

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

© Багмут И.Ю.

УДК 616 – 008.9: 615.27] – 092.9

ВЛИЯНИЕ В ПОДОСТРОМ ОПЫТЕ ОЛИГОЭФИРЦИКЛОКАРБОНАТА НА ОБМЕН МОНОАМИНОВ И АКТИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ ДЕЗАМИНИРОВАНИЯ В СУБТОКСИЧЕСКИХ ДОЗАХ*

Багмут И.Ю.

Харьковская академия последипломного образования, Харьков, Украина

Відома провідна роль обміну біогенних моноамінів при розвитку захворювань центральної нервової системи (ЦНС), серцево-судинної системи (ССС), психічних і онкологічних захворюваннях та ін. При цьому спостерігається патогенетичне значення порушення каталітичної активності моноамінооксидази (МАО), які забезпечують окисне дезамінування первинних, вторинних і третинних моноамінів і підтримують на певному фізіологічному рівні вміст катехоламінів, серотоніну, гістаміну, триптаміну та ін. Це знаходить своє місце при багатьох захворюваннях і патологічних станах: опроміненні, злоякісному рості, гіпервітамінізмі Д, холододовому стресі, гіпоксії, гіперхолестеринемії, черепно-мозковій травмі. Метою роботи було вивчення активності МАО і змісту деяких біогенних моноамінів та їх попередників під впливом субтоксичних доз олігоєфірциклокарбонату в плазмі крові, печінці та головному мозку щурів. На 40 білих щурах популяції Вістар в підгострому досліді вивчено дію малих субтоксических доз нової хімічної речовини, що відноситься до простих полієфірів-олігоєфірциклокарбонату марки П-803. У печінці і головному мозку оцінювалося вміст адреналіну, норадреналіну, ДОФА, дофаміну, серотоніну, триптофану. Зміст ДОФА, дофаміну, адреналіну, норадреналіну, серотоніну, триптофану, активність тромбоцитарної МАО-В і зміст моноамінів визначали також і в плазмі крові. Вивчення впливу обміну біогенних моноамінів в головному мозку під впливом субтоксических доз олігоєфірциклокарбонату виявило підвищення рівня ДОФА-попередника дофаміну на 34,27% і 28,16%, відповідно під впливом 1/10 і 1/100 LD₅₀. В печінці відзначалося зниження вмісту ДОФА, дофаміну, норадреналіну та адреналіну під впливом олігоєфірциклокарбонату в дозі 1/10 і 1/100 LD₅₀. Речовина в 1/1000 LD₅₀ не порушувала обмін біогенних моноамінів. Аналіз результатів обміну серотоніну в печінці і головному мозку виявив зниження триптофану та підвищення рівня серотоніну під впливом олігоєфірциклокарбонату в 1/10 і 1/100 LD₅₀. Визначення вмісту в сироватці крові біогенних моноамінів виявило зниження рівня дофаміну, адреналіну, норадреналіну та їх попередника ДОФА на тлі підвищення серотоніну. Активність тромбоцитарної моноамінооксидази (МАО-В) була значно підвищена під впливом ксенобіотику в 1/10 і 1/100 LD₅₀. Висновки: 1. Олігоєфірциклокарбонат П-803 в 1/10 і 1/100 LD₅₀ активує процеси окисного дезамінування на тлі інгібування в малих дозах ерготропної функції організму, яка пов'язана з посиленням трофотропної, як захисно-приспосовувальної реакції, що спрямоване на забезпечення сталості внутрішнього середовища організму. 2. В 1/1000 LD₅₀ ксенобіотик не впливає на порушення обміну моноамінів і процесів окисного дезамінування. 3. Досліджено інтенсивність обміну біогенних амінів в клітинних структурах, яка проявляється активуванням процесів окисного дезамінування і посиленням трофотропної функції організму, що свідчить про активність патологічного процесу у сироватці крові, печінці та головному мозку щурів.

Ключові слова: ксенобіотик, адреналін, норадреналін, ДОФА, дофамін, серотонін, триптофан, плазма крові, печінка і головний мозок щурів.

Данная работа является фрагментом НИР ХНМУ «Вивчення механізмів біологічної дії простих полієфірів у зв'язку з проблемою охорони навколишнього середовища», государственный регистрационный номер 0110U001812.

