Материалы и методы исследований. В работе исследовано 3 АПАВ: лаурилсульфат натрия, лауретсульфат натрия, натриевая соль полиэтоксисульфосукцината. Исследования проводили методами: in vitro оценки цитотоксичности и классическими токсикологическими: постановка хронического эксперимента на морских свинках с оценкой гематологических, иммунологических и биохимических показателей крови.

Результаты исследований и выводы. В работе экспериментально доказано, что лаурилсульфат натрия, лауретсульфат натрия, полиэтоксисульфосукцинат натрия обладают цитотоксическими и кожно-резорбтивными свойствами. Установлено, что угнетение иммунитета организма является основной тенденцией в метаболических нарушениях иммунного статуса при трансдермальном воздействии всех этих ПАВ. При действии лаурилсульфата натрия и лауретсульфата натрия на организм на фоне стабильного угнетения отдельных звеньев иммунной системы и сенсибилизующее действие, а натриевая соль полиэтоксисульфосукцината не обладает сенсибилизирующим действием.

FEATURES OF TOXIC ACTION OF THE MOST WIDESPREAD ANIONIC SURFACTANTS

O.I. Yalovenko, O.M. Golichenkov, O.V. Rayetska, V.I. Lyshenko, Z.Iu. Maistrenko, G.P. Umanets, O.Iu. Kucherenko, W.F. Babiy, O.E. Kondratenko, M.V. Pimushyna, Ye.I. Vinarska, L.Ye. Hryhorenko, N.B. Moldavska, L.A. Tomashevskaya, N.V. Didyk, L.P. Lemeshko

The purpose of our work: to define to the feature of biological action of anionic surfactants as ingredients of cosmetic facilities

Materials and methods of researches. 3 anionic surfactants are explored in work: Sodium Lauryl Sulfate, Sodium Laureth Sulfate, Disodium Laureth Sulfosuccinate. Researches were conducted by methods: in vitro estimations of cytotoxic and raising of chronic experiment on guinea-pigs with estimation of hematological, immunological and biochemical parameters of blood.

Results of researches and conclusions. It is experimentally proved in work, that listed above anionic surfactant have by cytotoxic and skin absorption properties. It is set that oppression of immunity of organism is a basic tendency in metabolic violations of immune status at transdermal influence of all these surfactants. At action of Sodium Lauryl Sulfate and Sodium Laureth Sulfate on a background stable suppression of separate links of the immune system sensitization action is observed, and Disodium Laureth Sulfosuccinate does not possess sensitization action is observed.

УДК:616.36-008.1-0901:612.12:615.916:57.084

ВПЛИВ ТІОЦЕТАМУ НА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ТА ЗМІНИ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ ТВАРИН, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ДІЇ НАНОЧАСТОК СУЛЬФІДУ СВИНЦЮ

Омельчук С.Т., Алексійчук В.Д., Сокуренко Л.М.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Відомо, що свинцева інтоксикація виступає одним із найбільш розповсюджених екологічно детермінованих захворювань. Свинець це важкий метал, який широко використовується в промисловості і, як наслідок, розповсюджений у довкіллі [7].

Клінічні прояви свинцевої інтоксикації різноманітні, охоплюють різні органи та системи. З боку органів ШКТ виникає біль в животі, нудота, блювота. Можуть розвиватися анемія, нефрит. Характерні прояви нейроінтоксикації – постійна втома, часті головні болі, порушення концентрації і координації, іноді, вкрай важкі прояви – порушення свідомості, судоми, летаргія, кома. Важкість клінічних проявів залежить від концентрації свинцю та тривалості експозиції [8].

В останні роки виготовлення і використання наноматеріалів в багатьох країнах набуло промислового характеру, що сприяє забрудненню наночастинками об'єктів навколишнього середовища [9,10,11].

Ще більше занепокоєння викликає ситуація, яка стосується наночасток свинцю – одного з найнебезпечніших забруднювачів виробничого та навколишнього середовища.

