

**КАБІНЕТ МІНІСТРІВ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ
І ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ**

ЄРМІШЕВ ОЛЕГ В'ЯЧЕСЛАВОВИЧ

УДК: 577.1:612.126:615:615.9

**БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ ДІЇ ПРЕПАРАТІВ КАЛІЮ
ЗА УМОВ ОТРУЄННЯ ЩУРІВ ЦЕЗІЮ ХЛОРИДОМ**

03.00.04 – біохімія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата біологічних наук

Київ – 2015

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному університеті біоресурсів і природокористування України Кабінету міністрів України

Науковий керівник

кандидат біологічних наук, професор
Мельникова Неля Миколаївна,
Національний університет біоресурсів
і природокористування України, професор
кафедри біохімії тварин, якості і безпеки
сільськогосподарської продукції
імені академіка М. Ф. Гулого

Офіційні опоненти:

доктор біологічних наук,
старший науковий співробітник
Кучмеровська Тамара Муратівна,
Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України,
провідний науковий співробітник
відділу біохімії вітамінів і коензимів

доктор біологічних наук,
старший науковий співробітник
Дмитруха Наталія Миколаївна,
ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»,
провідний науковий співробітник лабораторії
промислової токсикології та гігієни праці
при використанні хімічних речовин

Захист відбудеться «___» _____ 2015 р. о ___⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.004.08 у Національному університеті біоресурсів і природокористування України за адресою: 03041, м. Київ - 41, вул. Генерала Родімцева, 19, навчальний корпус № 1, кімната 97

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного університету біоресурсів і природокористування України за адресою: 03041, м. Київ - 41, вул. Героїв Оборони, 13, навчальний корпус № 4, кімната 41 а

Автореферат розісланий «___» _____ 2015 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Є. А. Деркач

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. За токсичної дії важких металів на організм порушується функціонування багатьох біохімічних процесів (Іскра Р. Я. та ін., 2010; Трахтенберг І. М., 2011; Мельникова Н. М., 2012; Marchetti С., 2013). Характерним є те, що важкі метали, зокрема Цезій, реалізують свою дію на всіх рівнях: органному, клітинному, молекулярному. Згідно досліджень останніх років, мембранотропна дія важких металів є пусковим механізмом у каскаді патогенетичних змін, що виникають в організмі при гострому екзогенному отруєнні (Дмитруха Н. М., 2010; Mathew В. В., 2014; Adal А., 2015). Токсична дія важких металів на мембрани клітин призводить до порушення їх транспортних функцій, що, в свою чергу, супроводжується порушеннями внутрішньоклітинного іонного гомеостазу, екскреторних механізмів у нирках, процесів реплікації, транскрипції і трансляції, накопиченням у клітинах інтермедіатів та кінцевих продуктів обміну, змін активності ензимів тощо. Так, за умов токсичної дії Цезію на організм виникає стан стійкої гіпокалігестії клітин, що спричиняє розвиток різних патологічних станів, одним із яких є порушення водно-сольового обміну та біохімічних реакцій, активатором яких є Калій (Айзман Р. І., 2010; Гонотков М. А., 2011). Не виключено, що патогенетичний вплив Цезію на організм реалізується саме через його взаємодію з Калієм. Зміни концентрації інтрацелюлярного Калію призводять до порушень низки калійзалежних біохімічних процесів на рівні клітин, тканин та органів тварин за дії цезію хлориду. Наявні дані, які свідчать про те, що порушення обміну Калію за дії Цезію призводить до виникнення субкомпенсованого метаболічного ацидозу, що зумовлює збільшення вмісту токсичних продуктів у кровоносній системі й органах і тим самим спричиняє негативний вплив на організм (Кліх Л. В., 2008; Калистратова В. С., 2012; Грицук А. І., 2013). Проте, наукова література не дає однозначних даних щодо впливу інтоксикації, викликаної Цезієм, на основні показники кислотно-лужного стану, вуглеводного, білкового та мінерального обміну, а також на активність ензимів, які відповідають за функціонування організму. Разом з тим, не з'ясовані причини порушення компенсаторних механізмів регуляції вмісту Калію, які не спрацьовують за умов отруєння Цезієм. Вирішення цих питань сприятиме розкриттю біохімічних механізмів, які лежать в основі токсичного впливу Цезію, а також стане основою для розробки сучасних методологічних підходів для корекції його негативного впливу на організм. Одним з перспективних методів такої корекції є використання препаратів Калію, які можуть запобігати накопиченню Цезію в тканинах і органах, оскільки при зниженні вмісту Калію, що відбувається за розвитку патологічного стану, викликаного токсичною дією цезію хлориду, порушується іонний баланс між клітинною та міжклітинною рідиною, змінюється трансмембранний потенціал, який відіграє важливу роль у процесах передачі нервового імпульсу та багато інших біохімічних процесів, які залежать від рівня Калію в організмі. У зв'язку з цим актуальними є дослідження, спрямовані на з'ясування біохімічних механізмів дії препаратів Калію за умов отруєння цезію хлоридом.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є складовою частиною науково-дослідної роботи кафедри біохімії тварин,

якості і безпеки сільськогосподарської продукції імені академіка М. Ф. Гулого Національного університету біоресурсів і природокористування України «Вивчити біохімічну характеристику тканин організму тварин, токсикованих важкими металами та розробити способи їх елімінації» (2006–2010 рр., номер державної реєстрації 0106U003874).

Мета і задачі дослідження. Метою дисертаційної роботи було оцінити структурно-функціональні зміни, а також з'ясувати біохімічні механізми впливу калієвмісних препаратів на організм щурів за дії цезію хлориду.

Реалізація мети вимагає вирішення таких основних завдань:

- створити експериментальну модель отруєння щурів Цезієм шляхом введення цезію хлориду;
- визначити розподіл і накопичення Цезію та вміст Калію в органах і крові щурів за дії цезію хлориду;
- дослідити біохімічну характеристику крові щурів отруєних цезію хлоридом;
- визначити вміст окремих макро- та мікроелементів в організмі щурів за отруєння;

– дослідити структурно-функціональний стан серця, нирок та м'язів щурів, а також деякі гематологічні показники за дії цезію хлориду;

- оцінити вплив препаратів калію: калію хлориду, калію гідрогенкарбонату та калієвмісного препарату «Аспаркам» на накопичення та розподіл Цезію, вміст Калію в крові та досліджуваних органах щурів за дії цезію хлориду.

Об'єкт дослідження – механізми дії препаратів калію на накопичення Цезію в організмі щурів.

Предмет дослідження – біохімічні показники крові, печінка, нирки, серце, м'язи інтактних щурів та щурів за дії цезію хлориду.

Методи дослідження – біохімічні (створення експериментальної моделі отруєння щурів 6-місячного віку), спектрофотометричні (визначення вмісту Цезію, Калію, показників вуглеводного, білкового, мінерального обміну, активності ензимів), потенціометричні (визначення показників кислотно-лужного стану), мікроскопічні (візуалізації змін в серці, нирках та м'язах), гематологічні (визначення показників периферичної крові), статистичні (обробка результатів досліджень загальноприйнятими методами варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми MS Excel).

Наукова новизна одержаних результатів. Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому що:

- уперше встановлено особливості розподілу та рівень накопичення Цезію в тканинах та органах щурів за умов дії цезію хлориду;
- встановлено вплив Цезію на обмін Калію;
- доповнено дані щодо токсичності Цезію, а саме його вплив на розвиток стану субкомпенсованого метаболічного ацидозу; зміни окремих біохімічних показників, що вказують на порушення білкового та вуглеводного обміну;
- визначено вірогідне підвищення активності ензимів крові тварин за отруєння цезію хлоридом: аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, гамаглутаміл-трансферази, лужної фосфатази та α -амілази;

□ виявлено, що отруєння цезію хлоридом викликає порушення макро- та мікроелементного складу крові, зокрема дефіциту Калію, Кальцію, Феруму, Магнію, Цинку та Купруму;

□ доведено, що структурно-функціональні зміни в серці, нирках та м'язах щурів за отруєння цезію хлоридом відбуваються внаслідок накопичення в них Цезію та зниження вмісту Калію;

□ показано, що препарати Калію зменшують рівень накопичення Цезію в організмі, нормалізують вміст Калію в тканинах і органах щурів за умов отруєння цезію хлоридом, що свідчить про ефективність їх застосування.

Наукова новизна результатів дисертаційної роботи підтверджена шістьма патентами на корисну модель.

Практичне значення одержаних результатів. Проведені дослідження свідчать про можливість ефективного використання калію хлориду, калію гідрокарбонату та калієвмісного препарату «Аспаркам» як засобів, що знижують накопичення Цезію та відновлюють вміст Калію в організмі за отруєння щурів цезію хлоридом, що дозволяє рекомендувати їх для промислового тваринництва з метою профілактики отруєння та зменшення негативних наслідків токсичної дії Цезію.

Результати досліджень представлені в рекомендаціях, затверджених Загальними зборами відділення ветеринарної медицини та зоотехнії НААН України (протокол № 3 від 09.11.2011 р.), Науково-методичною радою Державної ветеринарної та фітосанітарної служби України (протокол № 1 від 21.12.2012 р.), Вченою радою ННІ якості біоресурсів та безпеки життя НУБіП України (протокол № 4 від 27.11.2012 р.), та можуть бути використані у науково-дослідних роботах, що підтверджено 6 патентами на корисну модель.

Здобуті результати проведених досліджень впроваджені і використовуються у науковій роботі та навчальному процесі в закладах ветеринарного, біологічного та медичного профілів.

