

АКТИВНІСТЬ БІОЕНЕРГЕТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ, ОДНОЧАСНО УРАЖЕНИХ КАРБОФОСОМ І ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ, ПІСЛЯ КОРЕКЦІЇ МЕКСИДОЛОМ

Вступ. Потрапляючи в організм людини і тварин, фосфорорганічні речовини викликають активацію вільнорадикальних процесів, пригнічують захисно-компенсаторні сили, інгібують ензими, які беруть участь у процесах енергозабезпечення клітин. Тетрахлорметан, ксенобіотик, який використовують у промисловості, сільському господарстві та побуті, має токсичний вплив на печінку. В реальному житті нерідко трапляється комбінована дія декількох токсичних чинників, які, залежно від умов, можуть порушити рівновагу окиснювальних процесів в організмі та призвести до тяжких захворювань.

Мета дослідження – вивчити інтенсивність процесів енергозабезпечення в організмі щурів за умов одночасного ураження їх фосфорорганічними сполуками і тетрахлорметаном, а також ефективність застосування при цьому антиоксиданта мексидолу.

Методи дослідження. Дослідження проведено на білих щурах-самцях, яким щоденно протягом 30 днів вводили карбофос (20 мг/кг) і тетрахлорметан дворазово через добу (1 мл/кг). Тварин виводили з експерименту під тіопентал-натрієвим наркозом на 10 і 30 доби отруєння карбофосом та 4 і 7 доби після ураження тетрахлорметаном. У печінці та серці щурів визначали активність сукцинатдегідрогенази, цитохромоксидази та вміст глікогену, в сироватці крові – вміст глюкози.

Результати й обговорення. Протягом усього експерименту спостерігали прогресуюче зменшення в печінці та міокарді уражених тварин активності сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази, яка до кінця дослідження виявилась найнижчою. Вміст глюкози в сироватці крові після ураження токсикантами максимально збільшився наприкінці експерименту. В цей же період відзначали максимальне зниження вмісту глікогену в печінці та міокарді уражених тварин. Застосування мексидолу призвело до підвищення активності мітохондріальних ензимів, а також нормалізувало вміст глюкози у сироватці крові та глікогену в печінці й міокарді уражених щурів, що підтвердило його антигіпоксанти властивості.

Висновок. Комбіноване ураження щурів тетрахлорметаном і карбофосом призводить до значних порушень в енергозабезпеченні органів тварин. Доведено ефективність застосування мексидолу як антигіпоксанта.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: карбофос; тетрахлорметан; мексидол; сукцинатдегідрогеназа; цитохромоксидаза; глюкоза; глікоген.

ВСТУП. В Україні залишаються актуальними проблеми щодо високого рівня концентрації промислових об'єктів із застарілими енергомісткими технологіями, низької ефективності очисних споруд, наслідків різноманітних техногенних аварій. Загрозу становить також біологічне забруднення від сільського господарства (неконтрольоване використання добрив, гербіцидів тощо), виробництва продуктів мікробіологічного синтезу (кормові дріжджі, амінокислоти, ферментні препарати, антибіотики тощо), що має вагомий вплив на розвиток токсичних уражень печінки [1, 2]. В останні десятиріччя в сільському господарстві та побуті широко застосовують фосфорорганічні сполуки [3–6]. Їх використовую-

© Л. А. Бойко, Л. С. Фіра, Н. І. Бурмас, 2018.

ють як високоефективні інсектициди, акарициди, дефоліанти. У промисловості вони поєднують у собі властивості мийних, протикорозійних і протизночних присадок, є антиокиснювачами та депресорами [1, 7].

З отрутохімікатів застосовують також хлорорганічні сполуки, представником яких є тетрахлорметан (CCl₄). Його достатньо широко використовують на виробництві як розчинник, при виробництві фреонів, для очищення та знежирення одягу, в побуті й виробничих умовах, як екстрагент у медицині. Тетрахлорметан відомий як класична гепатотропна отрута [2].

У реальному житті нерідко трапляється комбінована дія декількох токсичних чинників, які, залежно від умов, можуть порушити про- й ан-

тиоксидантну рівновагу в організмі та призвести до тяжких захворювань. Комбінація зазначених впливів на організм людини дає початок формуванню поєднаних патологічних станів та виникненню поліорганної патології.

На даний час малодослідженим залишається питання щодо реакції-відповіді мітохондрій на негативні впливи різної інтенсивності та природи, адже механізм адаптації організму залежить від стану енергетичних процесів у клітині [8]. Мітохондрії відіграють центральну роль у клітинному метаболізмі, забезпечуючи процес клітинного дихання, пов'язаного з генерацією АТФ [9].

Мітохондріальні дисфункції, пов'язані з процесами окисного фосфорилування, структурною цілісністю мітохондрій та інформаційною ідентичністю їх генетичного апарату, виникають за умов оксидативного стресу, при хворобах, викликаних метаболічними порушеннями, а також канцерогенезі [10]. Необоротні порушення в структурі та функціонуванні мітохондрій, спричинені дією надмірної кількості активних форм оксигену, зумовлюють зсув енергетичного метаболізму в бік зростання інтенсивності гліколізу та пригнічення окисного фосфорилування.

