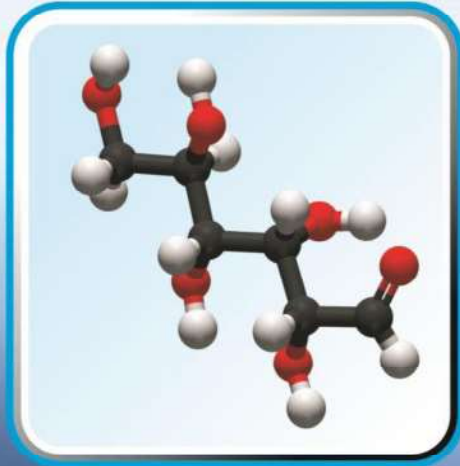


Македонски Фармацевтски Macedonian билтен Pharmaceutical Bulletin



57 (suppl) 2011





5-ТИ
КОНГРЕС
НА ФАРМАЦИЈАТА
НА МАКЕДОНИЈА
СО МЕЃУНАРОДНО УЧЕСТВО

ПРЕДГОВОР

Овој број на Македонски фармацевтски билтен е специјален број на списанието посветен на Петтиот Конгрес на фармацијата на Македонија со меѓународно учество.

Во списанието се опфатени апстрактите кои од Научниот одбор се прифатени за презентација на Конгресот.

Апстрактите се печатени во оригиналната форма во која се доставени од авторите, без лекторирање и дополнително техничко обликување или пречукување па поради тоа овој број технички го нема вообичаениот стандард на Македонскиот фармацевтски билтен.

Авторите се потполно одговорни за содржините на нивните соопштенија.

PREFACE

The current issue of the Macedonian pharmaceutical bulletin is a special edition of the Fifth Congress of Pharmacy of Macedonia with International Participation.

The following issue of Macedonian pharmaceutical bulletin contains abstracts accepted by the Scientific Committee for the presentation at the Congress.

Abstracts were printed in their original form as submitted by the authors, without language corrections, technical editing or retyping.

Therefore, the layout doesn't meet the generally agreed upon standards required by the Journal.

Authors are fully responsible for the content of the submitted articles.



DEAR HONORED GUESTS, INVITED SPEAKERS, DELEGATES AND STUDENTS,

On behalf of the Scientific and Organizing Committee it is a pleasure to welcome you to Ohrid for the 5th Congress of Pharmacy in Macedonia with International Participation. The congress is organized as a joint activity of the Macedonian Pharmaceutical Association and Faculty of Pharmacy - Skopje as a quadrennial event since 1995.

This year's conference promises to be our most exciting and rewarding one yet, since more than 800 Pharmacists, among them scientists, educators, policy makers, professionals and the student community will be presenting and discussing some of the major opportunities and challenges affecting the pharmaceutical profession, today.

A great number of oral sessions and poster presentations will give both young and established scientists the opportunity to present their work and share ideas with colleagues on different topics. The opening lecture and the interdisciplinary plenary lectures presented by opinion leaders in particular fields are designed to create starting point for a fruitful congress for researchers, pharmacists and other health professionals. The scientific sessions that follow will start with opening lectures from a leading scientists in a particular field and will cover: I. Pharmaceutical Analysis / Quality Assurance / Regulatory Affairs, II. Pharmaceutical technology and biopharmacy, III. Pharmacoeconomy / Social Pharmacy, IV. Clinical biochemistry / Toxicology / Food and nutrition, V. Medicinal aromatic plants, VI. Clinical pharmacy, VII. Pharmaceutical chemistry / Biomolecular sciences. New trends in academia and education will be discussed during the half day Academic session. Two Workshops organized within the Congress, one on modern analytical techniques and one that will promote Regional ISPOR Chapter Macedonia will further enrich the activities planned for health professionals and scientists interested in those fields. The student session has a goal to introduce our students and other students from the region to experienced pharmaceutical and medical professionals, educators and scientists.

Best oral and poster presentations, selected by a Special Congress Award Committee will be awarded with prizes donated by our general sponsor.

You are invited to submit extended papers for publishing in Macedonian Pharmaceutical Bulletin immediately after the Congress.