Таким чином, цілком виправданим є інтерес до вивчення особливості дії наночастинок свинцю на організм тварин з метою попередження негативних впливів.

Враховуючи різноманітність клінічних проявів свинцевої інтоксикації з метою профілактики було використано препарат Тіоцетам.

Тіоцетам – комбінований препарат, що складається з 50 мг тіотриазоліну і 200 мг пірацетаму, проявляє широкий спектр антиоксидантних, протишемічних, ноотропних, мембраностимулюючих, церебропротекторних ефектів [1]. Фармакологічний ефект Тіоцетаму обумовлено взаємнопотенціюючою дією тіотриазоліну [2] і пірацетаму [3]. Препарат позитивно впливає на метаболічні процеси, стимулюючи обмін макроергічних сполук. Відомо, що тіоцетам здатний прискорювати окислення глюкози в реакціях аеробного і анаеробного окислення, нормалізувати біоенергетичні процеси, підвищувати рівень АТФ, стабілізувати метаболізм. Препарат нормалізує співвідношення АТФ і АДФ, підвищує активність фосфоліпази А, стимулює пластичні і біоенергетичні процеси. Підвищує стійкість тканин мозку до гіпоксії і токсичної дії, оптимізує споживання кисню і глюкози при недостатності кровопостачання і гострої церебральної ішемії [1].

Метою роботи була порівняльна оцінка динаміки біохімічних змін крові тварин, які зазнали дії наночасток сульфіду свинцю та нітрату свинцю різних розмірів, за умов їх довготривалого введення та тварин, яким у постекспозиційний період додатково вводили Тіоцетам.

Матеріали та методи. Дослідження проводилися на щурах-самцях лінії Вістар вагою 160-180 гр. Тварини були розподілені на чотири групи по 30 тварин у кожній групі. Досліджувані препарати вводилися внутрішньочеревинно 5 разів на тиждень (моделювання робочого тижня). Першій групі тварин (PbS_{nano1}) вводився колоїдний розчин наночастинок сульфіду свинцю розміром 10 нм в дозі 1,08 мг/кг (у перерахунку на свинець – 0,94 мг/кг свинцю). Другій групі (PbS_{nano2}) – колоїдний розчин наночастинок сульфіду свинцю розміром 30 нм в дозі 1,08 мг/кг (у перерахунку на свинець – 0,94 мг/кг свинцю). Третій групі ($Pb(NO_3)$)– розчин нітрату свинцю в іонній формі в дозі 1,5 мг/кг (у перерахунку на свинець – 0,94 мг/кг свинцю). Четвертій групі (контрольній) вводився 1 мл фізіологічного розчину. Було проведено дві серії експериментів. У першій серії досліджувані речовини вводилися 60 разів протягом 12 тижнів; в другій серії оцінювали віддалені ефекти через 6 тижнів після 60 введень досліджуваних речовин та введення препарату Тіоцетам виробництва АТ "Галичфарм" разом із їжею у розрахунку 250 мг/кг (30 введень) (сумарно 18 тижнів).

По закінченні періоду експозиції тварин знеживлювали під легким ефірним наркозом шляхом декапітації.

Матеріалами досліджень слугували гістологічні зрізи фіксованих препаратів печінки та активність ферментів крові одержаних в результаті планової експериментальної тематики: "Органи нервової, імунної та сечостатевої систем в умовах експериментального пошкодження"; 2012-2014 рр., №0112U001113. Досліджували активність ферментів аланінамінотрансферазу (АлАТ) та аспартатамінотрансферазу (АсАТ) в сироватці крові колориметричним методом з набором реактивів Філісіт-Діагностика [4].

Статистичну обробку результатів вимірів проводили з використанням пакету статистичних програм Statistica 4.0 (Statistica Inc. США), Biostat і MS Excell. Відмінності між групами встановлювали використовуючи параметричний критерій t-Стьюдента при нормальному розподілі та непараметричний критерій Манна-Уітні-Вілкоксона при відсутності доказів нормальності розподілу. Достовірними вважали відмінності з рівнем значущості більше 95% ($p<0,05$) [5].

