

© Жуков В. І., Ніколаєва О. В., Щербань М. Г., Кучерявченко М. О.

УДК 616-099-092.9:543.395:577.121.7:577

**Жуков В. І., Ніколаєва О. В., Щербань М. Г., Кучерявченко М. О.**

**ВПЛИВ ЛАПРОКСИДУ Л-303 У СУБТОКСИЧНІЙ ДОЗІ  
НА ПОКАЗНИКИ ЕНЕРГЕТИЧНОГО І ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ  
ТЕПЛОКРОВНИХ ТВАРИН**

**Харківський національний медичний університет (м. Харків)**

shevtsova\_marina@ukr.net

Робота виконана в рамках науково-дослідної теми ХНМУ «Вивчення механізмів біологічної дії протистих поліефірів у зв'язку з проблемою охорони навколишнього середовища» (№ державної реєстрації 0110U001812).

**Вступ.** У теперішній час значно збільшився негативний вплив на біосферу хімічної, нафтопереробної, металургійної, будівельної, гірничодобувної промисловості, автотранспорту та ін., що підсилює неминучий антропогенний вплив шкідливих факторів на навколишнє середовище. Синтезовано десятки мільйонів нових хімічних речовин, часто високотоксичних, хімічностійких, що володіють вираженою біотропністю, до яких тваринний і рослинний світ еволюційно не адаптований. Це відбивається на

стані загальної неспецифічної резистентності та реактивності організму людини до впливу негативних факторів, що обумовлює формування екологічнозалежних захворювань і патологічних станів. Тривалий субтоксичний вплив малих доз хімічних речовин на організм здатний призвести до розвитку порушень з боку різних органів, систем і функцій [1].

Нами була використана нова група олігоефірів з регламентованими фізико-хімічними властивостями, які мають товарну назву «Лапроксиди», а саме тригліциділовий ефір поліоксипропілентріолу молекулярної маси 303 (Л-303). Лапроксид Л-303 використовується для отримання епоксидних смол, лаків, емалей та ін. [2]. Вибір ксенобіотика значною мірою був обґрунтований необхідністю отримання

Таблиця 1.

**Тривалий субтоксичний вплив лапроксидів на показники енергетичного обміну у підгострому експерименті**

Показники	Група спостереження, ДЛ <sub>50</sub> (M±m)		
	Контроль (n=10)	Л-303	
		1/100 (n=10)	1/1000 (n=10)
АТФ (мкмоль/г печінки)	2,24±0,12	0,71±0,09*	2,27±0,16
АДФ (мкмоль/г печінки)	1,28±0,07	0,53±0,04*	1,26±0,05
АМФ (мкмоль/г печінки)	0,82±0,06	1,56±0,08*	0,83±0,07
Неорганічний фосфор (мкмоль/г печінки)	5,79±0,64	9,38±0,74*	5,68±0,54
цАМФ (нмоль/г печінки)	650,4±27,2	896,2±38,5*	640,2±31,4
цГМФ (нмоль/г печінки)	37,5±3,6	22,3±1,84*	38,3±3,5
Сума аденінових нуклеотидів (мкмоль/г печінки)	4,34±0,08	2,84±0,07*	4,36±0,09
Креатинфосфат (мкмоль/г печінки)	1,27±0,06	0,56±0,04*	1,25±0,08
Енергетичний потенціал: $\frac{A\ddot{O}\ddot{O} + 1/2A\ddot{A}\ddot{O}}{A\ddot{O}\ddot{O} + A\ddot{A}\ddot{O} + A\ddot{I}\ddot{O}}$	0,66±0,02	0,349±0,02*	0,66±0,03
Mg <sup>2+</sup> -АТФ-аза (мкмоль Р/мг білка • 1 час), мітохондрії гепатоцитів	81,46±4,7	54,6±3,8*	82,53±5,26
Ca <sup>2+</sup> -АТФ-аза (мкмоль Р/мг білка • 1 час), мітохондрії гепатоцитів	73,52±5,1	43,76±4,1*	74,37±4,93

Примітка: \* – різниця вірогідна, p<0,05

комплексної характеристики потенційної небезпеки епоксидвмісних олігоєфірів для теплокровних тварин і людини, визначення нешкідливих рівнів їх вмісту у об'єктах довкілля, великими обсягами виробництва і широким контактом населення з даними препаратами і продуктами деструкції і трансформації.

**Мета дослідження:** вивчення впливу тригліциділового ефіру поліоксипропілентріолу молекулярної маси 303 (Л-303) при тривалому надходженні у субтоксичних дозах на показники енергетичного і вуглеводного обміну щурів.