We are especially grateful to the dedication of the entire faculty and all other colleagues and collaborators and our sponsors that have accepted to be a part of the Congress activities to ensure that this event is a success

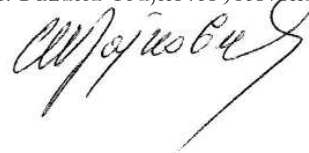
We wish you a successful Congress in Ohrid!

Regards,

Chair of the Scientific Committee
Prof. Katerina Goracinova



Chair of the Organizing Committee
Prof. Suzana Trajkovic Jolevska



ПОЧИТУВАНИ ГОСТИ, ПОКАНЕТИ ПРЕДАВАЧИ, ДЕЛЕГАТИ И СТУДЕНТИ,

Во име на Научниот и Организационен одбор задоволство е да Ви посакам добредојде во Охрид на 5-тиот Конгрес на фармацевти во Македонија со меѓународно учество. Конгресот е организиран од Македонското Фармацевтско Друштво и Фармацевтскиот факултет – Скопје, како настан кој се одржува секои четири години почнувајќи од 1995 година.

Програмата на оводинешниот Конгрес е доказ за постојаниот напредок и промоција на овој настан. Повеќе од 800 делегати, меѓу нив и научници, професори, експерти и студенти, ќе презентираат и дискутираат за главните можности и предизвици кои ја засегаат фармацевтската професија.

Големиот број на орални и постер презентации, ќе им дадат можност како на младите така и на искусните научници да ја презентираат својата работа и меѓусебно да разменат идеи на различни теми. Воведното предавање и интередисциплинарните пленарни предавања презентирани од експерти во соодветните области ветуваат почеток на успешна работа на научниот дел од Конгресот. Научните секции кои следат, ќе започнат со воведни предавања од врвни научници во: 1. Фармацевтски анализи/ Обезбедување на квалитет/ Регулатива, 2. Фармацевтска технологија и биофармација, 3. Фармакоекономија/Социјална фармација 4. Клиничка биохемија/Токсикологија/Храна и исхрана 5. Медицински ароматични растенија 6. Клиничка фармација 7. Фармацевтска хемија/Биомолекуларни науки.

Во текот на Академската секција, ќе се дискутираат новите трендови во науката и образованието. Во рамките на Конгресот ќе се организираат две работилници. Првата ќе ги обработува современите аналитички техники, а во втората ќе се промовира регионалниот огранок на ISPOR, што дополнително ќе ги збогати активностите планирани за здравствените работници и научниците инволвирани во тие области. Студентската секција има за цел да ги промовира нашите и студентите од регионот, во професионалните, академските и научните кругови.

Најдобрите орални и постер презентации, одбрани од Комисијата за доделување награди и признанија, ќе бидат наградени од нашите генерални спонзори.

По завршување на Конгресот, ги покануваме авторите да поднесат проширена верзија на апстрактите во форма на оригинални научни трудови во Македонскиот Фармацевтски Билтен.

Особено сме благодарни на посветеноста на колегите од Фармацевтскиот Факултет - Скопје, сите останати соработници како и на нашите спонзори, кои прифатија да бидат дел од активностите на Конгресот.