Препарати фіксували в розчині 12%-го формаліну на фосфатному буфері (pH=7,0-7,2). Зневоднення проводили за традиційною схемою використання батареї спиртів зростаючої концентрації. Парафіно-

во-целоїдинові блоки різали за допомогою мікротома. Забарвлювали зрізи залежно від потреб дослідження (гематоксиліном і еозином, азур II-еозином). Аналіз структурно-функціональних порушень проводили за допомогою аналізатора зображень: мікроскопа Olympus BX51 з цифровою камерою C-4040zoom та персонального комп'ютера [6].

Результати власних досліджень та обговорення. Проведені дослідження показали, що в печінці щурів, після експозиції наночастками сульфіду свинцю, нітрату свинцю та введення у постекспозиційний період препарату Тіоцетам виробництва АТ "Галичфарм" (18 тижнів), спостерігаються біохімічні зміни крові в порівнянні з відповідними показниками контрольної групи тварин та відповідними показниками при 60-кратному введенні даних речовин (12 тижнів) (рис. 1).

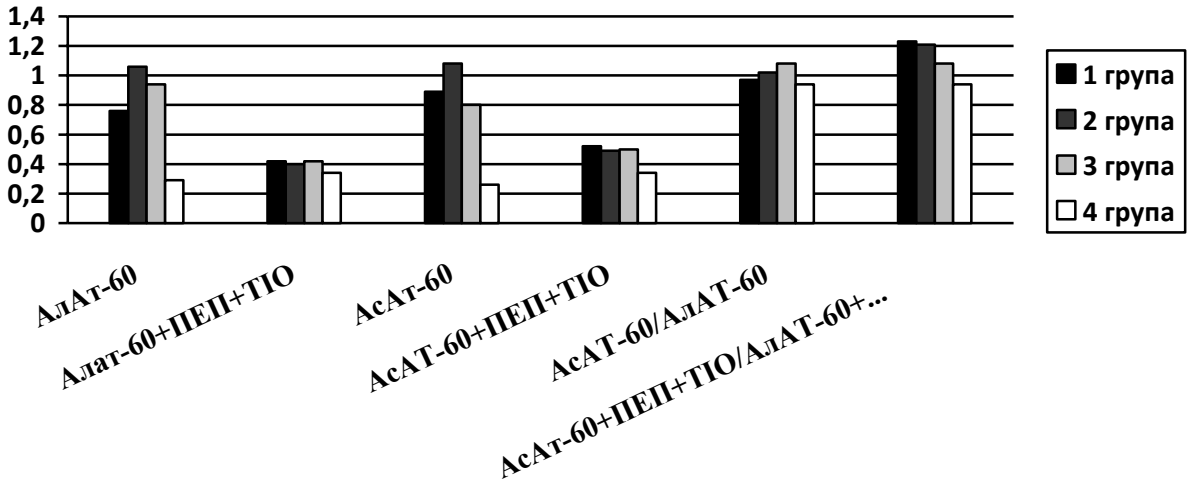

Рисунок 1. Біохімічні зміни крові (аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспартатамінотрансфераза (АсАТ) (мкмоль/год×мл) та їх співвідношення (АсАТ/АлАТ) (у.о.)) щурів за умов токсичної дії наночасток свинцю розміром 10 нм (1 група), наночасток свинцю розміром 30 нм (2 група), іонних форм нітрату свинцю розміром 400 нм (3 група) та контроль (4 група).