В последнее время трудно найти уголок планеты, на котором не отразилась бы деятельность человека. Возросла доля отрицательного влияния на биосферу химической промышленности органического синтеза, поверхностно-активных веществ (ПАВ), синтетических моющих средств (СМС), пестицидов, гербицидов, алкилирующих соединений, простых полиэфиров, макроциклов и др. [1]. За последние десятилетия

во всем мире синтезированы десятки миллионов химических веществ, которые являются зачастую высокостабильными, токсичными и обладают выраженной биотропностью и способностью оказывать отдаленные последствия их влияния: генотоксичность, мутагенез, канцерогенез, тератогенез, иммунологическая недостаточность и др. Значительная химическая нагрузка на биосферу создала новую экологическую си-

* Цитування при атестації кадрів: Багмут И.Ю. Влияние в подостром опыте олигоэфирциклокарбоната на обмен моноаминов и активность процессов дезаминирования в субтоксических дозах // Проблемы экологии и медицины. – 2014. – Т. 18, № 3-4. – С. 58–61.

туацию, которая способна формировать развитие многих заболеваний и патологических состояний. С развитием научно-технического прогресса антропогенная деятельность продолжает создавать такие условия труда и быта, которые ограничивают или суживают диапазон влияния на человека факторов природной окружающей среды, прежде всего естественного происхождения – ультрафиолетового излучения, водных объектов, лесных массивов и др. Все это отражается на резистентности и реактивности организма к воздействию вредных физических, химических, биологических и социально-средовых факторов. Исследования свидетельствуют, что адекватный количественный и качественный ответ организма на воздействие отрицательных источников – это основа физиологически полной и своевременной адаптации к изменениям, происходящим в среде обитания человека и является залогом сохранения и укрепления здоровья. Вместе с тем, длительное и негативное влияние на организм химических веществ в субтоксических дозах, способно привести к нарушению гомеостаза, срыву защитно-приспособительных механизмов адаптации и развитию патологических состояний. За последние десятилетия собралось достаточно сведений, которые убедительно показывают ведущую роль обмена биогенных моноаминов при формировании заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), сердечно-сосудистой системы (ССС), психических и онкологических заболеваниях и др. При этом отмечается патогенетическое значение нарушения каталитической активности моноаминоксидаз, которые обеспечивают окислительное дезаминирование первичных, вторичных и третичных моноаминов. Таким образом, моноаминоксидазы (МАО) поддерживают на определенном физиологическом уровне содержание катехоламинов, серотонина, гистамина, триптамина и др. [2,3,4,5,6,7,8]. Изменение свойств и активности МАО обнаружены при многих заболеваниях и патологических состояниях: облучении, злокачественном росте, гипервитаминозе Д, холодовом стрессе, гипоксии, гиперхолестеринемии, черепно-мозговой травме [9,10,11,12,13,14,15]. В литературе имеются данные, свидетельствующие о наличии прямой корреляционной связи между интенсивностью обмена биогенных аминов в клеточных структурах и степенью активности патологического процесса в различных органах. Учитывая выше сказанное актуальным являлось изучение активности МАО и содержания некоторых биогенных моноаминов и их предшественников под влиянием субтоксических доз олигоэфирциклокарбоната в различных органах и тканях.

Материалы и методы исследования

В работе было использовано новое химическое вещество, относящееся к простым полиэфирам – олигоэфирциклокарбонат марки П-803. Это соединение нашло широкое применение для получения пластмасс, пенопластов, эпоксидных смол, лаков, эмалей, пенополиуретанов и др. [1]. Выбор данного соединения обоснован большими объемами производ-

