

## ВЛИЯНИЕ СОЕДИНЕНИЙ БОРА НА ХРОМ-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ В ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ ОРГАНАХ КРЫС

М.К. ИЗТЛЕУОВ, Е.М. ИЗТЛЕУОВ, А.У. ТУРГАНБАЕВА, С.С. САМБАЕВА, Ж.Ш.  
МАДИХАН, Ж.С. УМИРЗАКОВА, Г.М. ИЗТЛЕУОВА

Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актөбе, Казахстан

Изтлеуов М.К. – <https://orcid.org/0000-0001-5857-6131>; SPIN 5086-0583  
Изтлеуов Е.М. – <https://orcid.org/0000-0002-5303-8593>; SPIN 4020-4670  
Турганбаева А.У. – <https://orcid.org/0000-0003-1801-5764>; SPIN 1047-3055  
Самбаева С.С. – <https://orcid.org/0000-0002-2526-2408>; SPIN 9385-1470  
Мадихан Ж.Ш. – <https://orcid.org/0000-0001-6197-0113>; SPIN 5377-6902  
Умирзакова Ж.С. – <https://orcid.org/0000-0003-4215-7930>; SPIN 7977-7610

For citing/  
библиографиялық сілтеме/  
библиографическая ссылка:

Iztleuov MK, Iztleuov EM, Turganbayeva AU, Sambayeva SS, Madikhan ZhSh, Umirzakova ZhS, Iztleuova GM. The effect of boron compounds on chrome-induced oxidative damage in immunocompetent rat organs. West Kazakhstan Medical Journal 2019;61(4):229–236.

Изтлеуов МК, Изтлеуов ЕМ, Турганбаева АУ, Самбаева СС, Мадихан ЖШ, Умирзакова ЖС, Изтлеуова ГМ. Егеуқұйрықтардың иммунокомпетенттік ағзаларындағы хром-индуцирлеген (шақырған, тудырған) тотығу бөліністеріне бор қосылыстарының әсері. West Kazakhstan Medical Journal 2019;61(4):229–236.

Изтлеуов МК, Изтлеуов ЕМ, Турганбаева АУ, Самбаева СС, Мадихан ЖШ, Умирзакова ЖС, Изтлеуова ГМ. Влияние соединений бора на хром-индуцированные окислительные повреждения в иммунокомпетентных органах крыс. West Kazakhstan Medical Journal 2019;61(4):229–236.

### The effect of boron compounds on chrome-induced oxidative damage in immunocompetent rat organs

M.K. Iztleuov, E.M. Iztleuov, A.U. Turganbayeva, S.S. Sambayeva, Zh.Sh. Madikhan, Zh.S. Umirzakova, G.M. Iztleuova  
West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan

The protective effect of boric acid on chrome-induced oxidative stress in tissues lymph nodes, spleen and thymus are examined.

**The purpose** of this paper is to study the protective effect of boric acid on chromin-induced oxidative stress in the tissues of the intestinal lymph nodes, in the tissues of the spleen and thymus.

**Methods.** The experiment was performed on 40 Wistar male rats (170-190 g.) divided into 4 groups: group 1 - control, animals of groups 2, 3, and 4 received oral potassium dichromate daily at a dose of 700 mg /l, and Groups 3 and 4 are also additionally daily with drinking water - boric acid (H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>) in doses of 400 mg /l and 1200 mg /l, respectively, for 90 days.

**Results.** Implementation of hexavalent chromium (Cr (VI)) significantly increased malondialdehyde content against significant (p <0,05) decrease in activity of antioxidant enzymes in tissues immunocompetent organs. Joint implementation of boric acid (in low dose) chromate weakens (inhibits) oxidative damage in the studied organs (immunoprotective action). Application H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> at high dose (1200 mg/l) of the expected positive effect was not shown.

**Conclusion.** Oxidative stress induced by Cr (VI) in the intestinal lymph node tissue, spleen and thymus can be responsible for changes in antioxidant status and free radical oxidation of lipids. Group which has taken Cr (VI) and boric acid at a low dose inhibition of lipid peroxidation and increasing the activity of enzymes antioxidant effect is observed; whereas, chromium and H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> at the high dose did not exhibit this effect.

**Keywords:** *potassium dichromate (Cr<sup>+6</sup>), boric acid, immunocompetent organs, oxidative stress.*

### Егеуқұйрықтардың иммунокомпетенттік ағзаларындағы хром-индуцирлеген (шақырған, тудырған) тотығу бөліністеріне бор қосылыстарының әсері

М.К. Изтлеуов, Е.М. Изтлеуов, А.У. Турганбаева, С.С. Самбаева, Ж.Ш. Мадихан, Ж.С. Умирзакова, Г.М. Изтлеуова

Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

Жұмысымыздың мақсаты – ішек лимфатүйіндері, көкбауыр және айыршабез тіндеріндегі хроминдуцирлеген тотығу стрессіне (күйзелісіне) бор қышқылының



Умирзакова Ж.С.  
e-mail: [end.zkgmu@mail.ru](mailto:end.zkgmu@mail.ru)

Received/  
Келіп түсті/  
Поступила:  
29.10.2019

Accepted/  
Басылымға қабылданды/  
Принята к публикации:  
09.12.2019

ISSN 1814-5620 (Print)  
© 2019 The Authors  
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov  
Medical University