Визначення активності АлАТ у крові дослідних тварин при 60-кратному введенні досліджуваних речовин та додаванні «Тіоцетаму» (АлАТ-60+ПЕП+ТІО) показало, що показники активності АлАТ у крові щурів, яким був введений свинець в іонній формі (3 група) та наноформі з розміром 10 нм (1 група) однакові – 0,42±0,02 мкмоль/год×мл, та достовірно менші порівняно з такими у групах при 60-кратному введені (АлАТ-60) (0,94±0,05мкмоль/год×мл та 0,76±0,05 мкмоль/год×мл відповідно ($p<0,05$)). При введенні наночасток сульфіду свинцю розміром 30 нм з додаванням Тіоцетаму у постекспозиційний період (2 група) показник АлАТ також достовірно зменшується – 0,40±0,02 мкмоль/год×мл, порівняно з показником при 60-кратному введенні (1,06±0,02 мкмоль/год×мл ($p<0,05$)) та майже не відрізняючись від аналогічного показника контрольної групи (0,34±0,02 мкмоль/год ×мл) (рис. 1, табл. 1).

Таблиця 1. Динаміка активності вмісту аланінамінотрансферази (АлАТ) у крові експериментальних тварин (мкмоль/год×мл).

Серія експерименту	Групи тварин			
	1 група (PbS_{nano1})	2 група (PbS_{nano2})	3 група ($Pb(NO_3)$)	4 група (контроль)
60 введень	0,76±0,05*	1,06±0,02*	0,94±0,05*	0,29±0,04
60 введень+Тіоцетам	0,42±0,02**	0,40±0,02**	0,42±0,02**	0,34±0,02

Примітки: * – $p<0,05$ порівняно з контролем, ** – $p<0,05$ порівняно з групами із 60-кратним введенням.

При цьому активність АсАТ у крові щурів яким вводили 60-кратно токсичні речовини із додаванням Тіоцетаму у постекспозиційний період (АсАТ-60+ПЕП+ТІО) при дії наночасток свинцю розміром 10 нм (1 група) (0,52±0,04 мкмоль/год×мл) та наночасток свинцю розміром 30нм (2 група) (0,49±0,02 мкмоль/год×мл) та іонного розчину нітрату свинцю (3 група) (0,50±0,02 мкмоль/год×мл) достовірно більша контрольного показника (0,34±0,02 мкмоль/год×мл ($p<0,05$)), та достовірно значно менша, ніж в таких же групах при 60-кратному введенні (АсАТ-60) (0,89±0,03 мкмоль/год×мл), (1,08±0,03 мкмоль/год×мл) та (0,80±0,05 мкмоль/год×мл) відповідно (рис.1, табл. 2).

Таблиця 2. Динаміка активності вмісту аспартатамінотрансферази (АсАТ) у крові експериментальних тварин (мкмоль/год×мл).

Серія експерименту	Групи тварин			
	1 група (PbS_{nano1})	2 група (PbS_{nano2})	3 група ($Pb(NO_3)$)	4 група (контроль)
60 введень	0,89±0,03*	1,08±0,03*	0,80±0,05*	0,26±0,03
60 введень+Тіоцетам	0,52±0,04*,**	0,49±0,02*,**	0,50±0,02*,**	0,34±0,02

Примітки: * – $p<0,05$ порівняно з контролем, ** – $p<0,05$ порівняно з групами із 60-кратним введенням.

У крові щурів, яким вводили 60-кратно токсичні речовини із поєднанням фармакологічного впливу Тіоцетаму у постекспозиційний період коефіцієнт де Рітіса достовірно зростає у всіх трьох групах відповідно контролю та показників у групах, із 60-кратним введенням токсичних речовин (табл. 3).

Таблиця 3. Динаміка співвідношення активності вмісту аспартатамінотрансферази до аланінамінотрансферази(АсАТ/АлАТ) у крові експериментальних тварин (у.о.).

Серія експерименту	Групи тварин			
	1 група (PbS_{nano1})	2 група (PbS_{nano2})	3 група ($Pb(NO_3)$)	4 група (контроль)
60 введень	0,97±0,05	1,02±0,03	1,08±0,06	0,94±0,08
60 введень+Тіоцетам	1,23±0,04*,**	1,21±0,02*,**	1,18±0,02*,**	1,01±0,05

Примітка: * – $p<0,05$ порівняно з контролем, ** – $p<0,05$ порівняно з групами із 60-кратним введенням.