ства, широким контактом с населением и отсутствием прогностической характеристики потенциальной опасности для человека и теплокровных животных. На основании оценки параметров острой токсичности олигоэфирциклокарбонат относится к малотоксичным соединениям, не обладающим кумулятивными свойствами и видовой чувствительностью. Среднесмертельная доза (LD_{50}) была установлена на уровне 18,75 г/кг массы животного, а коэффициент кумуляции (K_k) на уровне 7,82. Программа исследований предусматривала проведение подострого токсикологического опыта на половозрелых белых крысах породы Вистар, массой 180-200 г. В соответствии с условиями эксперимента животным ежедневно, утром до кормления, на протяжении 45 суток, с помощью металлического зонда вводились перорально водные растворы вещества из расчета 1/10; 1/100; 1/1000 LD_{50} . Контрольная группа животных получала соответствующие объемы питьевой воды. В эксперименте было использовано 40 белых крыс при соблюдении биоэтики и принципов «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для научных и других целей»-Страсбург, 1985 г. Программа исследования предусматривала определение активности тромбоцитарной МАО-В по скорости образования продукта реакции дезаминирования – бензальдегида [16]. Содержание ДОФА, дофамина, адреналина, норадреналина, серотонина, триптофана в плазме крови определяли спектрофлуориметрическим методом на спектрофотометре фирмы «Хита-чи»-МПР-4 [17]. В печени и головном мозге оценивалось содержание адреналина, норадреналина, ДОФА, дофамина, серотонина, триптофана. Исследования выполнялись по методу Y. Endo, Y. Odura [18]. Для связывания биогенных моноаминов их предшественников была использована карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) фирмы «Reanal», емкость 0,6-0,8 мэкв/ч. Окисление катехоламинов и ДОФА производили методом, описанным у G. Slabo и соавт. [19]. Спектрофлуориметрическое определение уровней биогенных моноаминов и их предшественников осуществлялось на спектрофотометре фирмы «Хита-чи» МПР – 4, после колоночной хроматографии. Количественные их уровни оценивались по калибровочным кривым. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием критерия Стьюдента-Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение влияния обмена биогенных моноаминов в головном мозге под влиянием субтоксических доз олигоэфирциклокарбоната обнаружило повышение уровня ДОФА – предшественника дофамина на 34,27% и 28,16%, соответственно под влиянием 1/10 и 1/100 LD_{50} . При этом отмечалось снижение дофамина на 31,77% и 28,24%, норадреналина на 46,16% и 19,24%, адреналина на 69,77% и 34,89%, соответственно в условиях токсификации белых крыс 1/10 и 1/100 LD_{50} (табл.1). В дозе 1/1000 LD_{50} ксенобиотик не нарушал обмен моноаминов в головном мозге.

Таблица 1
Влияние олигоэфирциклокарбоната П-803 в субтоксических дозах на обмен моноаминов в головном мозге в подостром опыте (мкг/г ткани)

Показатели	Группа наблюдения, LD_{50} (M±m)
------------	------------------------------------

	Контроль (n=10)	1/10(n=10)	1/100(n=10)	1/1000(n=10)
ДОФА	2,13±0,12	2,86±0,17*	2,73±0,21*	2,25±0,23
Дофамин	3,40±0,37	2,32±0,28*	2,44±0,26*	3,48±0,27
Норадреналин	0,78±0,06	0,42±0,04*	0,63±0,07*	0,75±0,14
Адреналин	0,43±0,08	0,13±0,015*	0,28±0,09*	0,45±0,16

Примечание: * различия достоверные $p < 0,05$

В печени отмечалось снижение содержания ДОФА, дофамина, норадреналина и адреналина под влиянием олигоэфирциклокарбоната в дозе 1/10 и 1/100 LD₅₀ (табл.2) Вещество в 1/1000 LD₅₀ не нарушало обмен биогенных моноаминов. Так, было обна-

ружено снижение ДОФА на 36,80% и 23,46%, дофамина на 46,83% и 28,39%, норадреналина на 50,62% и 28,40%, адреналина на 59,10% и 50,0%, соответственно под влиянием 1/10 и 1/100 LD₅₀.

Таблица 2
Влияние олигоэфирциклокарбоната П-803 на обмен моноаминов в подостром опыте в печени под влиянием субтоксических доз (мкг/г ткани)

Показатели	Группа наблюдения, LD ₅₀ (M±m)			
	Контроль (n=10)	1/10(n=10)	1/100(n=10)	1/1000(n=10)
ДОФА	4,05±0,36	2,56±0,42*	3,10±0,28*	3,85±0,25
Дофамин	1,73±0,19	0,92±0,07*	1,24±0,14*	1,83±0,21
Норадреналин	0,81±0,09	0,40±0,05*	0,58±0,12*	0,78±0,08
Адреналин	0,22±0,03	0,09±0,002*	0,11±0,02*	0,23±0,04

Примечание: * различия достоверные $p < 0,05$

Анализ результатов обмена серотонина в печени и головном мозге обнаружил снижение триптофана и повышение уровня серотонина под влиянием олигоэфирциклокарбоната в 1/10 и 1/100 LD₅₀. (табл. 3). Триптофан в печени снижался на 72,52% и 47,99%, в головном мозге на 30,53% и 28,34%, соответственно у

групп животных, токсифицированных 1/10 и 1/100 LD₅₀. При этом, серотонин в печени повышался на 228,07% и 127,36%, а в головном мозге на 119,02% и 62,31%, соответственно под влиянием 1/10 и 1/100 LD₅₀.

