© Кучеренко В. П., Жуков В. І., Стеценко С. О.

УДК 577. 1:616. 36-008-092. 9-099:543. 395

Кучеренко В. П., Жуков В. І., Стеценко С. О.

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПРИ ТРИВАЛОМУ ВПЛИВІ ПРОСТОГО ОЛІГОЕФІРУ МАРКИ Лп-2102 ТА 2-МЕТОКСИЕТАНОЛУ

Харківський національний медичний університет

У роботі вивчено функціональний стан печінки щурів на 60-ту добу дії хімічних забруднювачів водних джерел довкілля – простого олігоефіру марки Лп-2102, продукту його гідролітичної деструкції та трансформації 2-метоксиетанолу. Доведено, що речовини у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50 знижують швидкість поглинання кисню мітохондріями гепатоцитів, активність АТФаз, вміст АТФ, АДФ при підвищенні вмісту АМФ. Речовини сприяють підвищенню у печінці рівня малонового діальдегіду та дієнів, окисленого глутатіону на тлі зниження відновленого глутатіону. Тривалий вплив речовин супроводжується підвищенням у сироватці крові активності амінотрансфераз при зниженні у мікросомальній фракції печінки глюкозо-6-фосфатази і триптофан-2,3-діоксигенази. Виявлені гепатотоксичні ефекти речовин є однією з патогенетичних ланок механізмів біологічної дії, що необхідно враховувати при гігієнічній регламентації їх вмісту у воді водних джерел.

***Ключові слова*:** прості олігоефіри, 2-метоксиетанол, щури, гепатоцити.

Стаття є фрагментом НДР «Біохімічні механізми розвитку дисметаболічних процесів за умов впливу хімічних чинників навколишнього середовища». № держ. реєстрації 0115U000240.

Вступ. Дослідження впливу хімічних факторів довкілля на організм є актуальною проблемою сучасної медицини [1, 4]. Прості олігоефіри (ПОЕ), зокрема новий представник технічної назви «Лапроли» марки 2102 (ПОЕ-Лп-2102), характеризуються значними об'ємами синтезу та широким використанням у різних галузях народного господарства, що спричинює їх надходження до водних джерел і можливість негативного впливу на здоров'я населення [9]. З іншого боку, доведено, що ПОЕ піддаються гідролітичній деструкції та трансформації з утворенням небезпечних для організму продуктів, серед яких є такі, що добре вивчені у токсиколого-гігієнічному відношенні (наприклад, спирти, вуглеводні, альдегіди), а також й такі, що потребують такої оцінки (наприклад, 2-метоксиетанол) [2]. У зв'язку з цим виникає необхідність наукового обґрунтування потенційної небезпеки ПОЕ-Лп-2102 і 2-метоксиетанолу (2-МЕ) шляхом вивчення провідних ланок механізмів їх біологічної дії. Основним органом, що піддається впливу чужорідних хімічних речовин є, перш за все, печінка [3]. За даними літератури, досить значна кількість хімічних речовин є гепатотоксичними [8, 15, 16]. Дані щодо функціонального стану печінки щурів за умов тривалої токсифікації ПОЕ-Лп-2102 і 2-МЕ практично відсутні, а саме їх урахування є необхідним для гігієнічного регламентування вмісту цих речовин у водних джерелах довкілля, основним етапом якого є розкриття механізмів їх біологічної дії.

Метою дослідження була оцінка функціонального стану печінки щурів за метаболічною активністю мітохондрій гепатоцитів, станом еенергетичного обміну та оксидантно-антиоксидантної системи, вмістом індикаторних ферментів на 60-ту добу дії ПОЕ-Лп-2102 і 2-МЕ у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50.

