

**СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ДЕТОКСИКАЦИИ И ОСНОВНЫХ ВИДОВ ОБМЕНА  
ВЕЩЕСТВ У ЖИВОТНЫХ, ПОДВЕРГАВШИХСЯ ПЕРОРАЛЬНОМУ  
СУБТОКСИЧЕСКОМУ ВЛИЯНИЮ ЛАПРОКСИДАМИ****\*Харьковская медицинская академия последипломного образования, (г. Харьков)****Харьковский национальный медицинский университет, (г. Харьков)**

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

**Вступление.** В последнее время возросла доля отрицательного влияния на биосферу химической, нефтеперерабатывающей, металлургической, строительной, горнодобывающей промышленности, автотранспорта и др., что усилило неизбежное антропогенное воздействие вредных факторов на окружающую среду. Синтезировано десятки миллионов новых химических веществ, зачастую высокотоксичных, химически стойких, обладающих выраженной биотропностью, к которым животный и растительный мир эволюционно не адаптирован. В связи с этим, естественная среда обитания человека сейчас стала носить относительный характер, так как происходит формирование новой экологической ситуации, которая, прежде всего, связана с интенсивным ростом и развитием, в первую очередь, химической промышленности. Это отражается на состоянии общей неспецифической резистентности и реактивности организма человека к воздействию негативных факторов, что обуславливает формирование экологически зависимых заболеваний и патологических состояний. Длительное субтоксическое воздействие малых доз химических веществ на организм способно привести к развитию нарушений со стороны различных органов, систем и функций [2]. Учитывая, что монооксигеназная система различных органов и тканей, в первую очередь, печени, является ведущей в детоксикации ксенобиотиков, поиск критериально-значимых диагностических показателей в донозологической оценке структурно-функционального состояния метаболических процессов должен отражать изучение структуры и функции этих органов и систем [9]. В связи с этим, исследование состояния монооксигеназной системы микросом гепатоцитов является актуальной задачей и имеет большое значение в раскрытии молекулярных патохимических механизмов биологического действия, кинетики и токсикодинамики чужеродных химических соединений. В полной

мере это относится и к не изученным лапроксидам [2, 9, 7].

**Цель исследования.** Изучить профиль белкового, углеводного, липидного, минерального обмена и состояние функции детоксикации гепатоцитов у белых крыс в экспериментальных условиях при подостром воздействии лапроксидами с последующим обоснованием ведущих звеньев метаболических нарушений.

**Объект и методы исследования.** Выбор новой группы лапроксидов обоснован широким их использованием в различных отраслях народного хозяйства для получения эпоксидных смол, лаков, эмалей, красок и др., отсутствием прогностической характеристики потенциальной опасности для теплокровных животных и человека, а также данных о патохимических механизмах развития структурно-метаболических нарушений. Изучению подверглись такие лапроксиды как: этиленгликольпропиленэпоксид молекулярной массы 500 (Л-500) и триглицидный эфир полиоксипропилен триолола молекулярной массы 303 (Л-303).

Программа исследований предусматривала проведение подострого опыта на половозрелых белых крысах популяции Вистар массой 190-200 г. Животным на протяжении 45 суток с помощью металлического зонда вводились внутривенно утром, до их кормления, водные растворы лапроксидов из расчета 1/10; 1/100; 1/1000 ЛД<sub>50</sub>. Контрольной группе вводились соответствующие объемы питьевой воды. Всего было использовано 70 белых крыс, по 10 животных в каждой группе, при соблюдении правил гуманного отношения к животным и требований, «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для научных и других целей» – Страсбург, 1985г.

На основании параметров острой токсичности Л-500 и Л-303 относятся к малотоксичным веществам, не обладающим кумулятивными свойствами, видовой и половой чувствительностью. Среднесмертельные дозы (ЛД<sub>50</sub>) на белых крысах были установлены на уровнях 5,75 и 26,7 г/кг массы животного, соответственно для Л-303 и Л-500. В соответствии с программой исследования в подостром

опыте предусматривалось изучение влияния ла-проксидов на состояние белкового, углеводного, липидного, минерального обмена и функцию детоксикации печени [2, 9, 7].

