



УДК 599.32+615.9

## Ефективність застосування ентеросгелю в умовах одночасного ураження щурів карбофосом і тетрахлорметаном

Л.А. Бойко, Л.С. Фіра, П.Г. Лихацький

*ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України", Тернопіль, Україна*

Одночасне ураження щурів карбофосом і тетрахлорметаном викликає активацію процесів ліпопероксидації, поглиблення ендогенної інтоксикації, на що вказує підвищений вміст молекул середньої маси у сироватці крові та печінці щурів, а також зумовлює розвиток деструктивних процесів у печінці, свідченням чому є висока активність трансміназ у сироватці крові. Відмічене зниження активності ацетилхолінестерази у крові, що свідчить про токсичний вплив карбофосу на гідроліз ацетилхоліну та підвищення збудливості нервової системи. Застосування ентеросгелю проявило позитивний вплив на виявлені порушення в ураженому організмі.

*Ключові слова:* молекули середньої маси; амінотрансфераза; лужна фосфатаза; ацетилхолінестераза

## Effectiveness of enterosgel usage in the conditions of simultaneous destruction of rats by karbofos and carbon tetrachloride

L.A. Boyko, L.S. Fira, P.G. Lychatskiy

*SHEI "I.Y. Horbachevsky Ternopil State Medical University of the Ministry of Public Health of Ukraine", Ternopil, Ukraine*

The aim of our study was to examine the effectiveness of the enterosgel sorbent in the terms of simultaneous destruction of rats by karbofos and carbon tetrachloride. Experiments were carried out on white rats weighing 175–200 g, which were kept on a standard diet. Karbofos was administered intragastrically on daily basis in the aqueous solution at the rate of 20 mg/kg of the body weight, which is 1/10 of the LD<sub>50</sub>. Carbon tetrachloride was administered intraperitoneally, twice a day in the form of a 50% oil solution at a dose of 1.0 ml/kg of animal. Animals received enterosgel daily by intragastric way at the rate of 120 mg/kg of body weight. The activity of free radical processes in rats was assessed by thiobarbituric acid content – active products (TBA-AP) in serum, liver and heart homogenates. Level of endogenous intoxication was determined by the content of average weight molecules (AWM) in serum and liver homogenate. The degree of cytolysis of hepatocytes was assessed by the activity of alanine and aspartate aminotransferase (AlAT, AsAT), alkaline phosphatase (ALP) in serum, liver and heart homogenates. The degree of damage of the nervous system was studied by the activity of acetylcholinesterase (AChE) in serum and liver homogenate. Content of TBA-AP in serum, liver and myocardium increased throughout the period of study. Reduction of TBA-AP was observed in studied tissues after applying of enterosgel sorbent in the affected body. After the defeat by toxicants we showed significant increase of fraction of AM<sub>1</sub> (chain aminoacids dominate) and AM<sub>2</sub> (aromatic aminoacids dominate) in serum and liver of experimental rats throughout the experiment. Enterosgel showed a positive effect on this index, reducing the content of MSM molecules. Due to toxic effects of endogenous and exogenous toxins in cells degradation and changing the permeability of plasma membranes of hepatocytes was observed as evidenced by the increased activity of both AlAT and AsAT in serum and decreased in liver and myocardium. Throughout the experiment a positive effect of enterosgel on these indices was observed, which activity decreased in serum and increased in liver and myocardium. Another marker of hepatic cytolysis is alkaline phosphatase, which activity increase in serum shows the development of inflammation in the liver. It is noted that after enterosgel introduction into the body affected by xenobiotics ALP activity decreases. The main pathogenetic mechanism of karbofos action is based on the inhibition of AChE – an enzyme that catalyzes the hydrolysis of acetylcholine and plays an important role in synaptic transmission of nerve impulses. Throughout the experiment, under the action of toxicants, decreasing of the AChE

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», вул. Майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.*

*HSEI "Ternopil State Medical University by I.Y. Horbachevsky of MPH of Ukraine", Freedom Square str., 1, 46001, Ternopil, Ukraine.  
Tel.: +38-096-377-63-90. E-mail: ludafira@mail.ru*

activity took place, and when injecting into the affected body enterosgel we observed increased activity of the enzyme. Thus, the usage of enterosgel resulted in the depressing process of free radical oxidation, reduction of endogenous intoxication and decrease in the inflammation in the rats affected by xenobiotics, allowing to carry out subsequent studies of the efficiency of this sorbent under conditions of chemical poisoning.

