

© Багмут И.Ю.

УДК 614.777:543.39:547.42

СОСТОЯНИЕ ОБМЕНА L-ТРИПТОФАНА В УСЛОВИЯХ ПОДОСТРОГО ОПЫТА ПОД ВЛИЯНИЕМ ОЛИГОЭФИРЦИКЛОКАРБОНАТА В СУБТОКСИЧЕСКИХ ДОЗАХ*

Багмут И.Ю.

Харьковская академия последипломного образования, г. Харьков

На 40 статевозрілих щурах популяції Вістар в підгострому досліді вивчено дію малих субтоксических доз ксенобіотика - олігоєфірціклокарбоната марки П-803 з розрахунку 1/10; 1/100 і 1/1000 ЛД50 на організм. У сироватці крові дослідних і контрольних тварин визначали вміст L-триптофану та його метаболітів - серотоніну, мелатоніну, 5-оксіндолюксусної кислоти (5-ОІУК), тваринного індікана, в печінці активність ферменту триптофан-2,3-діоксигенази (ТДО). У сироватці крові визначався також один з кінцевих продуктів окисного дезамінування амінокислот, біогенних амінів, пуринових азотистих основ та ін - аміак (NH₃). Встановлено, що ксенобіотик в 1/10 і 1/100 ЛД50 знижував вміст у плазмі крові мелатоніну і триптофану на тлі підвищення серотоніну, 5-ОІУК, індікана, аміаку та активності в печінці ферменту ТДО. Результати свідчать, що олігоєфірціклокарбонат в 1/10 і 1/100 ЛД50 призводить до глибокого порушення білкового, нейромедіаторного, гормонального, кофакторного обмінів в організмі щурів.

Ключові слова: ксенобіотики, L-триптофан, серотонін, мелатонін, 5-оксіндолюксусна кислота (5-ОІУК), тваринний індикан, печінка, сироватка крові щурів.

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

Вступление

За последние десятилетия синтезированы десятки, а то и сотни тысяч новых химических веществ, зачастую химически стойких, высокоактивных, обладающих выраженной биотропностью, к которым человек эволюционно не адаптирован [7,3]. Возник значительный разрыв между высокой способностью современной цивилизации создавать новый химический потенциал и ограниченными возможностями по нейтрализации вредного его воздействия на флору и фауну. Такая ситуация обеспечивает реальные условия для формирования различных экологически обусловленных заболеваний и патологических состояний. Вместе с тем, механизмы действия многих химических соединений и их комбинаций в большинстве случаев остаются не изученными [4]. Необходимость всестороннего и глубокого изучения патохимических механизмов формирования патологических состояний, тесно сопряжена с разработкой профилактических мероприятий и коррекцией структурно-метаболических нарушений, которые возникают в условиях длительного субтоксического воздействия на организм химических веществ [8]. Особенно актуальной эта задача становится для новых и совершенно не изученных химических соединений, способных оказывать не только непосредственное токсическое действие на организм, но и формировать развитие возможных отдаленных эффектов-мутагенеза, канцерогенеза, атерогенеза, иммунологической недостаточности, тератогенеза и др. В связи с этим, изучение патофизиологических механизмов действия на организм малых субтоксических доз ксенобиотиков является первоочередной задачей в составлении прогноза потенциальной опасности новых химических соединений, которые находятся на стадии опытного производства и внедрения в народное хозяйство. Это

в полной мере относится и к новому химическому соединению промышленности полиоксипропиленполиолов – олигоэфирциклокарбонату, который нашел широкое применение в различных отраслях народного хозяйства для получения эпоксидных смол, лаков, эмалей, пластмасс, пенопластов, термопластов и др. [4,8,9]. Учитывая вышесказанное, целью работы являлось изучение влияния субтоксических доз олигоэфирциклокарбоната, в условиях длительного поступления в организм, на обмен незаменимой аминокислоты L – триптофан в подостром опыте.