Матеріали і методи. У роботі використано зразки ПОЕ-Лп-2102 (поліоксипропіленгліколь з молекулярною масою 2100) та 2-МЕ з регламентованими фізико-хімічними характеристиками. Експерименти проведено на статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-220 г. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П`ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Тварин за допомогою зонда піддавали пероральній затравці водними розчинами речовин щоденно одноразово протягом 60 діб у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50. Середньолетальні дози (ДЛ50) становили для ПОЕ-Лп-2102 – 1,45 г/кг; 2-МЕ – 1,5 г/кг маси тіла. Тваринам контрольної групи вводили відповідні об'єми питної води. Дослідження показників проводили через 60 діб після початку експерименту. У кожній групі було по 10 тварин. Щурів декапітували, попередньо анестезуючи тіопенталом натрію. Для отримання гомогенату печінки наважку тканини подрібнювали на холоді, гомогенізували протягом 1-2 хв. за допомогою скляного гомогенізатору Поттера з тефлоновим товкачиком в охолодженому середовищі виділення (0,25 М розчин сахарози, який готували на 0,01 М трис-HCl буфері, pH-7,4 з додаванням 1 мМ ЕДТА). Співвідношення тканина/середовище (вага/об'єм) становило 1г/9 мл. Виділення

Таблиця 1

Вплив ПОЕ–Лп–2102 і 2–метоксиетанолу на оксидантно–антиоксидантну систему у печінці щурів на 60–ту добу експерименту (M ± m, n = 10)

Показник	Контроль	ПОЕ-Лп-2102		2-Метоксиетанол	
		доза, ДЛ50			
		1/10	1/100	1/10	1/100
Малоновий діальдегід, нмоль/мг білка	9,1 ± 0,75	24,7 ± 2,11*	17,2 ± 1,17*	28,4 ± 1,83*	19,8 ± 1,49*
Дієни, нмоль/мг білка	35,2 ± 2,82	66,2 ± 2,78*	49,8 ± 2,05*	79,1 ± 1,77*	59,6 ± 2,42*
Відновлений глутатіон, мкмоль/г	7,2 ± 0,75	3,2 ± 0,17*	4,7 ± 0,30*	4,9 ± 0,37*	5,8 ± 0,35*
Окислений глутатіон, мкмоль/г	0,3 ± 0,01	1,0 ± 0,08*	0,7 ± 0,06*	0,8 ± 0,08*	0,6 ± 0,07*

Примітка: * – $p < 0,05$ по відношенню до контролю.

Таблиця 2

Вплив ПОЕ–Лп–2102 і 2–метоксиетанолу на активність індикаторних ферментів печінки щурів на 60–ту добу експерименту (M ± m, n = 10)

Показник	Контроль	ПОЕ-Лп-2102		2-Метоксиетанол	
		доза, ДЛ50			
		1/10	1/100	1/10	1/100
Глюкоза-6-фосфатаза мікросом печінки, нмоль/хв·мг білка	9,6 ± 0,66	2,5 ± 0,17*	3,6 ± 0,20*	3,9 ± 0,23*	6,2 ± 0,48*
Аланінамінотрансфераза сироватки крові, мкмоль/л·год	0,54 ± 0,052	3,26 ± 0,265*	2,95 ± 0,205*	2,63 ± 1,192*	1,67 ± 0,155*
Аспартатамінотрансфераза сироватки крові, мкмоль/л·год	0,76 ± 0,087	4,23 ± 0,483*	3,78 ± 0,233*	3,17 ± 0,069*	2,40 ± 0,151*
Триптофан-2,3-діоксигеназа мікросом печінки, нмоль кінуреніну/год·мг білка	13,8 ± 0,90	3,8 ± 0,29*	5,7 ± 0,48*	6,3 ± 0,45*	8,5 ± 0,54*

Примітка: * – $p < 0,05$ по відношенню до контролю.

Таблиця 3

Вплив ПОЕ–Лп–2102 і 2–метоксиетанолу на метаболічну активність мітохондрій гепатоцитів щурів на 60–ту добу експерименту (M ± m, n = 10)