Содержание кетоновых тел в крови крыс определяли после осаждения белков сульфатом цинка и гидроокисем бария, сущность метода заключается в вытеснении из фильтрата крови ацетона серною кислотой и связывании ацетона салициловым альдегидом [6]. Неэстерифицированные свободные жирные кислоты определяли по экстракции медных солей жирных кислот в плазме крови органическими растворителями и последующим определением количества меди [4]. Гликоген в печени определяли методом Зейфтера после гидролиза навески печени в 30% растворе гидроокиси калия, осаждении гликогена этанолом и определении содержания глюкозы антроновым методом [1]. Активность УДФ-глюкуронилтрансферазы микросомальной фракции печени оценивалась по скорости конъюгации пара-нитрофенола [12], N-ацетилтрансферазы в постмитохондриальной фракции по скорости реакции конъюгации пара-аминобензойной кислоты, количество которой измеряли по реакции диазосоединения с N-нафтилэтилендиамином [15]. Активность глутатион-S-трансферазы оценивалась по образованию конъюгатов глутатиона с 1-хлор-2,4-динитробензолом ( $\lambda$ -погл. – 340нм) [14]. Суммарное содержание КоА (КоASH и ацетил-КоА) определяли методом ацетилирования пара-аминобензойной кислоты [10, 8]. Содержание восстановленного и окисленного глутатиона определяли в глутатионтрансферазной реакции [11]. Цистеин определяли по реакции с нингидрином в трихлоруксусном фильтрате [13]. Уровень вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивался по накоплению малонового диальдегида (МДА), который определяли по методу описанному Ю. А. Владимировым и А. И. Арчаковым [3]. Гидроперекиси ненасыщенных жирных кислот (диеновые конъюгаты –ДК) определяли спектрофотометрическим методом, который основан на характерном

их поглощении в ультрафиолетовой области спектра с максимумом 233 нм [3]. Содержание в крови билирубина, общего белка, альбуминов, триглицеридов (ТАГ), креатинина, мочевины, холестерина, глюкозы, ионов кальция, магния, фосфора, железа и активности ферментов аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ) аминотрансферазы, гамма-глутаматтрансферазы ( $\gamma$ -ГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), изофермента КФК (сердечная фракция КФК-МВ) исследовали с использованием наборов реактивов фирмы „Cone lab” – Финляндия и „Roche” – Швеция на биохимическом автоматическом полианализаторе „Cobas mira” фирмы „Хофман-Ля-Рош” – (Австрия – Швейцария). Глюкозо-6-фосфатаза (Г-6-Ф-аза) изучалась в печени по методу описанному А. А. Покровским и А. И. Арчаковым [5]. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием критерия Стьюдента-Фишера.

**Результаты исследований и их обсуждение.**

Изучение влияния ксенобиотиков на активность мембраноструктурированных ферментов обнаружило, что исследуемые вещества в 1/10 и 1/100 ЛД<sub>50</sub> повышали в сыворотке крови АсАт, АлАт,  $\gamma$ -ГТ, ЩФ, КФК, КФК-МВ и ЛДГ (табл. 1). Эти изменения свидетельствуют, что данные вещества в 1/10 и 1/100 ЛД<sub>50</sub> вызывают структурно-метаболические нарушения в печени, почках, сердце, то есть органах играющих ведущую роль в детоксикации чужеродных химических соединений. Анализ показывает, что токсификация экспериментальных животных сопровождается ингибированием биоэнергетических процессов и развитием тканевой гипоксии. Вещества в 1/1000 ЛД<sub>50</sub> не оказывали влияние на метаболические процессы в различных органах и тканях. Учитывая тесную связь ферментов со структурой биологических мембран, следует полагать, что вещества обладают мембраноповреждающим действием, которое лежит в основе формирования гипоксических состояний и структурных нарушений, в первую очередь, белкового обмена. Оценка

