

*Н. М. Мельникова, проф., Н. М. Ворошилова, к. б. н.*

## **ВПЛИВ МЕТАБОЛІЧНОГО АЛКАЛОЗУ НА ВМІСТ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У КРОВІ ЩУРІВ, ОТРУЄНИХ КАДМІЮ СУЛЬФАТОМ**

*Національний аграрний університет України, м. Київ*

Серед глобальних забруднювачів довкілля кадмій займає одне з провідних місць, оскільки, потрапивши до організму тварин, накопичується в тканинах печінки та нирок, здатний утворювати біокомплекси з металотіонеїнами, порушувати окисно-відновні процеси. Активація процесів пероксидного окиснення ліпідів є важливим етапом токсичного прояву кадмієвої інтоксикації, внаслідок чого порушується активність мембранозв'язаних ферментів, транспорт іонів і проникність клітинних мембран [4, 6, 9, 12]. Зміни структури та проникності біомембран за умов токсичної дії солей кадмію є однією з причин виникнення дисбалансу ензимних систем у клітині, що призводить до зміни гомеостазу організму, в тому числі білкового, ліпідного, вуглеводного та мінерального обміну. Зміни макро- та мікроелементного складу організму отруєних тварин порушують перебіг багатьох метаболічних процесів. При порушенні фізіологічного рівня металів у тканинах можлива конкуренція за хімічні угруповання та каталітичні центри в макромолекулах зі зміною їх структури і функцій. Так, встановлено конкурентну взаємодію міді з цинком, цинку з міддю, кобальтом, кадмієм, кадмію з кальцієм, міддю та цинком. Токсичний ефект важких металів переважно реалізується за конкурентним механізмом дії з іншими металами [12].

Зміна концентрації мікроелементів в організмі часто свідчить про наявність захворювання. Так, відомо, що на ранній стадії хвороб печінки й селезінки різко змінюється концентрація цинку у крові. У

певних видах ракових пухлин вміст міді та цинку значно вищий, ніж у здорових тканинах. Порушення фізіологічної концентрації мікроелементів в організмі спричиняються також стресовими станами, вагітністю, хірургічними операціями [13]. Збіднення організму на мікроелементи настає і при неповноцінному харчуванні. Зміна концентрації та співвідношення лужних і кислотних еквівалентів у клітинах та позаклітинних рідинах супроводжується розвитком ацидозного або алкалозного стану [7, 8].

Оскільки такі мікроелементи, як мідь, цинк та залізо, є складовою більшості ферментів, що забезпечують функціонування буферних систем крові, а тим самим приймають участь в регуляції кислотно-лужного стану організму, то набуває особливої актуальності проведення досліджень у даному напрямку.

Метою нашої роботи було вивчення впливу змодельованого метаболічного алкалозу на вміст міді, цинку та заліза у крові отруєних кадмію сульфатом щурів.

### **Матеріал і методи досліджень**

Дослідження проведені на білих нелінійних щурах 6-місячного віку. Експерименти проведені на 4 групах щурів: I група - інтактні тварини (контроль); II група - щури, яким упродовж 14 діб внутрішньоочеревинно вводили кадмію сульфат, розчинений в 0,9 % розчині натрію хлориду, з розрахунку 0,134 мг/100г маси тіла тварини, що становить 1/50 LD<sub>50</sub> [3]; III група - щури, яким упродовж перших 14 діб внутрішньоочеревинно вводили кадмію сульфат, а починаючи з 15-ї доби викликали метаболічний алкалоз шляхом

внутрішньоочеревинного введення натрію бікарбонату із розрахунку 45 мг/100г маси тіла тварини [8, 11]; IV група - щури, у яких упродовж перших 14 діб викликали метаболічний алкалоз, а починаючи з 15-ї доби внутрішньоочеревинно вводили кадмію сульфат у вказаних дозах. В кожній групі було по 10 тварин. Тривалість досліду становила 28 діб. Після закінчення експерименту щурів декапітували під етерним наркозом. Вміст міді, цинку та заліза у крові визначали на атомно-абсорбційному спектрофотометрі ААС-30 (Німеччина). Результати досліджень оброблено загальноприйнятими методами варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми MS Excel із використанням t - критерію Стьюдента [5].

### **Результати та їх обговорення**

Раніше нами було встановлено, що у крові щурів, отруєних кадмію сульфатом та введених у стан експериментального метаболічного алкалозу, величина рН крові дорівнювала  $7,54 \pm 0,06$ , а у крові тільки отруєних тварин  $7,32 \pm 0,05$ . Вірогідно підвищувався рівень рСО<sub>2</sub> крові (на 37,8 %) та концентрація НСО<sub>3</sub><sup>-</sup> (на 31,8 %), порівняно із цими показниками у тільки отруєних тварин [7]. Такі зміни свідчать про виникнення ацидозу в організмі отруєних щурів, який утримується навіть за умов введення натрію бікарбонату, оскільки відомо, що отруєння щурів кадмію сульфатом супроводжується розвитком метаболічного ацидозу [2, 4, 7]. Можливо, такий напрямок змін показників кислотно-лужного стану крові відбувається внаслідок накопичення відновлених сполук (ізоцитрату, малату, лактату); у тканинах збільшуються відновні властивості - саме такі порушення спостерігаються при моделюванні у тварин метаболічного ацидозу [8]. Але результати досліджень показників кислотно-лужного стану крові при цій експериментальній моделі вказують на зсув їх у бік метаболічного алкалозу.

