

© Попова Т.М., Жарова Н.В., Колесник И.Л., Аполонина А.В., Погорелов В.В., Титкова А.В., Багмут И.Ю., Жуков В.И.

УДК: 613.614.616-004.6-092-02

ТИПОВЫЕ ПАТОХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ДЕТЕРГЕНТОВ КАК ИСТОЧНИКОВ ОБРАЗОВАНИЯ РАДИОТОКСИНОВ*

Попова Т.М., Жарова Н.В., Колесник И.Л., Аполонина А.В., Погорелов В.В., Титкова А.В., Багмут И.Ю., Жуков В.И.*

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина

*Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Досліджено механізм біологічної дії детергентів на організм лабораторних тварин. Детергенти, що володіють властивостями поверхнево-активних сполук, стимулюють реакції вільнорадикального окислення ліпідів. Це призводить до накопичення перекисів, гідроперекисів, вільних радикалів, дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду. Разом з цим, в результаті мітосомального окислення детергентів утворюються пропіоновий і оцтовий альдегіди, ацетон, спирти та інші низькомолекулярні метаболіти. Всі ці продукти є емітерами радіотоксинів. Накопичення перекисів, гідроперекисів, вільних радикалів, малонового, оцтового, пропіонового альдегідів, ацетона, спиртів призводить до виснаження антиоксидантної системи, тобто знижується вміст SH - груп, глутатіону, вітаміну С, гаптоглобіну, адреналіну, норадреналіну, мікроелементів Fe²⁺, Cu²⁺, Mg²⁺ в органах тварин. Активність каталази, пероксидази, глутатіонпероксидази, лактатдегідрогенази, моноамінооксидази, церулоплазміну, Ca²⁺, Mg²⁺-АТФази знижувалася при тривалому надходженні поверхнево-активних речовин в організм експериментальних тварин. Порушення структури мембран, зміна кількісних і якісних характеристик їх фосфоліпідного шару приводили до зниження активності маркерних ферментів цитоплазматичних мембран - Na⁺, K⁺ - АТФази, аденілатциклази. Володіючи радіоміметичною дією, детергенти стимулювали вільно радикальну патологію в організмі, яка є концептуальною моделлю механізму їх біологічної дії.

Ключові слова: поверхнево-активні речовини, детергенти, вільнорадикальні окислювальні процеси, радіотоксини.

Поверхностно-активные вещества (ПАВ) находят широкое применение практически во всех отраслях народного хозяйства как синтетические и технические моющие средства. Особо широко они используются в легкой и химической промышленности, строительстве и сельском хозяйстве, черной и цветной металлургии, парфюмерной, микробиологической и медицинской промышленности и т.д. Большие объемы производства ПАВ предполагают систематический контакт человека, как в процессе производства, так и в быту [1,4,8,10,11,12,20,22]. Многочисленные данные литературы свидетельствуют о многоплановом влиянии детергентов на организм [5,8,11,12].

В данной статье мы остановились на раскрытии механизма патохимического действия детергентов в тесной взаимосвязи со структурно-метаболическими нарушениями различных органов и систем организма. Именно это является важным для обоснования концепции механизма биологического действия ПАВ.

В основе полноценного функционирования организма лежит сложно организованная физиолого-биохимическая система, обеспечивающая гомеостаз. Всякое предпатологическое и патологическое состояние проявляется функциональной или структурной дезорганизацией метаболических систем. Известна ведущая роль рецепторного аппарата биомембран в регуляции процессов жизнедеятельности и их изменений при экологических воздействиях [17]. При этом особо подчеркивается значение цитоплазматических

мембран и их рецепторов, как активных регуляторов внутриклеточного метаболизма через систему вторичных медиаторов, воспринимающих и передающих в клетку сигналы от рецепторного аппарата мембран. Изменения структурных компонентов мембран под действием токсических факторов, могут служить сигналом для вторичных посредников о необходимости функциональной перестройки клетки. Что касается фосфолипидов, то это связано с представлением о них, как о регуляторах активности мембраносвязанных липид-зависимых ферментов [6].