Материалы и методы исследования

Программа исследования предусматривала проведение подострого токсикологического опыта на половозрелых белых крысах популяции Вистар, массой 180-200 г. В соответствии с условиями эксперимента животные ежедневно на протяжении 45 суток утром до кормления с помощью металлического зонда подвергались пероральной заправке водными растворами олигоэфирциклокарбоната марки П-803 из расчета 1/10; 1/100 и 1/1000 ЛД₅₀. Контрольная группа получала соответствующие объемы питьевой воды. На основании параметров острой токсичности П-803 относится к малотоксичным соединениям (4 класс опасности), не обладающим кумулятивными свойствами и видовой чувствительностью. Среднесмертельная доза (ЛД₅₀) для белых крыс была установлена на уровне 18,75 г/кг массы животного, а коэффициент кумуляции (Кк) на уровне 7,82. Выбор данного ксенобиотика для научных исследований был обоснован отсутствием прогностической характеристики потенциальной опасности для теплокровных животных и человека, большими объемами производства, широким контактом населения с данным ксенобиотиком, а также необходимостью обоснования гигиенических нормативов в качестве предельно

* Цитування при атестації кадрів: Багмут И.Ю. Состояние обмена L-триптофана в условиях подострого опыта под влиянием олигоэфирциклокарбоната в субтоксических дозах // Проблеми екології і медицини. – 2014. – Т. 18, № 1-2. – С. 50 –53

допустимых концентраций в объектах окружающей среды. Проведение подострого опыта сопровождалось соблюдением биоэтики и принципов «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для научных и других целей» - Страсбург, 1985 г. Всего было использовано в экспериментальной части работы 40 белых крыс, по 10 в каждой опытной и контрольной группе.

Исследование обмена триптофана предусматривали определение в сыворотке крови опытных и контрольных животных содержания L-триптофана и его метаболитов – серотонина, мелатонина, 5 – оксиндолацетата (5-ОИУК), животного индикана, в печени активность фермента триптофан-2,3-диоксигеназы (ТДО). В сыворотке крови определялся также один из конечных продуктов окислительного дезаминирования аминокислот, биогенных аминов, пуриновых азотистых оснований и др. – аммиака (NH₃). Определение аммиака в сыворотке крови осуществлялось методом ионообменной хроматографии на ионитах. После разделения субстратов на ионитах регистрация концентрации NH₃ осуществлялась на автоматическом анализаторе аминокислот Т-339 (Чехия). Триптофан и его метаболиты обмена – серотонин, 5- ОИУК определялись по Атак С., Magnusson Т. [10]. Мелатонин исследовался иммуноферментным методом с помощью моноклональных антител. Для этих целей использовался набор реактивов Melatonin ELJSA (Hamburg). Kat-N2RE 54021. О функциональном состоянии процессов превращения аминокислот в толстом кишечнике под влиянием микрофлоры и обезвреживающей функции печени судили по количеству конечного продукта обмена триптофана – животного индикана в сыворотке крови общепринятым методом [2]. Известно, что L-триптофан является стабилизатором фермента ТДО. Способствуя образованию устойчивого конформационного состояния, ТДО печени обладает абсолютной субстратной специфичностью по отношению к L-триптофану и катализирует необратимую ключевую реакцию катаболизма аминокислоты по кинурениновому пути ее обмена с образованием N-формилкинуренина, а в последствии одного из ключевых конечных метаболитов – НАД+. Этот фермент ускоряет встраивание молекулярного кислорода непосредственно в молекулу L-триптофана, а катализируемая им реакция является скоростью лимитирующей стадией превращения субстрата. Активность ТДО определяли по Вадаве А.А. – В., Evans М.[11]. Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием критерия Стьюдента-Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение влияния олигоэфирциклокарбоната П-803 на обмен скорость лимитирующей аминокислоты L-триптофана обнаружило, что ксенобиотик в 1/10 и 1/100 ЛД₅₀ снижал содержание в плазме крови мелатонина и триптофана на фоне повышения серотонина, 5-ОИУК, индикана, аммиака и активности в печени фермента ТДО (табл.). Так, L-триптофан снижался на 39,04% и 21,64%, мелатонин на 73,79% и 53,23% при этом серотонин повышался на 721,42% и 560,71%, 5-ОИУК на 454,76% и 326,19%, индикан на 269,56% и

179,13%, аммиак повышался на: 128,34% и 92,3%, соответственно под влиянием 1/10 и 1/100 ЛД₅₀. Известно, что триптофан является источником образования никотинамидных коферментных форм (НАД+ и НАДФ) витамина РР – ниацина, синтеза биогенного моноамина – серотонина, гормона – мелатонина, индуктора клеточной дифференцировки и пролиферации – 5 – оксииндолацетата, которые способны оказывать значительное влияние на обменные процессы различных органов и тканей организма [5]. Было убедительно показано влияние серотонина на медиаторные процессы в нервной системе, он выполняет роль местного регулятора функций периферических органов и тканей, является мощным сосудосуживающим агентом и стимулятором сокращения гладкомышечных тканей.

