

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 323 (2017), 180 – 184

U. N. Kapysheva¹, Z. Sh. Smagulova¹, Sh. K. Bakhtiyarova¹,
A. S. Auezhanova², E. T. Talgatov², B. I. Zhaksymov¹

¹RSE Institute of Human and Animal Physiology, Almaty, Kazakhstan,

²JSC "Institute of Fuel, Catalysis and Electrochemistry named after D. V. Sokolsky", Almaty, Kazakhstan.

E-mail: i_phys@mail.ru

**PROTECTIVE EFFECT OF HYBRID ENTOROSORBENTS
ON BIOCHEMICAL INDICATORS OF BLOOD OF EXPERIMENTAL
ANIMALS INTOXICATION BY CHLORIDE CADMIUM**

Abstract. It was shown that protein cadmium intoxication reduces glucose levels and transported in the blood plasma of 25-30% on the membranes of red blood cells by 50-60%, increases the level of cholesterol by 25% in the plasma and 2.5 times washings with erythrocytes. Application of new hybrid enterosorbents neutralize the toxic effects of cadmium and the amount of protein and glucose carried into the plasma was on average 90-93% already in erythrocytes washings with – from 75 to 80% of the targets. The most effective sorbents exerting a protective effect in the blood system when transferring protein, glucose and cholesterol are pectin containing composites – 2% Pec/TS and 2% Pec+PEG-6000/TS.

Keywords: intoxication, cadmium, blood biochemistry, erythrocytes, plasma, adsorption, enterosorbents.

УДК 612.004.46

Капышева¹ У. Н., З. Ш. Смагулова¹, Ш. К. Бахтиярова¹,
А. С. Ауезханова², Э. Т. Талгатов², Б. И. Жаксымов¹

¹РГП «Институт физиологии человека и животных» КН МОН РК, Алматы, Казахстан,

²АО «Институт топлива, катализа и электрохимии им. Д. В. Сокольского», Алматы, Казахстан

**ПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ ГИБРИДНЫХ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ
НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ
ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ХЛОРИДОМ КАДМИЯ**

Аннотация. Показано, что кадмиевая интоксикация снижает уровень белка и глюкозы, переносимых в плазме крови на 25-30%, на мембранах эритроцитов крови на 50-60%, повышает уровень холестерина на 25% в плазме и в 2,5 раза в смывах с эритроцитов крови. Применение новых гибридных энтеросорбентов нейтрализовало токсический эффект кадмия и количество белка и глюкозы, переносимых в плазме крови в среднем уже составляло 90-93%, в смывах с эритроцитов – от 75 до 80% от контрольных показателей. Наиболее эффективными сорбентами, оказавшими протекторное действие в системе крови при переносе белка, глюкозы и холестерина были пектин-содержащие композиты – ПК/ТС и 2% ПК+ПЭГ-6000/ТС.

Ключевые слова: интоксикация, кадмий, биохимия крови, эритроциты, плазма, адсорбция, энтеросорбенты.

Токсический эффект кадмия состоит в том, что он связывает все серосодержащие аминокислоты и ферменты в крови, по сути обрекая организм на голодную смерть. Происходит поражение центральной нервной системы, печени, почек, нарушается фосфорно-кальциевый обмен, из-за чего

разрушаются кости, развивается анемия, поражаются цитоплазма и ядра клеток. Для анемии, вызванной интоксикацией кадмием, характерно снижение содержания гемоглобина и кислород-транспортующей способности эритроцитов, как результата их незрелости, что приводит к гемической форме гипоксии в организме [1, 2].

В качестве средств нейтрализации токсического действия кадмия было исследовано действие новых гибридных комплексов, включающих в разных соотношениях энтеросорбенты – пектин (ПК), тагансорбент (ТС) и полиэтиленгликоль (ПЭГ) на биохимические показатели крови и адсорбционно-транспортную функцию эритроцитов, что даст обоснование для выявления максимально полезных комбинаций исследуемых сорбентов.