В умовах отруєння кадмію сульфатом у крові вміст міді зростає в 1,7 раза відносно інтактних тварин (таблиця.) Відомо, що мідь у крові знаходиться у зв'язаному з білками (церулоплазмїни) стані, які виконують транспортну функцію, активно регулюючи її баланс у крові [10, 12, 15]. Церулоплазмїни містять 8 атомів

Таблиця  
Вміст мікроелементів у крові щурів досліджуваних груп (M ± m)

Мікроелементи	Інтактні тварини	Тварини, отруєні CdSO <sub>4</sub>	CdSO <sub>4</sub> + метаболічний алкалоз	Метаболічний алкалоз + CdSO <sub>4</sub>
Мідь, мг/л	1,25 ± 0,08	2,12 ± 0,15*	1,90 ± 0,13*	2,05 ± 0,14*
Цинк, мг/л	1,80 ± 0,13	3,85 ± 0,28*	3,15 ± 0,22*, **	3,30 ± 0,23*
Залізо, мг/л	370,2 ± 24,2	312,9 ± 22,1	345,2 ± 24,5	333,4 ± 23,7

Примітки: 1. \* — P<0,05 відносно інтактних щурів;

2. \*\* — P<0,05 відносно щурів, отруєних кадмію сульфатом

міді. Завдяки тому, що молекулярний кисень є акцептором електронів, він забирає їх у іонів міді, попередньо зв'язуючись з церулоплазміном. Тому, ймовірно, антагоністична дія з кадмію сульфатом призводить до активізації деяких мідьвмісних ферментів гемосинтезу та збільшенню вмісту даного мікроелементу у крові отруєних тварин. У крові цих щурів вміст цинку зростає в 2,3 раза відносно інтактних тварин.

Відомо, що у крові цинк утворює сполуки з білками (альбумінами, глобулінами), в тканинах зв'язується з металотіонеїнами, утворює міцні зв'язки в металоферментах, а також входить до складу активних центрів близько 30 ферментів [15, 16]. Одним з таких ферментів є карбоангідраза, яка приймає участь у функціонуванні гідрокарбонатної буферної системи крові. Тому, можливо, збільшення вмісту цинку у крові обумовлено непрямою його участю в регуляції кислотно-лужного стану організму.

Відомо, що залізо приймає

участь у біосинтезі гемоглобіну, входить до складу ферментів антиоксидантного захисту організму, у крові циркулює у вигляді білка трансферину [1, 2, 14]. Так, у крові отруєних щурів спостерігається тенденція до зниження рівня заліза у порівнянні з інтактними тваринами. Отже, різноспрямований характер змін вмісту досліджуваних мікроелементів у крові отруєних тварин, можливо, зумовлено також участю цих елементів у мінеральному обміні, як металокомпонентів, які входять до складу ферментних систем крові. Відомо, що за умов отруєння щурів важкими металами виснажується система антиоксидантного захисту організму [12]. Виявлені зміни вмісту міді та цинку у крові отруєних щурів, можливо, пов'язані також із участю цих елементів у складі ферментів антиоксидантного захисту організму (Cu, Zn - супероксиддисмутаза).

У крові щурів, отруєних кадмію сульфатом і введених у стан метаболічного алкалозу, вміст міді

вірогідно не змінюється порівняно з тільки отруєними тваринами. У крові щурів, отруєних кадмію сульфатом і введених у стан метаболічного алкалозу, вміст цинку вірогідно знижується на 18 % порівняно з тільки отруєними тваринами. Натомість за умов введення тварин у стан метаболічного алкалозу та наступного отруєння кадмію сульфатом спостерігається лише тенденція до зниження рівня цинку. У крові отруєних щурів до та після їх введення у стан метаболічного алкалозу вірогідних змін вмісту заліза не встановлено.

Таким чином, проведеними дослідженнями встановлено збільшення у крові отруєних щурів вмісту міді, цинку та тенденцію до зниження вмісту заліза порівняно з інтактними тваринами, що вказує на порушення обміну цих мікроелементів в організмі. Моделювання метаболічного алкалозу після отруєння дозволяє зменшувати вміст міді у крові отруєних щурів порівняно з тільки отруєними тваринами. Можливо, проявляється певний антагонізм між кадмієм і міддю, їх ролі у змінах метаболічних процесів, які виникають під впливом важкого металу. Змінюється як активність мідьзалежних ферментів, так і посилюється пероксидація. Зміна параметрів кислотно-лужного стану організму дозволяє, деякою мірою, впливати на зменшення токсичного впливу кадмію, тим самим забезпечуючи баланс міді в організмі тварин.