Около 95% серотонина взрослого человека вырабатывается в энтерохромаффинных клетках кишечника. Остальная часть его находится в тучных клетках соединительной ткани кожи, селезенки, печени, почках, легких, эпифизе, коре головного мозга, гипоталамусе, тромбоцитах крови и др. [5]. L-триптофан и непосредственный предшественник серотонин, являются субстратами для синтеза гормона эпифиза, обеспечивающего циркадные ритмы метаболических процессов в организме – мелатонина, который образуется путем N-ацетилирования и последующего метилирования 5-окситриптамина [6]. Этот гормон регулирует половое созревание, теплообмен, дыхание, водно-солевой обмен, бодрствование, циркадную динамику обменных процессов в различных органах и тканях организма в зависимости от времени суток, сезона года, является иммуномодулятором и активным субстратом, обладающим антирадикальными и антиперекисными свойствами и др. Вместе с тем, L- триптофан может превращаться в желудочно-кишечном тракте под влиянием микрофлоры толстого кишечника в индол, скатол, крезол и др. индольные производные. Конечным продуктом этих превращений, экскретируемых с мочой является в основном 5-оксииндолацетат, который выступает сильным митогенным фактором дифференцировки и пролиферации быстро обновляющихся тканей [5,6]. Эти нарушения характеризовались и существенным повышением продукта окислительного дезаминирования аминокислот, биогенных моноаминов – аммиака (NH₃), а также животного индикана (Табл.). Известно, что главным, если не единственным механизмом, посредством которого активность ТДО влияет на синтез серотонина в организме, служит изменение уровня свободного L-триптофана [5,6]. Исследования обнаружили повышение активности ТДО и снижение содержания L-триптофана в сыворотке крови. В этих метаболических условиях открывается путь повышенного синтеза коферментных форм НАД+ и НАДФ необходимых для усиления окислительно-восстановительных процессов, дифференцировки и пролиферации, как результат защитно-приспособительных реакций организма, которые направлены на активацию восстановительных синтезов в условиях субтоксической токсификации.

Таблица

Влияние олигоэфирциклокарбоната П-803 на состояние обмена L-триптофана в условиях субтоксического длительного поступления в организм.

Показатели	Группа наблюдения, ЛД ₅₀ , М ±m
------------	--

	Контроль	1/10	1/100	1/1000
L-триптофан (мкм/л)	68,4±3,2	41,7±2,8*	53,6±3,5*	49,6±4,3
Серотонин (мкм/л)	0,56±0,04	4,6±0,52*	3,7±0,46*	0,53±0,05
5-ОИУК (мкм/л)	0,42±0,02	2,33±0,18*	1,79±0,14*	0,38±0,04
Мелатонин (пкг/л)	178,5±7,3	46,8±4,10*	83,5±6,2*	184,7±8,5
Индикан (мкм/л)	2,3±0,26	8,5±0,76*	6,42±0,57*	2,17±0,24
Аммиак (нмоль/л)	24,7±1,54	56,4±4,3*	47,5±3,3*	26,4±2,5
ТДО (нмоль кинурени-на/мг белка·1час)	36,5±2,7	71,6±5,8*	63,7±4,9*	35,6±3,2

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

Регуляция ТДО осуществляется по типу обратной связи конечными продуктами кинуренинового пути обмена L-триптофана - НАД⁺ и НАДФ⁺. Активация фермента сопряжена с повышением содержания субстрата окисления - L-триптофана. Положительными активаторами фермента ТДО являются ионы Cu^{2+} , гематин, ферригем и β -аминолевуленовая кислота (β -АЛК). Гемин, при этом, является коферментом ТДО. Существенное повышение активности ТДО позволяет судить о снижении белоксинтетической функции синтеза гемоглобина, в результате чего гем окисляется кислородом в гемин, являющийся коферментным активатором данного фермента, а с другой стороны – окисленная форма гема (гемин) тормозит активность митохондриального энзима β -аминолевуленат-синтазы, катализирующей первую реакцию синтеза гема из сукцинил-КоА из глицина – β -аминолевуленовой кислоты.