Таблица 3
Влияние олигоэфирциклокарбоната на обмен серотонина в печени и головном мозге под влиянием субтоксических доз (мкг/г ткани)

Показатели/органы	Группа наблюдения, LD ₅₀ (M±m)			
	Контроль (n=10)	1/10(n=10)	1/100(n=10)	1/1000(n=10)
Печень/триптофан	13,9±1,25	3,82±0,36*	7,23±0,65*	14,5±1,17
Печень/серотонин	2,85±0,74	9,35±0,78*	6,48±0,54*	3,16±0,26
Головной мозг/триптофан	5,93±0,82	4,12±0,37*	4,25±0,46*	5,88±0,62
Головной мозг/серотонин	2,68±0,37	5,87±0,42*	4,35±0,36*	2,74±0,28

Примечание: * различия достоверные $p < 0,05$

Определение содержания в сыворотке крови биогенных моноаминов выявило снижение уровня дофамина, адреналина, норадреналина и их предшественника ДОФА на фоне повышения серотонина (табл.4). Активность тромбоцитарной моноаминоксидазы (МАО-В) была значительно повышена под

влиянием ксенобиотика в 1/10 и 1/100 LD₅₀, что указывает на усиление процессов окислительного дезаминирования в этих дозах. Олигоэфирциклокарбонат в 1/1000 LD₅₀ не оказывал влияние на обмен биогенных моноаминов.

Таблица 4
Влияние олигоэфирциклокарбоната П-803 на активность тромбоцитарной МАО-В и содержание моноаминов в сыворотке крови под влиянием субтоксических доз ксенобиотка.

Показатели	Группа наблюдения, LD ₅₀ (M±m)			
	Контроль (n=10)	1/10(n=10)	1/100(n=10)	1/1000(n=10)
Дофамин (мкмоль/л)	0,83±0,05	0,52±0,04*	0,63±0,05*	0,86±0,08
Серотонин (мкмоль/л)	0,29±0,02	0,94±0,08*	0,77±0,06*	0,31±0,05
МАО-В (нмоль/мг белка·мин.)	0,37±0,04	0,85±0,06*	0,68±0,05*	0,41±0,06
Адреналин (нмоль/л)	2,40±0,25	0,46±0,03*	0,62±0,07*	2,30±0,35
Норадреналин (нмоль/л)	2,56±0,19	0,52±0,07*	1,25±0,11*	2,44±0,22
ДОФА (нмоль/л)	17,80±2,65	5,87±0,62*	8,38±0,76*	15,69±1,85

Примечание: * различия достоверные $p < 0,05$

Выводы:

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют, что олигоэфирциклокарбонат П-803 в 1/10 и 1/100 LD₅₀ активирует процессы окислительного дезаминирования на фоне ингибирования в этих дозах эрготропной функции организма, которая сопряжена с усилением трофотропной, как защитно-приспособительной реакции, что направлено на обеспечение постоянства внутренней среды организ-

ма. В 1/1000 LD₅₀ ксенобиотик не влияет на нарушение обмена моноаминов и процессов окислительного дезаминирования.

Литература

1. Жуков В.И., Попова Л.Д., Зайцева О.В., Кратенко Р.И. и др. Простые и макроциклические эфиры: Научные основы охраны водных объектов. – Харьков, Торнадо, 2000, 438 с.