Ефективним засобом захисту від таких уражень є застосування антиоксидантів та антигіпоксантів – біологічно активних речовин, що мають антирадикальні або антиокиснювальні властивості, покращують утилізацію кисню, що циркулює в організмі, й підвищують стійкість до гіпоксії [11, 12]. Засоби, що за рахунок антиоксидантних властивостей зменшують прояви оксидативного дисбалансу в клітинах, пригнічують пероксидне окиснення ліпідів, тим самим підвищують стабільність мембран усіх рівнів організації, сприяють нормалізації внутрішньоклітинного обміну та регресу патології.

З огляду на вищесказане, мета даного дослідження – вивчити інтенсивність процесів енергозабезпечення в організмі щурів за умов одночасного ураження їх фосфорорганічними сполуками і тетрахлорметаном, а також ефективність застосування при цьому антиоксиданта мексидолу.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експериментальні дослідження проведено на білих щурах-самцях масою 180–200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського. Виконували їх відповідно до загальних принципів проведення експериментів на хребетних тваринах [13].

Тварин було поділено на 9 груп: 1-ша – інтактний контроль; 2-га – щури, уражені карбо-

фосом протягом 10 днів, і на 4 добу ураження тетрахлорметаном; 3-тя – тварини, уражені, як у 2-й групі, та після застосування мексидолу; 4-та – 10 днів ураження карбофосом і 7 доба отруєння CCl_4 ; 5-та – щури, уражені карбофосом протягом 10 днів, та на 7 добу розвитку токсичного гепатиту (тварини цієї групи отримували мексидол протягом 10 днів); 6-та – щури, уражені карбофосом протягом 30 днів, і на 4 добу розвитку тетрахлорметанового гепатиту; 7-ма – тварини, які після ураження токсикантами, як у попередній групі, одержували мексидол протягом усього експерименту; 8-ма – 30 днів введення карбофосу та 7 доба ураження CCl_4 ; 9-та – щури, уражені, як у 8-й групі, й після тридцятиденного введення мексидолу.

Карбофос вводили внутрішньошлунково щоденно протягом експерименту у вигляді водного розчину з розрахунку 20 мг/кг маси тіла тварини, що становить 1/10 від LD_{50} [14]. Тетрахлорметан вводили внутрішньочеревно дворазово – через добу у вигляді 50 % олійного розчину в дозі 1,0 мл/кг маси тіла [15]. Мексидол тварини отримували внутрішньочеревно щоденно з розрахунку 16 мг/кг маси тіла щура. Дозу мексидолу розраховували, виходячи із середньотерапевтичної дози на добу для людини, та перераховували для тварин [16, 17], беручи до уваги їх видову чутливість.

Щурів піддавали евтаназії на 10 та 30 доби отруєння карбофосом (4 і 7 доби ураження тетрахлорметаном) з використанням тіопентал-натрію.

Для досліджень використовували печінку та серце тварин, в яких визначали: активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) – за методом [18], цитохромоксидази (ЦО) – за методом [19] та вміст глікогену [20]. У сироватці крові визначали вміст глюкози [20].

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали з використанням параметричного критерію Стьюдента і непараметричного критерію Вілкоксона для зв'язаних вибірок. Зміни вважали достовірними при $p \leq 0,05$ [21].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Відомо, що основу мітохондріального енергетичного метаболізму становлять реакції циклу Кребса та дихального ланцюга мітохондрій, одними з показників роботи яких є активність сукцинатдегідрогенази й активність цитохромоксидази [22].

Було досліджено активність даних ензимів, а також субстратів енергетичного обміну – глюкози та глікогену в щурів, одночасно уражених карбофосом і тетрахлорметаном, а також ефективність застосування препарату "Мексидол" за цих умов. Враховуючи антиоксидантні та антигіпоксантні властивості досліджуваного лікар-

ського препарату, ми вивчили його вплив на показники енергозабезпечення в організмі тварин після ураження токсикантами.

Протягом усього експерименту спостерігали прогресуюче зменшення в печінці та міокарді уражених тварин активності СДГ, яка до кінця дослідження виявилась найнижчою (табл. 1).

На 30 добу отруєння карбофосом та 7 добу після ураження тетрахлорметаном активність у печінці СДГ зменшилась на 49 %, у міокарді – була нижчою від рівня інтактного контролю на 39 %.

Враховуючи те, що СДГ є інтегральним протеїном внутрішньої мембрани мітохондрій, вона безпосередньо пов'язана з ланцюгом перенесення електронів [22]. Зниження активності СДГ може вказувати на зменшення показників АТФ і відновленої форми убіхінону, який у мітохондріях відіграє роль безпосереднього акцептора електронів від СДГ до III дихального комплексу.

Зниження активності СДГ свідчить про зміни на початкових етапах процесу мітохондріального окиснення, яке супроводжується порушенням енергетичного обміну та призводить до формування тканинної гіпоксії.

Застосування мексидолу мало позитивний вплив на даний показник у печінці уже в термін 10 днів отруєння карбофосом та 7 днів ураження тетрахлорметаном. У цей період активність ензиму підвищилась в 1,4 раза після введення мексидолу порівняно з групою уражених тварин.