Обнаруженные изменения в обмене L-триптофана и активности ТДО может свидетельствовать о нарушении сопряженных метаболических процессов, связанных с анаболическими и катаболическими превращениями белков, нейромедиаторов, гормонов, индукторов дифференцировки и пролиферации, конечных метаболитов обмена и др. Значительная часть метаболита L-триптофана, биогенного амина – серотонина, подвергается окислительному дезаминированию с образованием аммиака, H_2O_2 , альдегида, 5-ОИУК, при этом превращение триптофана может быть связано и с синтезом мелатонина, уровни которого были существенно ниже под влиянием 1/10 и 1/100 ЛД₅₀ олигоэфирциклокарбоната. Серотонин занимает промежуточное положение между гормонами и нейромедиаторами. Этот медиатор суживает артериолы и повышает артериальное давление, усиливает перистальтику кишечника, оказывает антидиуретическое действие. В центральной нервной системе серотонин выполняет функцию медиатора и является источником синтеза в эпифизе гормона мелатонина. Литературные источники свидетельствуют, что мелатонин в неонатальном периоде развития влияет на дифференциацию центров головного мозга, контролирующую функцию гонад и надпочечников в «критическом» периоде развития [5,6]. Он угнетает секрецию гонадотропинов в гипоталамусе и обуславливает антагонистические взаимоотношения между этим органом и половыми железами, являясь физиологическим ингибитором преждевременного полового созревания. Ему принадлежит важная роль в работе механизма «биологических часов», периодичности активации и ингибирования функций организма в разное время суток, сезонов года [1,5,6].

Результаты динамики серотонина и мелатонина указывают о серьезной дисфункции нейроэндокринной системы в регуляции структурно-метаболических процессов и механизмах развития патологических состояний. Уровень одного из конечных продуктов об-

мена L-триптофана – животного индикана был значительно повышен под влиянием 1/10 и 1/100 ЛД₅₀ олигоэфирциклокарбоната, что подтверждает увеличение образования конечного токсичного продукта распада L-триптофана – индола. Эти данные свидетельствуют о нарушении процессов, которые связаны с пищеварением белков на фоне возможного изменения микробиологического профиля кишечника, сопряженных с развитием гнилостных процессов и дисбактериозом [2]. Вместе с тем, исследования показывают на активацию детоксикационной функции печени, что подтверждалось увеличением в сыворотке крови индола, связанного в виде эфирсерной кислоты с калием или натрием (индикан). Известно, что одним из метаболитов обмена L-триптофана является 3-гидроксиантракиноновая кислота, обладающая антиоксидантными свойствами. Она отличается способностью восстанавливать α -токоферол, ассоциированный с липопротеидами низкой плотности (ЛПНП). Анализ полученных результатов обмена L-триптофана и усиление активности ТДО при токсификации олигоэфирциклокарбонатом, способно вносить определенный вклад в условия формирования кооперативного взаимодействия оксидантно-антиоксидантного гомеостаза, который может быть сопряжен с усилением свободно-радикальных процессов, активацией перекисного окисления липидов, окислительной модификацией белков и развитием мембранной патологии.

Выводы

Изучение обмена L-триптофана у экспериментальных животных свидетельствует, что олигоэфирциклокарбонат в 1/10 и 1/100 ЛД₅₀ приводит к глубокому нарушению белкового, нейромедиаторного, гормонального, кофакторного обмена, сопровождающихся эндотоксемией, которая подтверждалась увеличением в сыворотке крови содержания аммиака и производного индола – индикана, что является неблагоприятным показателем оценки состояния гомеостатической функции организма. Исследования показывают, что действие ксенобиотика может сопровождаться политропными нарушениями со стороны различных органов, систем и функций, в основе которых лежит свободнорадикальная патология и оксидативный стресс.

Литература

1. Аржевицкая И.А. Основы физиологии обмена веществ и эндокринной системы. – Высшая школа, М.: - 1983, - 271 с.
2. Воронина Л.Н., Десенко В.Ф., Кравченко В.Н. и соавт. Руководство к лабораторным и семинарским занятиям по биологической химии. – Харьков. - «Основа», – 1996. – 430 с.
3. Жуков В.И., Мясоедов В.В., Стеценко С.А. Экологическая характеристика азотсодержащих поверхностно-активных веществ как загрязнителей водоемов. – Харьков: «Торнадо», 2000. – 180 с.