**Keywords:** average weight molecules; aminotransferases; alkaline phosphatase; acetylcholinesterase

## Вступ

Хімізація промисловості та сільського господарства спричинила зростання впливу хімічних токсинів на організм людини та тварин. Це зумовлено значним забрудненням навколишнього середовища різними пестицидами. Серед них одними із найтоксичніших сполук є карбофос і тетрахлорметан (Walewsky et al., 2003; Vongko, 2004). Дані ксенобіотики, залежно від умов, можуть порушувати рівновагу між окиснювальними процесами та захисними системами в організмі. Утворені при цьому токсини поглиблюють ендогенну інтоксикацію та можуть викликати токсичне ураження печінки – органа, який відіграє головну роль у регуляції обміну речовин цілісного організму. Для усунення проявів ендогенної інтоксикації застосовують сорбенти. Сорбенти видаляють токсини із просвіту кишечника, очищують травні соки шлунково-кишкового тракту, здійснюють зворотний пасаж токсинів і метаболітів із крові, модифікують ліпідний та амінокислотний спектри вмісту кишечника (Zhminko et al., 2003, Bondarev et al., 2008).

Метою нашого дослідження було вивчити ефективність застосування сорбенту ентеросгелю в умовах одночасного ураження щурів карбофосом та тетрахлорметаном.

## Матеріал і методи досліджень

Досліди проведені на білих щурах масою тіла 175–200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського». Виконували їх згідно із Загальними принципами експериментів на тваринах, схваленими на Національному конгресі з біоетики (Київ, 2001). Утримання тварин і маніпуляції з ними проводили згідно з положеннями статті 26 Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006 р. № 3447-IV, «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та наукових цілей», «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», затверджених 20.09.2001 р. І Українським національним конгресом із біоетики та з урахуванням положень, викладених у NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (Guide, 2011).

Тварин поділили на дев'ять груп:

- 1 – інтактний контроль,
- 2 – тварини, уражені карбофосом протягом 10 діб та 4-та доба ураження тетрахлорметаном,
- 3 – ураження, як у 2-ї групи та після застосування ентеросгелю,
- 4 – 10 діб ураження карбофосом та 7-ма доба отруєння  $CCI_4$ ,
- 5 – щури, уражені карбофосом протягом 10 діб та 7-ма доба розвитку токсичного гепатиту (тварини цієї групи отримували ентеросгель протягом 10 діб),

6 – щури, уражені карбофосом протягом 30 діб та 4-та доба розвитку тетрахлорметанового гепатиту,

7 – щури, які після ураження токсикантами, як у попередній групі, та після отримування ентеросгелю протягом усього експерименту,

8 – 30 діб уведення карбофосу та 7-ма доба ураження  $CCI_4$ ,

9 – уражені щури, як у 8-й групі, та після 30-добового уведення ентеросгелю.

Карбофос вводили щоденно внутрішньошлунково у вигляді водного розчину з розрахунку 20 мг/кг маси тіла тварини, що становить 1/10 від  $LD_{50}$ . Тетрахлорметан вводили внутрішньочеревино, дворазово – через добу у вигляді 50% олійного розчину у дозі 1,0 мл/кг маси тварини (Gubskiy et al., 2005). Ентеросгель тварини отримували щоденно інтрагастрально з розрахунку 120 мг/кг маси тіла. Дозу підбирали емпірично, виходячи із середньотерапевтичної дози для людей і перерахунку її на тварин (Rybolovlev, 1979).

Щурів піддавали евтаназії з використанням тіопенталу натрію. Для досліджень обрали сироватку крові, міокард і печінку тварин. Кров забирали із серця тварин, яку центрифугували зі швидкістю 3 000 об./хв протягом 30 хвилин. Отриману сироватку крові (надосадову рідину) використовували для проведення досліджень. Відібрану печінку та серце (250 мг) використовували для отримання гомогенату методом диференційного гомогенізування, яке проводили після попередньої перфузії з 2,5 мл фізіологічного розчину.

Активність вільнорадикальних процесів в організмі щурів оцінювали за вмістом кислотних тіобарбітур-активних продуктів (ТБК-АП) у сироватці крові, гомогенатах печінки та серця. У ліпідних системах унаслідок процесів перекисного окиснення ліпідів утворюється малоновий діальдегід (МДА), взаємодія якого із 2-тіобарбітуровою кислотою викликає утворення хромогену з максимумом поглинання у червоній області видимого спектра при довжині хвилі 535 нм. Вміст МДА визначали з урахуванням коефіцієнта молярної екстинкції утвореного хромогену і виражали у мкмоль/л для крові та в мкмоль/кг для тканинних гомогенатів (Kolb et al., 1982; Lushchak et al., 2004).