У міокарді ефективність застосування мексидолу проявилась на 30 добу інтоксикації карбофосом та 4 і 7 доби ураження тетрахлорметаном. До кінця експерименту активність у міокарді щурів СДГ підвищилась в 1,7 раза після використання антиоксиданта.

Відомо, що СДГ є одним із ключових регуляторних ензимів циклу трикарбонових кислот, каталізуючи окиснення бурштинової кислоти до фумарової, а ЦО – векторним ензимом внутрішньої мембрани мітохондрій, який регулює швидкість окисного фосфорилування [10]. Вони розташовані, відповідно, на початку та в кінці дихального ланцюга, перебувають в еквімолекулярних співвідношеннях і організовані в кристах мітохондрії комплексними ансамблями з відповідними проміжками.

Дослідження активності СДГ в органах щурів, отруєних тетрахлорметаном і карбофосом, та виявлення її зниження створили передумови для вивчення активності ЦО у тварин за даного патологічного стану.

На порушення електронного транспорту в термінальній ланці дихального ланцюга вказувало вірогідне пригнічення активності ЦО в мітохондріях органів отруєних щурів під впливом використаних токсикантів.

У всі терміни дослідження спостерігали зниження активності ЦО як у печінці, так і в міокарді щурів, уражених обома токсикантами (табл. 2).

Таблиця 1 – Активність сукцинатдегідрогенази в печінці та міокарді (мкг/хв) тварин за комбінованої дії тетрахлорметану і карбофосу після застосування мексидолу ($M \pm m$, $n=54$)

Група тварин	Термін дослідження, доба			
	10+4CCl ₄	10+7CCl ₄	30+4CCl ₄	30+7CCl ₄
Печінка				
Інтактний контроль	1,47±0,06			
Уражені токсикантами	1,30±0,06	1,08±0,07*	0,88±0,07*	0,75±0,04*
Уражені+мексидол	1,38±0,05	1,52±0,13**	1,40±0,14**	1,08±0,06**
Міокард				
Інтактний контроль	1,06±0,06			
Уражені токсикантами	0,91±0,07	0,83±0,06	0,76±0,05*	0,65±0,06*
Уражені+мексидол	1,08±0,07	1,03±0,05	1,23±0,16**	1,10±0,14**

Примітки. Тут і в таблицях 2–4:

- * – достовірні зміни між тваринами інтактного контролю та ураженими щурами ($p \leq 0,05$).
- ** – достовірні зміни між ураженими щурами і тваринами, яких піддавали корекції мексидолом ($p \leq 0,05$).

Таблиця 2 – Активність цитохромоксидази в печінці та міокарді (ммоль/кг·хв) тварин за комбінованої дії тетрахлорметану і карбофосу після застосування мексидолу ($M \pm m$, $n=54$)

Група тварин	Термін дослідження, доба			
	10+4CCl ₄	10+7CCl ₄	30+4CCl ₄	30+7CCl ₄
Печінка				
Інтактний контроль	1,77±0,04			
Уражені токсикантами	1,62±0,03*	1,47±0,03*	1,33±0,04*	0,85±0,02*
Уражені+мексидол	1,72±0,01**	1,65±0,08	1,55±0,17	1,45±0,15**
Міокард				
Інтактний контроль	1,20±0,07			
Уражені токсикантами	0,93±0,09	0,75±0,01*	0,65±0,01*	0,58±0,07*
Уражені+мексидол	1,05±0,06	1,01±0,07**	0,92±0,08**	0,88±0,10**

Зниження активності ЦО можна пояснити обмеженням надходженням електронів від субстратної ланки дихального ланцюга через цитохроми b-c [9]. Активність ензиму може також пригнічуватись через зв'язування вільних кисневих радикалів з атомами металів, які є в активному центрі цитохромоксидази.

Після введення ураженим токсикантами тваринам препарату "Мексидол" відмічено підвищення активності ЦО в обох досліджуваних тканинах. Дані таблиці свідчать про те, що при десятиденному введенні карбофосу та на 4 добу після ураження CCl_4 за умов використання антиоксиданта активність ЦО збільшилась у печінці на 6 %, у міокарді – на 10 % відносно рівня уражених тварин. Таку саму тенденцію спостерігали при десятиденній інтоксикації карбофосом і на 7 добу після введення тетрахлорметану. При використанні антиоксиданта активність ЦО зросла в печінці на 10 %, у міокарді – на 21 %. Після тридцятиденного введення карбофосу та на 4 добу отруєння CCl_4 при введенні мексидолу зафіксовано збільшення активності ЦО в печінці на 12,5 %, у міокарді – на 23 %.

На 30 та 7 доби введення токсикантів після використання антиоксиданта активність даного ензиму підвищилась у печінці на 34 %, у міокарді – на 25 %. Використаний коригувальний чинник мексидол ефективно вплинув на цей показник.