Показник	Контроль	ПОЕ-Лп-2102		2-Метоксиетанол	
		доза, ДЛ50			
		1/10	1/100	1/10	1/100
Стан V-4, нмоль O_2/хв·мг білка	2,9 ± 0,15	1,3 ± 0,09*	1,5 ± 0,12*	1,8 ± 0,18*	2,2 ± 0,27*
Стан V-3, нмоль O_2/хв·мг білка	6,2 ± 0,34	2,5 ± 0,21*	3,6 ± 0,32*	3,7 ± 0,46*	4,8 ± 0,30*
Стан V-4р, нмоль O_2/хв·мг білка	7,3 ± 0,54	3,7 ± 0,18*	4,3 ± 0,34*	5,5 ± 0,39*	6,1 ± 0,41*
Дихальний коефіцієнт Ларді, ум. од.	2,2 ± 0,21	1,9 ± 0,10	2,4 ± 0,21	1,3 ± 0,09*	1,8 ± 0,14
Коефіцієнт АДФ/О, ум. од.	2,7 ± 0,43	1,4 ± 0,07*	1,9 ± 0,10*	1,5 ± 0,05*	2,2 ± 0,21
Mg^{2+}-АТФаза, мкмоль Р/год·мг білка	76,4 ± 4,70	52,3 ± 3,08*	64,3 ± 4,56*	48,2 ± 3,40*	53,6 ± 3,51*
Ca^{2+}-АТФаза, мкмоль Р/год·мг білка	72,8 ± 3,80	46,1 ± 2,9*	57,4 ± 1,85*	38,4 ± 4,86*	49,6 ± 2,78*

Примітка: * – $p < 0,05$ по відношенню до контролю.

мікросомальної та мітохондріальної фракцій печінки щурів проводили методом диференційного центрифугування. Вміст малонового діальдегіду (МДА) у гомогенаті печінки оцінювали методом, що ґрунтується на реакції між МДА і тіобарбітуровою кислотою, яка за умов високої температури та кислого середовища відбувається з утворенням забарвленого триметинового комплексу з максимумом поглинання при 532 нм [11]. Вміст дієнів у гомогенаті печінки щурів визначали спектрофотометрично при 233 нм [5]. Також спектрофотометрично у мікросомальній фракції печінки щурів оцінювали активність глюкозо-6-фосфатази [7] та триптофан-2,3-діоксигенази [14]. Активність аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ) в сироватці крові визначали уніфікованими колориметричними методами з використанням наборів реактивів «Lachema» (Чехія). Функціональний стан мітохондрій гепатоцитів оцінювали полярографічним методом [10] за параметрами окисного фосфорилування: швидкістю поглинання кисню після додавання субстрату (V-2), швидкістю поглинання кисню у присутності акцептора АДФ (V-3), швидкістю поглинання кисню у середовищі за відсутності акцептора (V-4), а також у присутності роз'єднувача 2,4-динітрофенолу (V4р). Розраховували коефіцієнт фосфорилування (АДФ/

O_2), який характеризує спряженість процесів окислення та фосфорилування у дихальному ланцюзі; дихальний коефіцієнт Ларді – співвідношення швидкості поглинання кисню у стані V-3 до швидкості поглинання кисню у стані V-4. Як субстрат окислення використовували сукцинат. Активність Ca^{2+}, Mg^{2+}-залежної АТФази у мітохондріальній фракції печінки щурів визначали загальноприйнятим методом [6]. Вміст АТФ у тканинах печінки оцінювали за методом E. Beutler [13], АДФ і АМФ – за методом D. Joworek et al. [17]. Значення енергетичного потенціалу мітохондрій гепатоцитів розраховували за формулою D. E. Atrinson [12]. Порівняння середніх величин у вибірках з нормальним розподілом проводили за допомогою t-критерію Стьюдента. За критичний рівень значущості приймали $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. На 60-ту добу дії ПОЕ-Лп-2102 і 2-МЕ у печінці щурів виявлено статистично значуще ($p < 0,05$), по відношенню до контролю, підвищення вмісту МДА і дієнів **(табл. 1)**. Найбільш суттєво це виражено для 2-МЕ: у дозі 1/10 ДЛ50 збільшення МДА і дієнів становило відповідно 212 і 125%, а у дозі 1/100 ДЛ50 – 118 і 69%. Тривалий вплив ПОЕ-Лп-2102 у дозі 1/10 ДЛ50 викликав збільшення МДА і дієнів на 171 і 88%, а у дозі 1/100 ДЛ50 – на 89 і 41% відповідно.