Методы исследования. Гибридные полимер-содержащие энтеросорбенты на основе Тагансорбента (ТС) готовили путем адсорбции полимера из водного раствора на природную глину по методике описанной в работе [3]. Для приготовления гибридных энтеросорбентов были использованы следующие полимеры: свекловичный пектин (ПК, $M = 15000$ Да, содержание уронидных компонентов – 90,3%, степень этерификации – 23,7%) и полиэтиленгликоль (ПЭГ) с молекулярными массами 1000, 4000 и 6000 Да. В результате были получены образцы новых гибридных энтеросорбентов следующего состава: 2%ПЭГ-1000/ТС, 2%ПЭГ-4000/ТС, 5% ПЭГ-4000/ТС, 10% ПЭГ-4000/ТС, 2% ПЭГ-6000/ТС, 2% ПК/ТС, 2% ПК+ПЭГ-6000/ТС.

Экспериментальные исследования выполнены на экспериментальных животных в соответствии с правилами содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами, изложенными в книге «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными» (Евразийский совет по стандартизации, метрологии и сертификации, Минск, 2014).

Биологическим материалом для исследований послужили 80 белых лабораторных крыс, весом 220 ± 10 грамм. Всего было 10 групп животных, по 8 половозрелых крыс в каждой группе. Все группы животных, кроме контрольной, принимали в условиях *in vivo* хлорид кадмия в дозе 0,5 мг/кг массы тела или 0,18 мг на крысу, после чего давали с водой гибридные энтеросорбенты из расчета 28,6 мг/кг или 6,3 мг на крысу в течении 14 сут.

Исследуемые образцы новых гибридных энтеросорбентов: 2%ПЭГ-4000/ТС, 5% ПЭГ-4000/ТС, 10% ПЭГ-4000/ТС, 2%ПЭГ-1000/ТС, 2% ПЭГ- 6000/ТС, 2% ПК/ТС, 2% ПК+ПЭГ-6000/ТС.

Распределение животных по группам: 1 – контрольная; 2 – группа, принимавшая CdCl_2 ; 3 – группа крыс, принимавшая $\text{CdCl}_2 + \text{ТС}$; 4 – группа крыс, принимавшие $\text{CdCl}_2 + 2\% \text{ПК/ТС}$; 5 – группа крыс, принимавшая $\text{CdCl}_2 + 2\% \text{ПК+ПЭГ-6000/ТС}$; 6 – группа животных, принимавших $\text{CdCl}_2 + 2\% \text{ПЭГ-1000/ТС}$; 7 группа – $\text{CdCl}_2 + 2\% \text{ПЭГ-4000/ТС}$; 8 группа – $\text{CdCl}_2 + 2\% \text{ПЭГ-6000/ТС}$; 9 группа – $\text{CdCl}_2 + 5\% \text{ПЭГ-4000/ТС}$; 10 группа – 10%ПЭГ-4000/ТС.

Содержание общего белка (ОБ), альбумина (Альб), глюкозы (Глю), холестерина (Хол), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) в плазме крови и в смывах с эритроцитов крови крыс определяли тест-наборами на биохимическом анализаторе А-25 BioSystems (Испания) [4, 5].

Результаты исследований

Гибридные энтеросорбенты получали путем адсорбции на Тагансорбент полимеров из водных растворов. Результаты измерения вязкости маточных растворов после сорбции полимеров показали ($v_{\text{мат. раств.}} = 0,90-0,92 \text{ мм}^2/\text{с}$), что полимеры практически полностью адсорбируются на природной глине ($v_{\text{воды}} = 0,90 \text{ мм}^2/\text{с}$), образуя композиты, содержание полимеров в которых соответствует расчетным данным (2, 5, 10% масс.).

Применение новых энтеросорбентов при интоксикации хлоридом кадмия показало неоднозначное влияние на биохимические показатели крови затравленных крыс.

Плазма крови. При интоксикации хлоридом кадмия (2 группа) в крови выявлено значительное снижение уровня общего белка, альбумина и глюкозы в плазме крови – на 23%, 37% и 11%, соответственно, на фоне роста уровня холестерина на 24% (таблица 1).