Результати, які ми отримали, узгоджуються з даними літератури [10], що вказують на те, що для функціонування внутрішньомітохондріальної частини процесу енергообміну необхідний кисень, однак саме гіпоксія є причиною найбільш виражених порушень енергозабезпечення та невідповідності між енергопотребами клітини й енергопродукцією в системі мітохондріального окиснювального фосфорилування. При гіпоксії зниження надходження кисню в клітину призводить до порушення мітохондріального окиснення та дефіциту АТФ [8]. За рахунок активації процесів анаеробного гліколізу посилюється внутрішньоклітинний ацидоз, що, у свою чергу, призводить до ушкодження цитомембран, яке супроводжується ініціацією пероксидного окиснення ліпідів та накопиченням його продуктів.

На нашу думку, ефективність мексидолу пов'язана з його специфічною дією на енерге-

тичний обмін, що зумовлено дією сукцинату, який входить до складу даного коригувального чинника і за умов гіпоксії, потрапляючи у внутрішньоклітинний простір, окиснюється в дихальному ланцюгу. Мексидол проявив себе як антигіпоксикант прямої енергізуючої дії, ефект якого пов'язаний із впливом на ендогенне дихання мітохондрій, активацією їх енергосинтезувальної функції. Дія мексидолу зумовлена посиленням компенсаторних метаболічних потоків, які постають у дихальний ланцюг енергетичні субстрати [23].

Дані літератури свідчать про формування енергодефіцитних станів при токсичному ураженні печінки, що проявляється підвищеними витратами субстратів гліколізу і глікогенолізу – глюкози та глікогену [10].

Вивчено вміст глюкози у сироватці крові та глікогену в печінці та міокарді уражених щурів після введення мексидолу.

Вміст глюкози в сироватці крові після ураження токсикантами максимально зростав наприкінці дослідження і становив $(11,70 \pm 0,10)$ ммоль/л проти $(4,90 \pm 0,08)$ ммоль/л в інтактних тварин, що вказувало на розвиток гіперглікемії в отруєному організмі (табл. 3). Це, очевидно, є наслідком гідролізу глікогену та використання глюкози, яка бере участь в утворенні та функціонуванні компенсаторно-захисних механізмів при дії тетрахлорметану і карбофосу на організм.

Однак після введення мексидолу даний показник зменшився та становив $(7,85 \pm 0,26)$ ммоль/л, що на 79 % нижче від рівня уражених щурів.

Відомо, що фізіологічну концентрацію глюкози у крові підтримує глікоген печінки. При вивченні вмісту глікогену встановлено вірогідне його зменшення в печінці уражених тварин протягом усього експерименту (табл. 4).

Так, на 30 та 7 доби введення ксенобіотиків цей показник знизився на 48 %. При використанні мексидолу вміст глікогену збільшився на 49 % та наблизився до рівня інтактного контролю. Відмічено його зменшення в міокарді отруєних щурів на 13 % в останній термін дослідження.

Після використання антиоксиданта показник збільшився на 8 %. Використаний коригувальний чинник позитивно вплинув на вміст глюкози та глікогену в досліджуваних тканинах, що призведе-

Таблиця 3 – Вміст глюкози в сироватці крові (ммоль/л) тварин за комбінованої дії тетрахлорметану і карбофосу після застосування мексидолу ($M \pm m$, $n=54$)

Група тварин	Термін дослідження, доба			
	10+4 CCl_4	10+7 CCl_4	30+4 CCl_4	30+7 CCl_4
Сироватка крові				
Інтактний контроль	4,90±0,08			
Уражені токсикантами	5,60±0,14*	6,10±0,19*	8,90±0,16*	11,70±0,10*
Уражені+мексидол	4,97±0,07**	5,31±0,36	5,85±0,20**	7,85±0,26**

Таблиця 4 – Вміст глікогену в печінці та міокарді (ммоль/кг) тварин за комбінованої дії тетрахлорметану і карбофосу після застосування мексидолу ($M \pm m$, $n=54$)

Група тварин	Термін дослідження, доба			
	10+4CCl ₄	10+7CCl ₄	30+4CCl ₄	30+7CCl ₄
Печінка				
Інтактний контроль	117,00±2,73			
Уражені токсикантами	92,67±2,04*	83,33±1,76*	65,00±1,52*	61,17±1,83**
Уражені+мексидол	118,30±2,29**	119,00±4,33**	104,30±3,66**	118,70±3,75**
Міокард				
Інтактний контроль	67,40±0,70			
Уражені токсикантами	63,67±1,64	62,95±0,46*	61,02±0,53*	58,80±0,57*
Уражені+мексидол	66,00±1,88	66,17±3,45	65,00±2,34	64,17±1,40**

ло до вірогідного зниження вмісту глюкози та підвищення вмісту глікогену в останні терміни отруєння токсикантами. Це дозволяє вважати доцільним використання його для корекції порушень вуглеводного обміну за умов ураження карбофосом і тетрахлорметаном.

ВИСНОВКИ. 1. Комбіноване ураження щурів тетрахлорметаном і карбофосом призводить до значних порушень в енергозабезпеченні органів щурів. Останнє підтверджується зниженням активності сукцинатдегідрогенази і цитохромоксидази в печінці й міокарді щурів після ураження та супроводжується збільшенням вмісту глюкози в сироватці крові, а також зменшенням

вмісту глікогену в печінці й міокарді, що свідчить про глибокі порушення у вуглеводному обміні за токсичної дії карбофосу і тетрахлорметану.