Ви посакуваме успешен Конгрес во Охрид!
Со почит,

Претседател
на Научниот одбор
Проф. Д-р. Катерина Горачинова



Претседател
на Организационен одбор
Проф. Д-р. Сузана Трајковиќ Јолевска



CLINICAL BIOCHEMISTRY/TOXICOLOGY/ FOOD AND NUTRITION		122
OP-20	Fullerenol: Magic bullet or cell killer Rade Injac, Borut Štrukelj	124
OP-21	Derivative spectrophotometry in environmental, food and clinical samples analyses - Evaluation of EP7 monograph K.Karlijkovic-Rajic, B.Markovic	125
OP-22	Viability of L. casei in symbiotic carrot juice during fermentation and storage T. Petreska Ivanovska, L. Petrusevska Tozi, J. Hadzieva, K. Smilkov, N. Geskovski, K. Mladenovska	126
OP-23	Targeted and non-targeted LCMS methods for detection and identification of toxicologically relevant compounds Shaun Bilsborough	129
OP-24	Myeloperoxidase - risk factor for cardiovascular disease Milena Spasovska, Despina Efremova, Silvija Nesova, Tatjana Kadifkova Panovska	129
OP-25	Science as a tool for protecting the working environment: drug and alcohol abuse in the workplace Zoran Kavrakovski, Katerina Jugreva, Biljana Bauer Petrovska	131
OP-26	New trends in biomonitoring: application of RAPD-PCR and Plant Model Systems to Genetic Ecotoxicology Darinka Gjorgieva, Tatjana Kadifkova-Panovska, Saša Mitrev, Biljana Kovacevik, Emilija Kostadinovska	133
OP-27	Fingerprint based prediction of genotoxicity of thiophenes Ksenija Mickova Dimitrova, Igor Kuzmanovski	135
OP-28	Monitoring of persistent organochlorine pesticides in surface water of the Prespa region Tatjana Kadifkova Panovska, Katerina Stojkovska, Renata Slaveska Raicki	136
OP-29	Laboratory Biomarkers in Cardiovascular Medicine Hiljadnikova Bajro M., Kadifkova Panovska T.	137
PP-61	Determination of total lead content in herbal drugs grown on different locations Biljana Kaličanić, Ivana Arsić, Dragan Velimirović, Sonja Naumović	140
PP-62	Determination of Aflatoxins in granular food with Charm II Analyzer Dona Trombeva, Elizabeta Petkovska - Popovska	140
PP-63	GSTP1, GSTM1 and GSTT1 genotypes and serum GST in male COPD Žuntar Irena, Petlevski Roberta, Dodig Slavica, Popović-Grle Sanja	141
PP-64	Characteristics of the water in Lake Ohrid and Biljana springs Robertina Tomevska, Vera Novevska, Lidija Petrusevska-Tozi	142
PP-65	Determination of Aluminum content in Drinking Waters by GFAAS Suzana Angelova, Desa Jakimova, Gligor Manov	143
PP-66	Antioxidant Status and DNA Damage Induced by Heavy Metals in Matricaria recutita L. (Asteraceae) Darinka Gjorgieva, Tatjana Kadifkova-Panovska, Tatjana Ruskovska	144
PP-67	Assessment of Genotoxicity of Xenobiotics by RAPD-PCR Darinka Gjorgieva, Tatjana Kadifkova-Panovska, Saša Mitrev, Emilija Kostadinovska, Biljana Kovacevik	146
PP-68	Drugs may contribute oral-facial clefts in newborn baby Velickova, N., Gacova, M., Kamcev, N., Angelovska, B., Dimova, C.	147
PP-69	Oxidative damage of proteins in plasma of rats exposed to acute oral or intraperitoneal treatment with cadmium Aleksandra Buha, Jelena Kotur-Stevuljevic, Zorica Bulat, Danijela Djukic-Cosic, Jasmina Ivanišević, Vesna Matovic	149
PP-70	Carbon monoxide levels in blood of smokers and non-smokers determined by gas chromatography Aleksandra Buha, Zorica Bulat1, Veljko Petrović, Ivana Jakovljević, Teodora Đikić, Aleksandra Grković, Vesna Matovi	149
PP-71	Trace elements levels in patients on treatment with atypical antipsychotics Bojana Vidović, Brižita Đorđević, Zorica Bulat	150
PP-72	Serum immune response for IgA and IgG antibodies of Helicobacter pylori from patients with gastric difficulties Biserka Simonovska, Elizabeta Popovska, Nikola Simonovski, Slavko Kostoski	151
PP-73	IgA and IgG antibodies - response in diagnosis of Helicobacter pylori infection in patients with gastric symptoms Biserka Simonovska, Elizabeta Popovska, Nikola Simonovski	153

ИСПИТУВАЊЕ НА ГЕНОТОКСИЧНОСТ НА КСЕНОБИОТИЦИ СО RAPD-PCR

Даринка Ѓоргиева¹, Татјана Кадифкова-Пановска²,
Саша Митрев³, Емилија Костадиновска³,
Билјана Ковачевиќ³