протекторлық әсерін зерттеу болды. Тәжірибе 4 топқа бөлінген 40 Wistar еркек егеуқұйрықтарға (170-190 г.) жүргізілді. I топ – бақылау тобы; 2, 3 және 4 топ жануарларына сумен күніне мөлшері 700 мг/л калий бихроматы берілді, сонымен қатар, 3 және 4 топтардың егеуқұйрықтарына қосымша мөлшері күніне 400 мг/л және 1200 мг/л бор қышқылын да жібердік. Эксперимент ұзақтығы 90 күн. Алтывалентті хром (Cr (VI)) иммунокомпетентті ағзалардың тіндерінде малон диальдегиді (МДА) деңгейін жоғарылатып, антиоксидантты жүйе ферменттері – супероксиддисмутазаның (СОД), глутатионпероксидазының (ГПО), каталазаның (КАТ) және глутатионредуктазының (ГР) белсенділіктерін төмендетті ( $p < 0,05$ ). Бихроматпен бор қышқылын аз мөлшерде (400 мг/л) енгізгенде, зерттеліп отырған ағзалардағы тотығу бүліністері тежелгендігі (бәсеңдегендігі) байқалды (иммунопротекторлық әсер). Бор қышқылын жоғарғы мөлшерде 1200 мг/л хроммен бірлестіре бергенде мұндай оң әсер байқалмады; яғни, калий бихроматын бор қышқылының аз мөлшерімен енгізген топ көрсеткіштерімен салыстырғанда, МДА деңгейі жоғарылап ( $p < 0,05$ ), СОД, ГПО, КАТ және ГР ферменттерінің белсенділіктері азайды ( $p < 0,05$ ).

**Қорытынды.** Лимфатүйіндері, көкбауыр және айыршабез тіндеріндегі хроммен индуцирленген тотығу стресі (күйзелісі) антиоксиданттық статус пен липидтердің асқын тотығуының өзгерістерінің негізгі (басты) себебі болуы мүмкін. Алтывалентті хроммен қатар бор қышқылын аз мөлшерде алған топта липидтер асқын тотығуының тежелуі және антиоксиданттық статусының зерттелген ферменттерінің белсенділіктерінің жоғарылауы байқалады (антиоксидантты әсер). Бірақ, Cr (VI)-мен бірлестіре берілген бор қышқылының жоғары мөлшері мұндай әсер көрсетпеді.

**Негізгі сөздер:** калий бихроматы (Cr+6), бор қышқылы, иммунокомпетентті ағзалар, тотығу стресі (күйзелісі).

#### **Влияние соединений бора на хром-индуцированные окислительные повреждения в иммунокомпетентных органах крыс**

М.К. Изтлеуов, Е.М. Изтлеуов, А.У. Турганбаева, С.С. Самбаева, Ж.Ш.

Мадихан, Ж.С. Умирзакова, Г.М. Изтлеуова

Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан

**Целью** настоящего исследования является изучение протекторного влияния борной кислоты на хроминдуцированный окислительный стресс в тканях лимфатических узлов кишечника, в тканях селезенки и тимуса.

**Методы.** Эксперимент проведен на 40 крысах-самцах Wistar (170-190 г), разделенных на 4 группы: 1 группа – контрольная; животные 2, 3 и 4 групп вместе с питьевой водой перорально получали бихромат калия ежедневно в дозе 700 мг/л; а 3 и 4 группы также дополнительно ежедневно с питьевой водой получали борную кислоту ( $H_3BO_3$ ) в дозах, соответственно, 400 мг/л и 1200 мг/л в течение 90 дней.

**Результаты.** Введение шестивалентного хрома (Cr (VI)) значимо повышало содержание малонового диальдегида на фоне значительного ( $p < 0,05$ ) снижения активности ферментов антиоксидантной системы супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы и глутатионредуктазы в тканях иммунокомпетентных органов. Совместное введение борной кислоты (в низкой дозе) с бихроматом калия ослабляет (тормозит) окислительные повреждения в изучаемых органах (иммунопротекторное действие). Комбинированное применение Cr (VI) и  $H_3BO_3$  в высокой дозе (1200 мг/л) ожидаемого положительного эффекта не показало, т.е. по сравнению с данными животных, получивших бихромат калия и  $H_3BO_3$  в низкой дозе значимо увеличилась уровень малонового диальдегида и наблюдалось значительное ( $p < 0,05$ ) уменьшение активности супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы, каталазы и глутатионредуктазы во всех исследуемых иммунокомпетентных органах.

**Выводы.** Окислительный стресс, индуцированный Cr (VI) в тканях лимфатических узлов кишечника, селезенки и тимуса, может быть ответственным за изменения антиоксидантного статуса и свободно-радикального окисления липидов. В группе получивших Cr (VI) и борную кислоту в низкой дозе наблюдается ингибирование перекисного окисления липидов и повышения активности исследуемых ферментов антиоксидантный эффект; тогда как, бихромат калия и  $H_3BO_3$  в высокой дозе не проявляет этот эффект.