**Об'єкт і методи дослідження.** Було проведено підгострий експеримент на статевозрілих щурах популяції Вістар вагою 190-200 г. Тваринам протягом 45 днів за допомогою металевого зонда вводили внутрішньошлунково вранці, натщесерце, водні розчини тригліциділового ефіру поліоксипропілентріолу з розрахунку 1/100; 1/1000 ДЛ<sub>50</sub>. Контрольній групі вводилися відповідні обсяги питної води. Всього було використано 40 білих щурів, по 10 тварин у кожній групі, при дотриманні правил гуманного ставлення до тварин і вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для наукових та інших цілей» – Страсбург, 1985р.

По закінченню підгострого експерименту визначався вміст АМФ і макроергічних сполук (АТФ, АДФ), неорганічного фосфату, креатинфосфату, циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) і циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), величину значення енергетичного потенціалу (ЕП), Ca<sup>2+</sup>-, Mg<sup>2+</sup>-залежну АТФ-азу, глюкозо-6-фосфатазу в печінці, глікоген та глюкозу в крові.

Визначення Ca<sup>2+</sup>-, Mg<sup>2+</sup>-залежної АТФ-ази в гепатоцитах здійснювалося загальноприйнятим методом [3]. Вміст АТФ у тканинах печінки визначався за методом E. Beutler [7], АДФ за методом D. Jaworek [8], креатинфосфату за методом Є.Д. Соніна [5] і неорганічного фосфату за методом, що був описаний Н. П. Мешковою та С. Є. Севереним [3]. Величину значення енергетичного потенціалу обчислювали за формулою D. E. Atrinson [6]. Вміст цАМФ і цГМФ у печінці визначали за A. Steiner et. al [9]. Глікоген у печінці визначали методом Зефтера після гідролізу навіски печінки в 30% розчині гідроокису калію, осадженні глікогену етанолом та визначення вмісту глюкози антроновим методом [3]. Вміст у крові глюкози досліджували з використанням наборів реактивів фірми «Cone lab» – Фінляндія і «Roche» – Швеція на біохімічному автоматичному поліаналізаторі «Cobas miga» фірми «Хофман-Ля-Рош» – (Австрія – Швейцарія). Глюкозо-6-фосфатаза (Г-6-Ф-аза) вивчалася у печінці за методом, що описаний А. А. Покровським та А. І. Арчаковим [4]. Отримані результати оброблялися методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента-Фішера.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проведені дослідження виявили, що Л-303 в 1/100 ДЛ<sub>50</sub> знижував вміст у печінці АТФ, АДФ, цГМФ, суми

аденовіних нуклеотидів, креатинфосфатів, енергетичного потенціалу та активності ферментів Ca<sup>2+</sup>-, Mg<sup>2+</sup>-залежної АТФ-ази на тлі підвищення неорганічного фосфату, цАМФ, АМФ (табл. 1). У 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> ксенобіотик не порушував енергетику біохімічних процесів і енергетичний потенціал клітини.

Аналіз показав, що АТФ знижувався на 68,31%, АДФ на 58,6%, цГМФ на 40,54%, сума аденовіних нуклеотидів на 35,49%, креатинфосфату на 55,91%, енергетичний потенціал на 46,97%, активність Mg<sup>2+</sup>-АТФ-ази на 32,98%, Ca<sup>2+</sup>-АТФ-ази на 40,48% під впливом Л-303. При цьому відзначалося підвищення рівнів АМФ на 90,24%, неорганічного фосфату на 62,01%, цАМФ на 37,79%.

Встановлено, що лапроксид Л-303 в 1/100 ДЛ<sub>50</sub> значно впливає на енергетику біохімічних процесів, які пов'язані з інгібуванням дихання, окисного фосфорилування і синтезу макроергічних сполук – АТФ, АДФ, що поєднано з придушенням відновних процесів.

Вивчення стану вуглеводного обміну під впливом лапроксида Л-303 виявило значне зниження вмісту в печінці глікогену, активності в мікросомальній фракції гепатоцитів глюкозо-6-фосфатази і глюкози в сироватці крові (табл. 2). Л-303 в 1/100 ДЛ<sub>50</sub> знижував вміст глюкози в крові на 56,61%, глікогену в печінці на 82,48%, а активність глюкозо-6-фосфатази в мікросомальній фракції на 67,01%. У 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> ксенобіотик не чинив вплив на показники вуглеводного обміну.

**Висновок.** Таким чином, результати дослідження свідчать, що лапроксид Л-303 в 1/100 ДЛ<sub>50</sub> призводить до інгібування тканинного дихання, окисного фосфорилування і синтезу макроергічних сполук, що пов'язане з тканинною гіпоксією і придушенням відновних синтезів, а також з виснаженням запасів глікогену в печінці і істотним інгібуванням глікоген-синтетичної функції на тлі токсифікації організму експериментальних тварин. У 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> лапроксид Л-303 не чинив вплив на показники вуглеводного обміну і не порушував енергетику біохімічних процесів і енергетичний потенціал клітини.