ENGLISH VERSION: STATE OF EXCHANGE OF L-TRYPTOPHAN IN THE SUBACUTE EXPERIMENT UNDER INFLUENCE OF OLIGOETHERCYCLOCARBONAT IN THE SUBTOXIC DOSES*

Bagmut I. Yu.

Kharkov Academy of Postgraduate Education, Kharkov, Ukraine

The effects of small doses of sub-toxic xenobiotic - oligoethercyclocarbonat type P-803 at the rate of 1/10; to 1/100 and 1/1000 of the body LD₅₀ investigated were in 40 adult Wistar rats in the subacute experiment. In the blood serum of experimental and control animals the content of L-tryptophan and its metabolites - serotonin, melatonin, 5 - oxigindolacides acid (5-OIAA), animal indican in liver enzyme activity tryptophan-2,3-dioxygenase (TAR) were determined. The serum is also one of the end products of oxidation deamination of amino acids, biogenic amines, purine nitrogenous bases, etc. - ammonia (NH₃). It was established that xenobiotic 1/10 and 1/100 of reduced content of LD₅₀ in plasma of melatonin and tryptophan against increase of serotonin, 5-OIAA, indican, ammonia and enzyme activity in liver TAR. The results indicate that oligoethercyclocarbonat 1/10 and 1/100 LD₅₀ leads to profound disruption of protein, neurotransmitter, hormone, cofactor metabolism in rats.

Keywords: xenobiotics, L-tryptophan, serotonin, melatonin, 5 - oxigindolacides acid (5-OIAA), animal indican, liver, blood serum of rats.

Introduction

Over the past decade synthesized dozens or even hundreds of thousands of new chemicals are often chemically resistant, high-level, with pronounced biotropicality to which a man is not evolutionarily adapted [7, 3]. A significant gap between high ability of modern civilization to create a new chemical potential and limited capacity to neutralize its harmful effects on the flora and fauna originated. This situation provides the real conditions for the formation of various environment-related diseases and conditions. However, the mechanisms of action of many chemical compounds and combinations thereof, in most cases remain unexplored. [4] The need for extensive study pathochemical mechanisms of pathological states, is closely connected with the development of prevention and correction of structural and metabolic abnormalities that occur in long-term effects on the sub-toxic chemicals [8]. Particularly relevant for the task is new and completely unstudied chemical compounds capable of not only the direct toxic effect on the body, but also of shaping the development of possible long-term effects of mutagenesis, carcinogenesis, atherogenesis, immune deficiency, teratogenesis, etc. In this regard, study of pathophysiological mechanisms of action on the organism of small subtoxic doses of xenobiotics is the first priority in making a forecast of the potential dangers of new chemical compounds, which are at the stage of pilot production and implementation of the national economy. This fully applies to the new chemical compound industry polyoxypropylene - oligoethercyclocarbonat, which is widely used in various industries for epoxy resins, lacquers, enamels, plastics, foams, thermoplastics, etc. [4, 8, 9]. Given the above, the purpose of the work was to study the effect of sub-toxic doses oligoethercyclocarbonat, in long-term uptake, the exchange of essential amino acid L-tryptophan in subacute experience.

Materials and methods

The research program included a subacute toxicology experiment on mature white Wistar rats weighing 180-200 g in accordance with the conditions of the experiment the animals daily for 45 days in the morning before feeding with a metal probe exposed to aqueous solutions of oral priming oligoethercyclocarbonat type P-803 based 1/10; To 1/100 and 1/1000 of LD₅₀. The control group received the appropriate volume of drinking water. On the

basis of acute toxicity parameters P-803 refers to a low-toxic compounds (Hazard Class 4), non-cumulative properties and species sensitivity. Of the mean dose (LD₅₀) to albino rats was set at 18,75 g/kg of animal weight and cumulation coefficient (CC) at the level of 7,82. Selecting this xenobiotic for research was justified lack of prognostic characteristics of the potential hazard to warm-blooded animals and humans, large volumes of production, wide track undelivered xenobiotic population and the need to justify the hygienic standards as maximum allowable concentrations in the environment. Conducting subacute experience accompanied by the observance of the principles of bioethics and the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for research and other purposes" - Strasbourg, 1985 Total was used in the experimental part of 40 white rats, 10 in each experimental and control group.