После применения чистого тагансорбента отмечалось снижение уровня белка на 8%, альбумина на 17%, глюкозы на 7%, по сравнению с данными контрольной группы. Прием пектин-содержащего сорбента (2% ПК/ТС) на фоне кадмиевой интоксикации привел к снижению общего белка

Таблица 1 – Влияние новых гибридных энтеросорбентов на содержание общего белка, альбумина, глюкозы и холестерина в плазме крови крыс на фоне кадмиевой интоксикации

№	Группа	Биохимический показатель			
		общий белок, г/л	альбумин, г/л	глюкоза, ммоль/л	холестерин, ммоль/л
1	Контроль	56,26±0,28	17,45±0,07	4,89±0,01	1,98±0,01
2	CdCl ₂	43,32±2,08*	10,93±1,23*	3,34±0,04*	2,46±0,11*
3	ТС	51,56±0,09	14,19±1,56*	4,55±0,14	1,91±0,08*
4	2% ПК/ТС	53,21±6,44	17,32±0,85	4,65±0,10	1,93±0,06
5	2% ПК+ПЭГ-6000/ТС	57,24±1,6*	16,91±0,66	4,93±0,27	1,95±0,06
6	2% ПЭГ-1000/ТС	50,84±2,07	14,12±2,80*	4,79±0,41	2,10±0,07*
7	2% ПЭГ-4000/ТС	50,9±0,63	14,68±0,95*	4,54±0,16	2,04±0,11
8	2% ПЭГ-6000/ТС	52,89±7,96	13,87±1,24*	4,62±0,24	2,11±0,16*
9	5% ПЭГ-4000/ТС	51,1±1,17*	15,9±0,67	4,47±0,29	1,98±0,07
10	10% ПЭГ-4000/ТС	51,9±5,05*	14,88±2,19	4,86±0,26	1,95±0,28
*P≤0,05 по сравнению с контрольными данными.					

(ОБ) на 6%, альбумина на 1%, глюкозы на 5%. После приема 2% ПК+ПЭГ-6000/ТС данные соответствовали контрольным. При этом уровень холестерина в обоих случаях колебался в пределах контрольных данных (таблица 1). Анализ данных применения энтеросорбентов на основе ТС модифицированных ПЭГ разной молекулярной массы показал низкий уровень адсорбции ионов кадмия. Так, на фоне приема 2% ПЭГ-1000/ТС, 2% ПЭГ-4000/ТС, 2% ПЭГ-6000/ТС в плазме крови затравленных кадмием крыс отмечали снижение белка, альбумина, глюкозы на 10, 20 и 5% в среднем, соответственно, по сравнению с контрольными данными. При этом рост холестерина составлял от 3 до 7% (таблица 1).

Таким образом, в условиях кадмиевой интоксикации, установлено значительное снижение уровня переносимых веществ в плазме крови – белка, альбумина, глюкозы и резкое повышение холестерина. После применения гибридных энтеросорбентов уровень белка, альбумина и глюкозы повысился, а уровень холестерина колебался в пределах контрольных данных. При этом значительный протекторный эффект на биохимические показатели крови при интоксикации хлоридом кадмия показали пектин-содержащие энтеросорбенты (2% ПК/ТС и 2% ПК+ПЭГ-6000/ТС), менее выраженный ПЭГ-4000/ТС сорбенты содержащие 5 и 10% масс. полимера.

Перенос веществ на мембране эритроцитов. Для выявления адсорбционно-транспортной функции эритроцитов крови были проведены исследования переноса веществ на мембране клеток, то есть в смывах с эритроцитов. Если интоксикация животных хлоридом кадмия без применения энтеросорбентов привела к значительному сокращению количества переносимых веществ на мембране эритроцитов, например, на 44% сократилось количество переносимой глюкозы, на 50% общего белка, на 80% альбумина, то прием гибридных энтеросорбентов привел к увеличению питательных веществ, переносимых на мембранах эритроцитов. Практически все использованные в исследованиях комплексные энтеросорбенты значительно повышали транспорт общего белка и альбумина на поверхности эритроцитов при кадмиевой интоксикации. Так, уровень глюкозы в смывах с эритроцитов был меньше контрольного в среднем на 25%, общего белка – на 20%, альбумина – на 35% (таблица 2). Следует отметить, что уровень холестерина на мембране эритроцитов возрос в 2,5 раза после интоксикации хлоридом кадмия. Применение энтеросорбентов снизило концентрацию холестерина на мембранах эритроцитов, но не столь значительно – в среднем снижение его составило 20-30%, по сравнению с данными группы, подвергнутой чистой интоксикации. По сравнению с контрольными данными рост холестерина на мембранах эритроцитов оставался на уровне 180- 200% (таблица 2).