**Перспективи подальших досліджень.** У перспективі планується дослідження впливу лапроксидів на показники гормонального обміну в умовах тривалої токсифікації лабораторних щурів.

Таблиця 2.

**Вплив епоксидвмісних олігомерів у субтоксичних дозах на показники вуглеводного обміну**

Показники, тканини	Група спостереження, ДЛ <sub>50</sub> M±m		
	Контроль (n=10)	Л-303	
		1/100 (n=10)	1/1000 (n=10)
Глюкоза (моль / л), кров	5,2±0,43	3,7±0,24*	5,35±0,52
Глікоген (мкмоль глюкози / г печінки), печінка	138,7±8,2	76,3±5,2*	143,6±9,1
Глюкозо-6-фосфатаза (нмоль / мин • мг белка), мікросоми гепатоцитів	9,7±1,14	5,14±0,48*	8,3±0,95

Примітка: \* – різниця вірогідна, p<0,05

### Література

1. Биохимические механизмы радиомиметических эффектов поверхностно-активных веществ / Щербань Н. Г., Жуков В. И., Мясоедов В. В. и др. – Харьков: Раритеты Украины, – 2012 – 120 с.
2. Марченко М. М. Біохімічна біотрансформація ксенобіотиків у організмі / М. М. Марченко, О. В. Кеца, М. М. Великий. – Чернівці: Чернівецький нац. ун-т, 2011. – 280 с.
3. Мешкова Н. П. Практикум по биохимии / Н. П. Мешкова, С. Е. Северин. – М.: МГУ, 1979. – 428 с.
4. 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.
5. Сонин Е. Ф. Основы биохимии мышц / Е. Ф. Сонин. – К.: Изд-во Киевского университета, 1960. – 181 с.
6. Atrinson D. E. The energy charge of the adenylate pools as a regulatory parameter / D. E. Atrinson // Biochemistry. – 1968. – Vol. 7, № 41. – P. 4030-4034.
7. Beutler E. Method of enzymatic analysis / E. Beutler // New York. – 1975. – Vol 1, № 3. – P. 56-566.
8. Joworek D. Adenosin-5-diphosphat and Adenosin-5-monophosphate / D. Joworek, W. Gruber, H. V. Bergmeyer; Jn: Bergmeyer H.V. (ed.). Methoden der enzymatischen analyse – Bd. N. Wierheim / Chemic. – 1974. – S. 2174-2181.
9. Steiner A. L. Radioimmunoanalysis for measurement of cyclic nucleotides / A. L. Steiner, R. E. Wehmann, Ch. W. Parker // Advances in cyclic nucleotides research. – Raven Press, N.J. – 1972. – Vol. 2. – P. 51-52.

УДК 616-099-092.9:543.395:577.121.7:577

#### **ВПЛИВ ЛАПРОКСИДУ Л-303 У СУБТОКСИЧНІЙ ДОЗІ НА ПОКАЗНИКИ ЕНЕРГЕТИЧНОГО І ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТЕПЛОКРОВНИХ ТВАРИН**

**Жуков В. І., Ніколаєва О. В., Щербань М. Г., Кучерявченко М. О.**

**Резюме.** Вивчено тривалу субтоксичну дію тригліциділового ефіру поліоксипропілентріолу у дозах 1/100; 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> на показники енергетичного і вуглеводного обміну білих щурів. Отримані результати дослідження свідчать, що даний ксенобіотик у 1/100 ДЛ<sub>50</sub> призводить до інгібування тканинного дихання, окисного фосфорилування і синтезу макроергічних сполук, що пов'язане з тканинною гіпоксією і придушенням відновлювальних синтезів, а також з виснаженням запасів глікогену в печінці і істотним інгібуванням глікогенсинтетичної функції на тлі токсифікації організму експериментальних тварин. У 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> лапроксид Л-303 не чинив вплив на показники вуглеводного обміну і не порушував енергетику біохімічних процесів і енергетичний потенціал клітини.

**Ключові слова:** лапроксиди, ксенобіотики, енергетичний потенціал, вуглеводний обмін.

УДК 616-099-092.9:543.395:577.121.7:577

#### **ВЛИЯНИЕ ЛАПРОКСИДА Л-303 В СУБТОКСИЧЕСКОЙ ДОЗЕ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ**

**Жуков В. И., Николаева О. В., Щербань Н. Г., Кучерявченко М. А.**

**Резюме.** Изучено длительное субтоксическое действие триглицидилового эфира полиоксипропилентриола в дозах 1/100; 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> на показатели энергетического и углеводного обмена белых крыс. Полученные результаты исследования свидетельствуют, что данный ксенобиотик в 1/100 ДЛ<sub>50</sub> приводит к ингибированию тканевого дыхания, окислительного фосфорилирования и синтеза макроэргических соединений, что сопряжено с тканевой гипоксией и подавлением восстановительных синтезов, а также истощают запасы гликогена в печени и существенно ингибируют гликогенсинтетическую функцию на фоне токсификации организма экспериментальных животных. В 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> лапроксид Л-303 не оказывал влияние на показатели углеводного обмена и не нарушал энергетику биохимических процессов и энергетический потенциал клетки.