**Ключевые слова:** бихромат калия ( $Cr^{+6}$ ), борная кислота, иммунокомпетентные органы, окислительный стресс.

## Введение

В 2003 году Агентство по токсичным веществам и регистрации заболеваний (ATSDR) США опубликовало список из 275 органических и неорганических веществ, опасных для человека и окружающей среды. Среди 20 наиболее опасных соединений хром находился на 17-м месте [1]. Хром является естественным элементом, присутствующим в земной коре и одним из наиболее часто используемых металлов, а его твердые частицы попадают в различные среды, в том числе, отложения в почве и воду. Валентность хрома ( $Cr^{+3}$  или  $Cr^{+6}$ ) влияет на степень всасывания:  $Cr^{+6}$  адсорбируется через легкие и желудочно-кишечный тракт легче и интенсивнее  $Cr^{+3}$ . Степень окисления и растворимость соединений Cr определяют их токсичность. Бихромат калия ( $K_2Cr_2O_7$ ) является шестивалентной формой хрома ( $Cr^{+6}$ ) и широко используется в металлургической, лакокрасочной, керамической, химической, спичечной и пиротехнической промышленности [2]. Cr (VI) входит в клетки человека и животных с их помощью неспецифического анион-транспортеров (вместе с фосфатными анионами, которым он структурно подходит) [3]. Попав внутрь клетки Cr (VI) восстанавливается до реакционноспособных промежуточных продуктов Cr (V), Cr (IV) и Cr (III) клеточными ферментами или неферментными восстановителями. Это внутриклеточное восстановление сопровождается перепроизводством активных форм кислорода (АФК), которые вызывают окисление макромолекул, таких как ДНК, липиды, белки и индуцируют окислительное повреждение клеток тканей, что имеет ряд негативных последствий для здоровья-генотоксичность, нефротоксичность, канцерогенность, гепатоксичность, кардиотоксичность, нейротоксичность, иммунотоксичность [4-7]. Следовательно, окислительный стресс играет решающую роль в хроминдуцированной токсичности из-за перепроизводства АФК.

Бор (В) – условно-эссенциальный элемент и играет важную роль в здоровье людей и животных. Быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта в кровь и в физиологических количествах влияет на широкий спектр метаболических процессов. Так, в метаболизме минеральных веществ В оказывает влияние на витамин D, ферменты, гормоны, минеральный обмен, биохимические параметры и АФК [8-10]. Бор проявляет гепатозащитное и антигенотоксическое действия, также антиоксидантную активность, ингибируя выработку АФК [11, 12]. Pawa S., Ali S. [11] предполагают, что действия соединений бора направлено на сохранение баланса прооксидант/антиоксидант в пораженной ткани. Следовательно, соединения бора

могут смягчить неблагоприятные воздействия тяжелых металлов, таких как соединения Cr. Данная формулировка (научная гипотеза) приобретает особое значение и вызывает научный интерес, так как экопатогенный риск в Западном Казахстане связан с наличием хромо-борной провинции, имеющей свои особенности распространения химических веществ, закономерности их трансформации и характер проявления биологического действия. В этом исследовании оценивается влияние бора (борной кислоты) на хром-индуцированные окислительные повреждения в иммунокомпетентных органах (селезенка, тимус, и лимфатические узлы кишечника) крыс.

## Методы

Работа выполнена на 40 крысах-самцах Wistar с массой 170-190 г, которые находились в стандартных условиях в виварии НПЦ НАО «Западно-Казахстанского медицинского университета» при естественной освещенности и максимальной стандартизации температурного и пищевого режима со свободным доступом к еде и воде. Эксперименты осуществляли в соответствии с Европейской конвенцией по охране позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986). Программа эксперимента обсуждена и одобрена этической комиссией вуза (Заключения №6 от 17.09.2019 г.). Животные через 10 дней после акклиматизации случайным образом разделены на 4 группы (по 10 крыс): 1-группа – контрольная; крысы 2, 3 и 4 групп вместе с питьевой водой перорально получали бихромат калия ( $K_2Cr_2O_7$  – ТОО «Химия и Технология», Казахстан) в дозе 700 мг/л; а животные III и IV-групп также перорально получали борную кислоту ( $H_3BO_3$  – ОАО «Фармак», Украина), соответственно в дозах 400 мг/л и 1200 мг/л в течение 90 дней. Выбор вида соединений бора, хрома, доз, способов введения и длительность обоснованы по выполненным ранее исследованиям [13] и по данным литературы [14]. Эвтаназию животных во всех группах осуществляли в конце экспериментального периода методом цервикальной мгновенной декапитации под легким эфирным наркозом, чтобы избежать стресса. Выделенные тимус, селезенку и лимфоузлы помещали в холодный забуференный фосфатом физиологический раствор для удаления избытка крови, взвешивали, измельчали, гомогенизировали и центрифугировали. Пробирки с гомогенатами находились во льду на всем протяжении исследования. В эксперименте использовали надосадочную жидкость. При необходимости, полученные супернатанты выдерживали при  $-80^{\circ}C$ , и использовали для биохимических анализов.

Перекисное окисление липидов и

антиоксидантный статус

Содержание малонового диальдегида (МДА) в тканях тимуса, селезенки, лимфатических узлов кишечника определяли спектрофотометрически по методу Draper, Hadley [15]. Суть метода: при высокой температуре в кислой среде МДА реагирует с 2-тиобарбитуровой кислотой, образуя окрашенный комплекс с максимумом поглощения при 532 нм. Молярный коэффициент экстинкции –  $1,56 \times 10^{-5} \text{ см}^{-1}$ . Уровень МДА выражали нмоль/г ткани.