Анализ эффективности применения энтеросорбентов при интоксикации CdCl₂ показал, что наиболее выраженным протекторным эффектом, сохраняющим транспортную функцию мембраны эритроцитов, обладают такие гибриды, как 2% ПК/ТС, 2% ПК+ПЭГ-6000/ТС и 5% ПЭГ-4000/ТС

Таблица 2 – Влияние новых гибридных энтеросорбентов на содержание общего белка, альбумина, глюкозы и холестерина в смывах с эритроцитов крыс на фоне кадмиевой интоксикации

№	Группа	Биохимический показатель			
		общий белок, г/л	альбумин, г/л	глюкоза, ммоль/л	холестерин, ммоль/л
1	Контроль	9,42±0,13	6,89±0,35	0,80±0,03	0,17±0,01
2	CdCl ₂	4,67±0,52*	1,48±0,27*	0,45±0,05*	0,43±0,07*
3	ТС	7,01±0,46*	5,83±0,41	0,51±0,06*	0,36±0,07*
4	2% ПК/ТС	8,10±0,39	5,06±0,95	0,63±0,09	0,32±0,05*
5	2%ПК+ПЭГ-6000/ТС	8,81±0,22	3,8±0,38*	0,63±0,07	0,31±0,06*
6	2% ПЭГ-1000/ТС	7,3±0,59*	5,3±0,97	0,57±0,04*	0,33±0,07*
7	2% ПЭГ-4000/ТС	7,31±0,56*	5,11±0,51	0,65±0,06	0,35±0,02*
8	2% ПЭГ-6000/ТС	7,38±0,77*	3,72±1,35*	0,57±0,07*	0,38±0,09*
9	5% ПЭГ-4000/ТС	8,75±1,41	5,58±0,28	0,62±0,03	0,31±0,05*
10	10%ПЭГ-4000/ТС	7,6±0,48*	6,61±0,18	0,56±0,06*	0,36±0,11*
*P≤0,05 по сравнению с контрольными данными.					

(таблица 4). Применение этих сорбентов дало возможность мембране эритроцитов сохранить способность к транзиту белка и глюкозы на уровне близком к контрольному. При этом уровень переносимого холестерина на мембранах клеток оставался стабильно высоким как при интоксикации, так и после применения энтеросорбентов, как реакция на поражение кадмием гепатоцитов.

При сравнении биохимических данных, полученных при исследовании плазмы крови и в смывах с эритроцитов крови после кадмиевой интоксикации, было выявлено снижение уровня белка и глюкозы, переносимых в плазме крови на 25-30%, на мембранах эритроцитов крови на 50-60% и повышение уровня холестерина на 25% в плазме и на 252% в смывах с эритроцитов крови, по сравнению с контрольными данными. Применение энтеросорбентов нейтрализовало токсический эффект кадмия и количество белка и глюкозы, переносимых в плазме крови в среднем уже составляло 90-93%, в смывах с эритроцитов – от 75 до 80% контрольных показателей. Однако следует отметить, что повышенный уровень холестерина сохранялся как в плазме крови, так и в смывах с эритроцитов, что отражает особенность кадмиевых препаратов быстро проникать в клетки печени и почек, разрушая их [6]. Максимальный уровень переносимого на эритроцитах холестерина наблюдали после интоксикации кадмием – в 2,5 раза превышающий контрольный. Применение энтеросорбентов снизило уровень холестерина в плазме до контрольного, однако на мембране эритроцитов его количество оставалось в 2 раза больше контрольных показателей, то есть, избыток холестерина из плазмы переходит на клеточные мембраны, что отражает усиление активности адсорбционно-транспортной функции эритроцитов. Это один из скрытых механизмов детоксикации организма путем выведения вредных веществ с поражающим действием, в нашем случае – холестерина, естественным путем из организма, показывающий значение адсорбционно-транспортной функции эритроцитов крови [5].