Таблица 1

**Влияние эпоксидсодержащих ксенобиотиков в субтоксических дозах на активность маркерных органоспецифических ферментов сыворотки крови**

Показатели	Группа наблюдения, ЛД <sub>50</sub> М±m						
	Контроль (n= 10)	Л-303			Л-500		
		1/10 (n= 10)	1/100 (n= 10)	1/1000 (n= 10)	1/10 (n= 10)	1/100 (n= 10)	1/1000 (n= 10)
АсАТ (у / л)	18,4±2,1	45,3±2,7*	32,6±3,3*	19,2±1,8	52,3±3,7*	34,8±1,9*	17,3±1,6
АлАТ (у / л)	23,6±1,7	49,14±3,6*	35,8±2,4*	24,3±1,5	55,8±2,9*	37,2±3,1*	22,4±1,7
$\gamma$ -ГТ (у / л)	29,43±2,5	56,18±4,12*	40,16±3,7*	28,6±2,3	48,26±3,5*	42,13±2,6*	25,8±2,6
ЩФ (у / л)	135,6±9,6	264,7±12,5*	180,3±7,6*	144,2±8,4	256,8±14,3*	193,6±8,2*	129,7±8,3
КФК (моль / л)	117,4±8,5	245,8±7,4*	185,6±6,9*	120,7±8,8	260,7±11,3*	174,5±7,3*	124,5±6,7
КФК-МВ (мкмоль / л)	9,3±1,16	24,8±1,62*	16,7±1,14*	10,2±0,95	27,3±1,43*	17,2±1,35*	8,7±0,77
ЛДГ (у / л)	165,3±11,8	443,7±21,6*	328,4±15,7*	157,4±12,3	458,6±17,5*	335,6±12,4*	162,8±14,5

Примечание: \* различия достоверные p ≤ 0,05.

Таблиця 2

**Влияние эпоксидсодержащих олигоэфиров на показатели белкового обмена  
показатели белкового обмена в подостром опыте в крови**

Показатели	Группа наблюдения, ЛД <sub>50</sub> М±m						
	Контроль (n=10)	Л-303			Л-500		
		1/10 (n=10)	1/100 (n=10)	1/1000 (n=10)	1/10 (n=10)	1/100 (n=10)	1/1000 (n=10)
Мочевина в крови (моль / л)	4,60±0,32	16,5±0,97*	12,6±1,3*	4,7±0,46	17,3±1,26*	10,8±1,24*	4,27±0,3
Креатинин (мкмоль / л), сыворотка	67,43±3,56	143,5±6,8*	131,4±7,6*	65,4±4,1	151,3±8,2*	127,8±6,2*	63,8±3,2
Общий белок (г / л) в крови	74,2±3,8	54,3±2,4*	58,6±2,7*	72,5±3,4	51,7±2,6*	60,2±3,5*	73,6±4,5
Альбумин (г / л) в крови	43,4±1,7	30,4±2,1*	35,6±2,3*	44,6±2,2	31,5±1,8*	34,8±2,6*	42,8±1,6

Примечание: \* различия достоверные p ≤ 0,05.

Таблиця 3

**Влияние эпоксидсодержащих олигоэфиров в субтоксических дозах на показатели  
углеводного обмена**

Показатели, ткани	Группа наблюдения, ЛД <sub>50</sub> М±m						
	Контроль (n=10)	Л-303			Л-500		
		1/10 (n=10)	1/100 (n=10)	1/1000 (n=10)	1/10 (n=10)	1/100 (n=10)	1/1000 (n=10)
Глюкоза (моль / л), кровь	5,2±0,43	2,3±0,26*	3,7±0,24*	5,35±0,52	2,4±0,22*	3,5±0,33*	0,49±0,36
Гликоген (мкмоль глюкозы / г печени), печень	138,7±8,2	24,3±1,7*	76,3±5,2*	143,6±9,1	22,5±1,4*	73,5±6,14*	135,7±8,7
Глюкозо-6-фосфатаза (нмоль / мин · мг белка), микросомы гепатоцитов	9,7±1,14	3,2±0,26*	5,14±0,48*	8,3±0,95	3,4±0,37*	6,12±0,53*	8,7±0,76

Примечание: \* различия достоверные p ≤ 0,05.