Среди причин изменения структуры и функции биомембран при действии токсических факторов важное место занимает нарушение свободнорадикальных реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) (Ю.А. Владимиров, 1989), приводящее к разрушению мембранных систем, модификации клеточных белков и развитию ряда патологических состояний [3].

Учитывая, что по химической структуре ПАВ имеют сходство с биосубстратами организма и в то же время являются чужеродными для организма, было установлено их влияние на липидные и белковые структуры мембран клеток. В исследованиях фосфолипидного состава эритроцитов и гепатоцитов отмечались изменения соотношения фосфолипидных фракции мембран, а именно под воздействием детергентов достоверно повышалось содержание лизофосфатидилхолина, фосфатадилэтаноламина и фосфатидилхолина, что указывало на ускорение

* Цитування при атестації кадрів: Попова Т.М., Жарова Н.В., Колесник И.Л., Аполонина А.В., Погорелов В.В., Титкова А.В., Багмут И.Ю., Жуков В.И. Типовые патохимические реакции повреждающего действия детергентов как источников образования радиотоксинов // Проблемы экологии и медицины. – 2015. – Т. 19, № 5-6. – С. 11–14.

ПОЛ, и накопление токсических продуктов мембрано-повреждающего действия. Прямым подтверждением нарушения структурно-метаболической организации мембран эритроцитов и гепатоцитов являлось накопление лизоформ фосфолипидов, усиление свободно-радикального и ПОЛ [6,7,8, 11].

В биотрансформации ксенобиотиков в организме участвуют печень, легкие, кожа, почки, селезенка, надпочечники, клетки иммунокомпетентной системы и другие органы. Однако главные ферментные системы, участвующие в превращении ксенобиотиков, локализованы в гепатоцитах, где в результате окислительно-восстановительных процессов (ОВП) и реакций конъюгации, чужеродное химическое вещество модифицируется и элиминируется экскреторными системами. Эти ферментные системы локализованы в митохондриях, микросомах, эндоплазматической сети, либо гиалоплазме [6].

Дезинтоксикация химических соединений может происходить по типу химического окисления, восстановления, гидролитического превращения или путем конъюгации. Главной лабораторией, осуществляющей эти процессы, является эндоплазматическая сеть клеток печени, в микросомах которой содержится значительное количество рибонуклеиновых кислот, фосфолипидов и белков. Основным функциональным компонентом микросомальной мембраны является ее ферментная система [4,8].

Изучение влияния детергентов на О-деметилазную активность микросом печени крыс показало, усиление деметилирования, наблюдалась дозовая зависимость активации процессов деметилирования. Все испытуемые детергенты повышали цитохром с-редуктазную активность, оказывая, тем самым, воздействие на две электронтранспортные микросомальные цепи. Скорость эндогенного дыхания, окисления НАДФН, НАДН повышалась в присутствии данных ксенобиотиков.

Изучаемые ПАВ стимулировали активацию процессов деметилирования в монооксигеназной системе микросом печени, повышали функциональность двух метаболических электроннотранспортных цепей, приводили к увеличению концентрации цитохрома P₄₅₀. Таким образом, данные проведенных исследований свидетельствуют о том, что детергенты увеличивали все параметры микросомального окисления, кроме содержания цитохрома b₅. Это привело к выводу, что в комплексе обнаруженных изменений, имели место усиление процессов детоксикации ксенобиотиков и свободнорадикального перекисного окисления липидов под влиянием детергентов [7, 8, 9].

Анализ гидролитической деструкции, биотрансформации показал, что в основе окисления ПАВ лежит единый механизм свободнорадикального окисления (СРО) с образованием более токсичных метаболитов, обладающих радиомиметическими свойствами [8,9,12].

Продуктами биологического окисления детергентов в монооксигеназной системе были такие соединения, как уксусный альдегид, серный эфир, пропионовый альдегид, димер формальдегида, метанол, этилацетат, метилэтилкетон, этанол, масляный альдегид, аллиловый альдегид, кротоновый альдегид, диоксан, диацетоновый спирт, изопропиловый спирт [7,8,9]. По мнению многих авторов (А.М. Кузин, Ю.Б. Кудряшов, 1966; А.М. Кузин, В.А. Копылов, 1983; А.М.