На тлі збільшення продуктів ліпопероксидації виявлено достовірне ($p < 0,05$), порівняно з контролем, зниження рівня відновленої форми глутатіону при підвищенні рівня окисленої форми: на 56 і 23% відповідно для ПОЕ-Лп-2102 у дозі 1/10 ДЛ50; на 35 і 13% – для ПОЕ-Лп-2102 у дозі 1/100 ДЛ50; на 32 і 17% – для 2-МЕ у дозі 1/10 ДЛ50; на 19 і 100% – для 2-МЕ у дозі 1/100 ДЛ50 **(табл. 1).** Отримані результати свідчать про інтенсифікацію у печінці щурів процесів ліпопероксидації при зниженні активності антиоксидантних ресурсів за умов тривалого впливу досліджуваних речовин як у дозі 1/10 ДЛ50, так й у дозі 1/100 ДЛ50.

Будь-які порушення оксидантно-антиоксидантної системи у бік збільшення рівня оксидантів можуть спровокувати пошкодження мембран гепатоцитів. На 60-ту добу дії речовин спостерігалася зміна активності індикаторних ферментів печінки щурів. Так, ПОЕ-Лп-2102 у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50 призводив до зниження ($p < 0,05$), по відношенню до контролю, активності мікросомальних глюкозо-6-фосфатази в середньому на 77 і 63% та триптофан-2,3-діоксигенази на 72 і 59% відповідно **(табл. 2).**

Аналогічна динаміка змін активності цих ферментів виявилася й за дії 2-МЕ, але менш виразна: зниження глюкозо-6-фосфатази становило 59 і 39% відповідно для дози 1/10 і 1/100 ДЛ50, а зниження триптофан-2,3-діоксигенази – 54 і 38%. При цьому у сироватці крові щурів за умов тривалого впливу речовин у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50 реєструвалося суттєве збільшення активності АлАТ і АсАТ. Виявлена динаміка змін активності індикаторних ферментів свідчить про токсичне ураження гепатоцитів, що супроводжується порушенням цілісності їх мембран.

У окремій серії експериментів оцінювали метаболічну активність мітохондрій гепатоцитів після 60-добової токсифікації щурів ПОЕ-Лп-2102 та 2-МЕ. Результати свідчили про пригнічення ($p < 0,05$) дихання мітохондрій в безакцепторному середовищі (V-4) при дії ПОЕ-Лп-2102 у 1/10 і 1/100 ДЛ50 відповідно на 123 і 48% порівняно з контролем **(табл. 3)**.

Тривала дія 2-МЕ також супроводжувалася зниженням ($p < 0,05$) інтенсивності дихання в середовищі за відсутності акцептора, яке було менш виразним і становило 38 і 24% відповідно для 1/10 і 1/100 ДЛ50. Для стану V-3, що відображає швидкість поглинання кисню в присутності акцептора АДФ, також реєструвалося зниження дихання при дії речовин. Найбільш виразний ефект у даному випадку чинив ПОЕ-Лп-2102 (на 60 і 42% відповідно при дії 1/10 і 1/100 ДЛ50). Можна припустити, що вплив обох речовин у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50 супроводжується зниженням окисного фосфорилування і збільшенням вільного дихання. Це також підтверджувалося зниженням ($p < 0,05$), по відношенню до контролю, швидкості дихання в присутності роз'єднувача 2,4-динітрофенолу (стан V-4р), дихального коефіцієнта Ларді і коефіцієнта фосфорилування.

Пригнічення метаболічної активності мітохондрій може бути поєднано з порушенням їх структури, роз'єднанням дихання і фосфорилування. Останнє добре підтверджувалося результатами оцінки активності печінкових АТФаз **(табл. 3)**. Так, ПОЕ-Лп-2102 та 2-МЕ у дозах 1/10 і 100 ДЛ50 на 60-ту добу дії призводили до статистично значущого ($p < 0,05$), по відношенню до контролю, зниження активності Mg^{2+}– та Ca^{2+}-АТФаз мітохондрій щурів в середньому на 35 і 23%, 42 і 27% відповідно.

Результати щодо стану енергетичного обміну у печінці щурів при впливі речовин у 1/10 і 100 ДЛ50 представлені у **таблиці 4.** Аналіз останньої свідчить, що на 60-ту добу експерименту ПОЕ-Лп-2102 у дозі 1/10 ДЛ50 викликав достовірне ($p < 0,05$), порівняно з контролем, зниження рівня загальних нуклеотидів в середньому на 34% за рахунок зниження АТФ і АДФ (відповідно на 70 і 60%) на тлі підвищення АМФ (на 96%).