¹Факултет за медицински науки, Универзитет "Гоце Делчев", Штип, Р.
Македонија,

²Фармацевтски факултет, Универзитет "Св. Кирил и Методиј", Скопје,
Р. Македонија,

³Земјоделски факултет, Универзитет "Гоце Делчев", Штип, Р.
Македонија

Со брзиот економски развој и индустријализација, широк спектар на генотоксични хемикалии се продуцираат и дистрибуираат во животната средина. Овие хемикалии влијаат врз живите организми и често предизвикуваат сериозни заболувања. Поради строго дефинираната структура на генетскиот материјал, во генотоксиколошките тестирања можно е користење на различни видови како модел системи, меѓу кои бактерии, квасници, животни и растенија. Вишите растенија се корисен генетски систем за скрининг и мониторинг на загадувачите на животната средина. Напредокот во молекуларната биологија доведе до развој на бројни селективни и сензитивни методи за DNA анализи во генотоксикологијата [Theodorakis and Bickham 2004]. Методот со случајно амплифицирана полиморфна DNA (RAPD) може да биде користен за детектирање на генотоксичност, а разликите во RAPD профилите јасно можат да бидат покажани со компарирање на DNA "отпечатоци" од експонирани и неекспонирани индивидуи на генотоксични агенси [Atienzar et al. 2002; Enan 2006; Cenkcı et al. 2009].

Цел на студијата е евалуација на DNA промени индуцирани од токсични хемикалии кои содржат различни метали (Cu, Mn, Pb, Ni, Cd and Zn) со користење на RAPD методот кај растителен модел систем третиран со две одбрани концентрации на метали, и испитување на можноста за детектирање на генотоксични ефекти со растителен модел системи и нивна употреба во биомониторингот. Како растителен материјал е користено семе од растението грав, *Phaseolus vulgaris L. (Fabaceae)*. Ова растение во својата животна средина може да биде експонирано на тешки метали како резултат на различни активности на човекот. Семињата се поставуваат во стерилни стаклени садови и третираат со течен медиум за раст (нетретиран контролен примерок) [Murashige and Skoog 1962] или со додаток на $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$, NiSO_4 , $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$ и $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ како раствори на токсични метали. Примероците се третираат со растворите на токсични метали во концентрации од 150 mg L^{-1} и 350 mg L^{-1} во период од 7 дена во комора за раст со 16 часовен фотопериод и интензитет на светлина од $\mu\text{E m}^{-2} \text{ s}^{-1}$. DNA екстракцијата е направена со користење на REDEExtract-N-Amp Seed PCR Kit (Sigma-Aldrich). Амплификацијата се изведува во DNA thermocycler (Mastercycler personal, Eppendorf) со користење на протокол во 5 чекори [Enan MR, 2006].

Евалуирани се промените во RAPD профилите (изчезнување и/или појава на фрагменти во компарација со нетретираниот контролен примерок) добиени од контролниот и примероците третиран со метали. Направена е нумеричка анализа на податоците со користење на кластер анализа и конструирање дендрограм со NTSYSps (Numerical Taxonomy and Multivariate Analysis System) програма со SAHN модул [Rohlf 1994]. RAPD профилите генерирани од третира-

ните примероци во сите случаи беа различни од профилот добиен со контролната DNA. Кај примероците третиран со 350 mg L^{-1} токсични метали, детектирани се повеќе новопојавени фрагменти (вкупно 11) во споредба со новите фрагменти (вкупно 5) при концентрација 150 mg L^{-1} . Слично како во претходниот случај, вкупниот број на изчезнати фрагменти беше 7 при концентрација 350 mg L^{-1} , додека при концентрација 150 mg L^{-1} бројот на изчезнати фрагменти е 5. Најголем број на изчезнати фрагменти е набљудуван кај примероците третиран со цинк (вкупно 4 фрагменти) и со двете концентрации. Најголем број на ново појавени фрагменти (вкупно 3 фрагменти) е набљудуван кај примероците третиран со бакар при концентрација 350 mg L^{-1} . Во оваа студија, детектиран е поголем број на изчезнати отколку новопојавени фрагменти. Изчезнувањето на нормално присутни фрагменти може да биде поврзано со DNA оштетувања (на пример, верижни прекини, ново двојноверижно поврзување, модификација или оксидација на бази, формирање на големи волуминозни групи), точкести мутации и/или комплексни хромозомски реаранжмани индуцирани од токсични хемикалии [Atienzar and Jha 2006].