2. Акопян А.А., Арутюнян М.В., Агавелян А.М.. Роль моноаминоксидазы в патологии толстой кишки // Вопросы мед химии. - 1994. - Т. 40, №6. - С. 54-57.
3. Акопян А.А., Промыслов М.Ш. Моноаминоксидаза мозга при черепно-мозговой травме. // Вопросы мед химии. - 1984. - Т.30, № 1. - С. 75-77.
4. Бурчинский С.Г., Кузнецов С.М. Моноаминоксидаза мозга и ее ингибиторы в геронтологии // Вопросы мед химии. - 1988. - №4. - С. 2-9.
5. Ашмарина И.П., Ступалова П.В.. Нейрохимия. Москва, 1996. - 427 с.
6. Горошинская И.А. Роль моноаминоксидазы в реакции организма на экстремальное воздействие. Диссертация на соискание ученой степени д.б.наук, Ростов - на - Дону, 1998. - 411 с.
7. Камышанская Н.С., Гокин В.З., Войтенко Н.Н. Множественные формы MAO головного мозга крысы при экстремальной кататонии // Вопросы мед химии. - 1990. - Т.36, №5. - С. 32-34.
8. Горкин В.З., Овчинникова Л.Н. Система Аминоксидаз: современные достижения в исследовании природы, функций и их нарушений // Вопросы мед химии. - 1993. - Т.39, №4. - С. 2-10.
9. Горкин В.З. Аминоксидазы и их значение в медицине. Москва. - 1981. - 334 с.
10. Горкин В.З. Современные достижения в исследованиях специфического ингибирования и природы MAO (обзор). Вопросы мед химии, 1982. - №2. - С. 2-9.
11. Типтон К.Ф. Ингибиторы MAO и прессорный ответ на пищевые амины // Вопросы мед химии. - 1997. - Т.43, №6. - С. 494-498.
12. Levitt P., Pintar J.E. and Breakefield X.O. // Proc. Natl. Acad. Sci. - 1982. - Vol. 79. - P. 6385-6389.
13. Рамсэй Р. Механистическое исследование по MAO: значение для MAO - А и MAO - В in situ // Вопросы мед химии. - 1997. - Т. 43, №6. - С. 457-469.
14. Медведев А.Е., Горкин В.З. Роль моноаминоксидаз в регуляции энергетических функций митохондрий // Вопросы мед химии. - 1991. - Т. 37, № 5. - С. 2-6.
15. Медведев А.Е., Типтон К.Ф. Окислительная модификация моноаминоксидаз // Вопросы мед химии. - 1997. - Т.43, №6. - С. 417-418.
16. Волошина О.Н., Москвитина Т.А. Способ определения моноаминоксидазной активности тромбоцитов // Лабораторное дело. - 1985. - №5. - С. 289.
17. Матлина Э.Ш. Методы исследования некоторых гормонов и медиаторов. Москва. - 1965. - 205 с.
18. Endo Y., Ogura Y. Arapid and simple determination of histamine and polyamines // Japan J. Pharmacol. - 1975. - № 25. - P. 610-612.
19. Slabo G., Kovaes G.L. Teleqdy G. A modified screening method for rapid simultaneous determination of dopamine, noradrenaline and serotonin in the same brain region // Acta Physiol. Hung. - 1983. - Vol. 61 (1-2). - P. 51-57.

ENGLISH VERSION: INFLUENCE OF SUBACUTE EXPERIMENT WITH EXCHANGE OLIGOETHERCYKLOCARBONAT IN SUBTOXIC DOSES ON MONOAMINES AND ACTIVE PROCESSES DEAMINATION*

Bagmut I.Yu.

Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkov, Ukraine

Abstract. The effects of small doses of a new sub-toxic chemical substance belonging to polyethers-oligoethercyklocarbonat type P-803 was investigated in 40 white Wistar rats in the subacute experiment. In the liver and brain adrenaline, noradrenaline, DOPA, dopamine, serotonin, tryptophan were rated. DOPA content, dopamine, epinephrine, norepinephrine, serotonin, tryptophan platelet activity and MAO-B were determined as the content of monoamines and plasma. Studies suggest that oligoethercyklocarbonat P-803 in 1/10 and 1/100 LD₅₀ activates processes of oxidative deamination on the background of inhibition ergotropic function at these doses.

Keywords: xenobiotic, adrenaline, noradrenaline, DOPA, dopamine, serotonin, tryptophan, blood plasma, liver and brain of rats.

This work is a piece of research KhNMU "Study of mechanisms of biological action of simple polyethers have problems in health circumflex media", state registration number 0110U001812.

Introduction.

It has been lately become hard to find a corner of the planet, which would not be affected human activities. The proportion of negative impact on the biosphere by chemical organic synthesis, surface-active agents (surfactants), detergents (CMC), pesticides, herbicides, alkylating agents, polyether macrocycles and others is significant [1]. Over the past decade the world synthesized tens of millions of chemicals that are often highly stable, toxic and have a pronounced biotropic and ability to provide long-term consequences of their influence: genotoxicity, mutagenesis, carcinogenesis, teratogenesis, immune deficiency, etc. Much of the chemical load on the biosphere has created a new environmental situation, which can shape the development of many diseases and pathological state. Development of scientific and technological progress, human activities continues to create such working and living conditions that limit or narrow the range of effects on the human factors of the natural environment, primarily of natural origin-ultraviolet radiation, water bodies, forests, etc. All this is reflected in the resistance and reactance to the