Кадмиевая интоксикация оказывает значительный токсический эффект на биохимические параметры крови. Применение гибридных энтеросорбентов нивелирует поражающее действие токсиканта и способствует восстановлению транспортной функции плазмы и клеточных элементов крови по переносу общего белка, альбумина, глюкозы и холестерина. Наилучший эффект энтеросорбенты оказали на адсорбционно-транспортную функцию эритроцитов – содержание холестерина, переносимого на мембранах эритроцитов крови, было выше контрольных данных в среднем в 2 раза, что способствует его быстрому выведению из крови. Применяемые энтеросорбенты обладают высокой комплексообразующей функцией, позволяющей образовывать соединения с солями кадмия, белками, глюкозой и холестерином плазмы крови и наслаиваться на мембрану эритроцитов, защищая ее от токсического действия вредных факторов.

Таким образом, наиболее эффективными сорбентами, оказавшими протекторное действие в системе крови при переносе белка, глюкозы и холестерина были пектин-содержащие сорбенты –

ПК/ТС, 2% ПК+ПЭГ-6000/ТС. Анализ полученных данных показывает высокое значение пектина и тагансорбентав гибридных энтеросорбентах. Их совместное применение ведет к более выраженному протекторному эффекту в системе транспорта питательных веществ в плазме и на эритроцитах крови, улучшает баланс про- и антиоксидантной системы, усиливает протеолитические процессы в кишечнике при интоксикации организма хлоридом кадмия. Наиболее значимый эффект показал энтеросорбент 2%ПК+ПЭГ-6000/ТС, объединяющий адсорбирующие и комплексообразующие свойства трех компонентов сорбента. Вероятно, что общий эффект действия энтеросорбентов связан с тем, что в кишечнике происходят процессы связывания как эндогенных, так и экзогенных токсинов, тем самым уменьшающих степень интоксикации, что подтверждают полученные данные.

Работа выполнена в рамках научного гранта КН МОН РК на 2015-2017 годы по теме 1782/ГФ4 «Создание новых гибридных энтеросорбентов на основе природного монтмориллонита Таганского месторождения и природных и синтетических полимеров (пектин, полиэтиленгликоль)».

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Урсова Н.И., Горелов А.В. Современный взгляд на проблему энтеросорбции. Оптимальный подход к выбору препарата // Росс. Медич. журн. – 2006. – № 19. – С. 1391-1396.
- [2] Рачковская Л.Н., Бгатова Н.П., Бородин Ю.И., Коченков В.И. Протекторные свойства сорбентов, возможности применения в лимфологии // В кн.: Лимфология. – Новосибирск: Манускрипт, 2012. – С. 1063-1094.
- [3] Talgatov E.T., Auezkhanova A.S., Kapysheva U.N., Bakhtiyrova Sh.K., Zharmagambetova A.K. Synthesis and Detoxifying Properties of Pectin-Montmorillonite Composite // J InorgOrganometPolym. – 2016. – Vol. 26, N 6. – P. 1387-1391.
- [4] Смагулова З.Ш., Макарушко С.Г., Ефанова Е.С., Ташенов К.Т. Влияние альфа – липоевой кислоты на показатели липидного обмена в плазме и в смывах с эритроцитов крови крыс разного возраста // Известия НАН РК. Сер. биол. – 2014. – № 3. – С. 95-99.
- [5] Гареев Р.А. Концепция абсорбционно-транспортной функции эритроцитов // Материалы 5 съезда физиологов Казахстана. – Караганда, 2003. – С. 75-79.
- [6] Rachkovskaya L.N., Popova T.V., Letyagin A.Y., Tolstikova T.G., Korolev M.A. Silver containing sorbents physicochemical and biological properties // Memoria de la fa. Reunion Nacional de la Red Internacional de Bionanotecnologia Formatocientifico Encenada. – Baja California, 2015. – P. 29-37.