Присуството на варијабилни RAPD фрагменти во DNA "отпечатокот" може да биде доказ за генотоксичност индуцирана од ксенобиотици и искористено за идентификација на загадувачи на животната средина, меѓу кои и токсичните метали. Со растителните модел системи може ефективно да се детектираат генотоксични ефекти и истите да се користат како успешни алатки за биомониторирање.

ЛИТЕРАТУРА

- Atienzar FA, Venier P, Jha AN, Depledge MH (2002) Evaluation of the random amplified polymorphic DNA (RAPD) assay for the detection of DNA damage and mutations. *Mutat Res* 521: 151-163
- Atienzar FA, Jha AN (2006) The random amplified polymorphic DNA (RAPD) assay and related techniques applied to genotoxicity and carcinogenesis studies: a critical review. *Mutat Res* 613: 76-102
- Cenkcı S, Yildiz M, Ciğerci İH, Konuk M, Bozdağ A (2009) Toxic chemicals-induced genotoxicity detected by random amplified polymorphic DNA (RAPD) in bean (*Phaseolus vulgaris L.*) seedlings. *Chemosphere* 76: 900-906
- Enan MR (2006) Application of random amplified polymorphic DNA (RAPD) to detect the genotoxic effect of heavy metals. *Biotechnol Appl Biochem* 43: 147-154
- Murashige T, Skoog FA (1962) A revised medium for rapid growth and bioassay with tobacco tissue cultures. *Physiol Plant* 15: 473-479
- Rohlf FJ (1994) Numerical Taxonomy and Multivariate Analysis System. Version 1.70. Exeter Software, Setauker, NY
- Theodorakis CW, Bickham JW (2004) Molecular characterisation of contaminant-indicative RAPD markers. *Ecotoxicology* 13: 303-309

DRUGS MAY CONTRIBUTE ORAL-FACIAL CLEFTS IN NEWBORN BABY

Velickova, N., Gacova, M., Kamcev,
N., Angelovska, B., Dimova, C.

Faculty of medical science, University "Goce Delcev" - Stip

INTRUDUCTION

A cleft is a gap in a body structure that results from incomplete closing of a specific structure during development. Clefts that occur in the lip and palate (roof of the mouth) are called oral-facial clefts. These birth defects occur very early in fetal development. The causes of these birth defects are not well understood. Cleft lips and palates are caused by a combination of genetic and environmental factors. Studies suggest that a number of genes, as well as environmental factors can cause oral-facial clefts.

The aim of this study was to evaluate the risks factors, incidence, causes and symptoms of oral facial clefts at the children hospitalized in the children's ward in Stip.

MATERIAL AND METHODS

After birth, cleft lip and palate were diagnosed by physical exam. The risks factors and special exposure of their mothers during pregnancy were assessed. Also, the incidence, causes and symptoms at the children with oral facial clefts were evaluated. Their parents did not have oral-facial clefts.

RESULTS

The results indicated that during past 10 year children with oral facial clefts were born in series in the same or closer month in the year (in the summer and the autumn). Also, was found that every year increased the number of children with oral-facial clefts and they were not associated with other syndrome. Children with oral-facial clefts have special problems and complication like feeding difficulties, ear infections and hearing loss.

CONCLUSION

The obtain results suggest that environmental factors, such as drugs (including several different anti-seizure drugs) and maternal smoking, are risk factors for appearance of oral-facial clefts. We concluded that seasonal causes (such as pesticide exposure); maternal diet and vitamin intake; retinoids, which are members of the vitamin A family; anticonvulsant drugs; alcohol; cigarette use; nitrate compounds; organic solvents; parental exposure to lead; as teratogens increase the possibility of clefting. An increased risk for isolated oral-facial clefts was found in cases born to mothers treated with amoxicillin, phenytoin, oxprenolol, and thiethylperazine during the second and third month of pregnancy, which is the critical period for during fetal development.