effects of harmful physical, chemical, biological and socio-environmental factors. Studies suggest that an adequate qualitative and quantitative impact on the body's response to negative sources is the basis of full and timely physiological adaptation to the changes in the human environment and the key to the preservation and promotion of health. However, long-lasting and negative impact on the body of chemicals in sub-toxic doses, can lead to disruption of homeostasis, disruption of protective and adaptive mechanisms of adaptation and the development of pathological conditions. Over the past decade enough information, have gathered which clearly shows the leading role of exchange biogenic monoamines in the formation of diseases of the central nervous system (CNS), cardiovascular system (CVS), mental diseases and cancer, etc. Pathogenic significance of violations of the catalytic activity of monoamine oxidase, which ensure oxidative deamination of primary, secondary and tertiary monoamines have been noted. Thus, monoamine oxidase (MAO) is maintained at a certain level of physiological content of catecholamines, serotonin, histamine, tryptamine, etc.

* To cite this English version: Bagmut I.Yu. Influence of subacute EXPERIMENT with exchange oligoethercyklocarbonat In subtoxic Doses On monoamines and active processes deamination // Problemy ekologii ta medytsyny. - 2014. - Vol 18, № 3-4. - P. 61-63.

[2,3,4,5,6,7,8]. Changing the properties of MAO activity and found at many diseases and pathological conditions: irradiation, malignant growth, hypervitaminosis D, cold stress, hypoxia, hypercholesterolemia, traumatic brain injury [9,10,11,12,13,14,15]. In the literature, there is evidence of a direct correlation between the intensity of the exchange of biogenic amines in cellular structures and the degree of activity of the pathological process in different organs. Given the above said current study was aimed at MAO activity and the content of some biogenic monoamines and their precursors under the influence of sub-toxic doses oligoethercyklocarbonat in various organs and tissues.

Materials and methods

The study used a new chemical substance belonging to polyethers-oligoethercyklocarbonat type P-803. This compound is widely used to produce plastics, foams, epoxy resins, lacquers, enamels, polyurethane and others [1]. Selecting this connection justified large volumes of production, extensive contacts with the population and the lack of prognostic characteristics of the potential hazard to humans and warm-blooded animals. On the basis of estimates of the parameters of acute toxicity oligoethercyklocarbonat relates to compounds of low toxicity to non-cumulative properties and species sensitivity. The mean dose (LD₅₀) was set at 18,75 g / kg of animal weight and the ratio of commutation (Kc) at 7,82. The research program included a subacute toxicology experience on mature white Wistar rats weighing 180-200 g in accordance with the conditions of the experiment the animals every day, in the morning before feeding, for 45 days, with a metal probe were carried out orally with aqueous solutions of substances on the basis of 1/10; 1/100; 1/1000 of LD₅₀. The control group received the appropriate volume of drinking water. The experiment

used 40 white rats in compliance with the principles of bioethics and the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for research and other purposes"-Strasbourg, 1985 exploration program included the determination of the activity of platelet MAO-B from the rate of the reaction product of deamination-benzaldehyde [16]. Contents of DOPA, dopamine, epinephrine, norepinephrine, serotonin, tryptophan in blood plasma was measured by a spectrophotometer spectrofluorimetric firm "Hitachi"-MNR-4 [17]. In the liver and brain adrenaline, noradrenaline, DOPA, dopamine, serotonin, tryptophan were rated. Studies were carried out by the method of Y. Endo, Y. Odura [18]. To bind biogenic monoamine precursors was used carboxymethylcellulose (CMC) of the firm «Reanal», capacity 0,6-0,8 mEq/h Oxidation of catecholamines and DOPA produced by the method described in G. Slabo et al. [19]. Spectrofluorimetric determination of levels of biogenic monoamines and their precursors was carried out with a spectrophotometer by "Hitachi" MNR-4 column chromatography. Quantitative levels were assessed by calibration curves. Statistical processing of the results was carried out using Student's t test, Fisher.

Results and discussion

Studying the influence of exchange of biogenic monoamines in the brain influenced by subtoxic doses of oligoethercyklocarbonat detected improving DOPA-dopamine precursor at 34,27% and 28,16%, respectively, under the influence of 1/10 and 1/100 of LD₅₀. At the same time, a decrease of dopamine at 31,77% and 28,24%, 46,16% for norepinephrine and 19,24%, 69,77% for adrenaline and 34,89%, respectively, in terms of white rats toxification 1/10 and 1/100 of LD₅₀ (Table 1). At a dose of 1/1000 LD₅₀ xenobiotic didnot violate the exchange of monoamines in the brain.