Аналогічну дію виявив 2-МЕ у дозі 1/10 ДЛ50: знижував вміст загальних нуклеотидів на 33%, але при цьому рівень АТФ і АДФ знижувався на 62 і 49%, а рівень АМФ, навпаки, підвищувався на 71%. Аналогічна, але менш виразна, динаміка змін вмісту аденілових нуклеотидів спостерігалася й у випадку 1/100 ДЛ50. Слід відзначити, що тривалий вплив речовин супроводжувався зниженням енергетичного потенціалу мітохондрій гепатоцитів, найбільш суттєво при дії 1/10 ДЛ50 (у середньому на 50 і 40% відповідно для ПОЕ-Лп-2102 і 2-МЕ).

У загальному плані 60-добова токсифікація організму щурів ПОЕ-Лп-2102 і 2-МЕ у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50 порушує процеси окисного фосфорилування та тканинного дихання, знижує продукцію макроергічних субстратів. Одержані результати добре узгоджуються з результатами тривалого впливу інших представників ПОЕ [9].

Таблиця 4

Вплив ПОЕ–Лп–2102 і 2–метоксиетанолу на стан енергетичного обміну в печінці щурів на 60–ту добу експерименту (M ± m, n = 10)

Показник	Контроль	ПОЕ-Лп-2102		2-Метоксиетанол	
		доза, ДЛ50			
		1/10	1/100	1/10	1/100
АТФ, мкмоль/г	2,27 ± 0,110	0,68 ± 0,048*	0,97 ± 0,060*	0,86 ± 0,036*	1,40 ± 0,126*
АДФ, мкмоль/г	1,26 ± 0,120	0,51 ± 0,017*	0,68 ± 0,048*	0,64 ± 0,072*	0,96 ± 0,050*
АМФ, мкмоль/г	0,85 ± 0,061	1,67 ± 0,040*	1,52 ± 0,133*	1,46 ± 0,091*	1,27 ± 0,076*
Загальні аденілові нуклеотиди, кмоль/г	4,39 ± 0,219	2,88 ± 0,046*	3,19 ± 0,214*	2,96 ± 0,137*	3,63 ± 0,142*
Енергетичний потенціал: АТФ + 1/2АДФ / АТФ + АДФ + АМФ	0,66 ± 0,008	0,33 ± 0,012*	0,41 ± 0,014*	0,40 ± 0,017*	0,52 ± 0,022*

Примітка: * – $p < 0,05$ по відношенню до контролю.

Узагальнюючи отримані результати, можна зробити наступні **висновки:**

1. Тривалий вплив ПОЕ-Лп-2102 і 2-МЕ у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50 супроводжується гепатотоксичною дією, що підтверджується пригніченням метаболічної активності мітохондрій гепатоцитів та енергетичних ресурсів (зниженням швидкості поглинання кисню мітохондріями гепатоцитів, активності Mg^{2+}– і Ca^{2+}-АТФаз, вмісту АТФ, АДФ на тлі підвищення АМФ), зсувом оксидантно-антиоксидантної рівноваги у бік оксидантів (підвищенням малонового діальдегіду та дієнів, окисленого глутатіону на тлі зниження відновленого глутатіону), зміною активності індикаторних ферментів (підвищенням у сироватці крові активності амінотрансфераз при зниженні мікросомальної глюкозо-6-фосфатази та триптофан-2,3-діоксигенази).

2. Порушення функціонального стану печінки є однією з патогенетичних ланок механізмів дії ПОЕ-Лп-2102 та 2-МЕ, що необхідно враховувати при гігієнічній регламентації вмісту цих речовин у воді водних джерел.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується провести комплекс досліджень, спрямованих на вивчення активності метаболічних процесів при тривалому впливі ПОЕ-Лп-2102 і 2-МЕ.