**Ключевые слова:** лапроксиды, ксенобиотики, энергетический потенциал, углеводный обмен.

UDC 616-099-092.9:543.395:577.121.7:577

#### **INFLUENCE LAPROXID L-303 IN THE SUBTOXIC DOSES ON THE PERFORMANCE OF ENERGY AND CARBOHYDRATE METABOLISM OF WARM-BLOODED ANIMALS**

**Zhukov V., Nikolaeva O., Scherban N., Kucheriavchenko M.**

**Abstract.** The aim of work was a study of influence of polyoxypropylene triol triglycidyl ether with molecular mass of 303 (L-303) at the prolonged entering subtoxic doses on the performance of the energy and carbohydrate metabolism in rats.

Laproxides are classified as simple poly-ethers and are widely used in various fields of national economy as ingredients for manufacturing epoxide resin, varnishes, enamels, plastics, glues, photo-reagents, emulsifiers et cetera. The study of pathophysiological mechanisms triggering structural and metabolic disorders in response to prolonged subtoxic exposure on the body was commissioned by the absence of prognostic characteristics of potential danger which laproxides can constitute for hematothermal animals and humans.

The research program involved subacute experiment on mature rats with the weight of 190-200 g. For 45 days animals were exposed to daily oral inoculation of laproxid L-303 in doses of 1/100 and 1/1000 LD<sub>50</sub>. The substance was inserted as water solution with the employment of metallic tube in the morning on an empty stomach. Control group received corresponding doses of drinking water. There were used 40 rats, 10 animals in each group.

After subacute experiment determined the content of AMP and macroergic compounds (ATP, ADP), inorganic phosphate, creatine phosphate, cyclic guanosine monophosphate (cGMP) and cyclic adenosine monophosphate (cAMP) value energy potential (EP), Ca<sup>2+</sup>-, Mg<sup>2+</sup>-dependent ATP-ase, glucose-6-phosphatase in the liver, glycogen and glucose in the blood.

The results of research showed that L-303 in 1/100 LD<sub>50</sub> reduced content in liver ATP, ADP, cGMP, the amount of adenine nucleotides, creatine phosphate, energy potential and enzyme activity Ca<sup>2+</sup>-, Mg<sup>2+</sup>-dependent ATPase against the background of increasing inorganic phosphate, cAMP, AMP. In 1/1000 LD<sub>50</sub> xenobiotics not violated energy of biochemical processes and energy potential of cells.

The analysis showed that ATP decreased to 68.31%, ADP to 58.6%, cGMP to 40.54%, the amount of adenine nucleotides to 35.49%, creatine phosphate to 55.91%, the energy potential to 46.97%, activity Mg<sup>2+</sup>-ATP-ase to 32.98%, Ca<sup>2+</sup>-ATP-ase to 40.48% under the influence L-303. This marked increase in AMP levels to 90.24%, inorganic phosphate to 62.01%, cAMP to 37.79%.

Established that laproxid L-303 in 1/100 LD<sub>50</sub> significant impact on energy biochemical processes that are associated with inhibition of respiration, oxidative phosphorylation and synthesis macroergic compounds – ATP, ADP, coupled with suppression recovery processes.

The study of carbohydrate metabolism under the influence laproxid L-303 showed a significant decrease in liver glycogen content, activity in the microsomal fraction of hepatocyte glucose-6-phosphatase and glucose in the blood serum. L-303 in 1/100 LD<sub>50</sub> reduced blood glucose to 56.61%, glycogen in the liver to 82.48% and the activity of glucose-6-phosphatase in the microsomal fraction to 67.01%. In 1/1000 LD<sub>50</sub> xenobiotics did not affect on carbohydrate metabolism.

Thus, the results indicate that laproxid L-303 in 1/100 LD<sub>50</sub> leads to inhibition of tissue respiration, oxidative phosphorylation and synthesis macroergic compounds associated with tissue hypoxia and suppression recovery synthesis, as well as depletion of glycogen in the liver and significant inhibition glycogen synthetic function on against the backdrop of intoxication experimental animals. In 1/1000 LD<sub>50</sub> laproxid L-303 had no effect on carbohydrate metabolism and energy did not violate the biochemical processes and energy potential of cells.

**Keywords:** laproxides, xenobiotics, energy potential, carbohydrate metabolism.

*Рецензент – проф. Костенко В. О.*

*Стаття надійшла 05.10.2015 р.*