Особистий внесок здобувача. При виконанні дисертаційної роботи автором самостійно проведено дослідження впливу отруєння Цезієм на інтенсивність його накопичення в тканинах і органах щурів, проведені біохімічні, мікроскопічні та гематологічні дослідження в організмі щурів, а також оцінено вплив калію хлориду, калію гідрокарбонату та калієвмісного препарату «Аспаркам» на накопичення Цезію та вміст Калію в досліджуваних тканинах та органах щурів за дії цезію хлориду. Автором самостійно проведено пошук та аналіз наукової літератури відповідно до обраної теми роботи. Обговорення результатів, їх узагальнення, а також формулювання висновків та пропозицій виробництву здійснено разом із науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень доповідалися на V Міжнародній конференції студентів та аспірантів «Молодь і поступ біології» (м. Львів, 12–15 травня 2009 року); VII Parnas conference (м. Ялта, 3–7 жовтня 2009 року); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Передовий науково-практичний досвід» (м. Миколаїв, 17 вересня 2009 року); IV International Young Scientists conference «Biodiversity. Ecology. Adaptation. Evolution» (м. Одеса, 16–19 вересня 2009 року); X Українському біохімічному з'їзді (м. Одеса, 13–17 вересня 2010 року); Конференції науково-педагогічних працівників, наукових співробітників і аспірантів НУБіП України (м. Київ, 10–11 березня 2011 року);

X Міжнародній конференції науково-педагогічних працівників, наукових співробітників та аспірантів НУБіП України (м. Київ, 16–17 березня 2011 року); V International Young Scientists conference «Biodiversity. Ecology. Adaptation. Evolution» (м. Одеса, 13–17 червня 2011); III З'їзді токсикологів України «Сучасні проблеми токсикології» (м. Київ, 18–19 грудня 2011 року); XI Міжнародному конгресі спеціалістів ветеринарної медицини (м. Бровари, 3–4 жовтня 2013 року); II Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні проблеми наук про життя та природокористування» НУБіП України (м. Київ, 16–18 жовтня 2013 року); XIII Міжнародній науково-практичній конференції професорсько-викладацького складу та аспірантів «Проблеми ветеринарної медицини та якості і безпеки продукції тваринництва» (Київ, 13–14 березня 2014 року); XXIV Международной научно-практической конференции «Научная дискуссия: вопросы медицины» (м. Москва, 15 квітня 2014 года); XI Українському біохімічному конгресі (м. Київ, 6–10 жовтня 2014 року).

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 33 роботи, з яких 8 статей у фахових наукових виданнях (з яких 2 у міжнародних), 3 статті у інших наукових виданнях, 6 патентів, 3 науково-практичні рекомендації, 13 тез доповідей у матеріалах і збірниках конференцій та конгресів.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду наукової літератури, матеріалів і методів дослідження, результатів експериментальних досліджень, узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел, що включає 332 найменування, з яких 150 – латиницею, та додатків. Роботу викладено на 145 сторінках машинописного тексту, ілюстровано 11 таблицями та 16 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Огляд наукової літератури. В огляді наукової літератури висвітлено основні сучасні відомості щодо впливу важких металів, зокрема Цезію, на організм, а також розглянуто шляхи корекції функціональних порушень, викликаних ними.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проводилися в лабораторії кафедри біохімії тварин, якості і безпеки сільськогосподарської продукції ім. акад. М. Ф. Гулого Національного університету біоресурсів і природокористування України, у віварії факультету ветеринарної медицини, Українській лабораторії якості і безпеки продукції АПК.

Для дослідження були використані статевозрілі самці білих беспородних лабораторних щурів масою тіла 200 г, 6-місячного віку, яких утримували в окремих клітках на стандартному раціоні. Експерименти проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених на Першому Національному конгресі України з біоетики (м. Київ, 2001 р.). Досліди проводили впродовж 4 та 24 діб. Цезію хлорид, в дозі 1/20 ЛД₅₀, (75 мг/кг маси тіла), вводили внутрішньошлунково, одночасно з уведенням препаратів Калію, а саме: 1 мл 8,4 % водного розчину х. ч. калію хлориду, 1 мл 12 % водного розчину х. ч. калію гідрогенкарбонату та 1 мл 20 % водного розчину калієвмісного препарату «Аспаркам». Було сформовано 6 груп щурів, в кожену з яких відібрано по 8 тварин: 1 група – інтактні щури; 2, 3 групи – щури, яким вводили цезію хлорид; 4 група –

щури, яким вводили цезію хлорид з одночасним введенням калію хлориду в дозі 0,42 г/кг маси тіла тварин; 5 група – щури, яким вводили цезію хлорид з паралельним введенням калію гідрогенкарбонату в дозі 0,57 г/кг маси тіла тварин; 6 група – щури, яким вводили цезію хлорид у дозі 75 мг/кг маси тіла, із одночасним введенням калієвмісного препарату «Аспаркам», в дозі 0,98 г/кг маси тіла тварин упродовж 24 діб. Досліди проводили з трьохразовою повторюваністю.

Уміст Калію, Цезію, Магнію, Цинку та Купруму визначали в цільній крові, печінці, нирках, серці та м'язах методом атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно-зв'язаною плазмою на приладі Iris Intrepid II XSP, виробництва фірми «Thermo Scientific», США (Демченко І. М. та ін., 2010; Lee M. S., 2012). Як контрольні використовували стандартні зразки розчинів цих елементів, виготовлені в Інституті фізичної хімії НАН України (м. Одеса). Визначення показників кислотно-лужного стану крові (КЛС) проводили на аналізаторі газів Gastat – 601 (Японія).

Уміст загального білка, креатиніну, сечовини, глюкози, гемоглобіну, Натрію, Кальцію, Феруму, активність ензимів: аспартатамінотрансферази (АсАТ, КФ 2.6.1.1.), аланінамінотрансферази (АлАТ, КФ 2.6.1.2.), лужної фосфатази (ЛФ, КФ 3.1.3.1.), гамаглутамілтрансферази (ГГТ, КФ 2.3.2.2.) та α -амілази (КФ 3.2.1.1.), визначали в крові відразу після її відбору на біохімічному аналізаторі Roshe 9180 Electrolyte Analyser (Ізраїль), з використанням стандартних наборів реагентів фірми Vitalab Selectra «Е» (Нідерланди). Кількість еритроцитів та лейкоцитів визначали в мазках крові, забарвлених за Романовським-Гімзою, шляхом підрахунку за стандартною методикою в камері Горяєва. Для оцінки структурно-функціональних змін в організмі щурів за отруєння відбирали зразки тканин серця, нирок та м'язів. Готували зрізи із фіксованих зразків цих тканин, фарбували гематоксилін-еозином та аналізували на світлооптичному мікроскопі Granium R-60 люкс виробник Ningbo Yongxin Optical Co., Ltd, КНР (Коржевский Д. Э., 2010).

Результати досліджень опрацьовано загальноприйнятими методами варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми MS Excel, із використанням критерію Ст'юдента (Урбах В. Ю., 2012).

РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Згідно отриманих результатів, збільшення вмісту Цезію спостерігали в усіх досліджуваних органах та крові, яке більш виражене було на 24 добу (табл. 1). На 4 добу вміст Цезію збільшився в крові в 1,7, в печінці \square в 1,6, нирках \square в 9,1, серці \square в 11,6 і у м'язах \square в 9,6 раза; на 24 добу \square в 8,1; 29,5; 383,3; 214,9 і 695,3 раза, відповідно, в порівнянні з інтактними щурами.

Таким чином, згідно отриманих результатів найбільше сумарне накопичення Цезію відбувається в м'язах, серці, а також у нирках \square органах, що тісно пов'язані із обміном Калію в організмі. Особливості накопичення Цезію в організмі щурів визначаються його конкуренцією з Калієм за включення в біохімічні процеси. Так, відомо, що Калій може депонуватися в м'язах, а нирки відповідають за його екскрецію, що пояснює більш інтенсивне накопичення в них Цезію.

Таблиця 1

**Вміст Цезію в тканинах та органах щурів за введення цезію хлориду, мкг/г
($M \pm m$, n=8)**

Тканини та органи	Група тварин		
	Інтактні щури	Щури, отруєні цезію хлоридом, 4 доба	Щури, отруєні цезію хлоридом, 24 доба
Кров	5,45±1,23	9,46±0,49*	44,09±3,46*
Печінка	5,35±0,93	8,74±0,44*	157,90±13,81*
Нирки	4,91±1,18	44,78±3,40*	1882,10±120,87*
Серце	6,86±0,81	79,68±6,52*	1474,0±126,49*
М'язи	3,32±0,27	65,18±2,39*	2309,50±151,46*

Примітка. Тут і далі: * – $P \leq 0,05$ – дані вірогідні порівняно з їх значеннями у тварин інтактної групи.

Дійсно, у тварин за дії цезію хлориду спостерігається зменшення вмісту Калію в усіх досліджуваних тканинах та органах, яке більш виражене на 24 добу, в крові на 28,5 %, в печінці – на 13,4 %, в нирках – на 42,6 %, в серці – на 19,2 % і в м'язах на – 42,5 %, у порівнянні з інтактною групою щурів (табл. 2).

Таблиця 2

**Вміст Калію в тканинах та органах щурів за введення цезію хлориду, мкг/г
($M \pm m$, n=8)**

Тканини та органи	Група тварин		
	Інтактні щури	Щури, отруєні цезію хлоридом, 4 доба	Щури, отруєні цезію хлоридом, 24 доба
Кров	9516,83±493,30	10640,43±757,29	6807,50±353,62*
Печінка	10548,45±662,01	10584,00±693,44	9133,04±601,21*
Нирки	10208,12±771,48	8434,38±486,20*	5855,55±352,37*
Серце	11791,80±794,30	11096,63±765,82*	9523,50±678,30*
М'язи	16956,92±901,32	13740,26±898,87*	9743,20±571,16*

Відомо, що Цезій є природним аналогом Калію, але має більш високу хімічну активність, що призводить до виникнення конкуренції в організмі щурів за отруєння цезію хлоридом, результатом чого є витіснення Калію з клітин, що посилює токсичний вплив Цезію. Таким чином, при отруєнні щурів цезію хлоридом спостерігається достовірне зменшення вмісту Калію в усіх досліджуваних тканинах та органах, що може свідчити про витіснення Калію з клітин хімічно більш активним Цезієм.