Кузин, 1986), данные метаболиты являются эмиттерами радиобиологических эффектов [13, 14, 15, 16, 18, 19, 25]. Радиомиметики обладают мембранотропным действием, ускоряют процессы СРО липидов, подавляют гуморальный и клеточный иммунитет, оказывают мутагенное, гонадотоксичное и эмбриотоксичное влияние [8,9,10,12,13,14,18,23,27].

Следует отметить, что СРО протекает в норме во всех органах и тканях организма и является важным звеном обмена веществ и энергии. Низкие концентрации перекисей, гидроперекисей просто необходимы для организма, так как ускорение или торможение СРО липидов приводит к патологии. Длительная активация СРО неизбежно приводит к изменениям в составе липидов мембран, их проницаемости, что проявляется в нарушении функции структурных единиц [2,3].

Интенсификация ПОЛ под воздействием радиотоксинов, обнаруженная по увеличению интенсивности поглощения кислорода митохондриями гепатоцитов, подтверждалась накоплением диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в сыворотке крови и повышением хемиллюминесценции мочи опытных групп животных. Диеновые конъюгаты и малоновый диальдегид появляются на стадии образования свободных радикалов и свидетельствуют о накоплении в тканях организма перекисей и гидроперекисей, оказывающих повреждающее действие на клетку [2,3,8,16,18].

Установлено, что при длительном поступлении детергенты вызывают гипохромную анемию и уменьшают количество лейкоцитов в организме экспериментальных животных. Одним из ведущих патогенетических звеньев в снижении содержания белой и красной крови, следует считать накопление в организме опытных животных перекисей, гидроперекисей, свободных радикалов, которые снижали митотическую активность клеток красного костного мозга, уменьшали синтез ДНК, РНК и белка [8]. В развитии гипохромной анемии возможны и другие глубокие нарушения со стороны кроветворной системы. Так, Е.Б. Бурлаковой и соавт., установлена большая роль серосодержащих соединений в разрушении продуктов ПОЛ. Важное значение в этих превращениях принадлежит SH-группам, глутатиону, витамину С, цистеину, гаптоглобину [8]. Детергенты снижали в крови SH-группы, глутатион, гаптоглобин и увеличивали в печени накопление витамина С. Повышение содержания в организме теплокровных животных витамина С связано с усилением биосинтеза его и трактуется как защитно-компенсаторная реакция на вредное воздействие ксенобиотиков. Продолжение влияния радиотоксинов на организм вызывает уменьшение аскорбиновой кислоты в органах и тканях, так как биосинтез витамина С не может обеспечить повышенную потребность [8,9,10].

Экспериментальные исследования состояния антиоксидантной системы и ОВП свидетельствовали о снижении в организме лабораторных животных активности следующих ферментов: креатинфосфокиназы, фосфофруктокиназы, Ca²⁺-Mg²⁺-АТФаз, пероксидазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, альдолазы, холинэстеразы. Динамика активности энзимов характеризовалась снижением последней в органах и повышением в сыворотке крови. Качественные показатели нарушения ОВП в организме опытных живот-

ных под влиянием радиотоксинов, подтверждались количественными изменениями. Они характеризовались усилением выделения белыми крысами в первую половину подострого эксперимента CO_2 и уменьшением его количества по окончании хронического воздействия ($p < 0,05$), что свидетельствовало о снижении общего обмена веществ у опытных животных. Анализ состояния ОВП и антиоксидантной системы под влиянием радиотоксинов свидетельствует о глубокой структурно-метаболической перестройке, которая заключается в стимуляции СРО липидов, истощении антиоксидантной системы, нарушении качественных и количественных параметров, отражающих структурно-функциональное состояние биологических мембран и ОВП [8,9,11,12].