Активность супероксиддисмутазы (СОД) оценивали методом Beauchamp and Fridovich [16]. За единицу активности СОД принимали такое количество фермента, которое необходимо для ингибирования восстановления нитросинего тетразолия на 50% и активность выражалась в единицах на г ткани (У/г. ткани)

Активность каталазы (КАТ) измеряли в соответствии методом Koroluk, et al [17]. Реакцию запускали добавлением 2,0 мл пероксида водорода к 10 мкл супернатанта, и через 10 мин останавливали прибавлением 1,0 мл 4% молибдата аммония. Абсорбцию образца измеряли при 410 нм. Активность выражали в %.

Активность глутатионпероксидазы (ГПО) измеряли методом Flohe and Gunzler [18]. Активность фермента выражали в виде нмоль окисленного количества восстановленного глутатиона (GSH)-nmolGSH/min/г. ткани.

Активность глутатионредуктазы (ГР) определяли по методу Yawata Y., Tanaka R. [19]. Принцип метода: ГР катализирует реакцию восстановления окисленного глутатиона, используя в качестве восстановленного эквивалента НАДФН<sub>2</sub>. Уменьшение уровня последнего в исследуемой пробе определяют на спектрофотометре при длине волны 340 нм. Коэффициент молярной экстинкции НАДФН<sub>2</sub> при  $\Sigma_{340} = 6,22 \text{ мМсм}^{-1}$ . Активность ГР выражали в мкмоль окисленного НАДФН<sub>2</sub>/мин/г. ткани (мкмоль окис. НАДФН<sub>2</sub>/г. ткани/мин)

Статистический анализ. Статистическую обработку проводили с использованием пакета программы «Statistica 10» фирмы StatSoft, Inc. USA.

Результаты исследования обработаны методами параметрической и непараметрической статистики, и представлены в виде  $M \pm SD$ , где M-средняя арифметическая, SD-стандартное отклонение. Для сравнения групп использовали U-критерий Манна-Уитни и t-критерий Стьюдента. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости принимался  $p < 0.05$ .

### Результаты

Оценка уровня МДА. Под влиянием бихромата калия происходило значимое увеличение количество МДА в лимфатических узлах (ЛУ) (+60%), в тканях селезенки (+29%) и тимуса (74%) по сравнению с данными животных контрольной группы (таблица 1).

Совместное введение борной кислоты с хромом в исследуемых дозах (400 мг/л и 1200 мг/л) приводило к заметному уменьшению уровня МДА в лимфатических узлах (на 25 и 12,5%, соответственно), в тканях селезенки (9,0% и 4%) и тимуса (21% и 9%) в сравнении с крысами, подвергнутых  $K_2Cr_2O_7$ . Следует отметить, что комбинация  $Cr^{+6}$  с высокой дозой В, в отличии с низкой (3-я группа), привело к увеличению уровня МДА в лимфатических узлах (16%,  $p < 0,05$ ), селезенке (13%) и тимусе (15%  $p > 0,05$ ).

Ферменты антиоксидантной системы (АОС). У животных, подвергнутых влиянию только  $K_2Cr_2O_7$  (2-я группа) активность СОД значительно снижается в лимфатических узлах (на 20%) и в тканях селезенки (на 21%), и имела тенденцию к снижению в тканях тимуса – (на 9%) в сравнении с контролем. Совместное введение  $K_2Cr_2O_7$  и  $H_3BO_3$  в низкой дозе (400 мг/л) сопровождается значительным увеличением активности СОД в лимфатических узлах (+44%), в тканях селезенки (+21%) и тимуса (+48%), по сравнению с данными контрольной группы, а в сравнении с данными животных, подвергнутых влиянию бихромата калия – соответственно на 80%, 52% и 62,5% (таблица 2). В условиях комбинированного введения хрома с бором в высокой дозе (1200 мг/л) (4-я группа) активность СОД в тканях тимуса и лимфоузлов остается в пределах контрольной группы, и значимое повышение активности происходит

Таблица 1. Уровень малонового диальдегида в иммунокомпенентных органах при комбинированном действии соединении хрома и бора ( $M \pm SD$ )

параметры	Объект исследования	Контроль	$K_2Cr_2O_7$ (БХ)	БХ+В <sub>400</sub>	БХ+В <sub>1200</sub>
		(1-я группа)	(2-я группа)	(3-я группа)	(4-я группа)
МДА (нмоль/г. ткани)	Лимфат. узел	15±1,894	24,0±2,659 <sup>x</sup>	18±1,585 <sup>o</sup>	21±2,536 <sup>□</sup>
	Селезенка	21,1±2,940	27,0±2,565 <sup>x</sup>	23,0±3,775 <sup>o</sup>	26±5,082 <sup>x</sup>
	Тимус	19,0±2,016	33,0±3,054 <sup>x</sup>	26,0±3,157 <sup>o</sup>	30±4,134 <sup>x</sup>

Примечание: <sup>x</sup>- значимость на уровне  $p < 0,05$  в сравнении с данными контроля;

<sup>o</sup>- значимость на уровне  $p < 0,05$  в сравнении со 2-й группой;

<sup>□</sup>- значимость на уровне  $p < 0,05$  по сравнению с данными животных третьей группы.