Використання Тіоцетаму у постекспозиційний період після 60-кратного введення наночасток сульфіду свинцю та іонного розчину нітрату свинцю впливає на нормалізацію кровонаповнення гемомікроциркуляторного русла, деформація печінкових балок не спостерігається, внутрішньо- і міжчасточкова інфільтрація лімфоцитами та гістіоцитами не виражена. Дистрофічні зміни гепатоцитів майже не виражені: ядра округлої форми, містять еухроматин, відбувається відновлення кількості гранул глікогену.

Таким чином, встановлено, що за дії тіоцетаму відбувається нормалізація морфологічних змін печінки і зниження рівня активності ферментів АсАТ та АлАТ у крові та відновлення коефіцієнту де Рітіса, що свідчить про запобігання токсичному впливу наночастинок сульфіду свинцю та іонних розчинів нітрату свинцю на гепатоцити печінки.

Висновок

Встановлено, що введення тіоцетаму лабораторним тваринам, які зазнали дії наночасток сульфіду свинцю та іонної форми свинцю, проявляє виражену гепатопротекторну дію, а саме нормалізує аланінамінотрансферазу, і, в меншій мірі, аспартатамінотансферазу, про що свідчить збільшення коефіцієнта де Рітіса, та зменшує дисциркуляторні прояви в паренхімі печінки, що підтверджено морфологічними дослідженнями.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мазур И.А. Метаболитотропные препараты / И.А. Мазур, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев [и. др.]. – Запорожье, 2007. – 309 с.
2. Мазур И.А. Тиотриазолин / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.С. Чекман [и др.]. – Запорожье, – Львов, 2005. – 156 с
3. Карнаух Э.В. Пирацетам: морфофункциональная антистрессовая кардиопротекция по данным электронной микроскопии / Э.В. Карнаух // Медицина сьогодні і завтра. 2011. – №3 (52) – С. 28-32.
4. Методы клинической лабораторной диагностики / Под ред. В.С. Камышникова, 3-е изд., М.: МЕД пресс-информ, 2009. – 752 с.
5. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю. Антомонов. – К.: «Фірма Малий Друк», 2006. – С. 381-391.
6. Сокуренко Л.М. Морфологические исследования действия лекарственных веществ в токсикологии / Сокуренко Л.М. // Ліки України. 2012. – №5(161). – С. 62-68.
7. Мельник А. Свинцева інтоксикація у дітей в Західному регіоні України / А. Мельник, С. Печеник // Галицький лікарський вісник, 2011. – Т.18, – N2. – С. 64-66.
8. Banks E.C. Effects of low level lead exposure on cognitive function in children: a review of behavioral, neuropsychological and biological evidence. / E.C. Banks, L.E. Ferretti, D.W. Schniard // Neurotoxicology. 1997. – №18 (1). – P.237-282.
9. Denison R.A. Environmental and safeety impacts on nanotechnology: what research is needed? [on line]. / R.A. Denison. Available from URL: www.environmentalde fense.org/documents/ 5136 Denison House testimony On Nan o.pdff [Assessed 2006 April 4].
10. Oberdorster G. Toxicology of airborn environment and occupational partiicles [on line]. / G. Oberdorster Available from URL: http://www2.envmed Rochester.Edu./envmed/tox/faculty/ oberdoerrster.htm [assessed 2006 Jan 25].
11. Elder A.C.P. Pulmonary inflammatory response to inhaled ultrafine particles is modified by age, ozone exposure, and bacterial toxin / A.C.P Elder, R. Gelein, J.N. Finkelstein [et al.] // Inhal Toxicol. 2000. – 12 (suppl 4). – P. 227-246.

ВЛИЯНИЕ ТИОЦЕТАМА НА МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ И ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ЖИВОТНЫХ, КОТОРЫЕ ПОДВЕРГЛИСЬ ВОЗДЕЙСТВИЮ НАНОЧАСТИЦ СУЛЬФИДА СВИНЦА

Омельчук С.Т., Алексийчук В.Д., Сокуренко Л.М.