2. Доведено ефективність застосування антиоксиданта мексидолу. Він викликає позитивні зміни активності сукцинатдегідрогенази і цитохромоксидази, вмісту глюкози та глікогену в досліджуваних тканинах. Введення мексидолу в уражений організм призводить до зростання активності вищевказаних ферментів, яка після ураження зазнає вірогідного зниження, та до зменшення вмісту глюкози в сироватці крові, збільшення вмісту глікогену в печінці та міокарді, що свідчить про антигіпоксанти властивості даного лікарського препарату.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Токсикокинетика фосфорорганических инсектицидов при острых пероральных отравлениях и рациональная тактика детоксикации организма / В. А. Маткевич, Ж. А. Лисовик, Е. А. Лужников, В. Н. Александровский // Токсикол. вестн. – 2010. – № 6 (105). – С. 6–10.
2. Трусов Н. В. Характеристика острого токсического действия четыреххлористого углерода как модели окислительного стресса / Н. В. Трусов, М. А. Ускова // Токсикол. вестн. – 2009. – № 1. – С. 12–17.
3. Новые маркеры интоксикации фосфорорганическими соединениями в пептидной фракции плазмы крови крыс / В. Н. Бабаков, Е. П. Подольская, Н. В. Гончаров [и др.] // Токсикол. вестн. – 2010. – № 2. – С. 30–37.
4. Войтенко Н. Г. Проблемы диагностики при интоксикации фосфорорганическими соединениями / Н. Г. Войтенко, Д. С. Прокофьева, Н. В. Гончаров // Токсикол. вестн. – 2013. – № 5. – С. 2–5.
5. Забродский П. Ф. Влияние хронической интоксикации фосфорорганическими инсектицидами на фагоцитарно-метаболическую активность нейтрофилов, показатели системы иммунитета и содержание

6. провоспалительных цитокинов в крови / П. Ф. Забродский, М. С. Громов, М. С. Шехтер // Токсикол. вестн. – 2013. – № 1. – С. 28–30.
6. Karami-Mohajeri S. Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates: a systematic review / S. Karami-Mohajeri, M. Abdollahi // Hum. Exp. Toxicol. – 2011. – **30**, No. 9. – P. 1119–1140.
7. Шмурак В. И. Биохимические маркеры интоксикации фосфорорганическими отравляющими веществами / В. И. Шмурак, И. Д. Курдюков, А. Д. Надеев // Токсикол. вестн. – 2012. – № 4. – С. 30–34.
8. Skulachev V. P. New data on biochemical mechanism of programmed senescence of organisms and antioxidant defense of mitochondria / V. P. Skulachev // Biochemistry. – 2009. – **74**, No. 12. – P. 1718–1721.
9. Жиденко А. А. Влияние глифосата на энергетический обмен в органах карпа / А. А. Жиденко, У. В. Бибчук, Е. В. Барбухо // Укр. біохім. журн. – 2013. – **85**, № 3. – С. 22–29.
10. Ширяева А. П. Состояние дыхательной цепи митохондрий печени крыс с экспериментальным

токсическим гепатитом / А. П. Ширяева, Е. В. Байдюк, А. В. Аркадьева // Цитология. – 2007. – 49, № 2. – С. 52–54.

11. Новиков В. Е. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия / В. Е. Новиков, О. С. Левченкова // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2013. – 76, № 5. – С. 37–47.

12. Стельмах В. В. Метаболические корректоры на основе янтарной кислоты как средства патогенетической терапии при хронических вирусных гепатитах / В. В. Стельмах, В. Г. Радченко, В. К. Козлов // Тер. арх. – 2011. – № 2. – С. 67–71.

13. Gross D. Ethics in animal-based research / D. Gross, R. Tolba // *European Surgical Research*. – 2015. – 55 (1–2). – P. 43–57.

14. Ojha A. Effect of combined exposure of commonly used organophosphate pesticides on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in rat tissues / A. Ojha, S. K. Yaduvanshi, N. Srivastava // *Pestic. Biochem. Physiol.* – 2011. – 99, No. 2. – P. 148–156.

15. Экспериментальная модель токсического поражения печени и способы ее коррекции / М. А. Хильчук, Е. Е. Есауленко, А. А. Ладутько, И. М. Быков // *Аллергология и иммунология*. – 2012. – 13, № 1. – С. 131.

16. Воронина Т. А. Антиоксидант мексидол. Основные нейрорепродуктивные эффекты и механизм действия / Т. А. Воронина // *Психофармакология и биол. наркология*. – 2009. – № 6. – С. 2–12.

17. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // *Докл. АН СССР*. – 1979. – 247, № 6. – С. 1513–1516.

18. Ещенко Н. Д. Определение количества янтарной кислоты и активности сукцинатдегидрогеназы / Н. Д. Ещенко, Г. Г. Вольский // *Методы биохимических исследований*. – Л. : Изд-во Ленинград. ун-та, 1982. – С. 207–210.