только в тканях селезенки в сравнении с данными 2-й группы. Тогда как, активность СОД в тканях этих же иммунокомпетентных органов, в сравнении с данными третьей группы, значимо уменьшилась соответственно на 39, 28 и 29%.

Как видно из данных представленных в таблице 2 активность ферментов антиоксидантной защиты ГПО, КАТ и ГР в тканях лимфатических узлов и селезенки значимо ( $p < 0,05$ ) снижается у животных, получавшие бихромат калия. Тогда как в тканях тимуса значительно уменьшается только активность ГР по сравнению с данными контроля. Совместное введение бихромата с борной кислотой в низкой дозе приводит к значимому возрастанию активности ферментов АОС во всех исследуемых иммунокомпетентных органах в сравнении с животными, подвергнутыми воздействию бихромата калия. Введение высокой дозы бора в комбинации с хромом не сопровождается значимыми изменениями активности изучаемых ферментов АОС, как по сравнению с данными контроля, так и 2-й группы. Однако высокая доза борной кислоты в комбинации с хромом приводит к значимому уменьшению ( $p < 0,05$ ) активности ГПО, КАТ и ГР: ГПО и ГР в лимфатических узлах, КАТ в тканях ЛУ и селезенки, ГР в тканях тимуса (соответственно на 22 и 33%, 37% и 40%, и 22%) в сравнении с данными животных, подвергнутых комбинированному действию хрома и бора в низкой дозе.

### Обсуждение

Для Cr (VI) характерен широкий спектр токсических нарушений, физиологических и физиологобиохимических дисфункций, которые сопровождаются рядом клинических осложнений, развивается вторичный иммунодефицит [20]. Ионы хрома, будучи переходным металлом, могут стимулировать процессы образования свободных радикалов в живых системах при восстановлении Cr (VI) в Cr (III), а также по механизмам Хабер-Вейса и Фентона [21, 22] появляются различные радикалы и избыточная генерация АФК, нарушается баланс прооксидант/антиоксидант, развивается «окислительный стресс» [23], активируется перекисное окисление липидов (ПОЛ), окисление белка, изменяется проницаемость клеточных мембран и развивается интоксикация с нарушением биокаталитических систем организма. В настоящем исследовании воздействие Cr (VI) на крыс через питьевую воду привело к значительному увеличению уровня МДА – маркера интенсивности ПОЛ, определяющего степень выраженности окислительного стресса в тканях лимфатического узла (ЛУ), селезенки и тимуса, что согласуется с ранее полученными результатами [24, 25]. В условиях воздействия Cr (VI) и борной кислоты (в низких дозах) происходило снижение уровня МДА в тканях ЛУ, селезенки и тимуса, т.е. комбинированная обработка  $H_3BO_3$  заметно защищала

Таблица 2. Ферменты антиоксидантной системы в иммунокомпетентных органах при комбинированном воздействии бихроматом калия и борной кислотой (M±SD)

параметры	Объект исследования	Контроль	$K_2Cr_2O_7$ (БХ)	БХ+В <sub>400</sub>	БХ+В <sub>1200</sub>
		(1-я группа)	(2-я группа)	(3-я группа)	(4-я группа)
СОД <sup>а</sup>	Лимфат. узел	25,0±5,7186	20±3,7962 <sup>ах</sup>	36±9,4516 <sub>о</sub> <sup>ах</sup>	22±3,1686 <sub>□</sub>
	Селезенка	63,0±10,4880	50,0±8,3133 <sup>ах</sup>	76±10,4243 <sub>о</sub> <sup>ах</sup>	55±12,7366 <sub>□</sub> <sup>о</sup>
	Тимус	44,0±6,6131	40,0±11,4115	65,0±10,4243 <sub>о</sub> <sup>ах</sup>	46±9,6032 <sub>□</sub>
ГПО <sup>б</sup>	Лимфатические узлы	243±38,2187	201±48,6575 <sup>ах</sup>	290±44,2241 <sub>о</sub> <sup>ах</sup>	226,1±26,3584 <sub>□</sub>
	Селезенка	270±34,8680	230±38,0234 <sup>ах</sup>	287±50,5723 <sub>о</sub>	250±47,5137
	Тимус	140±28,5620	120±31,6754	166±39,6821 <sub>о</sub>	145±26,5707
КАТ <sup>с</sup>	Лимфатические узлы	47,0±8,4984	34,0±6,9704 <sup>ах</sup>	60,0±7,5277 <sub>о</sub> <sup>ах</sup>	38,0±7,3668 <sub>□</sub>
	Селезенка	33±3,9774	26±6,2361 <sup>ах</sup>	50±7,5277 <sub>о</sub> <sup>ах</sup>	30±4,8187 <sub>□</sub>
	Тимус	50±8,5635	40±12,6403	52,0±9,9755 <sub>о</sub>	46±11,1355
ГР <sup>д</sup>	Лимфатические узлы	22,0±4,4184	16±4,7518 <sup>ах</sup>	30,0±4,4721 <sub>о</sub> <sup>ах</sup>	20,0±5,1314 <sub>□</sub>
	Селезенка	30±6,6499	23±6,831 <sup>ах</sup>	33±7,5277 <sub>о</sub>	27±7,0396
	Тимус	25±5,2068	19±4,7609 <sup>ах</sup>	27±4,4721 <sub>о</sub>	21±4,2817 <sub>□</sub>

Примечание: а-У/г.ткани, б-пмол GSH/г.ткани, с-%, д-мкмоль окисленного НАДФН /г.ткани/мин;

<sup>а</sup>- $p < 0,05$  в сравнении с данными животных контрольной группы;

<sup>б</sup>- $p < 0,05$  в сравнении с данными животных, подвергнутых  $K_2Cr_2O_7$ ;

<sup>в</sup>-  $p < 0,05$  по сравнению с данными крыс третьей группы.