мониторинговых показателей белкового обмена выявила повышение в крови мочевины, креатинина и снижение общего белка и альбуминов под воздействием 1/10 и 1/100 ЛД<sub>50</sub>. Сравнение этих показателей позволяет судить о превалировании катаболических процессов над анаболическими синтезами, а так же, подавлении белоксинтетической функции печени (табл. 2) в дозах 1/10 и 1/100 ЛД<sub>50</sub>. Так было установлено, что Л-303 в 1/10 и 1/100 ЛД<sub>50</sub> повышает содержание в крови креатинина на 112,81 % и 94,86 %, мочевины на 258,69 % и 173,91 % на фоне снижения, соответственно, общего белка на 26,82 % и 21,03 %, альбуминов на 30,0 % и 18,02 %. Сходная динамика обмена мочевины, креатинина, общего белка и альбуминов наблюдалась и в группах животных токсифицированных этиленгликольпропиленэпоксидом (Л-500).

Изучение состояния углеводного обмена под влиянием лапроксидов выявило значительное снижение содержания в печени гликогена, активности в микросомальной фракции гепатоцитов глюкозо-6-фосфатазы и глюкозы в сыворотке крови (табл. 3). Л-303 в 1/10 и 1/100 ЛД<sub>50</sub> снижал содержание глюкозы в крови на 56,61 % и 28,46 %, гликогена в печени на 82,48 % и 45,0 %, а активность глюкозо-6-фосфатазы в микросомальной фракции на 67,01 % и 47,01 %.

Аналогичная динамика показателей углеводного обмена обнаруживалась и под влиянием Л-500.

Исследования свидетельствуют, что лапроксиды истощают запасы гликогена в печени и существенно ингибируют гликогенсинтетическую функцию на фоне токсификации организма экспериментальных животных.

Изучение влияния лапроксидов на липидный обмен выявило повышение в сыворотке крови, под влиянием 1/10 и 1/100 ЛД<sub>50</sub>, ТАГ, кетонных тел, свободных жирных кислот, холестерина и уровней малонового диальдегида, а также диеновых конъюгатов (табл. 4). Результаты исследования свидетельствуют, что эпоксидсодержащие ксенобиотики усиливают распад липидов, стимулируют кетогенез и процессы перекисного окисления липидов. В 1/1000 ЛД<sub>50</sub> вещества не влияли на показатели липидного обмена.

Установленные нарушения липидного обмена убедительно свидетельствуют, что олигоэфиры способны в 1/10 и 1/100 ЛД<sub>50</sub> изменять физико-химические и структурно-метаболические свойства мембран на фоне активации свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов, что подтверждает их мембранотропное действие.

Установленные изменения белкового, углеводного, липидного обмена веществ сопровождались

