

ПІДГОСТРИЙ ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ ВПЛИВ НОВОЇ ГРУПИ СИНТЕЗОВАНИХ ОЛІГОЕФІРІВ НА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИЙ ГОМЕОСТАЗ БІЛИХ ЩУРІВ

О. Зайцева*, В. Кнігавко, І. Багмут, В. Жуков, Т. Кочарова

Харківський національний медичний університет

пр. Леніна, 4, Харків 61022, Україна

e-mail: olg_vas48@mail.ru

Олігоєфіри Л-501-2-100, Л-1601-2-50 «Б» та Л-1601-2-50 «Р» дозою 1/100 LD50 в умовах підгострої дії на білих щурів стимулюють в організмі вільнорадикальні процеси, пероксидне окиснення ліпідів, активність системи антирадикального й антипероксидного захисту на тлі значної напруги адаптаційних механізмів. При більш високій дозі 1/10 LD50 олігоєфіри інгібують активність антиоксидантної системи та системи детоксикації ксенобіотиків в умовах активації вільнорадикальних процесів, пероксидного окиснення ліпідів, що свідчить про зрив адаптаційних механізмів і дисфункцію системно-антисистемних взаємодій оксидантної й антиоксидантної систем.

Ключові слова: ксенобіотики, оксидантний і антиоксидантний гомеостаз, білі щури, підгострий дослід.

В умовах зростання антропогенного хімічного навантаження на біосферу одним із найважливіших завдань медичної науки є діагностика ранніх порушень гомеостатичної функції організму, обґрунтування механізмів розвитку екологічно обумовлених патологічних станів і розробка методів їх патогенетичної корекції [2, 3, 5, 6]. У зв'язку з цим актуальним є вивчення патогенезу структурно-метаболічних порушень і виявлення провідних метаболічних показників на основі системно-антисистемної оцінки станів гомеостазу. Необхідність вивчення системно-антисистемних взаємодій ґрунтується, перш за все, на їхній важливості в забезпеченні сталості внутрішнього середовища організму і прогностичній оцінці можливого ризику розвитку дисфункції прооксидантно-антиоксидантної системи, які формують мембранну патологію. Аналіз літератури [2, 3, 5, 6] показав, що біологічна дія нової групи олігоєфірів на основі оксиду етилену і пропілену не з'ясована, а наявні відомості про параметри їхньої гострої токсичності не розкривають патофізіологічних основ розвитку структурно-метаболічних порушень гомеостатичної функції організму. Тому метою роботи

було вивчити стан кооперативної взаємодії прооксидантно-антиоксидантної системи у білих щурів, що піддавалися впливу олігоєфірів у підгострому досліді, й обґрунтування при цьому критеріально-значущих показників діагностики молекулярної патології.

Матеріали та методи

Вибір нової групи олігоєфірів обґрунтований великими обсягами виробництва, широким використанням і асортиментом продукції на їхній основі в різних галузях народного господарства та відсутністю прогностичної оцінки їхньої потенціальної небезпеки для теплокровних тварин і людини. У роботі використовували три марки олігоєфірів, а саме: Л - 501 - 2 - 100 (ацеталі монометилового ефіру поліоксіетиленгліколю), Л - 1601 - 2 - 50 «Б» (бутилаліловий ефір поліоксипропіленоксіетиленгліколю) і Л - 1601 - 2 - 50 «Р» (ацеталі монобутилового ефіру поліоксипропіленоксіетиленгліколю) з регламентованими фізико-хімічними властивостями. Наявність у молекулах олігоєфірів гідрофільних груп і гідрофобних радикалів забезпечує їм поверхнево-активні властивості, що є прогностично значущим при виборі й обґрунтуванні методів дослідження. На підставі результатів гострого токсикологічного дослідження такі олігоєфіри відносять до помірно- і малотоксичних сполук, що не мають кумулятивних властивостей. Напівлетальні дози (LD50) для білих щурів були встановлені на рівнях: 3,46; 3,85 і 5,17 г/кг маси тварини, а коефіцієнти кумуляції (Кк) на рівнях: 9,8; 9,17; і 7,13, відповідно для Л-501-2-100, Л-1601-2-50 «Б» та Л-1601-2-50 «Р».