19. Кривченкова Р. С. Определение активности цитохромоксидазы в суспензии митохондрий / Р. С. Кривченкова // *Современные методы в биохимии*. – М. : Медицина, 1977. – С. 47–49.

20. Алексеев В. В. Медицинские лабораторные технологии : руководство по клинич. и лаб. диагностике : в 2 т. / В. В. Алексеев, А. Н. Алипов, В. А. Андреев. – 3-е изд, перераб. и дополн. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 2. – 792 с.

21. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Экспериментальные исследования. Клинические испытания. Анализ фармацевтического рынка / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.

22. Заморський І. І. Аналіз активності сукцинатдегідрогенази та лактатдегідрогенази при гострій та хронічній гіпоксії на фоні введення похідного 2-бензамідо-2-(2-оксоіндолін-3-іліден) оцтової кислоти / І. І. Заморський, Ю. С. Букатару, С. П. Мельничук // *Scientific Journal "ScienceRise: Pharmaceutical Science"*. – 2017. – № 2 (6). – С. 9–13.

23. Пасевич С. П. Антиоксидантна та антигіпоксична ефективність мексидолу при експериментальній гострій нирковій недостатності у щурів за умов хронічної гіпобаричної гіпоксії / С. П. Пасевич, І. І. Заморський // *Клініч. та експерим. патологія*. – 2009. – 8, № 2. – С. 51–53.

REFERENCES

1. Matkevich, V.A., Lisovik, Zh.A., Luzhnikov, Ye.A., & Aleksandrovskiy, V.N. (2010). Toksikokinetika fosfororganicheskikh insektitsidov pri ostrykh peroralnykh otravleniyakh i ratsionalnaya taktika detoksikatsii organizma [Toxicokinetics of organophosphorous insecticides for acute oral poisoning and rational tactics of detoxification of the body]. *Toksikologicheskij vestnik – Toxicological Herald*, 6 (105), 6-10 [in Russian].

2. Trusov, N.V., & Uskova, M.A. (2009). Kharakteristika ostrogo toksicheskogo deystviya chetyrekhkhlorigoroda kak modeli oksislitel'nogo stressa [Characteristic of the acute toxic effect of carbon tetrachloride as a model of oxidative stress]. *Toksikologicheskij vestnik – Toxicological Herald*, 1, 12-17 [in Russian].

3. Babakov, V.N., Podolskaya, Ye.N., & Goncharov, N.V. (2010). Novyye markery intoksikatsii fosfororganicheskimi soyedineniyami v peptidnoy fraktsii plazmy krovi krysa [New markers of intoxication with organophosphorus compounds in the peptide fraction of rat blood plasma]. *Toksikologicheskij vestnik – Toxicological Herald*, 2, 30-37 [in Russian].

4. Voytenko, N.G., Prokofyeva, D.S., & Goncharov, N.V. (2013). Problemy diagnostiki pri intoksikatsii fosfororganicheskimi soyedineniyami [Problems of diagnostics during intoxication with organophosphorus compounds]. *Toksikologicheskij vestnik – Toxicological Herald*, 5, 2-5 [in Russian].

5. Zabrodskiy, P.F., Gromov, M.S., & Shekhter, M.S. (2013). Vliyaniye khronicheskoy intoksikatsii fosfororganicheskimi insektitsidami na fagotsitarno-metabolicheskuyu aktivnost neytrofilov, pokazateli sistemy immuniteta i sodержaniye provospalitel'nykh tsitokinov v krovi [Influence of chronic intoxication with organophosphorous insecticides on the phagocyte-metabolic activity of neutrophils, indices of the immunity system and the content of pro-inflammatory cytokines in the blood]. *Toksikologicheskij vestnik – Toxicological Herald*, 1, 28-30 [in Russian].

6. Karami-Mohajeri, S., & Abdollahi, M. (2011). Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates: a systematic review. *Hum. Exp. Toxicol.*, 30 (9), 1119–1140.