Для підтримання гомеостазу організму людини і тварин важливим є баланс кислотно-лужного стану в тканинах і клітинах, що є необхідним для функціонування ферментів і перебігу метаболічних процесів (Мельничук Д. О. та ін., 2008;

Ткаченко Т. А., 2008; Мельникова Н. М. та ін., 2011). Результати проведених досліджень показали, що у щурів, отруєних цезію хлоридом, вже на 4 добу відбувались зміни показників кислотно-лужного стану. Так рівень показників КЛС на 4 добу зменшився: pO_2 \square на 15,4 %, pCO_2 \square на 14,9 %, CO_2 , заг. \square на 16,9 %, $[HCO_3^-]$ \square на 17,3 %, ЗБО \square на 22,3 % і такий характер змін зберігався на 24 добу: pO_2 \square на 31 %, pCO_2 \square на 28,3 %, CO_2 , заг. \square на 25,0 %, $[HCO_3^-]$ \square на 22,0 %, ЗБО \square на 44,8 %, відносно тварин інтактної групи. Рівень рН знизився до 7,31 на 4 добу і до 7,26 на 24 добу, в порівнянні із його значенням (7,35) у групі інтактних тварин (табл. 3). Отже, отруєння щурів цезію хлоридом призводить до виникнення стану субкомпенсованого метаболічного ацидозу вже на 4 добу та його поглиблення на 24 добу розвитку патологічного стану.

Таблиця 3

**Показники кислотно-лужного стану крові щурів за дії цезію хлориду
($M \pm m$, $n=8$)**

Показник	Група тварин		
	Інтактні щури	Щури, отруєні CsCl	
		4 доба	24 доба
рН	7,35 \pm 0,40	7,31 \pm 0,34*	7,26 \pm 0,38*
pO_2 , мм рт. ст.	50,52 \pm 3,42	42,75 \pm 3,57*	34,85 \pm 1,58*
pCO_2 , мм рт. ст.	36,81 \pm 2,87	31,34 \pm 2,26*	26,39 \pm 1,21*
CO_2 , заг., ммоль/л	25,45 \pm 0,97	21,16 \pm 2,34*	19,11 \pm 1,35*
$[HCO_3^-]$, ммоль/л	24,27 \pm 1,58	20,08 \pm 1,44*	18,92 \pm 1,23*
ЗБО, ммоль/л	-5,51 \pm 0,48	-6,74 \pm 0,71*	-7,98 \pm 0,62*

Відомо, що токсичний вплив важких металів на організм реалізується через посилення їх накопичення в органах, а також деструктивною дією на біологічні мембрани, що призводить до порушення функціонального стану всіх систем організму. Разом з тим, вільнорадикальне окиснення, яке спричиняють іони важких металів негативно впливає не тільки на показники кислотно-лужного стану, а і на основні біохімічні показники крові.

За отруєння цезію хлоридом щурів нами виявлені зміни біохімічних показників крові, які можуть свідчити про порушення обміну білків та вуглеводів (табл. 4). Встановлено подібний характер змін окремих біохімічних показників крові, що найбільш виражені на 24 добу, зокрема підвищується концентрація сечовини \square на 31,3 %, креатиніну \square в 2,6 раза, глюкози \square на 37,5 %, в той час, як концентрація загального білка знизилася на 13,9 % в порівнянні з інтактними тваринами. Підвищення рівня глюкози у крові за отруєння щурів може свідчити про активацію глікоконезу та сповільнення глікогенезу в печінці, що викликає підвищення вмісту глюкози, яка необхідна для енергетичних процесів. У той же час, зниження вмісту загального білка на 13,9 % у крові за отруєння щурів цезію хлоридом може свідчити про порушення синтезу білка, а також про його розпад та активацію орнітинового циклу, свідченням чого є зростання вмісту сечовини на 31,3 % (Швець В. І., 2010; Маршалл В. Д., 2011; Сіренко О. В., 2012; Деркач Є. А. та ін., 2012; Мазуркевич А. Й. та ін., 2012)

Таблиця 4

Біохімічні показники крові щурів за дії цезію хлориду, (M±m, n=8)

Показник	Група тварин		
	Інтактні щури	Щури, отруєнні CsCl	
		4 доба	24 доба
Загальний білок, г/л	63,67±3,23	64,08±4,11	54,83±3,98*
Сечовина, ммоль/л	6,13±3,54	7,01±4,61*	8,05±4,60*
Креатинін, мкмоль/л	30,10±1,89	57,92±3,11*	79,34±4,03*
Глюкоза, ммоль/л	3,78±0,22	4,21±0,28*	5,13±0,37*

Беручи до уваги недостатній рівень інформації щодо впливу Цезію на активність ензимів, яка може слугувати доказом структурно-функціональних порушень внутрішніх органів за отруєння щурів цезію хлоридом, було визначено активність ензимів у крові щурів (табл. 5).

Таблиця 5

Активність ензимів у крові щурів за дії цезію хлориду, Од/л (M±m, n=8)

Показник	Група тварин		
	Інтактні щури	Щури, отруєні CsCl	
		4 доба	24 доба
Аспаратамінотрансфераза	174,20±11,43	220,58±12,71*	246,62±13,10*
Аланінамінотрансфераза	55,88±3,11	64,13±2,41*	79,08±4,91*
Лужна фосфатаза	246,00±16,62	307,35±16,28*	328,83±17,94*
Гамаглутамілтрансфераза	7,40±0,60	9,10±0,68*	16,20±0,90*
α-амілаза	148,64±17,02	197,28±17,21*	360,74±21,12*

Так, на 4 добу дії цезію хлориду активність АсАТ збільшилася на 26,6 %, АлАТ □ на 14,8 %; на 24 добу □ на 41,6 % та □ на 41,5 %, відповідно, в порівнянні з показниками інтактної групи тварин. Відомо, що ці ензими локалізуються всередині клітин, у цитоплазмі, в клітинних органелах, тому збільшення їх активності в крові свідчить про можливе пошкодження клітинних мембран внаслідок токсичної дії Цезію (Гутникова А. Р. та ін. 2009; Іскра Р. Я. та ін., 2011). Збільшення активності лужної фосфатази в крові щурів за отруєння цезію хлоридом у порівнянні з показником у інтактних тварин на 4 добу на 24,9 % та на 33,7 % на 24 добу може свідчити про некротичні зміни в тканинах, зумовлені цитотоксичною дією Цезію. Значне збільшення активності ГГТ у крові за отруєння тварин на 4 добу □ на 22,9 % та на 118,9 % на 24 добу, в порівнянні з інтактною групою тварин свідчить про високу гепатотоксичність Цезію. За отруєння тварин цезію хлоридом відмічено значне збільшення активності α-амілази, яка на 4 добу зростала в 1,33 раза, а на 24 добу в 2,4 раза, в порівнянні з показником у інтактних тварин. Збільшення

активності ензимів, які є маркерами ураження клітин паренхіматозних органів, свідчить про поліорганність токсичної дії Цезію. З наукової літератури відомо, що отруєння важкими металами призводить до порушення мінерального обміну в організмі людини і тварин (Григорова Н. В., 2011; Іскра Р. Я., 2012). Дія Цезію у виникненні цих порушень вивчена недостатньо. Результати проведених досліджень показали, що Цезій спричиняє зміни мінерального складу крові за його дії на тварин. Зокрема, визначено різноспрямовані зміни вмісту Натрію, Калію, Кальцію, Феруму, Магнію, Цинку та Купруму (табл. 6).

Таблиця 6

**Вміст мінеральних елементів у крові щурів за дії цезію хлориду,
($M \pm m$, $n=8$)**

Мінеральні елементи	Група тварин		
	Інтактні щури	Щури, отруєні цезію хлоридом, 4 доба	Щури, отруєні цезію хлоридом, 24 доба
Натрій, ммоль/л	132,55±7,39	136,20±8,22*	137,34±7,27*
Калій, ммоль/л	6,63±0,41	6,95±0,45	4,75±0,34*
Кальцій, моль/л	2,06±0,18	2,49±0,16*	1,94±0,07*
Ферум, мкмоль/л	31,54±1,89	34,69±1,98*	26,03±1,62*
Магній, мкг/г	167,54±9,8	136,40±8,30*	132,30±7,82*
Цинк, мкг/г	37,66±1,86	38,28±1,92	31,03±1,74*
Купрум, мкг/г	5,28±0,34	5,24±0,35	3,69±0,26*

На 24 добу досліду в крові отруєних тварин спостерігалось зниження вмісту Калію на 28,8 %, Феруму □ на 17,5 %, Магнію □ на 20,9 %, Цинку □ на 17,6 % і Купруму □ на 30,1 % в порівнянні з групою інтактних щурів.

Так, на 4 добу вміст Натрію, Калію, Феруму та Цинку в крові щурів незначною мірою збільшився. Достовірне збільшення вмісту Кальцію в крові □ на 20,9 %, можливо, викликано особливостями проникнення Цезію в м'язові клітини, що може відбуватися не тільки через калієві, але і через кальцієві канали. Достовірне зниження вмісту Магнію в крові за отруєння щурів на 18,6 % свідчить про значне порушення електролітного складу клітин в результаті токсичної дії Цезію.

Відомо, що між мінеральними елементами існує широкий спектр синергічних і антагоністичних зв'язків і їх гомеостаз може порушуватися при надходженні до організму важких металів, зокрема Цезію. Результати наших досліджень свідчать, що за умов отруєння Цезієм в крові щурів відбуваються різноспрямовані зміни вмісту макро- та мікроелементів на 4 добу і достовірне зниження вмісту всіх досліджуваних мінеральних елементів на 24 добу. Зменшення вмісту Калію на 28,8 % може бути наслідком конкуренції з Цезієм. Значне зменшення вмісту в крові Феруму, Магнію, Цинку і Купруму може свідчити про порушення в організмі синтезу металопротейдів, в складі яких вони транспортуються кров'ю. Такі зміни обміну основних макро- та мікроелементів є свідченням значних порушень їх гомеостазу, що виникають унаслідок отруєння солями цезію.