Програма дослідження передбачала проведення підгострого токсикологічного експерименту на статевозрілих щурах-самцях альбідо лінії Вістар масою 0,18–0,20 кг. Перебуваючи у віварії у стандартних умовах утримання і годування, тваринам щодня вранці перед годуванням протягом 45 днів перорально одержували водні розчини досліджуваних олігоєфірів (внутрішньошлунково) за допомогою металевого зонду. Використовували дози: 1/10 LD50, 1/100 LD50 та 1/1000 LD50. Контрольна група тварин отримувала відповідні об'єми питної води. В експерименті використано 100 щурів (по 10 особин у кожній дослідній групі і 10 – у контрольній). При проведенні дослідів дотримувалися правил гуманного ставлення до тварин і вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються у експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986).

Для оцінки стану прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу після підгострого впливу олігоєфірів у крові щурів визначали інтенсивність вільнорадикальних процесів і пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) за вмістом кінцевих і проміжних продуктів окиснення білків і ліпідів на тлі вивчення системи антирадикального, антипероксидного захисту організму. У сироватці крові загальноприйнятими біохімічними методами [1, 4, 7] визначали вміст 2,4 - динітрофенілальдогідрозонів (2,4 – ДНФАГ); 2,4 – динітрофенілкетогідрозонів (2,4 – ДНФКГ); флюоресцюючих продуктів типу шифових основ; дієнових кон'югатів (ДК); ТБК - активних

продуктів, що дає змогу судити про вміст малонового діальдегіду; відновленого глутатіону; сульфгідрильних груп [SH]; гаптоглобіну; церулоплазміну, а також активності ферментів каталази; супероксиддисмутази (СОД); глутатіонпероксидази (ГП); глутатіонтрансферази (ГТ); аспарагінової (АсАТ) і аланінової амінотрансферази (АлАТ), гама-глутаматтрансферази (γ -ГТ). Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали з використанням t-критерію Стьюдента, критерію Фішера. Відмінності між контрольними та дослідними результатами вважали достовірними при рівні значущості $P < 0,05$.

Результати і їхнє обговорення

Нами виявлено суттєві зміни кількісних показників у щурів за дії олігоєфірів у дозах 1/10 і 1/100 LD50. При дозі 1/1000 LD50 ксенобіотики не чинили впливу на активність антиоксидантної та прооксидантної систем. Результати вивчення дії олігоєфірів у дозі 1/10 LD50 на стан прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу представлені у табл. 1. Так, ксенобіотики у сироватці крові підвищували, в цілому, вміст 2,4-ДНФАГ, 2,4-ДНФКГ, шифових основ, ДК, малонового діальдегіду й активність ферментів АлАТ, АсАТ, γ -ГТ. На цьому тлі відзначалося зниження рівнів відновленого глутатіону, сульфгідрильних груп, гаптоглобіну, церулоплазміну й активності каталази, СОД, ГП, ГТ. Так, виявлено підвищення вмісту 2,4-ДНФКГ на 78,5%; 38,9% і 56,1%; 2,4-ДНФКГ – на 100,6%; 52,3% і 73,07%; шифових основ – на 43,6%; 20,4% і 28,96%; ДК – на 103,5%; 58,3% і 78,2%; малонового діальдегіду – на 255,5%; 156,5% і 192,9%; а також активності АсАТ на 285,1%; 192,5% і 235,8%, АлАТ – на 333,3%; 229,6% і 296,3%; γ -ГТ – на 61,7%; 40,1% і 50,3%, відповідно за дії Л-501-2-100, Л-1601-2-50 «Б» та Л-1601-2-50 «Р» порівняно з показниками контрольної групи.