7. Shmurak, V.I., Kurdyukov, I.D., & Nadeyev, A.D. (2012). Biokhimiicheskiye markery intoksikatsii fosfororganicheskimy otravlyayushchimi veshchestvami [Biochemical markers of intoxication with organophosphorous toxic agents]. *Toksikologicheskiy vestnik – Toxicological Herald*, 4, 30-34 [in Russian].
8. Skulachev, V.P. (2009). New data on biochemical mechanism of programmed senescence of organisms and antioxidant defense of mitochondria. *Biochemistry*, 74 (12), 1718-1721 [in Russian].
9. Zhidenko, A.A., Bibchuk, U.V., & Barbukho, E.V. (2013). Vliyaniye glifosata na energeticheskiy obmen v organakh karpa [Influence of glyphosate on energy metabolism in carp organs]. *Ukrainskiy biokhimichnyi zhurnal – Ukrainian Biochemical Journal*, 85 (3), 22-29 [in Ukrainian].
10. Shiryayeva, A.P., Baydyuk, Ye.V., & Arkadyeva, A.V. (2007). Sostoyaniye dykhatelnoy tsepi mitokhondriy pecheni krysa eksperimentalnym toksicheskim gepatitom [The state of the liver mitochondrial respiratory chain of rats with experimental toxic hepatitis]. *Tsitologiya – Cytology*, 49 (2), 52-54 [in Russian].
11. Novikov, V.E., & Levchenkova, O.S. (2013). Novyye napravleniya poiska lekarstvennykh sredstv s antigipoksicheskoy aktivnostyu i misheni dlya ikh deystviya [New directions in the search for drugs with antihypoxic activity and targets for their action]. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya – Experimental and Clinical Pharmacology*, 76 (5), 37-47 [in Russian].
12. Stelmakh, V.V., Radchenko, V.G., & Kozlov, V.K. (2011). Metabolicheskiye korrektoiry na osnove yantarnoy kisloty kak sredstva patogeneticheskoy terapii pri khronicheskikh virusnykh gepatitakh [Metabolic correctors on the basis of succinic acid as a means of pathogenetic therapy in chronic viral hepatitis]. *Terapevticheskiy arkhiv – Therapeutic Archive*, 2, 67-71 [in Russian].
13. Gross, D., & Tolba, R. (2015). Ethics in animal-based research. *European Surgical Research*, 55 (1-2), 43-57.
14. Ojha, A., Yaduvanshi, S.K., & Srivastava, N. (2011). Effect of combined exposure of commonly used organophosphate pesticides on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in rat tissues. *Pestic. Biochem. Physiol.*, 99 (2), 148-156.
15. Khilchuk, M.A., Yesaulenko, Ye.Ye., Ladutko, A.A., & Bykov, I.M. (2012). Ekspierimentalnaya model toksicheskogo porazheniya pecheni i sposoby yeye korrektsii [Experimental model of toxic damage of the liver and ways of its correction]. *Allergologiya i immunologiya – Allergology and Immunology*, 13 (1), 131 [in Russian].
16. Voronina, T.A. (2009). Antioksidant meksidol. Osnovnyye neyropsikhotroponnyye efekty i mekhanizm deystviya [Antioxidant mexidol. Major neuropsychotropic effects and mechanism of action]. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya – Psychopharmacology and Biological Narcology*, 6, 2-12 [in Russian].
17. Rybolovlev, Yu.R., & Rybolovlev, R.S. (1979). Dozirovaniye veshchestv dlya mlekopitayushchikh po konstantam biologicheskoy aktivnosti [Dosage of substances for mammals according to biological activity constants]. *Doklady AN SSSR – Reports of the USSR Academy of Sciences*, 247 (6), 1513-1516 [in Russian].
18. Yeshchenko, N.D., & Volskiy, G.G. (1982). Opredeleniye kolichestva yantarnoy kisloty i aktivnosti suksinatdegidrogenazy [Determination of the amount of succinic acid and the activity of succinate dehydrogenase]. *Metody biokhimicheskikh issledovaniy – Methods of Biochemical Research*. Leningrad: Leningrad University Publishing House [in Russian].
19. Krivchenkova, R.S. (1977). Opredeleniye aktivnosti tsitokhromoksidazy v suspensii mitokhondriy [Determination of cytochrome oxidase activity in the mitochondrial suspension]. *Sovremennyye metody v biokhimii – Modern Methods in Biochemistry*. Moscow: Meditsina [in Russian].
20. Alekseyev, V.V., Alipov, A.N., & Andreyev, V.A. (2013). *Meditsinskiye laboratornyye tekhnologii: rukovodstvo po klinicheskoy i laboratornoy diagnostike: v 2-kh t. [Medical laboratory technologies: a guide to clinical and laboratory diagnosis: in 2 vol.]*. Moscow: Geotar-Media [in Russian].
21. Lapach, S.N., Chubenko, A.V., & Babich, P.N. (2007). *Statisticheskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniyem Yekhsel. Ekspierimentalnyye issledovaniya. Klinicheskkiye ispytaniya. Analiz farmatsevticheskogo rynka [Statistical methods in biomedical research using Excel. Experimental research. Clinical trials. Analysis of the pharmaceutical market]*. Kyiv: Morion [in Ukrainian].
22. Zamorskiy, I.I., Bukataru, Yu.S., & Melnychuk, S.P. (2017). Analiz aktyvnosti suksynatdehidrogenazy ta laktatdehidrogenazy pry hostrii ta khronichnii hipoksii na foni vvedennia pokhidnoho 2-benzamido-2-(2-oksoindolin-3-iliden) otstovoi kisloty [Analysis of the activity of succinate dehydrogenase and lactate dehydrogenase in acute and chronic hypoxia on the background of the introduction of 2-benzamido-2-(2-oxoindoline-3-ylidene) acetic acid derivative]. *Scientific Journal "ScienceRise: Pharmaceutical Science"*, 2 (6), 9-13 [in Ukrainian].
23. Pasevych, S.P., & Zamorskiy, I.I. (2009). Antyoksydannta ta antyhipoksychna efektyvnist meksydolu pry ekspierimentalnii hostrii nyrkovii nedostatnosti u shchuriv za umov khronichnoi hipobarichnoi hipoksii [Antioxidant and antihypoxic efficacy of mexidol in experimental acute renal failure in rats under conditions of chronic hypobaric hypoxia]. *Klinichna ta ekspierimentalna patolohiia – Clinical and Experimental Pathology*, 8 (2), 51-53 [in Ukrainian].