крыс от хром-индуцированного ПОЛ, указывая на ее радикальную очищающую активность и механизм разрушения цепи. Авторами данной статьи в предыдущих исследованиях [26-29] было установлено, что соединения бора ( $H_3BO_3$ ,  $Na_2B_4O_7$ ) в низких дозах ингибируют ПОЛ и стимулируют АОС в крови, печени, головном мозге и в тканях сердца, а в высокой, наоборот, стимулируют свободнорадикальное окисление (СРО) липидов, т.е. соединения бора в низкой дозе проявляют антиоксидантные свойства. И в настоящем исследовании совместное применение борной кислоты в низкой дозе приводило к значительному ( $p < 0,05$ ) уменьшению МДА во всех исследуемых тканях иммунокомпетентных органов в сравнении с животными, подвергнутые действию  $K_2Cr_2O_7$ , и повышению СОД, ГПО, КАТ и ГР в тканях исследуемых иммунокомпетентных органов не только по сравнению с данными животных группы «хром» (2-я группа), но и с контрольной группой. Тогда как, борная кислота в высокой дозе увеличивала уровень МДА в сравнении не только с данными животных, подвергнутых  $K_2Cr_2O_7$  и бора в низких дозах, но и контролем. И, несмотря, на повышение количества МДА во всех изучаемых иммунокомпетентных органах, активность СОД, ГПО, КАТ и ГР оставалась на уровне данных животных, подвергнутых влиянию  $K_2Cr_2O_7$ , а в сравнении с данными крыс, получавших хром и борную кислоту в низкой дозе (3-я группа) значительно снижалась за исключением активности ГПО в тканях тимуса ( $+21\%$ ,  $p > 0,05$ ).

Антиоксидантные ферменты, такие как СОД, ГПО, КАТ и ГР (ферментативное звено АОС) признаны в качестве первичной клеточной защиты от свободного радикально-опосредованного окислительного стресса. Хром способствует раннему окислительному стрессу, и впоследствии способствует развитию патологических состояний из-за его длительного удержания в некоторых тканях [30]. В настоящем исследовании установлено изменение баланса антиоксидантной защиты и ПОЛ. Борная кислота в низкой дозе ингибирует хром-индуцированное ПОЛ в тканях лимфатических узлов, селезенки и тимуса, а в высокой, наоборот, стимулирует СРО липидов, т.е. усиливает окислительные повреждения в тканях. Следовательно, борная кислота в низкой дозе при совместном введении с бихроматом проявляет антиоксидантный эффект и снижает поражение иммунокомпетентных органов (иммунопротекторное действие). Эти результаты в какой-то степени согласуются с предыдущими сообщениями [14], которые показали, что низкие дозы соединений бора может заметно усилить гуморальные и клеточные иммунные функции, в то время как в высокие ( $>200$

мг/л) могут оказывать ингибирующее или даже токсическое действие на иммунные функции.

В данном исследовании на основании сравнения результатов совместного применения хрома с бором в низкой и/или высокой концентрации мы впервые показали антиоксидантную (иммуномодулирующую) эффективность борной кислоты при совместном введении с бихроматом калия. Повышение активности СОД, ГПО, КАТ и ГР в тканях иммунокомпетентных органов в условиях совместного введения хрома с бором в низкой дозе приводит к заметному снижению уровня МДА, тогда как в высокой дозе, наоборот, снижается активность исследуемых ферментов АОС и происходит увеличение содержания МДА, что в конечном итоге приводит к гибели иммунокомпетентных клеток, т.е. окислительному клеточному некрозу. Бор (его соединения) в этих условиях проявляет антиоксидантное свойство, благодаря сродству к гидроксильным группам и способности образовывать диэфирные мосты между цисгидроксилсодержащими молекулами [31]. Другой механизм, снижающий токсичность хрома на клетки, следует искать в активизации антиоксидантных ферментов [32]. Третий механизм, вероятно, связан с тем, что борная кислота в низкой дозе имеет стабилизирующий эффект на мембраны клеток [28]. И наконец, иммуномодулирующее действие соединений бора относится ко всем звеньям иммунитета [33]: выработка антител, повышение титра комплемента, активность лизоцима,  $\gamma$  – интерферона, усиление фагоцитов макрофагов, увеличение количества Т и В – лимфоцитов, продукции цитокининов, в частности, синтеза и секреции IL-2, IFN- $\gamma$  и IL - 4, тем самым усиливая клеточные иммунные функции.

### Выводы

Окислительный стресс, индуцированный Cr (VI) в тканях лимфатических узлов, селезенки и тимуса, может быть ответственным за изменения антиоксидантного статуса и свободно-радикального перекисного окисления липидов. Борная кислота в зависимости от дозы (в низкой дозе – 400 мг/л) может защитить лимфатические узлы, селезенку и тимус от хром-индуцированного окислительного повреждения (ослабит иммунотоксичность). Однако, при совместном введении высокая доза  $H_3BO_3$  не предотвращает хром-индуцированное окислительное повреждение – иммунотоксичность. Борная кислота при совместном применении с хромом в низкой дозе проявляет иммунопротекторный эффект, по-видимому, обусловленный антиоксидантными свойствами, в высокой дозе – иммуномодулирующего влияния не оказывает.