Відомо, що іони важких металів, зокрема Цезію, прискорюють процеси утворення активних форм Оксигену в клітинах, викликаючи розвиток внутрішньоклітинного оксидативного стресу. Наслідками таких змін є пригнічення функцій і навіть загибель клітин (Губар І. В., 2010; Лесик Я. В., 2012). Результати гематологічних досліджень крові за отруєння цезію хлоридом щурів показали розвиток гіперхромної анемії та лейкоцитозу, оскільки зменшувалася кількість еритроцитів, підвищувалася концентрація гемоглобіну на 15,4 %, збільшувався його вміст в еритроцитах на 22,8 %, збільшувалася кількість лейкоцитів на 59,5 %, відносно показників інтактної групи щурів. За отруєння щурів у порівнянні з інтактною групою тварин спостерігається збільшення еозинофілів в крові в 1,79 рази і зменшення кількості лімфоцитів, що є типовим за токсичної дії важких металів на організм. Таким чином, гематологічні зміни, які виникають в результаті отруєння цезію хлоридом, супроводжуються посиленням гіпоксії та розвитком ацидозу, що є свідченням його багатofакторного токсичного впливу.

Мікроскопічні дослідження тканин серця, нирок та м'язів за отруєння щурів дозволили виявити дистрофічні зміни з ознаками порушення кровообігу, що проявляються масивними та діapedезними крововиливами, які в подальшому можуть призвести до некротичних змін в цих органах. У нирках були виявлені збільшені ниркові тільця, що є характерним для екстракапілярного серозного гломерулонефриту. В канальцях нирок виявлені зміни, характерні для білкового та некротичного нефрозу – ураження, типового для дії на тканини нирок важких металів. Отже, досліджувані органи за отруєння цезію хлоридом щурів зазнають суттєвих дистрофічних змін та порушення кровообігу. Ці зміни є ознакою патологічного впливу Цезію на функціонування клітинних структур.

Стабільність хімічного складу в організмі є однією із найважливіших і обов'язкових умов його нормального функціонування. Відповідно, зміни вмісту хімічних елементів, викликані токсичною дією на організм важких металів, зокрема Цезію, призводять до широкого спектру порушень функціонального стану організму в цілому. Беручи до уваги зазначені вище токсичні ефекти Цезію, зростання його використання в промисловості може призводити до забруднення об'єктів довкілля солями цього металу, тому постає необхідність пошуку та створення нових засобів профілактики гострого та хронічного отруєння солями цезію людини та тварин. Наявні на сьогоднішній день засоби, які запобігали б накопиченню Цезію в організмі та його токсичному впливу, мають низький рівень ефективності та високу вартість і не можуть задовольнити потреби аграрного сектору. Виникає потреба у створенні ефективних та економічно обґрунтованих препаратів для зменшення накопичення Цезію в організмі тварин, а також у продуктах тваринництва та унеможливити ураження людини.

Встановлено, що Цезій має здатність витіснити Калій з клітин тканин і органів, але він не спроможний його замінити в біохімічних процесах, що відбуваються в клітинах. На сьогоднішній день одним з перспективних і сучасних методів корекції токсичного впливу Цезію на організм людини і тварин є використання препаратів Калію, які можуть не тільки сприяти елімінації Цезію з організму, але й запобігти його накопиченню в тканинах і органах та впливати на його вміст в організмі і, тим самим, забезпечити підвищення якості та безпеки продукції тваринництва.

Цим зумовлена пріоритетність досліджень, спрямованих на вивчення біохімічних механізмів дії препаратів Калію за умов отруєння цезію хлоридом, що дозволяє наблизитися до вирішення ряду теоретичних і, особливо, практичних питань, що стосуються стану здоров'я людей, тварин та якості сільськогосподарської продукції. Основою патогенетичного впливу Цезію на організм є його взаємодія з Калієм. Враховуючи схожі властивості Цезію, який проявляє більш високу хімічну активність щодо Калію і здатний його замінити в хімічних реакціях, виникає відносний, а потім абсолютний дефіцит Калію, що призводить до порушень метаболічних процесів, у перебігу яких необхідна участь саме Калію. Також порушення процесів обміну Калію в організмі за отруєння Цезієм можуть бути пов'язані з метаболічним ацидозом, виникнення якого підтверджується нашими дослідженнями, що, у свою чергу, призводить до виникнення різних метаболічних і функціональних порушень. Відомо, що препарати Калію використовуються в медицині для корекції гіпокаліємічних станів, при розвитку субкомпенсованих та некомпенсованих ацидозів з порушенням калієвого обміну, для лікування і профілактики хвороб серця, а також у харчовій промисловості як стабілізатори (Аксельрод Л. Б., 1985; Погорелов М. В. та ін., 2010; Гельфанд Б. Р. и др., 2011).

Отримані результати досліджень на 4 добу експерименту показали різноспрямований вплив калію хлориду на накопичення Цезію (рис. 1).

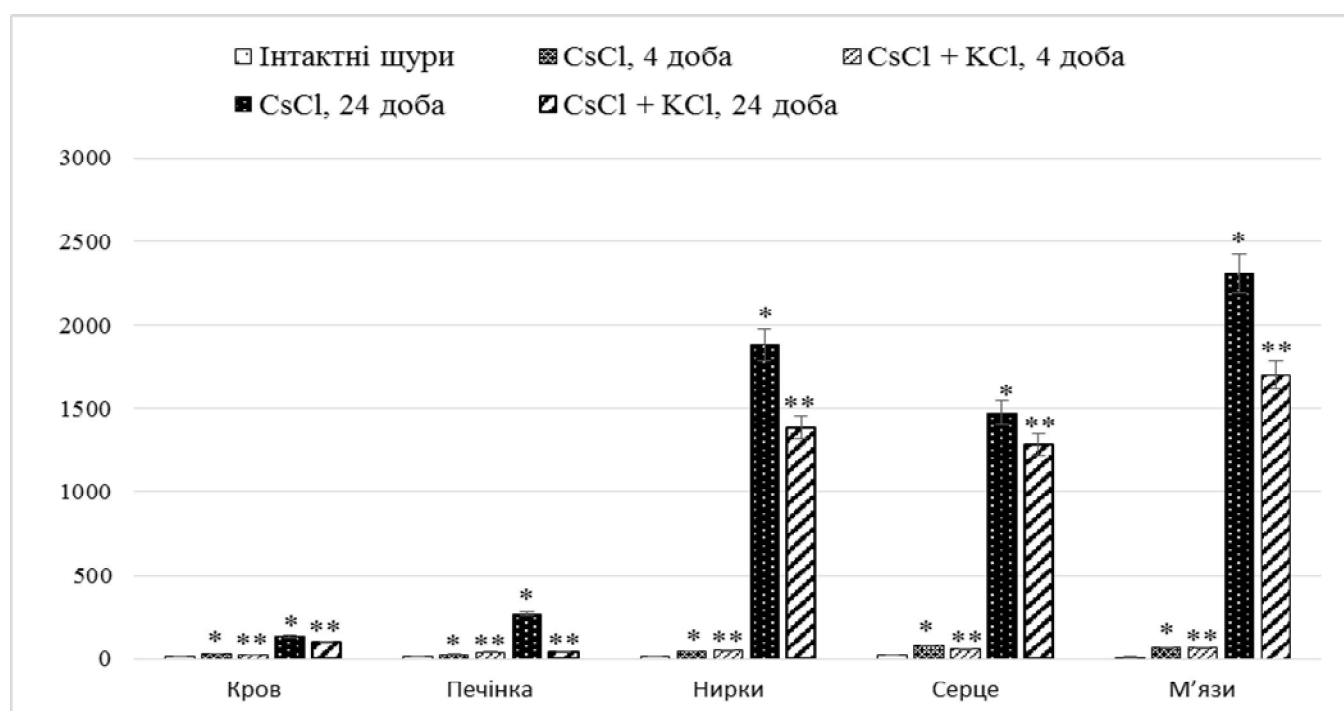


Рис. 1. Вміст Цезію в тканинах та органах отруєних щурів за дії KCl на 4 та 24 добу, мкг/г ($M \pm m$, $n=8$)

Примітки: тут і далі: * $\square P \leq 0,05$ в порівнянні з інтактними тваринами;

** $\square P \leq 0,05$ в порівнянні з отруєними тваринами.

Вміст Цезію в групі тварин, що отримували калію хлорид зменшився в серці на 28,1 %, в крові – на 18,7 % і в печінці та нирках збільшився на 49,4 % та 12,0 %, відповідно в порівнянні з тваринами за отруєння цезію хлоридом. Збільшення вмісту Цезію може бути пояснене посиленням виведенням Цезію через нирки при одночасному введенні калію хлориду та, можливо, більш посиленою функціональною активністю гепатоцитів щодо процесів елімінації Цезію із організму. На 24 добу дослідів достовірно зменшувалося накопичення Цезію в усіх досліджуваних тканинах та органах. Так, уміст Цезію зменшився в крові в 1,3 раза, в нирках і м'язах \square в 1,4 та в серці \square в 1,2 раза, відносно інтактної групи тварин. Найефективніше застосування калію хлориду для корекції вмісту Цезію спостерігалось в печінці, де концентрація його була в 11,9 раза меншою, ніж у групі отруєних щурів. Дослідження вмісту Калію в групі щурів за дії калію хлориду при отруєнні показало його зменшення на 4 добу дослідів в усіх тканинах та органах. На 24 добу дослідів уміст Калію в групі щурів за отруєння, які отримували калію хлорид, достовірно збільшився: в крові \square на 24,1 %, печінці на \square 12,4 %, нирках \square на 45,5 %, серці \square на 15,8 % та м'язах \square на 38,2 %, в порівнянні з тваринами за отруєння цезію хлоридом.

У зв'язку із розвитком субкомпенсованого метаболічного ацидозу при отруєнні щурів цезію хлоридом, було визначено накопичення Цезію в крові та органах за дії калію гідрокарбонату, водний розчин якого має слабо лужну реакцію (рис. 2).