АКТИВНОСТЬ БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ОРГАНИЗМЕ КРЫС, ОДНОВРЕМЕННО ПОРАЖЕННЫХ КАРБОФОСОМ И ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ, ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ МЕКСИДОЛОМ

Резюме

Вступление. Попадая в организм человека и животных, фосфорорганические вещества вызывают активацию свободнорадикальных процессов, подавляют защитно-компенсаторные силы, ингибируют энзимы, участвующие в процессах энергообеспечения клеток. Тетрахлорметан, ксенобиотик, который используют в промышленности, сельском хозяйстве и быту, имеет токсическое воздействие на печень. В реальной жизни нередко встречается комбинированное действие нескольких токсических факторов, которые, в зависимости от условий, могут нарушить равновесие окислительных процессов в организме и привести к тяжелым заболеваниям.

Цель исследования – изучить интенсивность процессов энергообеспечения в организме крыс в условиях одновременного поражения их фосфорорганическими соединениями и тетрахлорметаном, а также эффективность применения при этом антиоксиданта мексидола.

Методы исследования. Исследования проведены на белых крысах-самцах, которым ежедневно в течение 30 дней вводили карбофос (20 мг/кг) и тетрахлорметан двукратно через сутки (1 мл/кг). Животных выводили из эксперимента под тиопентал-натриевым наркозом на 10 и 30 сутки отравления карбофосом и 4 и 7 сутки после поражения тетрахлорметаном. В печени и сердце крыс определяли активность сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы и содержание гликогена, в сыворотке крови – содержание глюкозы.

Результаты и обсуждение. В течение всего эксперимента наблюдали прогрессирующее уменьшение в печени и миокарде пораженных животных активности сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы, которая к концу исследования оказалась самой низкой. Содержание глюкозы в сыворотке крови после поражения токсикантами максимально увеличилось в конце эксперимента. В этот же период отмечали максимальное снижение содержания гликогена в печени и миокарде пораженных животных. Применение мексидола привело к повышению активности митохондриальных энзимов, а также нормализовало содержание глюкозы в сыворотке крови и гликогена в печени и миокарде пораженных крыс, что подтвердило его антигипоксантные свойства.

Вывод. Комбинированное поражение крыс тетрахлорметаном и карбофосом приводит к значительным нарушениям в энергообеспечении органов животных. Доказана эффективность применения мексидола как антигипоксанта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: карбофос; тетрахлорметан; мексидол; сукцинатдегидрогеназа; цитохромоксидаза; глюкоза; гликоген.

L. A. Boyko, L. S. Fira, N. I. Burmas
I. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

ACTIVITY OF BIOENERGY PROCESSES IN THE ORGANISM OF RATS IMMEDIATELY AFFECTED BY CARBOPHOS AND TETRACHLOROMETHANE AND AFTER CORRECTION BY MEXIDOL

Summary

Introduction. Getting into the human body and animals, organophosphorous substances cause the activation of free radical processes, suppress protective and compensatory forces, inhibit the enzymes involved in the energy supply of cells. Tetrachloromethane, a xenobiotic used in industry, agriculture and everyday life, has a toxic effect on the liver. In real life, there is often a combined effect of several toxic factors, which, depending on the conditions, can disrupt the balance of oxidative processes in the body and lead to serious illnesses.

The aim of the study – to learn the intensity of energy supply processes in the body of rats under the conditions of simultaneous destruction of their organophosphorus compounds and carbon tetrachloride, as well as the effective of using the antioxidant mexidol under the given conditions.

Research Methods. The studies were carried out on white male rats, which daily for 30 days were administered carbophos (20 mg/kg) and tetrachloromethane twice – every other day (1 ml/kg). The animals were excised from

the experiment under thiopental anesthesia on the 10th and 30th days of carbophosic poisoning and on the 4th and 7th days after the defeat with carbon tetrachloride. In the liver and heart of animals, the activity of succinate dehydrogenase, cytochrome oxidase and glycogen content was determined, and the glucose content in blood serum.

Results and Discussion. During the entire experiment, there was a progressive decrease in succinate dehydrogenase and cytochrome oxidase activity in the liver and myocardium of affected animals, which were the lowest by the end of the study. The content of glucose in the blood serum after the defeat by toxicants was maximized at the end of the experiment. In the same period, the maximum decrease in glycogen content in the liver and myocardium of affected animals was observed. The use of mexidol led to an increase in the activity of mitochondrial enzymes, and also normalized the level of glucose in blood serum and glycogen in the liver and myocardium of affected rats, which confirms its antihypoxic properties.

Conclusions. The combined defeat of rats with tetrachloromethane and carbophos leads to significant disturbances in the energy supply of the organs of the rats. The effectiveness of mexidol as an antihypoxant has been proved.

KEY WORDS: carbophos; carbon tetrachloride; mexidol; succinate dehydrogenase; cytochrome oxidase; glucose; glycogen.

Отримано 05.07.18

Адреса для листування: Л. С. Фіра, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: fira@tdmu.edu.ua.