полтава, 2014. – Вип. 3, том 2 (111). – С. 138–144.

7. Влияние лапроксидов на развитие нарушения энергетического обмена в субтоксических дозах при длительном поступлении в организм теплокровных животных / Н. А. Клименко, М. А. Кучерявченко, И. Ю. Багмут, В. И. Жуков // Одеський медичний журнал. – 2014. – № 5 (145). – С. 5–10.

8. Клименко М. О. Тривалий субтоксичний вплив лапроксидів на метаболічну активність монооксигеназної системи гепатоцитів у підгострому досліді / М. О. Клименко, М. О. Кучерявченко, І. Ю. Багмут, В. І. Жуков //

Проблеми безперервної медичної освіти та науки. – 2014. – № 4 (16). – С. 57–60.

9. Наконечная О. А. Влияние олигоэфирмоноэпоксида и олигоэфирциклокарбоната на антиоксидантную систему и процессы детоксикации в подостром опыте / О. А. Наконечная, И. Ю. Багмут, С. А. Стеценко, А. В. Бондарева // Современный научный вестник. – Белгород. – 2013. – № 52 (191). – С. 48–55.

10. Саноцкий И. В. Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм / И. В. Саноцкий, В. Н. Фоменко. – М. : Медицина, 1979. – 230 с.

11. Биохимические механизмы радиомиметических эффектов поверхностно-активных веществ / Н. Г. Щербань, В. И. Жуков, В. В. Мясоедов, В. А. Капустник. – Харьков : Раритеты крайны, 2012. – 120 с.

12. Научные основы обоснования прогноза потенциальной опасности детергентов в связи с регламентацией в воде водоемов / А. Я. Цыганенко, В. И. Жуков, Н. Г. Щербань [и др.] ; под ред. А. Я. Цыганенко. – Белгород : Белвитамины, 2001. – 422 с.

Надійшла 8.11.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Р. С. Вастьянов

УДК 579.695

І. Ю. Багмут, Н. В. Жарова, В. І. Жуков, Т. І. Тюпка, Т. М. Попова

ВИЗНАЧЕННЯ СУБТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ ФОСФОРОВМІСНИХ ОРГАНІЧНИХ СУМІШЕЙ НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ ЩУРІВ ЗА ДОПОМОГОЮ ДОМІНАНТНИХ ЛЕТАЛЬНИХ МУТАЦІЙ

Досліджено оціночні показники в інтактних самок — кількість живих ембріонів, місць резорбції, жовтих тіл вагітності, та наведено розрахунки на основі аналізу ембріонального матеріалу доімплантаційної, післяімплантаційної та загальної ембріональної загибелі тварин. Фосфорорганічні суміші призводили до зростання доімплантаційної загибелі та меншою мірою — післяімплантаційної загибелі ембріонів. Дослідження свідчать, що ксенобіотики здатні індукувати домінантні летальні мутації у статевозрілих самців, які проявляються у першому поколінні. Фосфоровмісні органічні суміші зменшували кількість живих ембріонів і не впливали на кількість місць резорбції і жовтих тіл вагітності. Зменшення кількості живих ембріонів може бути наслідком як скорочення кількості зигот, які вижили, так і можливого пригнічення запліднення яйцеклітин, яке пов'язано з інгібіцією репродуктивної функції сперматозоїдів самців.

Ключові слова: ксенобіотики, живі ембріони, місце резорбції, жовте тіло вагітності, щури лінії Вістар.

UDC 579.695

I. Yu. Bagmut, N. V. Zharova, V. I. Zhukov, T. I. Tyupka, T. M. Popova

DEFINITION OF SUBTOXIC INFLUENCE OF PHOSPHORUS-CONTAINING ORGANIC MIXTURES ON THE REPRODUCTIVE FUNCTION OF RATS USING THE DOMINANT LETHAL MUTATIONS

Intact females were investigated: number of living embryos, places of resorption, corpora lutea of pregnancy. Calculations were made on the basis of analysis of embryonic material of pre-implantation, postimplantation and total embryonic animal death. Phosphorus-containing complex led to an increasing the pre-implantation death and in less degree to postimplantation embryos death. Studies show that xenobiotics are able to induce dominant lethal mutations of mature males of the first generation. The study revealed that phosphorus-containing organic mixtures reduced the number of living embryos and did not affect the number of resorption places and corpora lutea of pregnancy. Reducing the number of living embryos occurs as a result of both reducing the number of surviving zygotes and possible inhibition of fertilization, which is connected with the inhibition of reproductive function of male sperm.

Key words: xenobiotics, live embryos, of places resorption, of corpora lutea of pregnancy, Wistar rats.