При цьому концентрації відновленого глутатіону знижувалися на 69,24%; 58,9% і 51,3%; сульфгідрильних груп – на 57,1%; 44,9% і 38,5%; гаптоглобіну – на 54,9%; 36,4% і 47,9%; церулоплазміну – на 60%; 31,15% і 42,8%; зменшувалися активності каталази на 46,6%; 30,15% і 42,5%; СОД – на 56,96%; 26,8% і 45,24%; ГП – на 45,75%; 23,94% і 33,6%; ГТ – на 60,03%; 45,13% і 55,24%, відповідно під впливом Л-501-2-100, Л-1601-2-50 «Б» та Л-1601-2-50 «Р».

Таблиця 1

Підгострий вплив олігоєфірів при дозі 1/10 та 1/100 LD50 на показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в організмі білих щурів

Показники (сироватка, кров)	Група спостереження, $M \pm m$				
	Доза	Контроль	Л-501-2-100	Л-1601-2-50 «Б»	Л-1601-2-50 «Р»
2,4-ДНФАГ	1/10	26,5 \pm 2,4	47,30 \pm 3,5*	36,82 \pm 1,73*	41,35 \pm 2,68*

(од.опт.щільн./1 г білка, λ=370 нм), сироватка	1/100		37,8±2,2*	35,4±1,6*	32,7±2,1*
2,4-ДНФКГ (од.опт.щільн./1 г білка, λ=370 нм), сироватка	1/10	22,8±1,7	45,74±3,2*	34,73±2,65*	39,46±3,17*
	1/100		35,4±1,9*	30,8±2,4*	32,3±1,7*
Шифові основи (мкмоль/л), сироватка	1/10	270,4±9,5	388,3±17,6*	325,6±12,8*	348,7±15,3*
	1/100		328,3±12,5*	310,4±15,6*	330,4±10,8*
Дієнові кон'югати (мкмоль/л), сироватка	1/10	20,3±1,6	41,32±3,60*	92,14±2,63*	36,18±2,74*
	1/100		33,4±2,8*	28,7±1,4*	26,5±2,10*
Малоневий діальдегід (мкмоль/л), сироватка	1/10	4,95±0,53	17,6±1,4*	12,7±0,96*	14,5±1,23*
	1/100		10,7±0,84*	9,6±0,73*	11,7±1,3*
Відновлений глутатіон (мкмоль/л), кров	1/10	2,34±0,16	0,72±0,05*	0,96±0,06*	1,14±0,12*
	1/100		2,68±0,14	2,79±0,16	2,88±0,21
Сульфгідрильні групи (мкмоль/л), сироватка	1/10	24,7±1,8	10,6±1,4*	13,6±1,7*	15,2±1,2*
	1/100		29,5±1,3*	28,6±1,10	31,5±2,15*
Гаптоглобін (г/л), сироватка	1/10	1,73±0,16	0,78±0,06*	1,1±0,08*	0,9±0,05*
	1/100		2,54±0,18*	2,63±0,21*	2,77±0,17*
Церулоплазмін (мкмоль/л), сироватка	1/10	2,15±0,23	0,86±0,05*	1,48±0,13*	1,23±0,10*
	1/100		3,10±0,24*	2,75±0,15*	2,86±0,27*
Каталаза (мкат/г Нв), кров	1/10	7,3±0,62	3,9±0,25*	5,1±0,46*	4,2±0,35*
	1/100		8,9±0,56*	9,10±0,74*	9,34±0,68*
СОД (ЕД/мл сироватки·хв)	1/10	1,68±0,05	0,74±0,04*	1,23±0,07*	0,92±0,05*
	1/100		2,73±0,24*	2,59±0,18*	2,47±0,22*
ГП (мкмоль/мл сироватки·хв)	1/10	9,4±0,58	5,10±0,48*	7,15±0,68*	6,24±0,53*
	1/100		12,72±0,83*	14,53±0,95*	13,86±0,73*
ГТ (нмоль/мл)	1/10	38,6±2,8	15,43±0,97*	21,18±1,14*	17,28±1,32*