В.И. Жуков и соавт. (1984), изучая влияние ПАВ на фонд микро- и макроэлементов установили нарушение их динамики в органах и тканях. Так, наблюдалось снижение меди, железа, цинка, натрия в сыворотке крови; кальция, магния, натрия, калия – в надпочечниках; меди, натрия и калия – в печени; меди, калия, натрия, магния — в семенниках; натрия, калия, меди, цинка – в почках. Вместе с тем, отмечалось увеличение калия в сыворотке крови; кальция – в сердце; магния, цинка, железа, кальция — в селезенке; цинка — в семенниках и надпочечниках [7,8,11,12].

Нейромедиаторы активно вовлекаются в процессы адаптации при воздействии испытуемых ксенобиотиков и играют существенную роль в генезе неспецифических реакций, в частности симпатико-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреналовой систем. Реакция организма на изменения моноаминов под влиянием радиотоксинов имела одну направленность. В головном мозге опытных животных повышалось содержание дофамина, норадреналина и серотонина; в печени увеличивалась концентрация норадреналина, серотонина и триптофана. Детергенты практически не изменяли уровень ДОФА, адреналина и триптофана в головном мозге, а также дофамина и адреналина в печени. Установленные изменения имели тесную корреляционную связь с состоянием рецепторного звена эндоплазматических мембран, аденилатциклазной системой и внутриклеточными медиаторами. Выявлена значительная активация системы глутамат-ГАМК. Данные опыты подтверждают, что изменение состояния глутамат-ГАМК-ергической системы может отражать защитно-приспособительную реакцию организма на действие радиомиметических веществ [8,9].

Таким образом, радиотоксины, являясь продуктами биотрансформации, оказывают непосредственное действие на структуру плазматических мембран. Данные многих авторов свидетельствуют, что мембрана является основным звеном в развитии патогенеза биологического действия детергентов. Происходит глубокая перестройка рецепторного звена в структуре плазматических мембран. Это приводит к метаболическим нарушениям функции клетки и дезорганизации внутриклеточных структур. Мембранная патология лежит в основе формирования атерогенеза, сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, развития злокачественных новообразований и многих других нозологий. Данные материалы могут быть основой системы профилактических мероприятий по предупреждению неблагоприятных сдвигов в организме при действии ПАВ. Наличие у детергентов радиомиметических свойств и общих закономерностей

механизмов биологического действия обеспечивает необходимость разработки комплексной системы антирадикальной защиты населения, как одного из важнейших профилактических мероприятий, направленных на улучшение популяционного здоровья населения.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о выявлении устойчивой причинно-следственной связи между радиомиметическими свойствами детергентов и развитием свободнорадикальной мембранной патологии, для которой характерными являются специфические признаки развития болезни.

Тема радиотоксинов является интегральной в вопросе изучения патохимических реакций повреждающего действия детергентов. Коллектив авторов, учитывая свойства синтетических ПАВ и закономерности формирования мембранной патологии, планирует совершенствовать и разрабатывать новые лечебно-диагностические и профилактические способы антирадикальной и антиперекисной защиты организма. Внедрение полученных данных открывает широкие возможности для фундаментальной интерпретации механизмов развития экологически обусловленных заболеваний, в основе которых лежит мембранная свободнорадикальная патология.