Список литературы / References:

- Khalil S, Awad A, Elewa Y. Antidotal impact of extra virgin olive oil against genotoxicity, cytotoxicity and immunotoxicity induced by hexavalent chromium in rat. *International Journal of Veterinary Science and Medicine*. 2013;1(2):65–71. doi.org/10.1016/j.ijvsm.2013.10.001.
- Mahvi AH. Application of agricultural fibers in pollution removal from aqueous solution. *International Journal of Environmental Science & Technology*. 2018;5(2):275–285.
- Tchounwou PB, Yedjou CG, Patlolla AK, Sutton DJ. Heavy Metals Toxicity and the Environment. *HHS Author Manuscripts*. 2012;101:133–164. doi: 10.1007/978-3-7643-8340-4\_6.
- Изтлеуов МК, Абилов ТС, Изтлеуов ЕМ. Оценка индуцированного мутагенеза при воздействии хрома, бора и его коррекция. 2015;2(16):62–65.  
*Istleuov MK, Abilov TS, Istleuov EM. Evaluation of induced mutagenesis when exposed to chromium, boron and its correction. 2015;2(16):62–65. [In Russian]*
- Garcia-Nino WR, Tapia E, Zazueta C, ZatarainBarron ZL, Hernandez-Pando R, Vega-Garcia CC, Pedraza-Chaverri J. Curcumin pretreatment prevents potassium dichromate-induced hepatotoxicity, oxidative stress, decreased respiratory complex I activity, and membrane permeability transition pore opening. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;1–19.doi:10.1155/2013/424692.
- Fang Z, Zhao M, Zhen H, Chen L, Shi P, Huang Z. Genotoxicity of tri- and hexavalent chromium compounds in vivo and their modes of action on DNA damage in vitro. *PLoS One*. 2014;9(8):e103194. doi:10.1371/journal.pone.0103194.
- Смолягин АИ, Михайлова ИВ, Ермолина ЕВ, Красиков СИ, Боев ВМ. Экспериментальное исследование влияния бензола и хрома на иммунную систему организма. *Иммунология*. 2013;1:57–60.  
*Smallyagin AI, Mikhailova IV, Yermolin EV, Krasnikov SI, Boev VM. Experimental study of the influence of benzene and chromium on the immune system of the body. Immunology. 2013;1:57–60. [In Russian]*
- Hunt CD. Biochemical effects of physiological amounts of dietary boron. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*. 1996;9:185–213. doi.org/10.1002/(SICI)1520-670X(1996)9:4<185::AID-JTRA6>3.0.CO;2-Q.
- Armstrong TA, Spears JW, Lloyd KE. Inflammatory response, growth, and thyroid hormone concentrations are affected by long-term boron supplementation in gilts. *J AnimSci*. 2001;79(6):1549–56. DOI:10.2527/2001.7961549x.
- Acaroz U, Ince S, Arslan-Acaroz D, Gurler Z, Kucukurt I, Demirel H, Hüseyin AN, Halil O, Varol N, Zhu K. The ameliorative effects of boron against acrylamide-induced oxidative stress, inflammatory response, and metabolic changes in rats. *Foodandchemicaltoxicology*. 2018;118:745–752. doi:10.1016/j.fct.2018.06.029.
- Pawa S, Ali S. Boron ameliorates fulminant hepatic failure by counteracting the changes associated with oxidative stress. *Chem. Biol. Interact*; 2006;160:89–98. doi:10.1016/j.cbi.2005.12.002.
- Coban FK, Liman R, Cigerci IH, Ince S, Hazman O. and Bozkurt MF, The antioxidant effect of boron on oxidative stress and dna damage in diabetic rats. *Fresenius Environ. Bull*. 2015;24:4059–4066.
- Изтлеуов МК, Изтлеуов ЕМ, Турганбаева АУ, Мадихан ЖШ, Сырлыбаева ЛМ, Самбаева СС, Умирзакова ЖС, Алпысбаева ГК. Лимфоидные органы иммунной системы в условиях воздействия соединений хрома и бора. *Материалы XII международной научно-практической конференции «Академическая наука-проблемы и достижения», 15-16 мая North Charleston, USA. 2017;2:28–31.*  
*Iztleuov MK, Iztleuov EM, Turganbayeva AU, Madihan JS, Syrlybaeva LM, Sambayeva SS, Umirzakov JS, Alpysbayeva GK. Lymphoid organs of the immune system under conditions of exposure to chromium compounds and. Proceedings of the XII International Scientific and Practical Conference “Academic Science-Problems and Achievements,” May 15-16 North Charleston, USA. 2017;2:28–31. [In Russian]*
- Hu Q, Li S, Qiao E, Tang Z, Lin G, Gu. Y. Effects of Boron on Structure and Antioxidative of Spleen in Rats.*Biol. Irace Elem. Res*. 2014;158:73–80. doi:10.1007/s12011-014-9899-5.
- Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol*; 1990;186:421–431. DOI:10.1016/0076-6879(90)86135-i.