**Таблица 4**

**Влияние эпоксидсодержащих олигоэфиров на показатели липидного обмена в подостром опыте**

Показатели, ткани	Группа наблюдения, ЛД <sub>50</sub> М±m						
	Контроль (n=10)	Л-303			Л-500		
		1/10 (n=10)	1/100 (n=10)	1/1000 (n=10)	1/10 (n=10)	1/100 (n=10)	1/1000 (n=10)
ТАГ (моль / л), сыворотка	1,81±0,16	4,6±0,37*	3,7±0,26*	1,93±0,21	4,8±0,43*	4,2±0,35*	1,75±0,24
Кетоновые тела (моль / л), сыворотка	0,32±0,05	2,7±0,24*	1,6±0,14*	0,34±0,06	3,1±0,28*	2,2±0,18*	0,33±0,08
Свободные жирные кислоты (моль / л), сыворотка	0,61±0,07	2,6±0,32*	1,3±0,19*	0,63±0,08	2,8±0,24*	1,4±0,21*	0,59±0,07
Холестерин (моль / л), сыворотка	1,44±0,12	3,1±0,29*	2,53±0,27*	1,52±0,16	2,27±0,32*	2,65±0,28*	1,38±0,19
МДА (нмоль / мг белка), микросомы гепатоцитов – печень	8,4±0,76	26,5±1,72*	16,7±1,25*	9,2±1,13	24,3±1,86*	19,6±1,43*	8,7±0,93
ДК (нмоль / мг белка), микросомы гепатоцитов – печень	32,6±2,75	68,34±5,5*	55,143,9*	34,7±3,15	66,7±4,5*	57,2±4,3*	31,82±2,76

**Примечание:** \* различия достоверные p ≤ 0,05.

**Таблица 5**

**Влияние субтоксических доз эпоксидсодержащих олигоэфиров на содержание некоторых ионов металлов в сыворотке крови**

Показатели в сыворотке крови	Группа наблюдения, ЛД <sub>50</sub> М±m						
	Контроль (n=10)	Л-303			Л-500		
		1/10 (n=10)	1/100 (n=10)	1/1000 (n=10)	1/10 (n=10)	1/100 (n=10)	1/1000 (n=10)
Ca <sup>2+</sup> (ммоль / л)	2,3±0,16	4,1±0,23*	3,6±0,27*	2,28±0,21	4,5±0,36*	3,7±0,24*	2,23±0,19
Mg <sup>2+</sup> (ммоль / л)	0,97±0,08	2,46±0,21*	1,74±0,13*	1,08±0,07	2,53±0,27*	1,83±0,15*	0,94±0,08
P <sup>5+</sup> (ммоль / л)	2,16±0,18	3,48±0,27*	2,78±0,16*	2,25±0,18	3,65±0,24*	2,82±0,22*	2,17±0,23
Fe <sup>2+</sup> (мкмоль / л)	18,4±2,35	55,43±4,6*	42,16±3,5*	20,14±2,2	51,8±4,23*	44,7±3,2*	19,43±1,86

**Примечание:** \* различия достоверные p ≤ 0,05.

**Таблица 6**

**Состояние системы детоксикации печени в условиях субтоксического влияния эпоксидсодержащих олигоэфиров в подостром опыте**

Показатели, гомогенаты печени	Группа наблюдения, ЛД <sub>50</sub> М±m						
	Контроль (n=10)	Л-303			Л-500		
		1/10 (n=10)	1/100 (n=10)	1/1000 (n=10)	1/10 (n=10)	1/100 (n=10)	1/1000 (n=10)
УДФ-глюкуронилтрансфераза (нмоль / мин · мг белка)	2,8±0,21	1,23±0,09	3,76±0,25	2,94±0,37	1,16±0,11	3,82±0,29	2,65±0,24
N-ацетилтрансфераза (нмоль / мг белка · 60 мин)	0,34±0,05	0,86±0,02	0,79±0,08	0,32±0,06	0,98±0,02	0,84±0,07	0,36±0,05
Глутатион-S-трансфераза (нмоль / мин · мг белка)	26,8±2,57	12,5±1,4	17,4±1,2	27,5±1,86	11,5±0,96	18,3±1,26	25,7±2,3
Восстановленный глутатион (мкмоль / г)	5,97±0,46	2,74±0,26	3,75±0,35	6,1±0,53	2,43±0,32	3,68±0,38	6,25±0,48
Окисленный глутатион (мкмоль / г)	0,3±0,02	0,74±0,05	0,58±0,04	0,32±0,03	0,82±0,06	0,61±0,07	0,34±0,05
Цистеин (мкмоль / г)	0,27±0,013	0,12±0,01	0,16±0,004	0,25±0,03	0,13±0,012	0,17±0,005	0,27±0,04
Суммарное количество КоА (нмоль / г)	286,5±12,3	625,4±15,7	578,3±17,5	293,7±16,8	638,7±21,4	582,7±19,4	274,5±14,3

**Примечание:** \* различия достоверные p ≤ 0,05.

увеличением в сыворотке крови ионов металлов (табл. 5), что может указывать на развитие мембранной патологии, которая способна проявляться множественными нарушениями внутриклеточного метаболизма, в том числе и системы детоксикации чужеродных химических соединений.