Список літератури

1. Аманжол И. А. Реакция организма на воздействие вредных производственных факторов: оценка профессионального риска / И. А. Аманжол, З. Т. Мухаметжанова, Д. С. Абитаев. – Lambert Academic Publishing, 2013. – 116 с.
2. Григоров Б. И. Гигиеническая характеристика продуктов гидролитической деструкции олигоэфиров на основе гликолей в связи с проблемой санитарной охраны водоемов / Б. И. Григоров, Р. И. Кратенко, О. В. Зайцева // Медицинская экология. Гигиена окружающей и производственной среды. – 1999. – С. 32-36.
3. Зобнин Ю. В. Токсическое повреждение печени / Ю. В. Зобнин // Сибирский медицинский журнал. – 2006. – № 9. – С. 87-90.
4. Капранов С. В. Принципиальная схема влияния факторов среды жизнедеятельности на организм человека / С. В. Капранов // Довкілля та здоров'я. – 2011. – № 2. – С. 23-26.
5. Косухин А. Б. Экстракция липидов смесью гептан-изопропанол для определения диеновых конъюгатов / А. Б. Косухин, Б. С. Ахметова // Лабораторное дело. – 1987 . – № 6. – С. 335-337.
6. Мешкова Н. П. Практикум по биохимии / Н. П. Мешкова, С. Е. Северин. – М. : Изд-во МГУ, 1979. – 428 с.
7. Покровский А. А. Методы разделения и ферментативной идентификации субклеточных фракций / А. А. Покровский, А. И. Арчаков // Современные методы в биохимии. – М. : Медицина, 1968. – С. 5 – 59.
8. Порівняльна характеристика біохімічних показників крові, сечі та морфофункціонального стану внутрішніх органів самців та самок щурів за субхронічної дії 7-гідроксикумарину / О. М. Філінська, І. В. Харчук, С. В. Яблонська [та ін.] // Совр. проблемы токсикологии. – 2010. – № 4. – С. 14-18.
9. Простые и макроциклические эфиры: научные основы охраны водных объектов / [Попова Л. Д., Зайцева О. В., Кратенко Р. И. и др.]; под ред. В. И. Жукова. – Х. : Торнадо, 2000. – 437 с.
10. Справочник биохимика / [Р. Досон, Д. Эллиот, У. Эллиот и др.]. – М. : Мир, 1991. – 543 с.
11. Федорова Т. Н. Реакции с тиобарбитуровой кислотой для определения малонового диальдегида крови методом флюориметрии / Т. Н. Федорова, Т. С. Коршунова, Э. Г. Ларский // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 25-28.
12. Atrinson D. E. The energy charge of the adenylate pools as a repylatory parameter. Interaction With ofeedback modifiers / D. E. Atrinson // Biochemistry. – 1968. – Vol. 7, 41. – P. 4030-4034.
13. Beutler E. Method of enzymatic analysis / E. Beutler // New York. – 1975. – Vol. 1, № 3. – P. 565-566.
14. Fujiwara M. Indolamine-2,3-dioxygenase. Formation of L-kynurenine from L-tryptophan in cultured rabbit pineal glands / M. Fujiwara, M. Shibata, Y. Watanabe // Journal of Biological Chemistry. – 1978. – Vol. 253, № 17. – P. 6081-6085.
15. Hasmall S. C. The perturbation of apoptosis and mitosis by drugs and xenobiotics / S. C. Hasmall, R. A. Roberts // Pharmacol. Ther. – 1999. – Vol. 82, № 1. – P. 63-70.
16. Induction of metallothionein in the liver of carbon tetrachloride intoxicated rats: an immunohistochemical study / S. E. Theocharis, A. P. Margeli, S. D. Skaltsas [et. al.] // Toxicology. – 2001. – Vol. 161, № 1-2. – P. 129-138.
17. Joworek D. Adenosin-5-diphosphate and Adenosin-5-monophosphate / D. Joworek, W. Gruber, H. U. Bergmeyer // Jn: Bergmeyer H. V. (ed). Methoden der enzymatishen analyse. – Bd. П. Wierhheim // Cnemic. – 1974. – P. 2174-2181.

УДК 577. 1:616. 36-008-092. 9-099:543. 395

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ПРОСТОГО ОЛИГОЭФИРА МАРКИ Лп-2102 И 2-МЕТОКСИЭТАНОЛА

Кучеренко В. П., Жуков В. И., Стеценко С. А.