Ступінь ендогенної інтоксикації визначали за вмістом молекул середньої маси (МСМ) у сироватці крові та гомогенаті печінки. Метод полягає у виділенні кислоторозчинної фракції молекул середньої маси з наступною детекцією десятикратно розведеної надосадової рідини при довжинах хвиль 254 та 280 нм проти дистильованої води на СФ-46. Результати виражали в одиницях, чисельно рівних показникам екстинкції (Nikolaichik et al., 1989).

Ступінь цитолізу гепатоцитів оцінювали за активностями аланін- та аспаргатамінотрансфераз (АлАТ, АсАТ) і лужної фосфатази (ЛФ) у сироватці крові, гомогенатах печінки та серця. Визначення АлАТ проводили шляхом амінування 2-оксоглутарової кислоти L-аланіном, яке відбувається під дією аланінамінотрансферази, утворю-

ються L-глутамінова та пірвіноградна кислоти. За взаємодії ПВК із 2,4-динітрофенілгідразиним у лужному середовищі утворюються 2,4-динітрофенілгідрозони, що мають високий коефіцієнт молярної екстинції, тому оптична щільність їх, яка реєструється на ФЕКУ, прямо пропорційна активності ферменту. Розрахунок активності ферменту проводили за калібрувальним графіком, побудованим за вмістом ПВК, і виражали в мкмоль/(л·год) (Reitman, 1957). Визначення АсАТ базувалося на вимірюванні оптичної густини 2,4-нітрофенілгідрозонів 2-оксоглютарової та пірвіноградної кислот у лужному середовищі. Оскільки гідрозон пірвіноградної кислоти має вищий коефіцієнт молярної екстинції, спостерігається пряма залежність оптичної густини реакційного розчину від активності ферменту. Розрахунок активності ферменту проводили за калібрувальним графіком, побудованим за вмістом ПВК, і виражали в мкмоль/(л·год) (Reitman, 1957). Визначення активності лужної фосфатази ґрунтувалося на властивості ферменту гідролізувати ефірний зв'язок у β-гліцерофосфаті з відщепленням фосфатної кислоти. Фосфор визначали колориметричним методом за реакцією з молібденовим реактивом за присутності відновника ейконогену або аскорбінової кислоти. Продукт реакції – молібденовий синій, інтенсивність забарвлення якого пропорційна кількості фосфору у пробі та характеризує активність ферменту (Kind, 1954).

Ступінь ураження нервової системи вивчали за активністю ацетилхолінестерази (АХЕ) у сироватці крові та

гомогенаті печінки, яку виражали в мікрограмах ацетилхоліну, що гідролізувався, на 1 мл сироватки крові або гомогенату печінки за 1 хвилину. Під час реакції ацетилхоліну з лужним розчином гідроксиламінхлориду утворюється гідроксомова кислота, яка в кислому середовищі з хлорним залізом дає кольорову реакцію, що залежить від концентрації ацетилхоліну. Вимірювали оптичну густину дослідної проби на ФЕКУ за довжини хвилі 540 нм (Yermolayeva et al., 2008).

Статистичну обробку отриманих даних проводили стандартними методами варіаційної статистики, розраховувати середні величини, їх похибки, достовірність відмінності обчислювали із застосуванням t-критерію Стьюдента (Larach et al., 2000), зміни вважали достовірними при  $P < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

У тварин, уражених ксенобіотиками, вміст ТБК-АП у сироватці крові зростав протягом усього терміну дослідження (табл. 1). На 10-ту добу ураження карбофосом та 4-ту добу отруєння тетрахлорметаном вміст ТБК-АП зріс на 42%, у випадку десятиденної інтоксикації карбофосом і на 7-му добу уведення тетрахлорметану даний показник збільшився на 85%. Після 30-денного уведення карбофосу та на 4-ту добу отруєння  $CCl_4$  вміст ТБК-АП зріс у сироватці крові на 185%.