- Beauchamp C, Fridovich I. Superoxide dismutase: improved assays and an assay applicable to acrylamide gels. *Anal. Biochem.*, 1971;44(1):276–287. DOI:10.1016/0003-2697(71)90370-8.
- Koroluk MA, Ivanova LI, Mayorova IG, Tokarev VE. Method for the determination of catalase activity. *Laboratory work*. 1988;5:16–18.
- Flohe L, Gunzler WA. Assays of glutathione peroxidase *Methods in Enzymology*. 1984;105:114–121.doi.org/10.1016/S0076-6879(84)05015-1.
- Yawata Y, Tanaka KR. Regulatory mechanism of glutathione reductase activity in human red cells. *Blood*. 1974;43(1):99–109.
- Изтлеуов МК. Гомеостаз и хромовая патология. *Актобе*. 2003;213.  
*Istleuov M.K. Homeostaz and chromium pathology. Aktobe. 2003;213. [In Russian]*
- Valko M, Morris H, Cronin M. T. Metals, Toxicity and Oxidative Stress. *Current Medicinal Chemistry*, 2005;12(10):1161–1208. DOI:10.2174/0929867053764635.
- Wang S, Leonard SS, Ye J, Gao N, Wang L, Shi X. Role of reactive oxygen species and Cr(VI) in Ras-mediated signal transduction. *Mol. Cell.Biochem*. 2004;255(1-2):119–27. DOI:10.1023/b:mc-bi.0000007268.42733.53.
- Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem. Biol. Interact*. 2006;160(1):1–40. DOI:10.1016/j.cbi.2005.12.009.
- Изтлеуов МК, Изтлеуов ЕМ, Сулейменова РК, Омарова КП. Влияние масляных экстрактов солодки, лопуха и крапивы на перекисное окисление липидов в лимфоидных органах и их клеточность при экзогенной дисбаланс хрома. *Астана. Медициналық журналы*. 2009;5(57):101–103.  
*Iztleuov MK, Iztleuov EM, Suleimenova RK, Omarov KP. The effect of oil extracts of licorice, shovel and nettle on lipid peroxidation in lymphoid organs and their cellular nature in exogenous chromium imbalance. Astana. Medical journals. 2009;5(57):101–103. [In Russian]*
- Михайлова ИВ. Иммунологические аспекты комбинированного воздействия бихромата калия и бензола на организм (экспериментальное исследование). *Дисс...докт. биол.наук*. 14.03.09. Оренбург. 2014;192.  
*Mikhailova IV. Immunological aspects of the combined effects of potassium and benzene bichromate on the body (experimental study). Yew...dokt.biol. sciences. 14.03.09. Orenburg.2014; 192. [In Russian]*
- Iztleuov M, Umirzakova Zh, Iztleuov E, Sambayeva S, Iztleuova G, Yesmukhanova D, Akhmetova A, Medeuova R, Kolishbaeva I. The effect of chromium and boron on the lipid peroxidation and antioxidant status (in experiment). *BiotechnolInd J*. 2017;13(1):125.
- Iztleuov YM, Kubenova NN, Ismailova IV, Iztleuov MK. Protective Action of Sodium Tetraborate on Chrom-induced Hepato- and Genotoxicity in Rats. *Biomedical & Pharmacology Journal*. 2017;10(3):1239–1247.doi:http://dx.doi.org/10.13005/bpj/1226.
- Iztleuov Y, Abilov T, Zhanabayeva G, Ismailova I, Iztleuov M. Protective Effect of Sodium Tetraborate on Chromium-induced Brain Damage in Rats. *Biomedical & Pharmacology Journal*. 2018;11(1):227–236. doi:http://dx.doi.org/10.13005/bpj/1367.
- Iztleuov M, Temirova G, Bashbayeva M, Komyekbay Zh, Iztleuov Y, Madikhan Zh, Yemzharova G. Effect of Sodium Tetraborate on Oxidative Damages in Heart Tissue in Chromium Intoxication. *Biomedical & Pharmacology Journal*. 2019;12(2):609–618. doi:10.13005/bpj/1681.
- Acharya UR, Mishra M, Tripathy RR, Mishra I. Testicular dysfunction and antioxidative defense system of Swiss mice after chromic acid exposure. *ReprodToxicol*. 2006;22(1):87–91. doi:10.1016/j.reprotox.2005.11.004.
- Bolanos L, Lukaszewski K, Bonilla I, Blevins D. Why Boron?

- Plant Physiology and Biochemistry. 2004;42(11):907–912. doi:10.1016/j.plaphy.2004.11.002.
32. Ince S, Kucukkurt I, Gigerci IH, Fidan AF, Ergavus A. The effects of dietary boric acid and borax supplementation on lipid peroxidation antioxidant activity and DNA damage in rats. J. of Trace Elements in Melicine and Biology. 2010;24(3):161–164. doi:10.1016/j.jtemb.2010.01.003.
33. Jin E, Li S, Ren M, Hu Q, Gu Y, Li K. Boron Affects Immune Function Through Modulation of Splenic T Lymphocyte Subsets, Cytokine Secretion, and Lymphocyte Proliferation and Apoptosis in Rats. Biol. Trace. Elem. Res. 2017;178(2):261–275. doi: 10.1007/s12011-017-0932-3.