REFERENCES

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Improved National Prevalence Estimates for 18 Selected Major Birth Defects - United States, 1999-2001. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, volume 54, January 6, 2006, pages 1301-1305.
- Zuccherro, T.M., et al. Interferon Regulatory Factor 6 (IRF6) Gene Variants and the Risk of Isolated Cleft Lip or Palate. *New England Journal of Medicine*, volume 351, number 8, August 19, 2004, pages 769-780.
- Chakravarti, A. Finding Needles in Haystacks—IRF6 Gene Variants in Isolated Cleft Lip or Cleft Palate: Editorial. *New England Journal of Medicine*, volume 351, number 8, August 19, 2004, pages 822-824.
- Botto, L.D., et al. Vitamin Supplements and the Risk for Congenital Anomalies Other Than Neural Tube Defects. *American Journal of Med. Genet. C Semin. Med. Genet.*, volume 125, number 1, February 2004, pages 12-21.
- On-Line Mendelian Inheritance in Man. Orofacial cleft 1 #119530, updated 2/2/06, and Cleft Palate, Isolated #119540, updated 4/26/04, ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=OMIM
- American Society of Plastic Surgeons. Cleft lip and Palate. Arlington Heights, IL, accessed 4/24/06.
- Cleft Plate Foundation. Cleft Palate Foundation publications. Chapel Hill, NC, accessed 4/24/06.
- Wilcox, A.J., et al. Folic Acid Supplements and the Risk of Facial Clefts: A National Population-Based Case-Control Study. *British Medical Journal*, January 26, 2007.
- Lammer, E.J., and Shaw, G.M. Maternal Smoking, Genetic Variation of Glutathione S Transferases, and Risk for Orofacial Clefts. *Epidemiology*, volume 16, number 5, September 2005, pages 698-701.
- Lammer, E.J., et al. Maternal Smoking and the Risk of Orofacial Clefts: Susceptibility with NAT1 and NAT2 Polymorphisms. *Epidemiology*, volume 15, number 2, March 2004, pages 150-156.
- Chevrier, C., et al. Interaction Between ADH1C Polymorphism and Maternal Alcohol Intake in the Risk of Nonsyndromic Oral Clefts: An Evaluation of the Contribution of Child and Maternal Genotypes. *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Terat.*, volume 73, number 2, February 2005, pages 114-222.

ЛЕКОВИ КОИ МОЖАТ ДА ПРЕДИЗВИКААТ РАСЦЕПИ НА УСТАТА И НЕПЦЕТО КАЈ НОВОРОДЕНЧИЊА

Величкова, Н., Гацова, М., Камчев, Н., Ангеловска, Б., Димова, С.

Faculty of medical science, University "Goce Delcev" – Stip

ВОВЕДЕН ДЕЛ

Расцепите на усната и непцето се пукнатини кои се јавуваат во тек на ембрионалниот развој и истите се резултат на неадекватно спојување на ткивата во усната празнина. Постојат два вида на расцепи: расцепи на усната и расцепи на непцето. Причините за појава на расцепи сеуште не се доволно разјаснети. Истражувањата укажуваат дека поголем број на надворешни фактори можат да предизвикаат расцепи на усната и непцето.

ЦЕЛ НА ТРУДОТ

Цел на овој труд е да се укаже на можните ризични фактори кои можат да доведат до појава на расцепи во усната и непцето, инциденцата, причините и симптомите кај деца со расцепи на усната и непцето, хоспитализирани на Детското одделение во Штип.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Расцепите на усна и непце се дијагностицираат клинички од страна на педијатар. Земени се во предвид сите ризични фактори кои влијаеле кај мајките во текот на бременоста. Во истражувањата се елаборирани причините за појава на расцепи, инциденцата и симптомите на расцепи. Во испитувањата се опфатени новороденчиња чии родители немаат фамилијарна предиспозиција за расцепи на усната и непцето.