Таблиця 1

Динаміка біохімічних показників у сироватці крові щурів, одночасно уражених карбофосом і тетрахлорметаном, після корекції ентеросгелем ( $M \pm m$ )

Показник	Інтактний конт роль, n = 6	Термін дослідження, доба							
		10 + 4 $CCl_4$		10 + 7 $CCl_4$		30 + 4 $CCl_4$		30 + 7 $CCl_4$	
		уражені, n = 6	корекція, n = 6	уражені, n = 6	корекція, n = 6	уражені, n = 6	корекція, n = 6	уражені, n = 6	корекція, n = 6
ТБК-АП, мкмоль/л	0,92 ± 0,03	1,31 ± 0,02*	1,14 ± 0,01**	1,70 ± 0,01*	1,45 ± 0,01**	2,62 ± 0,02*	2,36 ± 0,01**	3,07 ± 0,01*	2,79 ± 0,01**
СМ <sub>1</sub> , у. о./л	0,99 ± 0,10	1,62 ± 0,02*	0,96 ± 0,01**	1,79 ± 0,03*	1,17 ± 0,01**	2,20 ± 0,02*	1,33 ± 0,01**	2,30 ± 0,02*	1,52 ± 0,01**
СМ <sub>2</sub> , у. о./л	1,11 ± 0,16	1,68 ± 0,01*	1,18 ± 0,01**	1,90 ± 0,03*	1,24 ± 0,01**	2,13 ± 0,01*	1,54 ± 0,01**	2,18 ± 0,02*	1,75 ± 0,01**
АлАТ, мкмоль / (л год.)	1,17 ± 0,01	1,62 ± 0,02*	1,42 ± 0,01**	1,98 ± 0,02*	1,55 ± 0,01**	2,07 ± 0,01*	1,57 ± 0,01**	2,12 ± 0,01*	2,81 ± 0,01**
АсАТ, мкмоль / (л год.)	0,78 ± 0,03	1,25 ± 0,05*	0,96 ± 0,01**	1,71 ± 0,03*	1,51 ± 0,01**	1,75 ± 0,03*	1,52 ± 0,01**	1,80 ± 0,03*	1,57 ± 0,01**
ЛФ, ммоль/л	14,20 ± 0,80	15,67 ± 0,30	14,25 ± 0,01**	17,10 ± 0,24*	15,70 ± 0,01**	19,70 ± 0,27*	17,26 ± 0,01**	21,88 ± 0,16*	19,72 ± 0,02**
АХЕ, мкг/хв	230,00 ± 1,12	185,60 ± 0,96*	223,60 ± 0,84**	165,80 ± 0,90*	191,60 ± 0,95**	156,70 ± 0,51*	173,60 ± 1,12*	151,50 ± 0,93*	167,60 ± 0,58**

Примітки: тут і в наступних таблицях 10 та 30 ФОС – ураження карбофосом протягом 10 та 30 діб, 4 та 7  $CCl_4$  – ураження тетрахлорметаном на 4- та 7-му добу, \* – вірогідні ( $P < 0,05$ ) зміни між тваринами інтактного контролю та ураженими, \*\* – вірогідні ( $P < 0,05$ ) зміни між ураженими тваринами та тваринами, які отримували ентеросгель.

На 30- та 7-му добу еведення токсинів вміст ТБК-АП зростав ще більше і виявився на рівні 234%. Таке підвищення вмісту даної сполуки у сироватці крові свідчить про активацію вільнорадикальних процесів в організмі уражених щурів під впливом використаних токсикантів. При застосуванні сорбенту ентеросгелю в ураженому організмі спостерігається зменшення вмісту ТБК-АП у сироватці крові: при 10-добовому уведенні

карбофосу та на 4-ту добу ураження  $CCl_4$  після застосування сорбенту вміст ТБК-АП знизився на 18%.

При 10-добовій інтоксикації карбофосом та на 7-му добу уведення тетрахлорметану під впливом ентеросгелю досліджуваній показник зменшився на 27%. Після 30-добового уведення карбофосу та на 4-ту добу отруєння  $CCl_4$  ентеросгель знизив вміст ТБК-АП на 29%, відповідно на 30-ту та 7-му добу уведення токсинів

під впливом коригуючого чинника показник зменшився на 31% відносно уражених тварин.

При одночасній дії на організм щурів карбофосу та тетрахлорметану активуються процеси вільнорадикального окиснення, а токсичні продукти, які при цьому утворюються, спричиняють деструктивний вплив на макромолекули, чим поглиблюють ендogenous інтоксикацію організму, про ступінь якої судять за вмістом у сироватці крові МСМ. Після ураження токсикантами ми відмітили достовірне підвищення фракцій  $СМ_1$  (переважають ланцюгові амінокислоти) та  $СМ_2$  (переважають ароматичні амінокислоти) у сироватці крові дослідних щурів протягом усього експерименту (табл. 1). При 10-добовому отруєнні карбофосом і на 4-ту добу ураження  $ССІ_4$  після введення ентеросгелю вміст  $СМ_1$  у сироватці крові знизився в 1,7 раза,  $СМ_2$  – в 1,4 раза. У наступний термін дослідження (10 днів ураження карбофосом і 7 днів отруєння тетрахлорметаном) вміст фракцій  $СМ_1$  і  $СМ_2$  знизився в 1,5 раза. Після 30-добового введення карбофосу та на 4-ту добу отруєння  $ССІ_4$  вміст  $СМ_1$  знизився в 1,6 раза,  $СМ_2$  – в 1,4 раза. У щурів, які отримували ентеросгель, порівняно з ураженими щурами, на 30- та 7-му добу введення токсикантів –  $СМ_1$  знизився в 1,5 раза,  $СМ_2$  – в 1,2 раза. Таким чином, в уражених тварин після введення сорбенту знижувався вміст МСМ у сироватці крові протягом усього експерименту.

Одночасно досліджували коригувальний вплив ентеросгелю на стан плазматичних мембран гепатоцитів. Для цього визначали активність АлАТ, АсАТ у сироватці крові. Внаслідок деструкції та зміни проникності плазматичних мембран клітин печінки після ураження токсикантами підвищувалась активність як АлАТ, так і АсАТ у сироватці крові. Це свідчить, що під впливом карбофосу та тетрахлорметану відбувається цитоліз гепатоцитів і переміщення ферментів у кров.

Дані щодо активності амінотрансфераз наведено в таблиці 1. Введення в уражений організм ентеросгелю викликає зниження даних показників протягом усього терміну дослідження. При 10-добовому введенні карбофосу та на 4-ту добу після ураження  $ССІ_4$  активність АлАТ у сироватці крові знизилася на 17%, АсАТ – на 37%. При 10-добовій інтоксикації карбофосом і на 7-му добу введення тетрахлорметану показники знизились таким чином: АлАТ – на 37%, АсАТ – на 26%. Після 30-добового введення карбофосу та на 4-ту добу отруєння  $ССІ_4$  активність АлАТ знизилася на 43%, АсАТ – на 29%. На 30- та 7-му добу введення токсинів спостерігали зниження активності амінотрансфераз: АлАТ – на 59%, АсАТ – на 30% відносно рівня уражених тварин. Таким чином, протягом усього експерименту спостерігали зниження активності амінотрансфераз у сироватці крові після введення в уражений токсикантами організм ентеросгелю. Зміни були вірогідними у всі терміни дослідження.

Ще одним маркером цитолізу гепатоцитів є ЛФ, підвищення активності якої у сироватці крові свідчить про розвиток запального процесу у печінці (табл. 1). Введення в уражений ксенобіотиками організм ентеросгелю знижує активність ЛФ. При 10-добовому введенні карбофосу та на 4- і 7-му добу ураження  $ССІ_4$  після застосування ентеросгелю активність ЛФ знизилася на

10%. Після 30-добового введення карбофосу та на 4-ту добу отруєння  $ССІ_4$  ентеросгель знизив активність ЛФ на 17%, відповідно на 30- та 7-му добу введення токсинів показник знизився на 15% відносно уражених тварин.

Основний патогенетичний механізм дії карбофосу ґрунтується на пригніченні активності АХЕ – ферменту, що каталізує гідроліз ацетилхоліну та відіграє важливу роль у процесі синаптичної передачі нервового імпульсу. Із даних таблиці 1 видно, що протягом усього експерименту за дії токсикантів відбувалося зниження активності АХЕ, при введенні в уражений організм ентеросгелю спостерігали підвищення активності даного ферменту. При 10-добовому введенні карбофосу та на 4-ту добу ураження  $ССІ_4$  при введенні коригувального чинника активність АХЕ підвищилася на 16,6%. При 10-добовій інтоксикації карбофосом і на 7-му добу введення тетрахлорметану показник зріс на 11,0%. Після 30-добового введення карбофосу та на 4- та 7-му добу отруєння  $ССІ_4$  при введенні ентеросгелю активність даного ферменту підвищилася на 7,0% відносно рівня уражених тварин, що підтверджує коригувальні властивості застосованого нами сорбенту.

У ході експерименту досліджували печінку тварин, уражених вищевказаними ксенобіотиками. У піддослідних щурів спостерігали підвищення вмісту проміжних продуктів вільнорадикального окиснення (табл. 2). Введення в уражений організм ентеросгелю викликало зниження вмісту ТБК-АП. При 10-добовому введенні карбофосу та на 4-ту добу ураження  $ССІ_4$  вміст ТБК-АП знизився на 16,0% після застосування ентеросгелю. При 10-добовій інтоксикації карбофосом і на 7-му добу введення тетрахлорметану показник зменшився на 9,0%. Після 30-добового введення карбофосу та на 4-ту добу отруєння  $ССІ_4$  за введення ентеросгелю вміст ТБК-АП знизився на 16,0%, відповідно на 30- та 7-му добу введення токсинів показник зменшився на 14,0% відносно уражених тварин.

При ураженні тварин токсикантами відмічене достовірне підвищення вмісту фракцій  $СМ_1$  та  $СМ_2$  у печінці піддослідних щурів. У печінці уражених тварин введення коригувального чинника знижувало вміст МСМ протягом усього експерименту. При 10-добовому отруєнні карбофосом і на 4- та 7-му добу ураження  $ССІ_4$  після введення ентеросгелю активність  $СМ_1$  та  $СМ_2$  у печінці знизилася в 1,8 раза. У наступний термін дослідження (10 днів ураження карбофосом і 7 днів отруєння тетрахлорметаном) активність фракцій  $СМ_1$  знизилась удвічі,  $СМ_2$  – в 1,7 раза. Після 30-добового введення карбофосу та на 4-ту добу отруєння  $ССІ_4$  показник  $СМ_1$  знизився в 2,6 раза,  $СМ_2$  – в 1,6 раза у щурів, які отримували ентеросгель порівняно з ураженими щурами; на 30- та 7-му добу введення токсикантів  $СМ_1$  знизився в 2,6 раза,  $СМ_2$  – в 1,2 раза.

Активність амінотрансфераз у печінці знизилася, що свідчить про порушення процесів переамінування та вказує на цитоліз гепатоцитів в ураженому організмі за дії токсикантів. Введення сорбенту ентеросгелю не викликало вірогідного підвищення активності АлАТ і АсАТ (табл. 2). На кінець експерименту активність даних ензимів зросла на 6% відносно рівня уражених щурів.

**Динаміка біохімічних показників у печінці щурів,  
одночасно уражених карбофосом і тетрахлорметаном після корекції ентеросгелем (M ± m)**

Показник	Інтактний контроль, n = 6	Термін дослідження, доба							
		10 + 4 CCl <sub>4</sub>		10 + 7 CCl <sub>4</sub>		30 + 4 CCl <sub>4</sub>		30 + 7 CCl <sub>4</sub>	
		уражені, n = 6	корекція, n = 6	уражені, n = 6	корекція, n = 6	уражені, n = 6	корекція, n = 6	уражені, n = 6	корекція, n = 6
ТБК-АП, мкмоль/кг	8,65 ± 0,27	11,66 ± 0,03*	10,32 ± 0,02**	12,21 ± 0,04*	11,50 ± 0,02**	13,82 ± 0,03*	12,46 ± 0,01**	15,92 ± 0,04*	14,75 ± 0,02**
СМ <sub>1</sub> , у. о./кг	0,46 ± 0,17	0,90 ± 0,01*	0,51 ± 0,01**	1,25 ± 0,01*	0,63 ± 0,01**	1,92 ± 0,02*	0,74 ± 0,01**	2,41 ± 0,02*	0,92 ± 0,02**
СМ <sub>2</sub> , у. о./кг	0,48 ± 0,03	0,94 ± 0,01*	0,52 ± 0,01**	1,31 ± 0,02*	0,77 ± 0,01**	1,89 ± 0,02*	1,18 ± 0,01**	2,35 ± 0,02*	1,94 ± 0,01**
АлАТ, мкмоль / (кг·год.)	2,17 ± 0,01	2,11 ± 0,01*	2,13 ± 0,01	2,01 ± 0,01*	2,07 ± 0,01**	1,99 ± 0,02*	2,06 ± 0,01**	1,88 ± 0,02*	2,02 ± 0,01**
АсАТ, мкмоль / кг год.)	3,68 ± 0,25	3,34 ± 0,21	3,52 ± 0,01	2,78 ± 0,15*	3,05 ± 0,01	2,72 ± 0,14*	2,94 ± 0,01	2,52 ± 0,14*	2,74 ± 0,01
ЛФ, ммоль/л	12,61 ± 0,37	10,72 ± 0,30*	12,16 ± 0,01**	7,83 ± 0,35*	9,22 ± 0,01**	7,32 ± 0,24*	10,12 ± 0,01**	5,76 ± 0,24*	8,17 ± 0,01**
АХЕ, мкг/хв	177,1 ± 0,32	153,0 ± 0,53*	171,3 ± 0,30**	130,7 ± 0,64*	167,3 ± 0,67**	125,2 ± 0,66*	167,6 ± 0,61**	121,5 ± 0,35*	159,3 ± 0,49**