REFERENCES

- [1] Ursova N.I., Gorelov A.V. Sovremennyy vzgljad na problemu jenterosorbicii. Optimal'nyj podhod k vyboru preparata // Ross. Medic. zhurn. 2006. N 19. P. 1391-1396.
- [2] Rachkovskaja L.N., Bgatova N.P., Borodin Ju.I., Kochenkov V.I. Protektornye svojstva sorbentov, vozmozhnosti primeneniya v limfologii // V kn.: Limfologija. Novosibirsk: Manuskript, 2012. P. 1063-1094.
- [3] Talgatov E.T., Auezkhanova A.S., Kapysheva U.N., Bakhtiyrova Sh.K., Zharmagambetova A.K. Synthesis and Detoxifying Properties of Pectin-Montmorillonite Composite // J InorgOrganometPolym. – 2016. – Vol. 26, N 6. – P. 1387-1391.
- [4] Smagulova Z.Sh., Makarushko S.G., Efanova E.S., Tashenov K.T. Vlijanie al'fa – lipoevoj kisloty na pokazateli lipidnogo obmena v plazme i v smyvah s jeritrocitov krovi krysa raznogo vozrasta // Izvestija NAN RK. Ser. biol. 2014. N 3. P. 95-99.
- [5] Gareev R.A. Konceptija absorbcionno-transportnoj funkcii jeritrocitov // Materialy 5 s#ezda fiziologov Kazahstana. Karaganda, 2003. P. 75-79.
- [6] Rachkovskaya L.N., Popova T.V., Letyagin A.Y., Tolstikova T.G., Korolev M.A. Silver containing sorbents physicochemical and biological properties // Memoria de la fa. Reunion Nacional de la Red Internacional de Bionanotecnologia Formatocientifico Encenada. Baja California, 2015. P. 29-37.

Капышева¹ У. Н., З. Ш. Смагулова¹, Ш. К. Бахтиярова¹,
А. С. Аuezханова², Э. Т. Талгатов², Б. И. Жаксымов¹

¹РМК «Адам мен жануарлар физиологиясы институты» ҚР БҒМ ҒК, Алматы, Қазақстан,

²АҚ «Д. В. Сокольский атындағы отын, катализ және электрохимия институты», Алматы, Қазақстан

КАДМИЙ ХЛОРИДІМЕН ИНТОКСИКАЦИЯЛАУ КЕЗІНДЕГІ ГИБРИДТІК ЭНТЕРОСОРБЕНТТЕРДІҢ ТӘЖРИБЕЛІК ЖАНУАРЛАР ҚАНЫНЫҢ БИОХИМИЯЛЫҚ КӨРСЕТКІШТЕРІНЕ ПРОТЕКТОРЛЫҚ ӘСЕРІ

Аннотация. Кадмийлік интоксикация қан плазмасында тасымалданатын ақуыз бен глюкоза мөлшерін 25-30%-ға, эритроциттер мембранасында 50-60%-ға азайтатыны және қан плазмасындағы холестерин деңгейін 25%-ға, эритроциттер шайындысында 2,5 есе арттыратыны көрсетілген. Жаңа гибридітік энтеросорбенттерді қолдану кадмийдің токсикалық әсерін бейтараптандырды, қан плазмасында тасымалданатын ақуыз бен глюкоза мөлшері бақылау көрсеткіштерінен орта шамада 90-93%-ға, эритроциттер шайындысында 75%-дан 80%-ға дейін болды. Қан жүйесінде ақуыз, глюкоза мен холестеринді тасымалдауда протекторлық әсер көрсеткен ең тиімді энтеросорбенттер - құрамында пектині бар ПК/ТС және 2% ПК+ПЭГ-6000/ТС композиттері болды.

Түйін сөздер: интоксикация, кадмий, қан биохимиясы, эритроциттер, плазма, адсорбция, энтеросорбенттер.