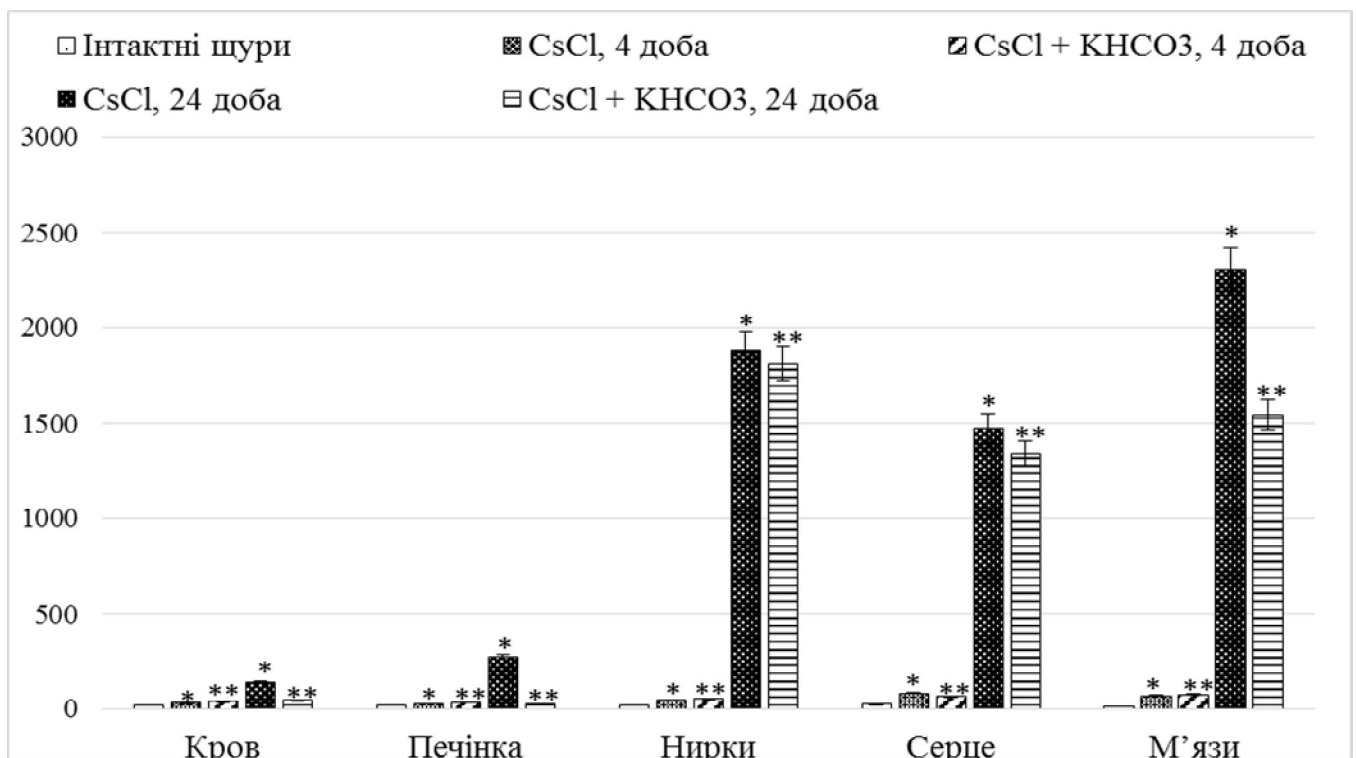


Рис. 2. Вміст Цезію в тканинах та органах отруєних щурів за дії K₂CO₃ на 4 та 24 добу, мкг/г (M±m, n=8)

Аналіз отриманих даних свідчить, що на 4 добу вміст Цезію в групі тварин, які отримували калію гідрокарбонат, зменшився тільки в серці щурів на 23,1 %. На 24 добу дослідів визначено, що уведення калію гідрокарбонату щурам за отруєння цезію хлоридом призвело до зменшення вмісту Цезію в усіх досліджуваних тканинах та органах, але найбільший ефект спостерігався в печінці та м'язах, де вміст Цезію зменшився на 83,6 % та на 33,2 %, відповідно в порівнянні з групою отруєних тварин. Аналіз результатів досліджень вмісту Калію в групі тварин за дії калію гідрокарбонату при отруєнні на 4 добу показав його зменшення в усіх досліджуваних тканинах та органах, де його вміст зменшився на 23,4 %. На 24 добу дослідів у групі тварин, які отримували калію гідрокарбонат, спостерігалось достовірне збільшення вмісту Калію в усіх досліджуваних тканинах та органах в порівнянні з групою отруєних щурів.

При отруєнні солями цезію, як показали наші дослідження, відбуваються порушення мінерального обміну в організмі, які характеризуються не тільки значним зниженням умісту Калію, але і зменшенням умісту Магнію. Враховуючи значну роль Магнію у механізмах збудливості та скорочення м'язів, транспорті іонів, зокрема і Калію через мембрану клітин, нами було оцінено вплив препарату «Аспаркам», який містить аспарагінат калію та магнію на вміст Цезію та Калію за отруєння тварин цезію хлоридом. На 4 добу дослідів в організмі тварин, яким вводили препарат «Аспаркам» за отруєння, спостерігалось зменшення вмісту Цезію тільки в нирках – на 44 % (рис. 3).

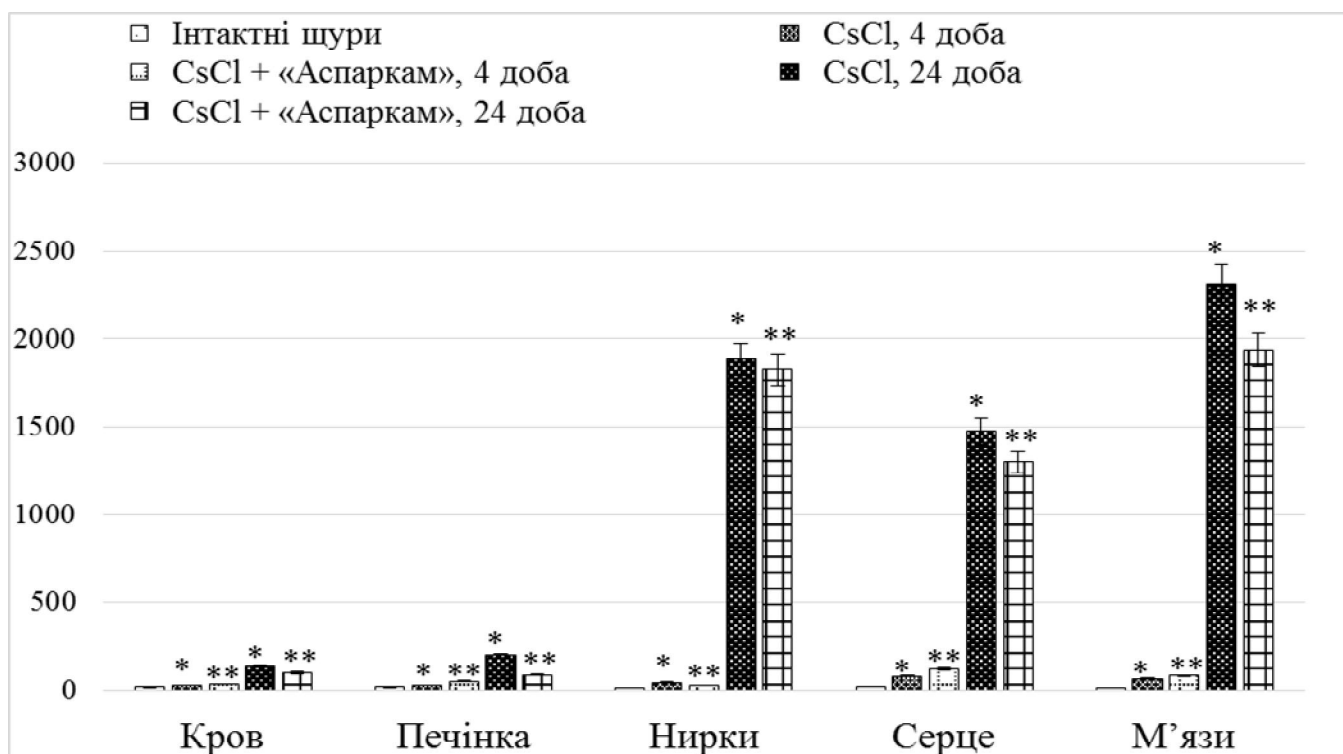


Рис. 3. Вміст Цезію в тканинах та органах отруєних щурів за дії препарату «Аспаркам» на 4 та 24 добу, мкг/г ($M \pm m$, $n=8$)

Згідно отриманих результатів, на 24 добу вміст Цезію в групі тварин, яким вводили препарат «Аспаркам», був нижчий в крові на 24,4 %, в печінці – на 45,2 %, у серці – на 11,9 % та у м'язах – на 16,2 %, в порівнянні з групою отруєних тварин.

Результати досліджень вмісту Калію в організмі щурів за отруєння при введенні «Аспаркаму» на 4 добу дослідів показали його зменшення в крові на 23,4 %, а на 24 добу збільшення в усіх досліджуваних органах і крові, найбільше в нирках □ на 38,5 %, в м'язах □ на 29,5 % та в крові □ на 23,1 %.

Отже, при застосуванні препарату «Аспаркам» спостерігається позитивний ефект корекції гіпокаліємічного та гіпокалігестичного стану, який виникає за отруєння цезію хлоридом. На основі цих даних можна припустити, що одночасне введення препаратів калію при отруєнні тварин цезію хлоридом практично відновлює вміст Калію і знижує накопичення Цезію в організмі, можливо, за рахунок конкуренції з останнім у процесах всмоктування, транспорту та внутрішньоклітинного накопичення.

Таким чином, результати наших досліджень свідчать про ефективність використання препаратів калію: калію хлориду, калію гідрогенкарбонату та препарату «Аспаркам» для пригнічення накопичення Цезію та збереження Калію в тканинах та органах за отруєння щурів цезію хлоридом, що вказує на їх корегуючу дію. Серед досліджуваних препаратів калію найефективнішими виявилися калію хлорид та калієвмісний препарат «Аспаркам», введення яких сприяє нормалізації досліджуваних метаболічних порушень.