Table 1

Effect of P-803 oligoethercyklocarbonat in subtoxic doses exchange monoamines in the brain in the subacute experiment (mkg/g tissue)

Indicators	Monitoring Group, LD ₅₀ (M ± m)			
	Control(n=10)	1/10(n=10)	1/100(n=10)	1/1000(n=10)
DOPA	2,13±0,12	2,86±0,17*	2,73±0,21*	2,25±0,23
Dopamine	3,40±0,37	2,32±0,28*	2,44±0,26*	3,48±0,27
Norepinephrine	0,78±0,06	0,42±0,04*	0,63±0,07*	0,75±0,14
Adrenaline	0,43±0,08	0,13±0,015*	0,28±0,09*	0,45±0,16

Note: * The differences are significant, $p < 0,05$

In marked reduction of liver DOPA, dopamine, norepinephrine and epinephrine oligoethercyklocarbonat influenced in a dose of 1/10 and 1/100 of LD₅₀ (Table 2) Substance 1/1000 of LD₅₀ not disturb the exchange of biogenic monoamines. Thus, it was found to decrease by

36,80% DOPA and 23,46%, 46,83% for dopamine and 28,39%, 50,62% for norepinephrine and 28,40%, 59,10% for adrenaline and 50,0%, respectively, under the influence of 1/10 and 1/100 of LD₅₀.

Table 2

Effect of P-803 oligoethercyklocarbonat exchange monoamines in subacute experiment in the liver under the influence of sub-toxic doses (mg/g tissue)

Indicators	Monitoring Group, LD ₅₀ (M ± m)			
	Control (n=10)	1/10(n=10)	1/100(n=10)	1/1000(n=10)
DOPA	4,05±0,36	2,56±0,42*	3,10±0,28*	3,85±0,25
Dopamine	1,73±0,19	0,92±0,07*	1,24±0,14*	1,83±0,21
Norepinephrine	0,81±0,09	0,40±0,05*	0,58±0,12*	0,78±0,08
Adrenaline	0,22±0,03	0,09±0,002*	0,11±0,02*	0,23±0,04

Note: * The differences are significant, $p < 0,05$

Analysis of the results of serotonin metabolism in the liver and found a reduction in brain tryptophan and serotonin levels increase under the influence oligoethercyklocarbonat in 1/10 and 1/100 LD₅₀. (Table 3). Tryptophan in the liver decreased by 72,52% and

47,99% in the brain at 30,53% and 28,34%, respectively, in groups of animals toxification 1/10 and 1/100 of LD₅₀. Thus, in the liver increased serotonin by 228,07%, and 127,36%, and in brains at 119,02% and 62,31%, respectively, under the influence of 1/10 and 1/100 of LD₅₀.

Table 3
Effect of P-803 oligoethercyklocarbonat on serotonin metabolism in the liver and brain influenced by subtoxic doses (mg/g tissue)

Indicators/bodies	Monitoring group, LD ₅₀ (M ± m)			
	Control (n=10)	1/10(n=10)	1/100(n=10)	1/1000(n=10)
Liver/tryptophan	13,9±1,25	3,82±0,36*	7,23±0,65*	14,5±1,17
Liver/serotonin	2,85±0,74	9,35±0,78*	6,48±0,54*	3,16±0,26
Brain/tryptophan	5,93±0,82	4,12±0,37*	4,25±0,46*	5,88±0,62
Brain/serotonin	2,68±0,37	5,87±0,42*	4,35±0,36*	2,74±0,28

Note: * The differences are significant, $p < 0,05$

Determination of serum levels of biogenic monoamines revealed a decrease in the level of dopamine, epinephrine, norepinephrine and their precursor DOPA against increase serotonin (Table 4). Activity of thrombocyte monoamine oxidase (MAO-B), was significantly enhanced under the influ-

ence of xenobiotic 1/10 and 1/100 of LD₅₀, indicating increased oxidative deamination of these doses. Oligoethercyklocarbonat in 1/1000 LD₅₀ had no impact on the exchange of biogenic monoamines.

Table 4
Effect of P-803 oligoethercyklocarbonata activity platelet MAO-B and the content of monoamines in serum influenced xenobiotic subtoxic doses.