За дії токсикантів на організм тварин спостерігали підвищення активності лужної фосфатази у сироватці крові та зниження її активності у печінці дослідних щурів (табл. 2). При уведенні в уражений організм ентеросгелю відмічено підвищення активності даного ферменту у печінці. При 10-добовому уведенні карбофосу та на 4- та 7-му добу ураження CCl<sub>4</sub> активність ЛФ зросла на 11,0%. Після 30-добового уведення карбофосу та на 4-ту добу отруєння CCl<sub>4</sub> при введенні ентеросгелю активність ЛФ збільшилася на 22,0%, відповідно на 30- та 7-му добу введення токсинів показник зріс на 19,0% відносно уражених тварин. Таким чином, застосування ентеросгелю зумовило нормалізацію даного показника у печінці уражених тварин, що свідчить про зменшення запального процесу в даному органі.

Ураження щурів ксенобіотиками викликає пригнічення активності АХЕ у печінці, що може слугу-

вати індикатором для визначення ступеня ураження організму фосфоорганічними сполуками. Застосовуючи сорбент, ми спостерігали підвищення активності даного ферменту. При 10-добовому введенні карбофосу та на 4-ту добу ураження CCl<sub>4</sub> активність АХЕ підвищилась на 11,0%. При 10-добовій інтоксикації карбофосом і на 7-му добу введення тетрахлорметану показник зріс на 20,0% при застосуванні сорбенту. Після 30-добового уведення карбофосу та на 4-ту добу отруєння CCl<sub>4</sub> при введенні ентеросгелю активність даного ферменту підвищилась на 24,0%, відповідно на 30- та 7-му добу уведення токсинів на 21,0% порівняно з ураженими тваринами, що підтверджує коригувальні властивості ентеросгелю.

У ході експерименту виявлено патологічні зміни в міокарді уражених тварин: збільшення вмісту ТБК-АП та пригнічення активностей АлАТ і АсАТ (табл. 3).

Таблиця 3

**Динаміка біохімічних показників у міокарді щурів,  
одночасно уражених карбофосом і тетрахлорметаном після корекції ентеросгелем (M ± m)**

Показник	Інтактний контроль, n = 6	Термін дослідження, доба							
		10 + 4 CCl <sub>4</sub>		10 + 7 CCl <sub>4</sub>		30 + 4 CCl <sub>4</sub>		30 + 7 CCl <sub>4</sub>	
		уражені, n = 6	корекція, n = 6	уражені, n = 6	корекція, n = 6	уражені, n = 6	корекція, n = 6	уражені, n = 6	корекція, n = 6
ТБК-АП, мкмоль/кг	11,25 ± 0,09	12,85 ± 0,02*	11,92 ± 0,02**	13,63 ± 0,11*	12,71 ± 0,02**	15,64 ± 0,05*	14,94 ± 0,01**	16,67 ± 0,06*	16,07 ± 0,02**
АлАТ, мкмоль/(кг год.)	2,11 ± 0,01	2,02 ± 0,01*	2,05 ± 0,01**	1,95 ± 0,01*	2,01 ± 0,01**	1,92 ± 0,01*	1,95 ± 0,01**	1,84 ± 0,01*	1,89 ± 0,01**
АсАТ, мкмоль/(кг год.)	3,53 ± 0,01	3,46 ± 0,01*	3,47 ± 0,01	3,39 ± 0,01*	3,41 ± 0,01**	3,26 ± 0,01*	3,30 ± 0,01**	3,18 ± 0,01*	3,22 ± 0,01**

При використанні ентеросгелю спостерігається зменшення вмісту ТБК-АП у міокарді уражених тварин. При 10-добовому введенні карбофосу та на 4- і 7-му добу ураження CCl<sub>4</sub> вміст ТБК-АП знизився на 9,0%.