ВИСНОВКИ

На основі теоретичного узагальнення та аналізу результатів власних експериментальних досліджень щодо впливу Цезію на організм щурів виявлено накопичення і розподіл Цезію в крові, печінці, нирках, серці та м'язах, зміну деяких біохімічних показників крові щурів за дії цезію хлориду. Досліджено вплив калію хлориду, калію гідрогенкарбонату та калієвмісного препарату «Аспаркам» на накопичення Цезію та корекцію вмісту Калію в тканинах та органах отруєних щурів.

1. Встановлено, що за дії цезію хлориду у щурів спостерігається достовірне збільшення вмісту Цезію в усіх досліджуваних тканинах та органах, як на 4, так і на 24 добу. Збільшення вмісту Цезію залежить від тривалості отруєння щурів цезію хлоридом і найбільш вираженим є на 24 добу: у крові в 8,1, печінці – в 29,5, нирках – у 383,3, серці – у 214,9 та в м'язах – у 695,3 рази, в порівнянні з інтактною групою тварин.

2. За дії цезію хлориду виявлено зміни кислотно-лужного стану крові, що супроводжується розвитком субкомпенсованого метаболічного ацидозу, для якого є характерним зниження рівня рН, рСО₂, бікарбонатів, загального СО₂ та рівня зсуву буферних основ.

3. Встановлено зміни окремих біохімічних показників у крові, які найбільш виражені на 24 добу, зокрема підвищується концентрація сечовини на 31,3 %, креатиніну в 2,6 рази, глюкози на 37,5 %, в той час, як концентрація загального білка знижується на 13,9 % в порівнянні з показниками інтактних тварин. Також

підвищується активність аспаратамінотрансферази на 41,6 %, аланінаміно-трансферази на 41,5 %, лужної фосфатази на 33,7 %, гамаглутамілтрансферази в 2,2 раза та α -амілази в 2,4 раза в порівнянні з інтактними тваринами.

4. Встановлено різносторонні зміни показників мінерального обміну за дії цезію хлориду на 4 добу □ збільшення вмісту Калію на 11,8 %, Кальцію – на 20,9 %, Феруму – на 9,9 %, зменшення вмісту Магнію – на 18,6 % та незначні зміни концентрацій Натрію, Купруму та Цинку. На 24 добу відмічено зменшення вмісту Калію на 28,5 %, Кальцію – на 5,8 %, Феруму – на 17,5 %, Магнію – на 17,3 %, Цинку – на 17,6 %, Купруму – на 30,1 %.

5. Виявлено, що зміни концентрації біохімічних показників корелюють з розвитком дистрофічних процесів та порушенням кровообігу в серці, нирках та м'язах за отруєння щурів. Гематологічні зміни щурів за отруєння характеризується розвитком гіперхромної анемії та лейкоцитозу.

6. Встановлено кількісний розподіл умісту Калію в організмі за отруєння тварин Цезієм. Виявлено зменшення вмісту Калію в тканинах та органах за отруєння щурів цезію хлоридом, яке більше виражене на 24 добу, в крові □ на 28,5 %, печінці □ на 13,4 %, нирках □ на 42,6 %, серці □ на 28,5 % та в м'язах на □ 42,5 % в порівнянні з групою інтактних тварин.

7. Встановлено корегуючий вплив калію хлориду, калію гідрогенкарбонату та препарату «Аспаркам» щодо накопичення Цезію і вміст Калію в досліджуваних тканинах та органах щурів за отруєння на 24 добу:

а) за дії калію хлориду спостерігається зменшення накопичення Цезію: в крові □ на 23,2 %, печінці □ на 91,7 %, нирках □ на 26,4 %, серці □ на 13,1 % та м'язах □ на 26,4 %. Збільшення вмісту Калію: в крові □ на 24,1 %, печінці □ на 12,4 %, нирках □ на 45,5 %, серці □ на 15,8 % і м'язах □ на 38,2 %;

б) за дії калію гідрогенкарбонату спостерігається зменшення накопичення Цезію: в крові □ на 5,4 %, печінці □ на 83,6 %, нирках □ на 3,7 %, серці □ на 9,2 % і м'язах □ на 33,2 %. Збільшення вмісту Калію: в крові □ на 11,0 %, печінці □ на 6,4 %, нирках □ на 34,5 %, серці □ на 3,0 % і м'язах □ на 9,4 %;

в) за дії препарату «Аспаркам» спостерігається зменшення накопичення Цезію: в крові на 24,3 %, печінці □ на 45,2 %, нирках □ на 3,1 %, серці □ на 11,9 % і м'язах □ на 16,2 %. Збільшення вмісту Калію: в крові □ на 23,1 %, печінці □ на 9,4 %, нирках □ на 38,5 %, серці □ на 12,8 % і м'язах □ на 29,5 %.

8. Виявлено, що всі досліджувані препарати калію виявляють корегуючу дію на досліджувані біохімічні показники за отруєння цезію хлоридом, але найбільший вплив щодо зниження накопичення Цезію та вміст Калію в тканинах та органах щурів виявляють калію хлорид та калієвмісний препарат «Аспаркам». Одержані дані можуть бути рекомендовані для впровадження використання препаратів калію для зниження накопичення та збільшення елімінації Цезію, а також збереження вмісту Калію в клітинах уражених тканин та органів як засобів профілактичного захисту тварин, що знаходяться на територіях з підвищеним рівнем Цезію в довкіллі.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у фахових наукових виданнях:

1. Єрмішев О. В. Вплив калію гідрогенкарбонату на накопичення цезію в органах і тканинах щурів за дії цезію хлориду / **О. В. Єрмішев**, Н. М. Мельникова // Науковий вісник Луганського національного аграрного ун-ту. Серія: Біологічні науки. – 2012. – № 38. – С. 12–15. *(Здобувач особисто розробив програму і брав участь в проведенні досліджень, обробці та аналізі отриманих даних).*

2. Ермишев О. В. Действие гидрокарбаната и хлорида калия на организм крыс при отравлении хлоридом цезия / **О. В. Ермишев**, Н. Н. Мельникова // Известия Тимирязевской СХА. – 2013. – № 2. – С. 69–75. *(Здобувач особисто розробив програму і брав участь в проведенні досліджень, обробці та аналізі отриманих даних).*

3. Єрмішев О. В. Характеристика морфологічних змін скелетних м'язів та деяких біохімічних показників крові тварин за дії цезію хлориду / **О. В. Єрмішев** // Питання біоіндикації та екології. – 2011. – Вип. 16, № 2. – С. 147–154. *(Здобувач особисто розробив програму і брав участь в проведенні досліджень, обробці та аналізі отриманих даних).*

4. Мельникова Н. М. Біохімічні зміни в організмі щурів за дії цезію хлориду / Н. М. Мельникова, **О. В. Єрмішев** // Укр. біохімічний журнал – 2013. – Т. 85, № 2. – С. 105–109. *(Здобувач особисто розробив програму і брав участь в проведенні досліджень, обробці та аналізі отриманих даних).*

5. Мельникова Н. М. Біохімічні показники крові та гістологічна структура серця щурів за дії цезію хлориду / Н. М. Мельникова, **О. В. Єрмішев** // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2012. – № 2 (58). – С. 12–15. *(Здобувач особисто розробив програму і брав участь в проведенні досліджень, обробці та аналізі отриманих даних).*

6. Мельникова Н. М. Вплив цезію хлориду на вміст деяких мінеральних елементів та гематологічні показники крові щурів / Н. М. Мельникова, **О. В. Єрмішев** // Біологія тварин. – 2012. – Т. 14, № 1 – 2. □ С. 341–346. *(Здобувач особисто розробив програму і брав участь в проведенні досліджень, обробці та аналізі отриманих даних).*

7. Мельникова Н. М. Залежність зміни гематологічних показників кислотно-лужного стану крові щурів за дії цезію хлориду / Н. М. Мельникова, **О. В. Єрмішев** // Наук. вісник НУБіП України. Сер. Ветеринарна медицина, якість і безпека продукції тваринництва. – 2011. – Вип. 167, ч.1. – С. 198–202. *(Здобувач особисто розробив програму і брав участь в проведенні досліджень, обробці та аналізі отриманих даних).*

8. Мельникова Н. Н. Влияние хлорида цезия на биохимические показатели крови, функциональную активность и микроструктуру почек крыс / Н. Н. Мельникова, **О. В. Ермишев** // Весник РУДН. Сер. Экология и безопасность жизнедеятельности. – 2014. – № 2. – С. 24–35. *(Здобувач особисто розробив*

програму і брав участь в проведенні досліджень, обробці та аналізі отриманих даних).

Статті в інших виданнях:

9. Єрмішев О. В. Зміни морфологічної структури тканин серця щурів за дії цезію хлориду / **О. В. Єрмішев**, В. А. Коберська, Н. М. Мельникова // Зб. наук. праць Вінницького нац. аграрного університету. Серія сільськогосподарські науки. – 2010. – Вип. 9 (49). – С. 161–164.

10. Мельникова Н. М. Кислотно-лужний стан крові щурів за дії цезію хлориду та калієвмісних препаратів / Н. М. Мельникова, Л. В. Кліх, **О. В. Єрмішев** // Зб. наук. праць Вінницького нац. аграрного ун-ту. Сер. сільськогосподарські науки. – 2010. – Вип. 5 (45). – С. 196–200. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, здійснено відбір зразків, виконано біохімічні дослідження, обробку і узагальнення одержаних результатів).*

11. Yermishev O. Morphological variations of skeletal muscles of rats at action of caesium chloride / **O. Yermishev**, V. Koberska, N. Melnikova // Зб. наук. праць Вінницького національного аграрного університету. Сер. сільськогосподарські науки. – 2011. – Вип. 11 (51). – С. 149–152.