РЕЗУЛТАТИ

Резултатите покажаа дека во последните 10 години на Детското одделение во Штип се регистрирани новороденчиња со расцепи во одредени периоди од годината (обично пролет и есен). Овие расцепи не се поврзани со ниту еден друг синдром. Новороденчињата имаат дополнителни компликации со исхраната и проблеми со слухот како резултат на инфекции.

ЗАКЛУЧОК

Резултатите укажуваат дека надворешните фактори како што се пушењето и изложеноста и користењето на пестициди (од страна на мајките во текот на бременоста), недостатокот на витамини, (пред се ретиноиди), внесувањето на алкохол претставуваат ризични тератогени фактори кои можат да придонесат за појава на расцепи на усната и непцето. Високо ризичен фактор за појава на расцепи претставува и внесот на одредени лекови како што се amoxicillin, phenytoin, oxprenolol, и thiethylperazine, особено во вториот и третиот месец во текот на бременоста, кој е критичен период за формирање на сите ткива во ембрионот.

REFERENCES

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Improved National Prevalence Estimates for 18 Selected Major Birth Defects - United States, 1999-2001. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, volume 54, January 6, 2006, pages 1301-1305.
- Zuccherro, T.M., et al. Interferon Regulatory Factor 6 (IRF6) Gene Variants and the Risk of Isolated Cleft Lip or Palate. *New England Journal of Medicine*, volume 351, number 8, August 19, 2004, pages 769-780.
- Chakravarti, A. Finding Needles in Haystacks—IRF6 Gene Variants in Isolated Cleft Lip or Cleft Palate: Editorial. *New England Journal of Medicine*, volume 351, number 8, August 19, 2004, pages 822-824.

Botto, L.D., et al. Vitamin Supplements and the Risk for Congenital Anomalies Other Than Neural Tube Defects. *American Journal of Med. Genet. C Semin. Med. Genet.*, volume 125, number 1, February 2004, pages 12-21.

On-Line Mendelian Inheritance in Man. Orofacial cleft 1 #119530, updated 2/2/06, and Cleft Palate, Isolated #119540, updated 4/26/04, ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=OMIM

American Society of Plastic Surgeons. Cleft lip and Palate. Arlington Heights, IL, accessed 4/24/06.

Cleft Plate Foundation. Cleft Palate Foundation publications. Chapel Hill, NC, accessed 4/24/06.

Wilcox, A.J., et al. Folic Acid Supplements and the Risk of Facial Clefts: A National Population-Based Case-Control Study. *British Medical Journal*, January 26, 2007.

Lammer, E.J., and Shaw, G.M. Maternal Smoking, Genetic Variation of Glutathione S Transferases, and Risk for Orofacial Clefts. *Epidemiology*, volume 16, number 5, September 2005, pages 698-701.

Lammer, E.J., et al. Maternal Smoking and the Risk of Orofacial Clefts: Susceptibility with NAT1 and NAT2 Polymorphisms. *Epidemiology*, volume 15, number 2, March 2004, pages 150-156.

Chevrier, C., et al. Interaction Between ADH1C Polymorphism and Maternal Alcohol Intake in the Risk of Nonsyndromic Oral Clefts: An Evaluation of the Contribution of Child and Maternal Genotypes. *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Terat.*, volume 73, number 2, February 2005, pages 114-222.

OXIDATIVE DAMAGE OF PROTEINS IN PLASMA OF RATS EXPOSED TO ACUTE ORAL OR INTRAPERITONEAL TREATMENT WITH CADMIUM

Aleksandra Buha¹, Jelena Kotur-Stevuljević²,
Zorica Bulat¹, Danijela Djukic-Cosic¹,
Jasmina Ivanišević², Vesna Matovic¹

¹Department of Toxicology "Akademik Danilo Soldatović", Faculty of Pharmacy, University of Belgrade

²Department of Medical Biochemistry, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade

Various studies have shown that cadmium (Cd) toxicity is associated with the induction of oxidative stress. Although it is generally accepted that oxidative stress plays important role in acute Cd poisoning, the Cd pro-oxidant activity and interference with the cell antioxidant system are still not completely understood.