Изучение системы детоксикации печени в условиях длительного субтоксического влияния ксенобиотиков выявило ингибирование активности УДФ-глюкуронилтрансферазы, глутатион-S-трансферазы и содержание восстановленного глутатиона, цистеина на фоне увеличения активности N-ацетилтрансферазы, окисленного глутатиона и суммарного количества КоА (табл. 6).

Исследования показывают, что лапроксиды в 1/10 и 1/100 ЛД<sub>50</sub> снижают активность фазы конъюгации ксенобиотиков на фоне ингибирования системы антиоксидантной защиты. Вместе с тем, исследования обнаружили в этих дозах повышение активности фермента N-ацетилтрансферазы, что может быть сопряжено с усилением процессов ацетилирования, как чужеродных соединений, так и субстратов эндогенного происхождения, например, ацетилхолина. Такая динамика активности фермента, по всей видимости, отражает напряжение защитно-приспособительных механизмов направленных на обеспечение гомеостатической функции

организма в условиях длительной токсификации организма субтоксическими дозами ксенобиотиков.

**Выводы.** Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что лапроксиды в 1/10 и 1/100 ЛД<sub>50</sub> нарушают белковый, углеводный, липидный и минеральный обмен, сопровождающийся преобладанием катаболических процессов над анаболическими синтезами. В этих дозах Л-303 и Л-500 стимулируют свободнорадикальные процессы, перекисное окисление липидов и ингибируют антирадикальную и антиперекисную защиту, которые сопряжены с угнетением функции детоксикации чужеродных соединений и развитием мембранной патологии, лежащей в основе множественных структурно-метаболических нарушений и патологических состояний. В 1/1000 ЛД<sub>50</sub> вещества не влияли на обменные процессы и обезвреживающую функцию печени.

**Перспективы дальнейших исследований.** Перспективным в данном направлении является исследование метаболического состояния митохондрий гепатоцитов крыс и обоснование патофизиологических механизмов развития структурно-метаболических нарушений, которые лежат в основе возникновения патологических состояний и заболеваний при воздействии ксенобиотиков.