Indicators	Monitoring Group, LD ₅₀ (M ± m)			
	Control (n=10)	1/10(n=10)	1/100(n=10)	1/1000(n=10)
Dopamine (mmol/l)	0,83±0,05	0,52±0,04*	0,63±0,05*	0,86±0,08
Serotonin (mmol/l)	0,29±0,02	0,94±0,08*	0,77±0,06*	0,31±0,05
MAO-B (nmol/mg protein·min.)	0,37±0,04	0,85±0,06*	0,68±0,05*	0,41±0,06
Adrenaline (nmol/L)	2,40±0,25	0,46±0,03*	0,62±0,07*	2,30±0,35
Norepinephrine (nmol/L)	2,56±0,19	0,52±0,07*	1,25±0,11*	2,44±0,22
DOPA (nmol/L)	17,80±2,65	5,87±0,62*	8,38±0,76*	15,69±1,85

Note: * The differences are significant, $p < 0,05$

Conclusions.

Thus, studies show that oligoethercyklocarbonat P-803 in 1/10 and 1/100 LD₅₀ activates processes of oxidative deamination on the background of inhibition at these doses ergotropic functions of the body, which is associated with increased trophotropic as protective and adaptive response that aimed at ensuring the stability of the internal environment of the body. In 1/1000 LD₅₀ xenobiotic does not affect the metabolism of monoamines and oxidative deamination.

References

1. Zhukov V.I., Popova L.D., Zaitseva O.V., Kratenko R.I. etc. Simple and macrocyclic ethers: Scientific basis for the protection of water bodies.-Kharkov, Tornado, 2000. – P.-438.
2. Hakobyan A.A., Arutnyan M.V., Agavelyan A.M., Role of monoamine oxidase in the pathology of the colon // Questions honey Chemistry. - 1994.-T. 40, № 6.-P. 54-57.
3. Hakobyan A.A., Promyslov M.S. Monoamine oxidase in the brain cranial injury. // Questions honey Chemistry. - 1984.-T.30, № 1.-P. 75-77.
4. Burchinsky S.G., Kuznetsov S.M. Monoamine oxidase inhibitors and brain in gerontology // Questions honey Chemistry. - 1988.-№ 4.-P. 2-9.
5. Ashmarina I.P., Stupalova P.V. Neurochemistry. Moscow, 1996.-427 p.
6. Goroshinskaya I.A. Role of monoamine oxidase in the body's response to extreme impact. Dissertation for the degree d.b.nauk, Rostov-on-Don, 1998. – 411 p.
7. Kamyschanskaya N.S., Gokin V.Z., Voitenko N.N. Multiple forms of rat brain MAO under extreme catatonia // Questions honey Chemistry. - 1990.-T.36, № 5.-P. 32-34.

8. Gorkin V.Z., Ovchinnikov L.N., Aminooxidaz system: recent advances in the study of nature, functions and their disorders // Questions honey chemistry.-1993.-T.39, № 4.-P. 2-10.
9. Gorkin V.Z. Aminooxidazy and their importance in medicine. Moscow.-1981. – P.-334.
10. Gorkin V.Z. Recent advances in research and the nature of the specific inhibition of MAO (review) // Questions honey Chemistry. - 1982.-№ 2.-P. 2-9.
11. Tipton K.F. MAO inhibitors and the pressor response to dietary amines // Questions honey chemistry. - 1997.-V.43, № 6.-P. 494-498.
12. Levitt P., Pintar J.E. and Breakefield X.O. // Proc. Natl. Acad. Sci. – 1982.- Vol. 79.-P. 6385-6389.
13. Ramsay R. Mechanistic study MAO: implications for MAO-A and MAO – B and in situ // Questions honey chemistry. - 1997.-T. 43, № 6.-P. 457-469.
14. Medvedev A.E. Gorkin V.Z. Role of monoamine oxidase in the regulation of mitochondrial energy functions // Questions of medical chemistry.- 1991.-T. 37, № 5.-P. 2-6.
15. Medvedev A.E., Tipton K.F. Oxidative modification of monoamine oxidase // Questions of medical chemistry. - 1997.-V.43, № 6.-P. 417-418.
16. Voloshin O.N., Moskvitina T.A. A method for determining platelet activity of monoamine oxidase // Laboratory business. - 1985.-№ 5.-P. 289.
17. Matlina E.S. Methods of investigation of certain hormones and neurotransmitters. Moscow.-1965. – P.-205.
18. Endo Y., Ogura Y. Arapid and simple determination of histamine and polyamines // Japan J. Pharmacol.-1975.-№ 25.-P. 610-612.
19. Slabo G., Kovaes G.L. Teleqdy G. A modified screening method for rapid simultaneous determination of dopamine, noradrenaline and serotonin in the same brain region // Act. Physiol. Hung.-1983.-Vol. 61 (1-2).-P. 51-57.

Матеріал надійшов до редакції 02.09.2014