## ЛИТЕРАТУРА

- Бурчинский С. Г. Возрастные аспекты транспорта и утилизации железа // Укр. биохим. журн. — 1982. — Т. — 54, № 3. — С. 335-342.
- Ворошилова Н. М., Мельникова Н. М. Влияние кислотно-лужного состояния на метаболизм железа в организме щуров разного возраста за условий отравления кадмием / Тези доповідей конференції проф.-викл. складу та аспірантів ННІ ветеринарної медицини, якості і безпеки продукції тваринництва. — К.: НАУ, 2006. — С. 23 — 24.
- Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов I — IV групп: Под ред. В. А. Филова и др. — Л.: Химия, 1988. — С. 164.
- Засекін Д. А. Кадмій у довкіллі України та способи зниження його надлишку в організмі тварин // Вет. мед. України. — 2004. — № 5. — С. 28-30.
- Кучеренко М. Є., Бабенюк Ю. Д., Войціцький В. М. Сучасні методи біохімічних досліджень — К.: Фітосоціоцентр, 2001. — 424 с.
- Мельникова Н. М., Ворошилова Н. М. Влияние антиоксидантов на минеральный состав крови молодых и старых щуров в условиях отравления сульфатом кадмия // Совр. пробл. токсикол. — 2005. № 1. — С. 57-59.
- Мельникова Н. М., Ворошилова Н. М., Калінін І. В. Влияние параметров кислотно-лужного состояния организма щуров разных возрастных групп, отравленных кадмием, на минеральный состав крови // Вісник Дніпропетровського держ. аграрного університету. — 2005. — № 2. — С. 137 — 139.
- Мельничук Д. А. Молекулярные механизмы гомеостаза в тканях человека и животных при нарушении кислотно-щелочного равновесия // Укр. биохим. журн. — 1980. — Т. 52, № 2. — С.150 — 154.
- Мельничук Д. О., Мельникова Н. М., Деркач Є. А. Влияние различных условий антиоксидантного захисту на кумуляцію кадмію та біохімічну характеристику крові білих щурів // Совр. пробл. токсикол. — 2004. — № 4. — С. 9-11.
- Москалев Ю. И. Минеральный обмен. — М.: Медицина, 1985. — 288 с.
- Синеок Л. Л. Особенности кислотно-лужных резервов при старении // Укр. биохим. журн. — 1976. — Т. 48, № 1. — С. 72 — 77.

12. Трахтенберг И. М., Колесников В. С., Луковенко В. П. Тяжелые металлы во внешней среде: современные гигиенические и токсикологические аспекты. — Минск : Наука и техника, 1994. — 258 с.
13. Aggett P. J. Physiology and metabolism of essential trace elements An outline // Clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — V. 14, № 3. — P. 513 — 543.
14. Effects of cadmium on Fe<sup>3+</sup>-transferrin in rat intestinal mucosa / B. Chen, Y. Jian, Y. Zhi et al. // Acta. Nutr. Sin. — 1990. — V. 12, № 2. — P. 153 — 157.
15. Moochegiani E., Muzzioli M. Zinc, metallothioneins, immune responses, survival and ageing // Biogerontology. — 2000. — V. 1. — P. 133 — 143.
16. The effect of age and sex on copper and zinc content in various of Meriones unguiculatus. M.A. Rios, M.I. Diez, M.I. Cano et al. / V. Inter. conf. "Metal ions in biology and medicine". — Paris: John Libbey Eurptext, 1998. — V.5. — P. 248 — 252.

*Н. Н. Мельникова, Н. М. Ворошилова*

**ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЛКАЛОЗА НА СОДЕРЖАНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В КРОВИ КРЫС, ОТРАВЛЕННЫХ СУЛЬФАТОМ КАДМИЯ**

В крови отравленных сульфатом кадмия крыс содержание меди и цинка достоверно возрастает, наблюдается тенденция к уменьшению содержания железа относительно интактных животных, что свидетельствует о нарушении обмена этих микроэлементов в организме. Биологическую модель метаболического алкалоза после отравления можно использовать для изучения микроэлементного состава крови отравленных крыс.

*N. N. Melnikova, N. M. Voroshylova*

**INFLUENCE OF THE METABOLIC ALKALOSIS ON CONTENT OF MICROELEMENTS IN BLOOD OF CADMIUM SULPHATE POISONED RATS**

It was found that in blood of poisoned rats the content of copper and zinc increases and tendency to iron content decrease was observed in comparison with that of intact animals that proves the breach in metabolism of these elements in an organism. The biological model of the metabolic alkalosis after poisoning be used for study of microelement composition of blood of poisoned rats.