сироватки·хв)	1/100		45,32±2,4*	46,51±2,72*	44,83±1,97*
АсАТ (мкмоль/л·год), сироватка	1/10	0,67±0,05	2,58±0,32*	1,96±0,12*	2,25±0,18*
	1/100		1,35±0,09*	1,46±0,13*	1,58±0,16*
АлАТ (мкмоль/л·год), сироватка	1/10	0,54±0,03	2,34±0,26*	1,78±0,16*	2,14±0,21*
	1/100		1,18±0,07*	1,23±0,09*	1,35±0,14*
γ-ГТ (мкмоль/л·год), сироватка	1/10	1,75±0,14	2,83±0,32*	2,45±0,22*	2,63±0,19*
	1/100		2,38±0,17*	2,44±0,21*	2,25±0,19*

Примітка. * – відмінності з контролем вірогідні, $P < 0,05$.

Аналіз отриманих результатів виявив, що олігоєфіри у дозі 1/10 LD50 значно впливають на активацію вільнорадикальних процесів, перекисне окиснення ліпідів, білків та інгібування систем антирадикального й антипероксидного захисту організму. Досліджувані ксенобіотики призводять до виснаження активності антиоксидантної системи і порушення детоксикаційної функції органів, у першу чергу печінки, що свідчить про розлади захисно-приспосувальних механізмів забезпечення гомеостазу.

За введення тваринам олігоєфірів у дозі 1/100 LD50 спостерігали іншу динаміку досліджуваних показників: всі олігоєфіри підсилювали вільнорадикальні процеси, пероксидне окиснення ліпідів і активність системи антиоксидантного захисту (табл. 1). Виявлено в сироватці крові підвищення вмісту 2,4-ДНФАГ на 42,64%; 33,6% і 23,4%; 2,4-ДНФКГ – на 52,26%; 35,1% і 41,6%; шифових основ – на 21,4%; 14,8% і 22,2%; ДК – на 64,5%; 41,4% і 30,54%; малонового діальдегіду – на 145,9%; 93,9% і 136,4%; відновленого глутатіону – на 14,53%; 19,2% і 23,07%; сульфгідрильних груп – на 19,43%; 15,8% і 27,5%; гаптоглобіну – на 46,8%; 52,02% і 60,1%; церулоплазміну – на 44,2%; 27,9% і 33,02%; активність каталази підвищувалася на 21,9%; 24,6% і 27,9%, СОД – на 36,9%; 54,15% і 47,02%, ГП – на 35,3%; 54,6% і 47,4%: ГТ – на 17,4%; 20,5% і 16,13%, АсАТ – на 101,5%; 117,9% і 135,8%, АлАТ – на 118,5%; 127,7% і 150% та γ-ГТ – 36%; 39,4% і 28,6%, відповідно під впливом Л-501-2-100, Л-1601-2-50 «Б» та Л-1601-2-50 «Р» порівняно з показниками референтної групи. Отримані дані свідчать про те, що за дії дози 1/100 LD50 на тлі підсилення вільнорадикальних процесів і пероксидного окиснення ліпідів в організмі дослідних тварин активувалися антиокислювальні механізми та система детоксикації ксенобіотиків, у той час, як при дозі 1/10 LD50 олігоєфіри викликають інгібування антиоксидантної й активацію прооксидантної систем.