Целью работы было определение динамики биохимических изменений крови животных, которые подверглись воздействию наночастиц сульфида свинца и нитрата свинца различных размеров, в условиях длительного введения веществ и животных, которым в постэкспозиционный период дополнительно вводили Тиоцетам производства АО "Галичфарм".

Установлено, что введение Тиоцетама лабораторным животным, подвергшихся воздействию наночастиц сульфида свинца и ионной формы свинца, проявляет выраженное гепатопротекторное действие, а именно нормализует аланинаминотрансферазу, и, в меньшей степени, аспартатаминотансферазу, о чем свидетельствует увеличение коэффи-

циента де Ритиса, и уменьшает дисциркуляторные проявления в паренхиме печени, что подтверждается морфологическими исследованиями.

EFFECT OF THIOCETAM ON LIVER MORPHOFUNCTIONAL STATE AND CHANGES IN BLOOD BIOCHEMICAL INDICES IN ANIMALS AFTER LEAD SULPHIDE NANOPARTICLES EXPOSURE

S.T. Omelhuk, V.D. Aleksiychuk, L.M. Sokurenko

The aim of the work was to determine the dynamics of biochemical changes in the blood of animals after lead sulphide nanoparticles and lead nitrate of various sizes exposure in a long-term administration of the substances and thiocetam produced by JSC "Halychpharm".

It was established that thiocetam administration to laboratory animals exposed to lead sulphide nanoparticles and lead in ionic form, exhibits a pronounced hepatoprotective effect, namely normalizing alanine aminotransferase, and, to a lesser extent, aspartate aminotransferase, as evidenced by the increase in the De Ritis Ratio (AST/ALT ratio) and reduces dyscirculatory manifestations in the liver parenchyma, as evidenced by morphological studies.

УДК 612.015.11:612.6.03:612.014.46

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ З ХРОНІЧНОЮ АЛКОГОЛЬНОЮ ІНТОКСИКАЦІЄЮ. УЛЬТРАСТРУКТУРА ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ДІЇ МАЛИХ ДОЗ ЕТАНОЛУ

Козак Л.П.
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів

Надмірне споживання алкоголю є найбільш поширеною причиною пошкодження печінки, що пов’язане з захворюваністю і смертністю. Як відомо, на етаноліндуковану токсичність печінки впливає нестача нутрієнтів, порушення метаболізму жирних кислот, індукція ксенобіотикметаболізуючих ферментів і збільшення оксидативного стресу [1,5]. Алкогольне ураження гепатоцитів є результатом інтеграції низки біохімічних реакцій та фізикохімічних процесів у тканині печінки, а також етанол змінює структуру ядерної оболонки і транскрипційних процесів у ядрі клітини [6]. Все вище сказане і мотивувало проведення дослідження змін ультраструктур гепатоцитів та синусоїдних гемокапілярів білих щурів при хронічному впливі алкоголю. Метою даного дослідження було виявлення особливостей структурної організації печінки за умов дії малих доз етанолу.

Матеріали та методи дослідження. За допомогою методу трансмісійної електронної мікроскопії на щурах-самцях вивчалась ультраструктура гепатоцитів та прилеглих до них тканин печінки у двох серіях дослідів: перша група тварин – інтактні білі щурі; друга – тварини, у яких хронічну алкогольну інтоксикацію моделювали, даючи без обмежень 15%-ний водний розчин етанолу упродовж 30 днів. Після декапітації білих щурів тканину печінку розрізали на шматочки кубічної форми завбільшки 1 мм^3 і фіксували в 2% розчині чотириокису осмію на 0,1 М фосфатному буфері (pH 7,36) упродовж 2 год при температурі танення льоду. Після фіксації біоптати промивали, зневоднювали і заливали сумішшю епону і аралдиту [4]. Ультратонкі зрізи готували на ультрамікротомі УМТП-3М, а їх контрастування здійснювали у розчинах ураніл ацетату [8] та цитрату свинцю [7]. Ультраструктуру тканини печінки білих щурів досліджували за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа УЕМВ-100К (м. Суми, Україна).