Литература

1. Абрамзон А.А. Поверхностно-активные вещества. Свойства и применение. -Л.: Химия, 1988. 304 с.
2. Владимиров Ю.А., Оленов В.И., Гаврилов В.Б. Свободные радикалы и хемилюминесценция в липидах биологических мембран // Свободнорадикальное окисление липидов в норме и патологии. Москва. - 1976. - С. 30-31.
3. Владимиров Ю.А., Потапенко А.Я. Физико-химические основы фотобиологических процессов. – Киев.: Вища школа. 1989. - 196 с.
4. Волощенко О.И., Мудрый И.В. Гигиеническое значение поверхностно-активных веществ. — К.: Здоров'я, 1991. 174 с.
5. Волощенко О.И., Мудрый И.В., Кузьмина А.И., Голенкова Л.Г. Гигиеническая характеристика поверхностно-активных веществ при комплексном и комбинированном их воздействии на организм // Врачебное дело. 1988. - № 5. — С. 99-101.
6. Губский Ю.И. Перекисное окисление мембранных липидов его регуляция при химическом поражении печени. – Киев: Здоровья. -1989.- С. 93-113.
7. Дехтярь А.В., Жуков В.И., Евтушенко Л.Г. Влияние группы новых поверхностно-активных веществ на окислительно-восстановительные процессы белых крыс в эксперименте // Биологическое действие факторов окружающей среды. Харьков. - 1996. - С. 53-56.
8. Жуков В.И. Медико-биологические аспекты проблемы охраны водных объектов от загрязнения поверхностно активными веществами/ Жуков В.И., Кратенко Р.И., Резуненко Ю.К. [др.] // Харьков, 2000. – 397 с.
9. Жуков В.И., Мітрянєв А.Б., Кратенко Р.І. Дія іонізуювального випромінєння та 12-краун-4 на активність антиоксидантної системи й інтенсивність перекисного окислення ліпідів // Український радіологічний журнал. — 2001. — № 1. — С. 37-40.
10. Жумабекова, Б.К. Биохимические показатели в оценке функционального состояния печени у рабочих резино-технического производства /Б.К. Жумабекова, А.М. Байманова, А.М. Рахметова //Медицина труда и промышленная экология.- 2005.-№2.-С.24-28.
11. Зайцева О.В. Влияние макроциклических эфиров и простых полиэфиров на фонд микроэлементов в организме белых крыс // Экспериментальная и клиническая медицина. 2000. - № 2. - С. 43-46.
12. Золотаревская Л.А., Жуков В.И., Зовский В.Н. Биологическая активность детергентов в связи с проблемой охраны водных экосистем. Харьков: РИП Оригинал, 1998. - 174 с.

13. Кудряшов, Ю.Б. Основы радиационной биофизики / Ю.Б. Кудряшов, Б.С. Беренфельд. М.: Изд-во МГУ, 1982. - 302 с.
14. Кузин, А.М. Радиотоксины / А.М. Кузин, В.А. Копылов. М.: Наука, 1983. - 173 с.
15. Кузин А.М. Динамика накопления и взаимосвязь липидных радиотоксинов и хинонов / А.М. Кузин, Ю.Б. Кудряшев, Н.Е. Лебедева // Радиотоксины. - Москва, 1966.-С. 186-191.
16. Кузин, А.М. Структурно-метаболическая теория в радиобиологии / А.М. Кузин. М.: Наука, 1986. - 284 с.
17. Северин С.Е. Механизмы действия и биологическая роль циклазной системы.- Москва: Наука, 1981. - 196с.
18. Устинова А.А. Процессы перекисного окисления липидов в условиях хронического действия малых доз радиации: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. биол. наук: спец. 03.00.04 «Биохимия» / А.А. Устинова. - Уфа, 1999. - 22с.
19. Эмануэль Я.М. Цепные реакции. / Я.М. Эмануэль, Г.Е. Заиков, В.А. Крицман М.: Наука, 1989. 336с.
20. Evans W.H., David E.J. Biodegradation of mono, di and triethylene glycols in river waters under controlled Laboratory conditions // Water Res. 1974. - Vol. 8, № 2. - P. 97-100.
21. Kuna P. Acute toxicity and radioprotective effects of amifostine (WR-2721) or cystamine in single whole body fission neutrons irradiated rats / P. Kuna, M. Dostál, O. Neruda et al. // J. Appl. Biomed. - 2004. - Vol. 2, № 1. - P. 43-49.
22. Leuret E. Indicators of public health and environment quality // The added value of geographical information systems in public and environment health / M.J.C. de Lepper et al., Kluwer academic publishers netherlands. 1995. - P. 25-39.
23. Mamett L.J. Oxydoradicals and DNA damage. / L.J. Mamett // Carcinogenesis. 2000.V. 21, №3. P.361-370.
24. Marston H.R., Allen S.H. Function of copper in the metabolism of iron // Nature. -1967.-Vol. 215.-P. 645-647.
25. Parasassi T. Evidence for an increase in water concentration in bilayers after oxidative damage of phospholipids induced by ionizing radiation / T. Parasassi, A.M. Giusti, E. Gratton // Int. J. Rad. Biol. — 1994. — № 65. - p. 329 - 334.
26. Regan H.A. Effect of ceruloplasmin on plasma iron in copper deficient swine // Amer. J. Physiol. 1969. Vol. 217, № 5.-P. 1320-1323.
27. Tappel A.A. Lipids and their oxidation. Westport A.V.J.Publ.Co.Inc., 1962. Schick M.J. Nonionic surfactants. London, 1967. - P. 923-927.
28. Wilson J. Teratogenic effects of environmental chemicals // Fed. Proc. — 1977. — Vol. 36, №5.-P. 1698-1703.
29. Williams F. The formation of free radicals and the consequences of their reactions in vivo // Protochem. And protobiol. 1972. - Vol. 28, № 4-5. - P. 737-797.