The aim of this study was to investigate the influence of acute oral and intraperitoneal Cd treatment on parameters indicative of oxidative stress and protein damage in plasma of rats.

The study was performed on male albino Wistar rats (n=24) that were randomly divided into three groups, each containing 8 animals: 1. control non-treated group; 2. cadmium-treated group that received Cd as an aqueous solution of CdCl₂ in a dose of 30 mg Cd/kg bw by oral gavage and 3. cadmium-treated group that received Cd as an aqueous solution of CdCl₂ in a dose of 1.5 mg Cd/kg bw. by intraperitoneal (i.p.) injection. Twenty-four hours after cadmium administration the rats were sacrificed after ether anesthesia and blood samples were collected from heart. Plasma was prepared from collected blood samples and used for determination of oxidative stress parameters.

Superoxide-dismutase (SOD) activity, levels of superoxide anion (O₂⁻) and advanced oxidation protein products (AOPP) were measured as markers of oxidative stress in plasma. Method for determination of plasma SOD activity is based on the measurement of the activity that inhibits the auto-oxidation of adrenalin by 50%. The rate of nitroblue tetrazolium reduction was used to measure the level of O₂⁻. AOPP

determination was based on the spectroscopic analysis of modified proteins at 340 nm.

Data comparisons were carried out using Kruskal-Wallis nonparametric test followed by post-hoc Conover test for pairwise comparison. SOD activity was markedly decreased after cadmium intraperitoneal administration in contrast to the control group and orally treated group (p<0.01). Intraperitoneal Cd intoxication also led to significant increase of O₂⁻ and AOPP levels in plasma (p<0.01) when compared to other two groups. Spearman's correlation was also performed in order to determine the relationship between these parameters in the group that was intraperitoneally treated with Cd. There was a strong negative correlation between SOD activity and O₂⁻ concentration (r_s=-0.77) and this can be clarified by the fact that SOD is an enzyme that catalyze dismutation of this primary free radical. Strong positive correlation between O₂⁻ and AOPP concentration (r_s=0.78) was also found and this is in accordance with radical mediated protein oxidation. By contrast, Cd oral treatment failed to alter oxidative status in plasma when compared to control group. Accordingly, Cd oral administration also had no statistically significant influence on the level of protein oxidation in plasma.

These findings contribute to the investigations of the effect of Cd on the induction of oxidative stress as one of the important mechanisms of its toxicity. However, the obtained results show that the induction of oxidative stress and oxidative damage of proteins in plasma depends on the administered dose of Cd and its route of exposure.

REFERENCES

Liu, J., Qu, W., Kadiiska, M.B.. Role of oxidative stress in cadmium toxicity and carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009;238:209-14.

Matović V, Buha A, Bulat Z, Đukić-Čosić D. Cadmium toxicity revisited: focus on oxidative stress induction and interactions with zinc and magnesium. *Arh Hig Rada Toksikol* 2011;62:65-76.

Matović V, Plameac-Bulat Z, Đukić D. Influence of increased cadmium intake on antioxidant defence system. *Jugoslav Med Biochem* 2004; 23:117-126.

Valko, M., Morris, H., Cronin, M.T.D., 2005. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem* 2005;12:1161-208.

CARBON MONOXIDE LEVELS IN BLOOD OF SMOKERS AND NON-SMOKERS DETERMINED BY GAS CHROMATOGRAPHY

Aleksandra Buha¹, Zorica Bulat¹, Veljko Petrović²,
Ivana Jakovljević², Teodora Đikić²,
Aleksandra Grković², Vesna Matović¹

¹Department of Toxicology "Akademik Danilo Soldatović", Faculty of Pharmacy, University of Belgrade,

²Student's Center for Scientific Research, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade

Carbon monoxide (CO) is one of the most important environmental pollutants that humans are exposed to from the earliest days. It can cause accidental, professional and suicidal acute poisonings. However, recent studies showed that chronic exposure to CO can also cause serious health problems. Since tobacco smoke contains high amounts of CO, smoking can be regarded as a relevant source of prolonged exposure of general population to this toxic agent.

The aim of this study was to determine CO levels in the blood of smok-