Investigation included the determination of tryptophan metabolism in the serum of control and experimental animals L-tryptophan content and its metabolites - serotonin, melatonin, 5 - oxigindolacides acid (5-OIAA), animal indican in liver enzyme activity tryptophan-2,3-dioxygenase (TAR). The serum is also one of the end products of oxidative deamination of amino acids, biogenic amines, purine nitrogenous bases, etc. - ammonia (NH₃). Determination of ammonia in the serum was carried out by ion exchange chromatography on ionity exchangers. After separation of the substrate on ion-exchangers registration NH₃ concentration was carried out on an automatic amino acid analyzer T-339 (Czech Republic). Tryptophan and its metabolites exchange - serotonin, 5 - HIAA were determined by Atack C., Magnusson T. [10]. Melatonin was investigated by ELISA using monoclonal antibodies. Used for these purposes reagent kit Melatonin ELJSA (Hamburg), Kat-N₂RE 54021. On the functional state of transformation processes of amino acids in the colon under the influence of microflora and the detoxifying function of the liver judged by the amount of the final product of tryptophan metabolism - indican animal serum conventional method [2]. It is known that L-tryptophan is an enzyme stabilizer TAR. Promoting the formation of stable conformational state, TAR liver has absolute substrate specificity for L-tryptophan and irreversibly catalyzes the key reaction for the catabolism of the amino acid exchange kynureninity its path to form N-formylkynurenine and later end of one

* To cite this English version: Bagmut I. Yu.. State exchange l-tryptophan of the subacute experiment under influence oligoethercyclocarbonat in the subtoxic doses // Problemy ekologii ta medytsyny. - 2014. - Vol 18, № 1-2. - P. 53 -55.

of the key metabolites - NAD^+ . This enzyme accelerates the insertion of molecular oxygen directly into the molecule of L-tryptophan, and their reaction is catalyzed conversion step speedily substrate. TAR activity determined by A.A. Badawe - V., Evans M. [11]. Statistical processing of the results of the study were performed using Student's test, Fisher.

Results and discussion

Studying the influence of P-803 oligoethercyclocarbonat exchange rate limiting amino acid L-tryptophan found that xenobiotic 1/10 and 1/100 of reduced content of LD_{50} in plasma melatonin and tryptophan against increase serotonin 5OHUK, indican, ammonia, and the activity of the liver enzyme TAR (Table). Thus, L-tryptophan was reduced by 39.04% and 21.64%, 73.79% by melatonin and 53.23% with serotonin increased by 721.42%, and 560.71%, 5-OIAA at 454.76 % and 326.19%, 269.56% by indican and 179.13%, 128.34% ammonia and 92.3%, respectively, under the influence of 1/10 and 1/100 of LD_{50} . It is known that tryptophan is a source of nicotinamide coenzyme forms (NAD^+ and NADP^+) of vitamin E - niacin synthesis of biogenic monoamines - serotonin, a hormone - melatonin inducer of cell differentiation and proliferation - 5 - oxiindolacetat that can have a significant effect on the metabolism of various organs and tissues of the body [5]. Convincingly shows the effect of serotonin on the mediator processes in the nervous system, it acts as a local regulator function of peripheral organs and tissues, is a potent vasoconstrictor and stimulator of smooth muscle tissue.

Approximately 95% of serotonin is produced in the adult intestinal enterochromafin cells. The rest of it is in the mast cells of the connective tissue of the skin, spleen, liver, kidney, lung, pineal gland, brain cortex, hypothalamus, blood platelets, etc. [5]. L-tryptophan and the immediate precursor of serotonin, are substrates for the synthesis of the hormone of the pineal gland, which provides circadian rhythms of metabolic processes in the body - melatonin, which is produced by N-acetylation and the next methylation 5-HT. [6] This hormone regulates puberty, heat, wind, water-salt metabolism, wakefulness,