Патенти:

12. Пат. на корисну модель 69392 Україна, МПК А61К 33/10, А61К 33/14, А61К 35/00. Спосіб створення біологічної моделі отруєння лабораторних тварин цезієм / Мельникова Н. М., **Єрмішев О. В.**; заявник і патентовласник Національний університет біоресурсів і природокористування України – № U 2011 12574; заявл. 26.10.2011; опубл. 25.04.2012, Бюл. № 8. *(Здобувач провів експериментальні дослідження і брав участь у оформленні патенту).*

13. Пат. на корисну модель 69711 Україна, МПК А61К 33/194, А61К 33/14. Спосіб створення біологічної моделі отруєння лабораторних щурів цезієм / Мельникова Н. М., **Єрмішев О. В.**; заявник і патентовласник Національний університет біоресурсів і природокористування України – № U 2011 12568; заявл. 26.10.2011; опубл. 10.05.2012, Бюл. № 9. *(Здобувач провів експериментальні дослідження і брав участь у оформленні патенту).*

14. Пат. на корисну модель 67211 Україна, МПК G09B 23/28, А61К 9/08, C01D 17/00, G01N 21/00. Спосіб зменшення накопичення цезію в організмі щурів / Мельникова Н. М., **Єрмішев О. В.**; заявник і патентовласник Національний університет біоресурсів і природокористування України – № U 2011 08234; заявл. 01.07.2011; опубл. 10.02.2012, Бюл. № 3. *(Здобувач провів експериментальні дослідження і брав участь у оформленні патенту).*

15. Пат. на корисну модель 67248 Україна, МПК А61К 33/14, А61К 35/00. Спосіб зменшення накопичення цезію в організмі лабораторних щурів / Мельникова Н. М., **Єрмішев О. В.**; заявник і патентовласник Національний університет біоресурсів і природокористування України – № U 2011 08722; заявл.

11.07.2011; опубл. 10.02.2012, Бюл. № 3. *(Здобувач провів експериментальні дослідження і брав участь у оформленні патенту).*

16. Пат. на корисну модель 67212 Україна, МПК G09B 23/28, A61K 9/08, C01D 17/00, G01N 21/00. Спосіб зменшення накопичення цезію в організмі тварин / Мельникова Н. М., **Єрмішев О. В.**; заявник і патентовласник Національний університет біоресурсів і природокористування України – № U 2011 08236; заявл. 01.07.2011; опубл. 10.02.2012, Бюл. № 3. *(Здобувач провів експериментальні дослідження і брав участь у оформленні патенту).*

17. Пат. на корисну модель 67213 Україна, МПК G09B 23/28, C01D 17/00, G01N 21/00. Спосіб створення біологічної моделі отруєння тварин цезієм / Мельникова Н. М., **Єрмішев О. В.**; заявник і патентовласник Національний університет біоресурсів і природокористування України – № U 2011 08238; заявл. 01.07.2011; опубл. 10.02.2012, Бюл. № 3. *(Здобувач провів експериментальні дослідження і брав участь у оформленні патенту).*

Рекомендації з науково-практичним обґрунтуванням:

18. Рекомендації щодо застосування калієвмісного препарату «Аспаркам» з метою корекції вмісту цезію в організмі тварин. Методичні рекомендації розглянуті і затверджені на засіданні загальних зборів відділення ветеринарної медицини та зоотехнії НААН (протокол № 3 від 09.11.2011 р.) Н. М. Мельникова, **О. В. Єрмішев.** – Вінниця, 2012. – 34 с. *(Здобувач провів аналіз літературних джерел, узагальнив результати досліджень, приймав участь у підготовці та написанні рекомендацій).*

19. Рекомендації щодо застосування калію хлориду з метою корекції вмісту цезію в організмі тварин. Рекомендації розглянуті і затверджені на засіданні науково-методичної ради Державної ветеринарної та фітосанітарної служби України (протокол № 1 від 21.12.2012 р.) Н. М. Мельникова, **О. В. Єрмішев.** – Вінниця, 2012. – 30 с. *(Здобувач провів аналіз літературних джерел, узагальнив результати досліджень, приймав участь у підготовці та написанні рекомендацій).*

20. Рекомендації щодо розробки способів корекції вмісту цезію в організмі тварин. Рекомендації розглянуті і затверджені Вченою радою УННІ якості біоресурсів та безпеки життя НУБіП України (протокол № 4 від 27.11.2012 р.) Н. М. Мельникова, **О. В. Єрмішев,** Є. А. Деркач, І. А. Шепельова. – Вінниця, 2012. – 30 с. *(Здобувач провів аналіз літературних джерел, узагальнив результати досліджень, приймав участь у підготовці та написанні рекомендацій).*

Матеріали і тези конференцій:

21. Ермишев О. В. Влияние препарата «Аспаркам» на активность ферментов крови крыс отравленных хлоридом цезия / **О. В. Ермишев,** Н. Н. Мельникова // Сб. статей по материалам XXIV Междунар. науч.-практ. конф. «Научная дискуссия: вопросы медицины». □ М.: Международный центр науки и образования, 2014. □ №4 (20). □ С. 97□103. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження,*

здійснено відбір зразків, виконано біохімічні дослідження, обробку і узагальнення одержаних результатів).

22. Єрмішев О. В. Вплив цезію на морфологічну структуру нирок та біохімічні зміни крові у щурів / **О. В. Єрмішев**, Н. М. Мельникова // Сучасні проблеми токсикології – 2011. – №5(55). – С. 54. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, обробку і узагальнення одержаних результатів).*

23. Мельникова Н. М. Вміст калію в органах щурів в умовах підвищеного вмісту цезію / Н. М. Мельникова, Л. В. Кліх, **О. В. Єрмішев** // Всеукр. наук.-практ. конф. «Передовий науково-практичний досвід – 17 вересня, 2009»: зб. матеріалів. – Миколаїв : НУК, 2009. – С. 6–8. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, обробку і узагальнення одержаних результатів).*

24. Мельникова Н. М. Вплив цезію на показники кислотно-лужного стану та кровотворення у щурів / Н. М. Мельникова, **О. В. Єрмішев** // X Міжнар. конф. наук.-педагог. працівників, наук. співроб. та аспірантів, 16–17 березня 2011р. : тези доп. – Київ, 2011. – С. 46. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, обробку і узагальнення одержаних результатів).*

25. Мельникова Н. М. Еритро- і лейкопоез крові щурів за дії CsCl / Н. М. Мельникова, Л. В. Кліх, **О. В. Єрмішев** // Укр. біохім. журнал. – 2010. – Т. 82, № 4 (додаток 2). – С. 281. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, обробку і узагальнення одержаних результатів).*

26. Мельникова Н. М. Кислотно-лужний стан крові щурів за дії цезію хлориду / Л. В. Кліх, **О. В. Єрмішев** // Конф. наук.-педагог. працівн., наук. співроб. та аспірантів; 10–11 березня 2010 р.: тези доп. – 2010. – С. 43–44. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, обробку і узагальнення одержаних результатів).*

27. Єрмішев О. В. Кислотно-лужний стан крові експериментальних щурів за умов отруєння цезієм / **О. В. Єрмішев**, Н. М. Мельникова // V Міжн. наук. конференція студентів та аспірантів. Молодь і поступ біології, 12–15 травня 2009 р.: зб. тез. – 2009. – Т. 2. – С. 37–38. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, обробку і узагальнення одержаних результатів).*

28. Єрмішев О. В. Зміна вмісту деяких мікроелементів у крові щурів за дії цезій хлориду / **О. В. Єрмішев**, Н. М. Мельникова // Збірник матеріалів XIII Міжнар. наук.-практ. конф. професорсько-викладацького складу та аспірантів «Проблеми ветеринарної медицини та якості і безпеки продукції тваринництва», присвяченої 20-річчю набуття ун-том статусу національного: зб. матеріалів. – Київ, 2014. – С. 20–22. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, обробку і узагальнення одержаних результатів).*

29. Yermishev O. Communication of blood biochemical variations and morphological structure of rats skeletal muscles in caesium chloride action // **O. Yermishev**, N. Melnikova // Materials of V international Young Scientists conference. Biodiversity. Ecology. Adaptation. Evolution. Odesa, June 13–17, 2011. – Odesa: Pechatniy dom, 2011. – P. 191–192. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, обробку і узагальнення одержаних результатів).*

30. Yermishev O. The use of the drug «Asparkam» as a means of correcting enzyme activity in blood of rats poisoned by cesium chloride / **O. Yermishev**, N. Melnikova // *Одинадцятий Міжнародний конгрес спеціалістів ветеринарної медицини; 3–4 жовтня 2013 р.: матеріали конгресу. – 2013. – С. 90–91. (Здобувачем проведено експериментальні дослідження, обробку і узагальнення одержаних результатів).*

31. Melnichuk D. The state of the redox processes in the animals organism in the case of strontium and caesium salts poisoning VII Parnasconference / D. Melnichuk, N. Melnikova, L. Klich, N. Voroshilova, T. Tkachenko, O. Zalipuhin, **O. Jermishev** // *Укр. біохім. журн. – 2009. Т. 81, № 4 (спеціальний випуск) – С. 270. (Здобувачем проведено експериментальні дослідження, обробку і узагальнення одержаних результатів).*

32. Klich L. Mineral composition of liver tissue of rats poisoned by cesium chloride / D. Melnichuk, N. Melnikova, **O. Jermishev** // *Materials of IV international Young Scientists conference. Biodiversity. Ecology. Adaptation. Evolution. – Odesa, September 16–19, 2009. – Odesa: Pechatniy dom, 2009. – P. 160. (Здобувачем проведено експериментальні дослідження, обробку і узагальнення одержаних результатів).*

33. Yermishev O. The influence of «Asparkam» on Cesium and Potassium in rat liver by the action of cesium chloride / **O. Yermishev**, N. Melnikova // *Ukr. Biochem. J. – 2014. – Vol. 86. – №5 (Supplement 2). – P. 234. (Здобувачем проведено експериментальні дослідження, обробку і узагальнення одержаних результатів).*

АНОТАЦІЯ

Єрмішев О. В. Біохімічні механізми дії препаратів калію за умов отруєння щурів цезію хлоридом. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.04 – біохімія. – Національний університет біоресурсів і природокористування України, Київ, 2015.