При 30-добовій інтоксикації карбофосом та на 4-ту добу після ураження тетрахлорметаном даний показник знизився на 6,0%, у наступний термін дослідження та після введення ентеросгелю вміст ТБК-АП знизився на 5,0%. Із даних, наведених у таблиці 3, видно, що засто-

сування сорбенту не викликало суттєвого зростання активності амінотрансфераз у міокарді уражених щурів. На кінець експерименту активність АлАТ зросла на 2,5%, активність АсАТ зазнала незначних змін.

### Висновки

Розвиток токсичного гепатиту, викликаного уведенням в організм тетрахлорметану, на тлі 30-добового ура-

ження щурів карбофосом спричинює глибокі метаболічні порушення. На це вказують зміни вмісту ТБК-АП, молекул середньої маси, активностей амінотрансфераз, лужної фосфатази та ацетилхолінестерази. Застосування ентеросгелю зумовило пригнічення процесів вільнорадикального окиснення, зниження ступеня ендогенної інтоксикації організму та зменшення запальних процесів в уражених ксенобіотиками щурів, що дозволяє провести наступні дослідження з вивчення ефективності застосування даного сорбенту за умов хімічного отруєння.

### Бібліографічні посилання

- Bondarev, E.V., Shtrygol, S.Y., Dyryavyu, S.B., 2008. Primenenie enterosorbentov v meditsinskoj praktike [Use of enterosorbents in medical practice]. *Provizor [Pharmacist]* 13–14, 39–43 (in Russian).
- Gubskiy, Y.I., Levitsky, Y.L., Zadorin, O.V., Yanitska, L.V., Afanasenko, O.V., 2005. Biochemical and molecular mechanisms of chemical cell death by destruction highly toxic xenobiotics. *Bukov. Med. Herald.* 9(2), 76–77.
- Guide for the care and use of laboratory animals: Eighth edition, 2011. The National Academies Press, Washington, DC.
- Kind, J., 1954. Determination of the activity of alkaline phosphatase. *J. Clin. Path.* 7(4), 322–326.
- Kolb, V.G., Kamyshnikov, V.S., 1982. *Spravochnik po klinicheskoy himii [Handbook of clinical chemistry]*. Belarus, Minsk (in Russian).
- Lapach, S.N., Chubenko, A.V., Babich, P.N., 2000. Statisticheskie metody v medikobiologicheskikh issledovaniyah s ispolzovaniem Excel [Statistical methods in medical-biological researches with using of Excel]. Morion, Kiev (in Russian).
- Lushchak, V.I., Bahnyukova, T.V., Lushchak, A.V., 2004. Indicators of oxidative stress. Thiobarbituric products and protein carbonyl groups. *Ukr. Biochem. J.* 26, 136–141 (in Ukrainian).
- Nikolaichik, V.V., Kirkovski, V.V., Main, V.M., 1989. "Middle molecules" – education and methods of the determination. *Lab. Delo* 8, 31–33.
- Reitman, S., Frankel, S., 1957. Definition of biochemical indicators of the toxicity of liver. *Amer. J. Clin. Path.* 28(1), 56–60.
- Rybolovlev, Y.R., 1979. Dosing agents for mammalian by the constants of biological activity. *Reports of AN USSR* 247(6), 1513–1516.
- Voronko, E.A., 2004. Acute poisoning with organophosphorous compounds. *Medicine* 4, 26–29.
- Walewsky, S.F., Shinkarenko, N.D., Dubovsky, N.G., Borisov, I.S., 2003. To diagnose of neuropathies caused by the toxic exposure to organophosphorus compounds having a remote neurotoxicity. *Modern Problems of Toxicology* 2, 77–79.
- Yermolayeva, E.E., Goncharov, N.V., Radilov, A.S., 2008. Esterase activity, platelet hemostasis, neuromuscular conduction and morphological changes in the modeling of chronic oral toxicity substance type Vx. *Toxicol. News* 3, 2–8.
- Zhminko, P.G., Loboda, Y.I., 2003. Toxicity and anticholinergic effect of some organophosphorus pesticides according to their sorption on serum proteins. *Modern Problems of Toxicology* 1, 18–21.

*Надійшла до редколегії 28.10.2014*