circadian dynamics of metabolic processes in different organs and tissues of the body, depending on the time of day, seasons of the year, an immunomodulator and active substrate having antiradical and antiperoxidant properties, etc. However, L-tryptophan can be converted into gastrointestinal tract under the influence of colonic microflora to indole, skatole, indole etc. cresol and derivatives. The final product of these transformations, is excreted in the urine mainly 5-oxiindolacetat that acts potent mitogenic factor in differentiation and proliferation of rapidly renewing tissues [5, 6]. These disorders are characterized, and a significant increase of oxidative deamination of amino acids, biogenic monoamines - ammonia (NH_3), as well as animal indican (Table). It is known that the main, if not the only mechanism through which TAR activity interferes with the synthesis of serotonin in the body is the change in the level of free L-tryptophan [5,6]. Studies have found increased activity and reduced tar content of L-tryptophan in the blood serum. In these metabolic conditions opens the way of the increased synthesis of coenzyme forms of NAD^+ and NADP^+ needed to enhance the redox processes, differentiation and proliferation, as a result of protective and adaptive reactions of the organism, which are aimed at reducing the activation of synthesis conditions subtoxicity toxications.

TAR regulation is carried out by the feedback end products kynurenine pathway of L-tryptophan- NAD^+ and NADP^+ . Activation of the enzyme is associated with increased levels of substrate oxidation - L-tryptophan. TAR enzyme activators positive ions are Cu^{2+} , hematin, and ferrigem α -aminolevulinic acid (α -ALA). Hemin, thus, is a coenzyme TAR. A significant increase in the activity of the TAR to judge cut proteinsynthesizing function of hemoglobin synthesis, resulting in heme is oxidized by oxygen in hemin being coenzyme activator of the enzyme, on the other hand - the oxidized form of heme (hemin) inhibits the activity of the mitochondrial enzyme α -aminolevulenacintazy catalyzes the first reaction heme synthesis of succinyl CoA from glycine ~ - α -aminolevulinic acid.

Table

Influence of oligoethercyclocarbonat P-803 on the state exchange of L-tryptophan under subtoxic long intake of

Indicators	Observation group, LD ₅₀ , M ± m			
	Control	1/10	1/100	1/1000
L-tryptophan (mkm/l)	68,4±3,2	41,7±2,8*	53,6±3,5*	49,6±4,3
Serotonin (mkm/l)	0,56±0,04	4,6±0,52*	3,7±0,46*	0,53±0,05
5-OIAA (mkm/l)	0,42±0,02	2,33±0,18*	1,79±0,14*	0,38±0,04
Melatonin (pkg/l)	178,5±7,3	46,8±4,10*	83,5±6,2*	184,7±8,5
Indican (mkm/l)	2,3±0,26	8,5±0,76*	6,42±0,57*	2,17±0,24
Ammonia (nmol/L)	24,7±1,54	56,4±4,3*	47,5±3,3*	26,4±2,5
TAR(nmolkynurenina /mg protein • 1 hour)	36,5±2,7	71,6±5,8*	63,7±4,9*	35,6±3,2

Note: * difference reliable, p < 0,05

The observed changes in the exchange of L-tryptophan and activity of TAR may indicate inappropriate conjugate metabolic processes associated with anabolic and catabolic transformations of proteins, neurotransmitters, hormones, inducers of differentiation and proliferation, end metabolites exchange, etc. Much of the metabolite of L-tryptophan, a biogenic amine - serotonin is oxidation deamination with the formation of ammonia, H₂O₂, aldehyde, 5-OIAA, wherein the conversion of tryptophan may be associated with the synthesis of melatonin levels were significantly lower than that under the influence of 1/10 and 1/100 of oligoethercyclocarbonat LD₅₀. Serotonin is intermediate between hormones and neurotransmitters. This narrows the mediator arterioles and increases blood pressure, increases peristalsis, exerts an antidiuretic effect. In the central nervous system, serotonin functions as a neurotransmitter and a source of synthesis in the pineal gland hormone melatonin. Literary sources indicate that melatonin neonatal development affects the differentiation centers of the brain that controls the function of the gonads and adrenal glands in the "critical" period of development [5, 6]. It inhibits the secretion of gonadotropins in the hypothalamus and causes the antagonistic relationship between this body and the gonads, as a physiological inhibitor of precocious puberty. It played an important role in the mechanism of "biological clock", the frequency of activation and inhibition functions of the body at different times of day, seasons of the year [1, 5, 6].