Дисертація присвячена вивченню біохімічних механізмів дії препаратів калію за умов отруєння щурів цезію хлоридом, дослідженню впливу цезію хлориду на накопичення Цезію, вміст Калію в тканинах та органах, біохімічних і структурно-функціональних показників в організмі щурів. Розроблено біологічну модель отруєння щурів 6-місячного віку цезію хлоридом, а також досліджено основні показники кислотно-лужного стану, білкового, вуглеводного, мінерального обміну в організмі за отруєння щурів на 4 та 24 добу. Виявлено, що отруєння щурів цезію хлоридом спричиняє збільшення вмісту Цезію в крові, печінці, нирках, серці та м'язах і є найбільш вираженим на 24 добу. За дії цезію хлориду в усіх досліджуваних органах та крові відбувається зменшення вмісту Калію і є найбільш вираженим на 24 добу. Показано, що введення щурам цезію хлориду викликає розвиток метаболічного ацидозу і є найбільш вираженим в організмі на 24 добу. Встановлено достовірне підвищення активності аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, гамаглутамілтрансферази, лужної фосфатази та α -амілази в крові щурів за отруєння в усі терміни дослідження. Встановлено збільшення концентрації глюкози, сечовини і креатиніну та зменшення концентрації білка в

крові, що є найбільш вираженим на 24 добу. Встановлено різноспрямовані зміни вмісту Натрію, Калію, Кальцію, Магнію, Купруму, Феруму та Цинку в крові щурів за отруєння. Виявлено, що за дії цезію хлориду в організмі щурів відбуваються зміни гематологічних показників. Встановлено дистрофічні зміни та порушення кровообігу в серці, нирках і м'язах щурів за отруєння цезію хлоридом. Виявлено, що введення щурам за отруєння калію хлориду, калію гідрогенкарбонату та калієвмісного препарату «Аспаркам» спричиняє вірогідне зменшення вмісту Цезію і сприяє відновленню вмісту Калію в органах і крові. Серед препаратів калію найбільш виражену корегуючу дію на організм щурів, за отруєння цезію хлоридом мають калію хлорид та препарат «Аспаркам», що можуть бути використані як ефективні засоби корекції за отруєння цезію хлоридом.

Ключові слова: цезію хлорид, щури, кислотно-лужний стан, сечовина, креатинін, макроелементи, мікроелементи, Цезій, Калій, калію хлорид, калію гідрогенкарбонат, «Аспаркам».

АННОТАЦІЯ

Ермишев О. В. Биохимические механизмы действия препаратов калия в условиях отравления крыс хлоридом цезия. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.04 – биохимия. – Национальный университет биоресурсов и природопользования Украины, Киев, 2015.

Диссертация посвящена изучению биохимических механизмов действия препаратов калия в условиях отравления крыс хлоридом цезия, исследованию влияния хлорида цезия на накопление цезия и содержание калия в тканях и органах, биохимических и структурно-функциональных показателей в организме крыс. Разработана биологическая модель отравления крыс 6-месячного возраста хлоридом цезия, а также исследованы основные показатели кислотно-щелочного состояния, белкового, углеводного, минерального обмена в организме крыс при отравлении на 4 и 24 сутки. Выведено, что отравление крыс хлоридом цезия приводит к увеличению содержания цезия во всех исследуемых тканях и органах и является наиболее выраженным на 24 сутки. Согласно полученным результатам, увеличение содержания цезия наблюдали на 4 сутки исследований в крови в 1,7, в печени □ в 1,6, почках □ в 9,1, сердце □ в 11,6 и в мышцах □ в 9,6 раза, на 24 сутки □ в 8,1; 29,5; 383,3; 214,9 і 695,3 раза, соответственно, в сравнении с интактными крысами. При действии хлорида цезия во всех исследуемых органах и крови происходит уменьшение содержания калия и является наиболее выраженным на 24 сутки. Результаты исследований показали снижение содержания калия в крови на 28,5 %, в печени – на 13,4 %, в почках – на 42,6 %, в сердце – на 19,2 % и в мышцах на – 42,5 %, в сравнении с интактной группой крыс. Показано, что введение крысам хлорида цезия вызывает развитие метаболического ацидоза для которого характерным есть снижение уровня рН, рСО₂, бикарбонатов, общего СО₂, уровня сдвига буферных основ и является наиболее выраженным в организме на 24 сутки. Установлено достоверное повышение активности аспартатаминотрансферазы, аланин-

аминотрансферазы, гаммаглутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы и α -амилазы в крови крыс при отравлении во все сроки исследования. Так на 24 сутки активность аспаратаминотрансферазы увеличилась в сыворотке крови на 41,6 %, аланинаминотрансферазы на 41,5 %, щелочной фосфатазы на 33,7 %, гаммаглутамилтрансферазы в 2,2 раза и α -амилазы в 2,4 раза, в сравнении с интактными животными. Увеличение активности энзимов крови, которые являются маркерами поражения паренхиматозных органов, свидетельствует о полиорганности токсического действия цезия на организм. Установлено увеличение концентрации некоторых биохимических показателей крови крыс, отравленных хлоридом цезия, наиболее выраженных на 24 сутки исследований: глюкозы на 37,5 %, мочевины на -31,3 %, креатинина – в 2,6 раза и уменьшение концентрации белка в крови – на 13,9 % на 24 сутки, в сравнении с интактными животными. Установлены разнонаправленные изменения содержания калия, кальция, магния, меди, железа и цинка в крови отравленных крыс. На 24 сутки отмечено снижение содержания калия на 28,5 %, кальция на 5,8 %, железа на 17,5 %, магния на 17,3 %, цинка на 17,6 % и меди на 30,1 %, в сравнении с интактной группой животных. Выявлено, что при действии хлорида цезия, в организме крыс происходят изменения гематологических показателей периферической крови с развитием гиперхромной анемии и лейкоцитоза. Микроскопические исследования тканей сердца, почек и мышц крыс, отравленных хлоридом цезия, показали дистрофические изменения с явлениями нарушения кровообращения, что проявляется появлением массивных и диапедезных кровоизлияний, которые в последующем могут привести к некротическим изменениям в этих органах. В почках отравленных крыс были выявлены увеличенные почечные клубочки, что характерно для экстракапиллярного серозного гломерулонефрита. В канальцах почек выявлены изменения, характерные для белкового и некротического нефроза – гистологических изменений, характерных для действия на ткани почек тяжелых металлов. Обнаружено, что введение крысам, при их отравлении, хлорида калия, гидрокарбоната калия и калийсодержащего препарата «Аспаркам» вызывает достоверное уменьшение содержания цезия в организме крыс и способствует восстановлению содержания калия в органах и крови. Среди препаратов калия наиболее выраженным коррегирующим действием на организм крыс при отравлении хлоридом цезия обладают хлорид калия и препарат «Аспаркам». При действии на организм отравленных крыс хлорида калия наблюдается уменьшение накопления цезия: в крови □ на 23,2 %, печени □ на 91,7 %, почках □ на 26,4 %, сердце □ на 13,1 %, мышцах □ на 26,4 % и увеличение содержания калия: в крови □ на 24,1 %, печени □ на 12,4 %, почках □ на 45,5 %, сердце □ на 15,8 %, мышцах □ на 38,2 %. При действии калийсодержащего препарата «Аспаркам» наблюдается уменьшение накопления цезия: в крови на 24,3 %, печени □ на 45,2 %, почках □ на 3,1 %, сердце □ на 11,9 %, в мышцах □ на 16,2 %, увеличение содержания калия: в крови □ на 23,1 %, печени □ на 9,4 %, почках □ на 38,5 %, сердце □ на 12,8 % и мышцах □ на 29,5 %.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что препараты калия могут быть использованы в качестве эффективных средств коррекции отравлений, вызванных хлоридом цезия, уменьшая накопление цезия и восстанавливая содержание калия в клетках пораженных тканей и органов, как средства

профилактической защиты животных, находящихся на территориях с повышенным уровнем цезия в окружающей среде.

Ключевые слова: хлорид цезия, крысы, кислотно-щелочное состояние, мочевины, креатинин, макроэлементы, микроэлементы, цезий, калий, хлорид калия, гидрокарбонат калия, «Аспаркам».

SUMMARY

Yermishev O. V. Biochemical mechanisms of the action of potassium drugs in the case of rats' poisoning with cesium chloride. - The manuscript.

Dissertation thesis is submitted for a scientific degree of the candidate of biological sciences in the specialty 03.00.04 – Biochemistry. – National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv, 2015.

The thesis is devoted to studying biochemical mechanisms of the action of potassium compounds in the case of rats' poisoning with cesium chloride, studying the influence of cesium chloride on cesium accumulation and changes of potassium content in the blood and organs of rats, biochemical, structurally functional parameters in the body of poisoned rats. We created the experimental model of rats' poisoning by cesium chloride of the 6 month age rats. Also we investigated main indicators of the acid-base balance, protein, carbohydrate and mineral metabolism in the body of poisoned rats at 4th and at 24th day. It was found that cesium chloride poisoning causes increasing of cesium content in the blood, liver, kidneys, heart and muscles, more pronounced at 24th day. It was found that the action of cesium chloride in all investigated organs and blood decreases the content of potassium, more pronounced at 24th day. It was shown that administration of cesium chloride causes development of the metabolic acidosis, more pronounced in the body at 24th day. It was revealed a significant increase of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, hamahlutamyltransferase, alkaline phosphatase and α -amylase activity in poisoned rats during all terms of the research. Also during research it was found increasing in the concentration of glucose, urea and creatinine and reduced protein level, more pronounced at 24th day. There were multidirectional changes in the content of sodium, potassium, calcium, magnesium, copper, iron and zinc in the blood poisoned rats. It was found that cesium chloride changes main hematological parameters in organism of the rat. Degenerative changes and alteration of blood circulation were found in heart, kidneys and muscles of rats poisoned by cesium chloride. The administration of potassium chloride, potassium hydrogenkarbonate and drug "Asparkam" causes decrease in the content of cesium in poisoned rats' organism and helps to restore the potassium content in the blood and organs. Among potassium compounds the most beneficial corrective effect on cesium chloride poisoned rats have potassium chloride and drug "Asparkam". These compounds can be used for effective correction of cesium poisoning.

Keywords: cesium chloride, rats, acid-base condition, urea, creatinine, macronutrients, micronutrients, cesium, potassium, potassium chloride, "Asparkam."