### Литература

1. Асатиани В. С. Биохимическая фотометрия / В. С. Асатиани. – М.: Изд-во Академии наук СССР, 1957. – 836 с.
2. Биохимические механизмы радиомиметических эффектов поверхностно-активных веществ / [Щербань Н. Г., Жуков В. И., Мясоедов В. В., Капустник В. А.]. – Харьков : «Раритети України», 2012. – 120 с.
3. Владимиров Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. – М.: Наука, 1975. – 236 с.
4. Меншикова В. В. Лабораторные методы исследования в клинике / В. В. Меншикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
5. Покровский А. А. Методы разделения и ферментной идентификации субклеточных фракций / А. А. Покровский, А. И. Арчаков // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1968. – С. 5-59.
6. Покровский А. А. Биохимические методы исследования в клинике / А. А. Покровский. – М.: Медицина, 1969. – 652 с.
7. Простые и макроциклические эфиры: научные основы охраны водных объектов / [Жуков В. И., Попова Л. Д., Зайцева О. В. и др.]. – Харьков : Торнадо, 2000. – 438 с.
8. Сытинская О. Н. модификация метода определения сульфаниламида в приложении к исследованию содержания Коэнзима А и ацетилирующей способности тканей / О. Н. Сытинская // Вопросы мед. химии. – 1956. – Т. 2, № 3. – С. 214-221.
9. Фториды: биологическая роль и механизм действия / [В. И. Жуков, О. В. Зайцева, В. И. Пивень и др.]. – Белгород : Белвитамины, 2006. – 220 с.
10. Экспериментальная витаминология / Под. ред. Ю. М. Островского. – Минск: наука и техника. – 1979. – 550 с.
11. Asaoka K. An enzymatic assay of reduced glutathione using glutathione S-aryltransferase with O-dinitrobenzene as a substrate / K. Asaoka, K. Takahashi // J. Biochem. – 1981. – Vol. 90, № 5. – P. 1237-1242.
12. Burchell B. 4-nitrophenol UDP-glucuronyltransferase / B. Burchell, P. Weatherill // Meth. Enzymol. – 1981. – Vol. 77. – P. 169-177.
13. Gaitonde M. K. A spectrophotometric method for direct determination of cysteine in the presence of the naturally occurring aminoacid / M. K. Gaitonde // Biochem. J. – 1967. – Vol. 104, № 2. – P. 627-633.
14. Habig W. H. Assays for differentiation of glutathione-S-transferase / W. H. Habig, W. B. Jacobi // Meth. Enzymol. – 1981. – Vol. 77. – P. 398-405.
15. Weber W. W. N-acetyltransferase and Arylhydroxamic acid acyltransferase / W. W. Weber, C. M. King // Meth. Enzymol. – 1981. – Vol. 77. – P. 272-281.

УДК 612.017.1:616-099-008.9-092.8:547.395

### СТАН ФУНКЦІЇ ДЕТОКСИКАЦІЇ ТА ОСНОВНИХ ВИДІВ ОБМІНУ РЕЧОВИН У ТВАРИН, ПІДВЕРНЕНИХ ПЕРОРАЛЬНОМУ СУБТОКСИЧНОМУ ВПЛИВУ ЛАПРОКСИДАМИ

Кліменко М. О., Кучерявченко М. О., Багмут І. Ю., Жуков В. І.

**Резюме.** У підгострому досліді (45 днів) на білих щурах моделювали інтоксикацію лапроксидами Л-500 та Л-303 у дозі 1/10 та 1/100 ЛД<sub>50</sub>, що дорівнювало: 26,7 і 5,75 г/кг маси тварини. Досліджували вплив

лапроксидів на стан білкового, вуглеводного, ліпідного та мінерального обміну і функцію детоксикації печінки. Виявили порушення активності маркерних органоспецифічних ферментів сироватки крові, показників білкового обміну – мочевины, креатініну, загального білку і альбумінів, показників вуглеводного обміну та іонів металів, що можливо вказує на розвиток мембранної патології.

**Ключові слова:** ксенобіотики, білковий, вуглеводний. Ліпідний, мінеральний обмін, білі щури.

УДК 612. 017. 1:616-099-008. 9-092. 8:547. 395

### **СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ДЕТОКСИКАЦИИ И ОСНОВНЫХ ВИДОВ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ У ЖИВОТНЫХ, ПОДВЕРГАВШИХСЯ ПЕРОРАЛЬНОМУ СУБТОКСИЧЕСКОМУ ВЛИЯНИЮ ЛАПРОКСИДАМИ**

**Клименко Н. А., Кучерявченко М. А., Багмут И. Ю., Жуков В. И.**

**Резюме.** В подостром опыте (45 суток) на белых крысах моделировали интоксикацию лапроксидами Л-500 и Л-303 в дозе 1/10 и 1/100 ЛД50, что соответствовало: 26,7 и 5,75 г/кг массы животного. Исследовали влияния лапроксидов на состояние белкового, углеводного, липидного, минерального обмена и функцию детоксикации печени. Выявили нарушения активности маркерных органоспецифических ферментов сыворотки крови, показателей белкового обмена – мочевины, креатинина, общего белка и альбуминов, показателей углеводного обмена и ионов металлов, что может указывать на развитие мембранной патологии.