The results of the dynamics of serotonin and melatonin indicate a serious dysfunction of the neuroendocrine system in the regulation of structural and metabolic processes and mechanisms of pathological conditions. The level of one of the end products of metabolism of L-tryptophan - animal indican was significantly increased under the influence of 1/10 and 1/100 of oligoethercyclocarbonat LD₅₀, which confirms the increase of formation of the final product toxic decay L-tryptophan - indole. These data suggest inappropriate processes that are associated with digestion of proteins on the background of a possible change in intestinal microbial profile associated with the development and putrefaction dysbiosis [2]. However, studies indicate activation detoxifying liver function was confirmed by the increase in serum indole associated as ethersulfur acid with potassium or sodium (indican). It is known that one of the metabolites of the exchange of L-tryptophan is 3-hydroxyanthranilic acid, which has antioxidant properties. It is characterized by the ability to recover α-tocopherol, associated with low density lipoproteins (LDL). Analysis of the results of exchange of L-tryptophan and increased activity in the TAR oligoethercyclocarbonat toxification is able to make some contribution to the conditions of formation of cooperative interaction between oxidant-antioxidant homeostasis,

which may be associated with increasing free-radical processes, activation of lipid peroxidation, oxidative modification of proteins and development of membrane pathology.

Conclusions

The study of the exchange of L-tryptophan in experimental animals suggests that oligoethercyclocarbonat in 1/10 and 1/100 LD₅₀ leads to profound disruption of protein, neurotransmitter, hormone, cofactor metabolism, accompanied by endotoxemia, which was confirmed by an increase in serum ammonia and indole derivative - indican, which is a measure of the adverse assessment of the homeostatic functions of the body. Studies show that the effect may be accompanied by xenobiotic polytropic disorders various organs, systems and functions, which are based on free radical pathology and oxidative stress.

References:

1. Arzhevitskaya I.A. Basic physiology of metabolism and the endocrine system. - Higher School, Moscow - 1983, - 271 p.
2. Voronin L.N. Desenko V.F. Kravchenko, V.N. et al. Guide to laboratory and seminars on biological chemistry. - Kharkiv. - "Base" - 1996. - 430 p.
3. Zhukov V.I., Myasoedov V.V., Stetsenko S.A. Ecological and hygienic characteristics of nitrogen-containing surfactants as pollutants reservoirs. - Kharkov: "Tornado", 2000. - 180 p.
4. Zhukov V.I., Popova L.D., Zaitseva O.V., Kratenko R.I. etc. Simple and macrocyclic esters: scientific basis of water bodies. - Kharkov, "Tornado" in 2000. - 438 p.
5. Naumenko E.V., Popova N.K. Serotonin and melatonin in the regulation of the endocrine system. - Novosibirsk, "Science" in 1975. - 213 p.
6. Stroyev E.A. Biological Chemistry. - Moscow: Higher School. 1986. - 470 p.
7. Tsiganenko A.Y., Zhukov V.I., Scherban N.G., Evdokimov V.I., et al. Scientific fundamentals justify forecast potential danger detergents in connection with regulation of water in reservoirs. - Belgrade, 2001. - 442 p.
8. Tsiganenko A.Y., Shapoval L.G., Zovsky V.N. Scherban N.G., and other Environmental and hygienic characteristics detergents based on alkylphenols izozoniifenols and secondary alcoholic fractions C10-20 as a pollutant reservoirs - Belgorod. - "Belvitamins", 2000. - 170 p.
9. Scherban N.G., Zhukov V.I., Myasoedov V.V., Capustnic V.A. Biochemical mechanisms radiomimetic effects of surfactants. - Kharkiv - "Rarities of Ukraine", 2012. - 120 p.
10. Atack C., Magnusson T.A. Procedure for the isolation of noradrenaline, adrenaline, dopamine, 5-hydroxytryptamine and histamine from the same tissue sample using a single column of strongly acidic cation exchange resin // «Acta pharmacol et toxicol». -1978.-V.42.-P. 35-57.
11. Badawe A., A. - B., Evans M. The effect of chemical porphrogens and drugs on activity of rat liver tryptophan pyrrolase // Biochem J. - 1973. - Vol.136 - P.885-892.

Матеріал надійшов до редакції 30.05.2014 р.