ENGLISH VERSION: THE TYPICAL PATHOCHEMICAL REACTIONS OF THE DAMAGING IMPACT OF DETERGENTS AS SOURCES OF RADIOTOXINS*

T.M. Popova, N.V. Zharova*, I.L. Kolesnik*, A.V. Apolonina, V.V. Pogorelov, A.V. Titkova, I.Yu. Bagmut, V.I. Zhukov*

Kharkov Medical Academy Postgraduate Education, Kharkov, Ukraine

Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

The mechanism of biological impact of detergents to the organisms of laboratory animals was researched. The detergents have properties of surface active agents and stimulate the reactions of free radical oxidation of lipids. This causes to the accumulation of peroxides, hydroperoxides and free radicals, diene conjugates, malonic dialdehyde. At the same time, propionic and acetic aldehyde, acetone, alcohols and other low-molecular-weight metabolites are formed by microsomal oxidation of the detergents. All these products are emitters of radiotoxins. The accumulation of peroxides, hydroperoxides and free radicals, malonic, acetic, propionic aldehydes, acetone, alcohol leads to depletion of the antioxidant system, i.e. the concentrations of SH - group, glutathione, vitamin C, haptoglobin, epinephrine, norepinephrine, microelements Fe²⁺, Cu²⁺, Mg²⁺ are reduced in the organs of the animals. The activity of catalase, peroxidase, glutathione peroxidase, lactate dehydrogenase, monoamine oxidase, ceruloplasmin, Ca²⁺, Mg²⁺ -ATPase is decreased in organisms of experimental animals are treated by surface active agents for a long time. Activity of marker enzymes of cytoplasmic membranes – Na⁺, K⁺ - ATPase, adenylate cyclase is decreased by disturbance of membrane structure, quantitative and qualitative changes of characteristics of the phospholipid layer. Radiomimetic action of the detergents such as stimulation of free radical pathology in the organism is a conceptual model of the mechanism of their biological action.

Key words: surfactants, detergents, free radical oxidation processes, radiotoxins.

The surfactants have been widely used in all sectors of the economy as the synthetic and technical detergents. In particular, they have been demanded in light and chemical industry, building and agriculture, ferrous and non-ferrous metallurgy, perfumes, microbiological and medical industry etc. A human systematic contacts with surfactants as in manufacture as in household [1,4,8,10,11,12,20,22]. Numerous data of literature evidence about multidimensional impact of surfactants on the living organisms [5,8,11,12].

This review of literature describes the structural and metabolic disorders in different organs and systems of organs caused by surfactants. This is important for creating a concept of mechanisms of biological action of the surfactants.

The physiological and biochemical system of complicated organization provides homeostasis.

Any prepathological and pathological condition appears as a structural and functional disorganization of the metabolic systems.

* To cite this English version: T.M. Popova, N.V. Zharova, I.L. Kolesnik, A.V. Apolonina, V.V. Pogorelov, A.V. Titkova, I.Yu. Bagmut, V.I. Zhukov The typical pathochemical reactions of the damaging impact of detergents as sources of radiotoxins // Problemy ekologii ta medytyny. - 2015. - Vol 19, № 5-6. - P. 14-16.