**Ключевые слова:** ксенобиотики, белковый, углеводный, липидный, минеральный обмен, белые крысы.

UDC 612. 017. 1:616-099-008. 9-092. 8:547. 395

### **The State Function of Detoxification and the Main Types of Metabolism in Animals Exposed Orally Subtoxicity Influenced by Laproxide Klimenko N. A., Kucheryavchenko M. A., Bagmut I. Yu., Zhukov V. I.**

**Abstract.** In subacute experiment (45 twenty-four) on white rats it was modelled intoxication by laproxids L-500 and L-303, in dose of 1/10 and 1/100 LD50, i. e.: 26,7 and 5,75 g/kg of the animal mass. Substances in 1/1000 LD50 did not influence on metabolism in to various organs and tissues. Laproxids water solutions were introducing into experimental animals (n=70) in morning before feeding with help of metal tube intragastrically in dose of 1/10; 1/100; 1/1000 LD50. Control group (n=10) was receiving the same volumes of drinking water. After subacute experiment termination we had been investigation in blood serum protein change containing. Substances investigation increased Ast, Alt,  $\gamma$ -GT, AF, KFK, KFK-MV and LDG. Monitoring indicators protein metabolism revealed increase in the blood urea, creatinine and decreased total protein and albumin. The obtained increased into blood creatinine on 112,81% and 94,86%, urea on 258,69% and 173,91% on the background decreased general proteins on 26,82% and 21,03%, albumin by 30,0% and 18,02%. Similar dynamics urea change, creatinine, general proteins and albumins observation into groups animal was toxicant L-500. L-303 decreased content glucose into blood on the 56,61% 28,46%, of glycogen in the liver to 82,48% and 45,0%, and the activity of glucose-6-phosphatase in microsomal fraction on 67,01% and 47,01%. Analogical dynamic index carbohydrate change discover under the influence of L-500. It was stood laproxids on influence lipid change discovery increase in blood serum: TAG, ketone bodes, fad free acids, cholesterol, and level malonyle dialdehyde at diens conjugation also. The effected strong laproxids in dissociation lipids, stimulation ketogeneses and peroxide oxidation lipids process. The results point out protein, carbohydrate, lipid, minerals change accompanying increase ionic metallic in blood serum into showing development membranes pathology, this is ability many violation intracellular metabolism include system detoxication heterologous chemical compound. Studying detoxication system liver which are inhibition activity UDF-glucuronyltransferase, glutathione-S-transferase and content recovery glutation, and summation CoA.

Laproxide L-303 and L-500 in 1/10 and 1/100 LD50 under subacute effect on white rats stimulate in organism freeradical processes and antiperioxide defense system activation against a background significant stress of adaptic mechanisms. Laproxide L-303 and L-500 in 1/10 and 1/100 LD50 violation proteins and nucleic metabolism in experimental animals liver. In 1/100 LD50 they intensify proteins and nucleic acids metabolisms against a background significant tension of defensic-adaptic reactions, directed to intensification of restoration syntheses and plastic function of liver.

Under dose in 1/10 and 1/100 DL laproxide of L-303 and L-500 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. This phenomenon possible may linked with significant stress of the protective-compensational mechanisms which lead to the enhancement of the restoration synthesis in the affected organs and systems structures.

Thus, we had revealed the laproxide L-303 and L-500 in 1/10 and 1/100 DL violation protein, carbohydrate, lipid, minerals metabolism, accompanying prevalence catabolic process over anabolic syntheses. That founded development membranes pathology and many structural-metabolic violation and pathology condition. These results testify to the laproxide lead to development of the endogenic intoxication in organism; hyperacidity; the disorder of liver, kidneys, pancreas funtions.

**Key words:** xenobiotics, protein, carbohydrate, lipid, minerals metabolism, white rats.

*Рецензент – проф. Костенко В. О.*

*Стаття надійшла 14. 05. 2014 р.*