Таким чином, результати проведених досліджень дають змогу стверджувати, що олігоєфіри Л-501-2-100, Л-1601-2-50 «Б» і Л-1601-2-50 «Р» у дозі 1/100 LD50 в умовах підгострого впливу на білих щурів сприяють стимулюванню в організмі вільнорадикальних процесів, пероксидного окиснення ліпідів, активності систем антирадикального й антипероксидного захисту на тлі значного напруження адаптаційно-приспосувальних механізмів, спрямованих на забезпечення гомеостатичної функції організму. При більш високій дозі 1/10 LD50 олігоєфіри призводять до інгібіції активності антиоксидантної системи і системи детоксикації ксенобіотиків в умовах активації вільнорадикальних процесів, пероксидного окиснення ліпідів, що свідчить про порушення адаптаційних механізмів і розвиток мембранної патології при дисфункції системно-антисистемних взаємодій прооксидантної й антиоксидантної систем.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Дубинина Е. Е., Бупмистров С. О., Ходов Д. А. и др. Окислительные модификации белков сыворотки крови человека. Метод ее определения // Вопросы мед. химии. 1995. Т. 41. № 1. С. 24–26.
2. Жуков В. И., Зайцева О. В., Пивень В. И. и др. Фториды: биологическая роль и механизм действия. Белгород: Белвитамин, 2006. 220 с.
3. Жуков В. И., Попова Л. Д., Зайцева О. В. и др. Простые и макроциклические эфиры: научные основы охраны водных объектов. Харьков: Торнадо, 2000. 438 с.
4. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / под ред. проф. В.В. Мешкова. М.: Медицина, 1987. 368 с.
5. Цыганенко А. Я., Жуков В. И., Щербань Н. Г. и др. Научные основы обоснования прогноза потенциальной опасности детергентов в связи с регламентацией в воде водоемов. Белгород: Белвитамин, 2001. 442 с.
6. Щербань Н. Г., Жуков В. И., Мясоедов В. В., Капустник В. А. Биохимические механизмы радиомиметических эффектов поверхностно-активных веществ. Харьков: Раритеты Украины, 2012. 120 с.
7. Rice-Evans C. A., Diplock A. T., Symons M. C. R. Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research. London. N. Y.: Acad. Press, 1991. 346 p.

Стаття: надійшла до редакції 12.05.14

доопрацьована 10.09.14

прийнята до друку 11.09.14

**SUBACUTE TOXICOLOGICAL NEW GROUP SYNTHESIZED OLIGOESTERS ON
PROOXIDANT-ANTIOXIDANT HOMEOSTASIS RATS****A. Zaitsev*, V. Knihavko, I. Bahmut, V. Zhukov, T. Kocharova**

*Kharkiv National Medical University
4, Lenina Ave., Kharkiv 61022, Ukraine
e-mail: vknig@mail.ru*

e-mail: olg_vas48@mail.ru

Oligoethers L-501-2-100, L-1601-2-50 "B", and A-1601-2-50 "R" in dose of 1/100 LD50 under subacute effect on white rats stimulate in organism freeradical processes, lipid peroxidation, antiradical and antiperoxide defense system activation against a background significant stress of adaptic mechanisms. Under dose of 1/10 LD50 oligoethers inhibit activation of antioxidant system and xenobiotics detoxification system, and activate freeradical processes, lipid peroxidation, that is evidence of adaptic mechanisms frustration and dysfunction of systemic-antisystemic interactions of oxidant and antioxidant systems.

Keywords: xenobiotics, oxidant and antioxidant homeostasis, white rats, subacute experiment.

**ПОДОСТРОЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ НОВОЙ ГРУППЫ
СИНТЕЗИРОВАННЫХ ОЛИГОЭФИРОВ НА ПРООКСИДАНТНО-
АНТИОКСИДАНТНЫЙ ГОМЕОСТАЗ БЕЛЫХ КРЫС****А. Зайцева*, В. Книгавко, И. Багмут, В. Жуков, Т. Кочарова**

*Харьковский национальный медицинский университет
пр. Ленина, 4, Харьков 61022, Украина
e-mail: olg_vas48@mail.ru*

Олигоэфиры Л-501-2-100, Л-1601-2-50 «Б» и Л-1601-2-50 «Р» в дозе 1/100 LD50 при подостром воздействии на белых крыс стимулируют в организме свободнорадикальные процессы, перекисное окисление липидов, активность системы антирадикальной и антипероксидной защиты на фоне значительного напряжения адаптационных механизмов. При более высокой дозе 1/10 LD50 олигоэфиры ингибируют активность антиоксидантной системы и системы детоксикации ксенобиотиков в условиях активации свободнорадикальных процессов, перекисного окисления липидов, что свидетельствует о срыве адаптационных механизмов и дисфункции системно-антисистемных взаимодействий прооксидантной и антиоксидантной систем.

Ключевые слова: ксенобиотики, прооксидантный и антиоксидантный гомеостаз, белые крысы, подострый опыт.