Резюме. В работе изучено функциональное состояние печени крыс на 60-е сутки воздействия химических загрязнителей водных источников окружающей среды – простого олигоэфира марки Лп-2102, продукта его гидролитической деструкции и трансформации 2-метоксиэтанола. Установлено, что вещества в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ50 снижают скорость поглощения кислорода митохондриями гепатоцитов, активность АТФаз, содержание АТФ, АДФ на фоне повышения АМФ. Вещества способствуют повышению в печени уровня малонового диальдегида и диенов, окисленного глутатиона на фоне снижения восстановленного глутатиона. Длительное воздействие веществ повышает в сыворотке крови активность аминотрансфераз при снижении в микросомальной фракции печени глюкозо-6-фосфатазы и триптофан-2,3-диоксигеназы. Выявленные гепатотоксичные эффекты веществ являются одним из патогенетических звеньев механизмов биологического действия, что необходимо учитывать при гигиенической регламентации их содержания в воде водных источников.

***Ключевые слова*:** простые олигоэфиры, 2-метоксиэтанол, крысы, гепатоциты.

UDC 577. 1:616. 36-008-092. 9-099:543. 395

The Functional State of Rat Liver after the Long-Term Influence of Lp-2102 Oligoether and 2-Methoxyethanol

Kucherenko V. P., Zhukov V. I., Stetsenko S. O.

Abstract. This investigation was performed to study the functional state of rat liver with the help of biochemical methods on the 60th day of the oral intake of the common industrial chemical pollutants – oligoether called “Laprols” 2102 (polyhydroxypropylene glycol with the molecular weight of 2100) and the product of its hydrolytic degradation and transformation 2-methoxyethanol. These compounds are characterized by large volumes of synthesis, wide use in various sectors of the economy, appearance in environmental water sources and possible negative impact on public health.

It was found that the 60-days of oral toxification of rats with Lp-2102 oligoether and 2-methoxyethanol in 1/10 and 1/100 of DL50 led to the increased intensity of lipid peroxidation in liver. This was proved by the accumulation ($p < 0.05$) of its products – malonic dialdehyde and dienic conjugates in comparison with the control group. The statistically significant ($p < 0.05$) decrease in the reduced form of glutathione compared to the control group and elevation of its oxidized form were found against the background of an increase in lipid peroxidation products. It was the most noticeable when the dose was 1/10 of DL50.

The impairment of oxidant-antioxidant systems in the direction of the activation of the level of free radicals as a result of the prolonged effects of these substances causes damage to the hepatocyte membrane, as evidenced by changes in activity of liver enzymes. Lp-2102 oligoether and 2-methoxyethanol in doses of 1/10 and 1/100 of DL50 on the 60th day of the experiment caused the significant increase in activity of serum alanine and aspartate aminotransferases. It was also proved that 60-day toxification of rats with these substances was accompanied by a statistically significant ($p < 0.05$) reduction of activity of indicatory enzymes – glucose-6-phosphatase and tryptophan-2,3-dioxygenase in the microsomal fraction of hepatocytes.

It was found that on the 60th day of the action of Lp-2102 oligoether and 2-methoxyethanol led to the inhibition of metabolic activity of hepatocyte mitochondria, as evidenced by the significant ($p < 0.05$) reduction in the rate of oxygen uptake in non-acceptor environment as well as in the presence of an acceptor ADP and an uncoupler 2,4-dinitrophenol. The long-term toxification of rats with Lp-2102 oligoether and 2-methoxyethanol caused the depletion of energy resources in mitochondria of hepatocytes due to the reduction of the activity of Mg^{2+}-ATPase and Ca^{2+}-ATPase, ATP and ADP contents against the background of the elevated AMP level. It was found that the prolonged intake of Lp-2102 oligoether and 2-methoxyethanol reduced ($p < 0.05$) the energy potential of mitochondria of hepatocytes compared to the control group of animals, especially in case of 1/10 if DL50 (on average 50 and 40 %, respectively).

The results allow us to make a conclusion that the hepatotoxic action of Lp-2102 oligoether and 2-methoxyethanol after the prolonged administration of 1/10 and 1/100 of DL50 by rats is one of the pathogenetic mechanisms of their biological effects. The results should be taken into consideration for the hygienic regulation of the content of substances in water.

***Keywords*:** oligoethers, 2-methoxyethanol, rat hepatocytes.

Стаття надійшла 06. 11. 2015 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування