

## KLINIČESKA LÉKAŘSTVÍ

Андросов Є.Д., Оветчин П.В., Бондарева А.В., Максимова І.Г.,  
Бачинський Р.О.

*Харківський національний медичний університет (м. Харків)*

### ВПЛИВ ПОЛІОКСИПРОПІЛЕНГЛІКОЛЮ МОЛЕКУЛЯРНОЇ МАСИ 500 НА ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ ІОННОГО ОБМІНУ В УМОВАХ СУБТОКСИЧНОЇ ДІЇ

Обґрунтування патохімічних механізмів структурно-метаболических порушень в організмі тісно поєднано з обміном іонів металів. Вони відіграють важливу роль у структурній організації клітин, білковому, вуглеводному, ліпідному, нуклеїновому й енергетичному обміні, забезпечуючи процеси життєдіяльності й передачі генетичної інформації [1]. Наукові джерела свідчать, що дефіцит іонів металів, або їх надлишкове надходження до організму призводить до порушення метаболізму й розвитку патологічних станів і захворювань. Вони є невід'ємною складовою частиною функціонування біохімічних метаболических систем – ферментів, гормонів, вітамінів, нуклеїнових кислот, рибосом, хроматинового надмолекулярного комплексу, рецепторного апарату, дихального електронно-транспортного ланцюга мітохондрій, монооксигеназної мікосомальної системи детоксикації та ін. [2]. Усе це визначає їх виключну роль у забезпеченні функціонування багаточисельних фізіологічних і біохімічних процесів, у тому числі, транспорті амінокислот, глюкози, жирних кислот, вітамінів та ін. через біологічні мембрани, проведенні нервових імпульсів [3]. Іони металів виконують широкий спектр різноманітних функцій в організмі: структурну, транспортну, гормональну, кофакторну, енерготрансформуючу, регуляторну, когенетичну, детоксикаційну, хеміосмотичну, електрохімічну й багато ін. [1–3]. Особлива роль у цих процесах відводиться іонам калію, натрію, кальцію, магнію, міді, цинку, заліза, фосфору й марганця, які приймають участь у функціонуванні практично всіх метаболических циклів обміну речовин та енергії. Аналіз літератури показує [1] значні зміни обміну іонів металів в організмі під впливом різних ксенобіотиків. Це може відноситися й до поліоксипропіленгліколю молекулярної маси 500, який знайшов широке застосування в різних галузях народного господарства для отримання на його основі пінопластів, поліуретанів, пластмас, епоксидних смол, гідравлічних і гальмівних рідин та ін. Великі обсяги виробництва нового ксенобіотика, відсутність прогностичної характеристики потенційної небезпеки для теплокровних тварин визначило необхідність вивчення патохімічних механізмів структурно-

метаболических порушень в організмі, що виникають внаслідок тривалого субтоксичного впливу. При цьому, з урахуванням вищенаведеного, актуальним є вивчення обміну іонів металів.

*Мета роботи* полягала у вивченні обміну іонів металів у білих шурів, які підлягали тривалій пероральній дії поліоксипропіленгліколю в субтоксичних дозах – 1/10, 1/100 й 1/1000 середньолетальної дози (ДЛ<sub>50</sub>).

#### Матеріали та методи дослідження

У роботі використаний поліоксипропіленгліколь молекулярної маси 500, що має товарну назву «Лапрол» (Л-502-2-10) з регламентованими фізико-хімічними властивостями. За агрегатним станом він являє собою в'язку прозору рідину, добре розчинну у воді й органічних сполуках – ефірі, толуолі, бензолі, спиртах та ін. [1]. Програма дослідження передбачала проведення підгострого експерименту тривалістю 60 діб на статевозрілих білих щурах масою 190–200 г популяції Вістар. Тварини протягом терміну експерименту підлягали щоденній пероральній дії ксенобіотика. Л-502-2-10 в 1/10, 1/100 та 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> вводили за допомогою металевого зонда внутрішньошлунково натщесерце. Контрольна група шурів отримувала відповідні об'єми питної води. У кожній групі як дослідній, так і контрольній нараховувалося по 10 тварин. При постановці всіх експериментів дотримувалися біоетики й принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986). Відповідно до параметрів гострої токсичності Л-502-2-10 відноситься до помірно токсичних сполук, яким не властива кумуляція, видова й статева чутливість. ДЛ<sub>50</sub> за результатами гострого експерименту була встановлена на рівнях 1,83 і 2,13 г/кг маси тварин, відповідно для шурів і білих мишей. Обмін іонів металів вивчали атомно-абсорбційним методом [4]. Для проведення аналізу органи й тканини підлягали попередньому озоленню й екстракції по Е.А. Лойко [5] і Г.О. Бабенко [4]. Отриманий екстракт подавався в прибор і визначався вміст іонів металів. Результати порівнювалися з еталонними зразками. Досліджувався вміст в органах і тканинах калію, натрію, кальцію, магнію, міді, цинку, заліза, фосфору й марганцю. Статистичне опрацювання отриманих результатів виконувалося з використанням методів варіаційної статистики й оцінкою вірогідності різниці по Ст'юденту-Фішеру.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження виявили, що «Лапрол» в 1/10 ДЛ<sub>50</sub> при тривалій інтоксикації підвищував у крові концентрацію калію, кальцію, магнію, міді, цинку, заліза, фосфору й марганцю, а також знижував рівень натрію (табл. 1).

Таблиця 1

**Вплив субтоксичних доз Л-502-2-10 на обмін іонів металів у сироватці крові щурів у підгострому досліді**

Показники	Група спостереження, M±m (ДЛ <sub>50</sub> )			
	Контроль (n=10)	1/10 (n=10)	1/100 (n=10)	1/1000 (n=10)
Калій, ммоль/л	3,85±0,37	7,34±0,56*	3,16±0,28*	3,64±0,32
Натрій, ммоль/л	137,6±4,95	115,3±4,78*	122,5±4,17*	140,3±5,16
Кальцій, ммоль/л	2,20±0,16	4,16±0,28*	1,73±0,14*	2,17±0,14
Магній, ммоль/л	1,15±0,14	2,64±0,22*	0,82±0,09*	1,18±0,13
Мідь, мкмоль/л	16,3±1,28	28,7±1,65*	12,3±0,88*	16,57±1,25
Цинк, мкмоль/л	17,10±1,36	36,5±2,14*	14,4±1,15*	17,28±1,43
Залізо, мкмоль/л	18,24±1,43	46,3±2,56*	15,33±1,26*	18,96±1,62
Фосфор, ммоль/л	1,80±0,17	3,54±0,27*	1,40±0,13*	1,78±0,19
Марганець, мкмоль/л	16,43±1,35	31,48±2,96*	12,52±1,14*	16,84±1,42

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

Така динаміка іонів металів можлива при деструктивних і дистрофічних порушеннях у різних органах і тканинах. Вона може супроводжуватися порушеннями функціонування різноманітних метаболічних циклів гліколізу, пентозофосфатного шунта, циклу трикарбонових кислот, дихального електронно-транспортного ланцюга та ін., в яких іони металів відіграють важливу кофакторну, енерготрансформуючу, метаболічну, структурну й інші функції. Так, вміст калію підвищувався на 90,64%, кальцію – на 89,09%, магнію – на 129,56%, міді – на 76,07%, цинку – на 113,45%, заліза – на 153,83%, фосфору – на 96,66% й марганцю – на 91,60% при зниженні концентрації натрію на 16,21%.

Вивчення обміну іонів металів у сироватці крові під впливом 1/100 ДЛ<sub>50</sub> мало іншу динаміку їх рівня. Особливостями його було зниження вмісту всіх досліджуваних іонів калію, натрію, кальцію, магнію, міді, цинку, заліза, фосфору й марганцю. На думку деяких авторів [2, 3], це може свідчити про інтенсивне використання іонів металів у пластичних, енергетичних, метаболічних процесах і віддзеркалювати напругу захисно-приспосувальних механізмів під впливом 1/100 ДЛ<sub>50</sub>. В 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> «Лапрол» не впливав на обмін іонів металів у сироватці крові.

Аналіз обміну іонів металів у печінці показав, що ксенобіотик при токсифікації в 1/10 ДЛ<sub>50</sub> знижував вміст калію, натрію, магнію, міді, цинку, заліза, фосфору й марганцю, а також підвищував рівень кальцію (табл. 2). Ці дані добре узгоджуються з результатами динамічних змін іонів металів у сироватці крові. «Лапрол» в 1/100 ДЛ<sub>50</sub> знижував вміст калію на 48,99%, натрію – на 25,77%, магнію – на 32,20%, міді – на 40,0%, цинку – на 17,74%, заліза – на 43,02%, фосфору – на 51,43% й марганцю – на 46,41%, а також підвищував рівень кальцію на 71,94%.

Така ж динаміка була характерна й для 1/100 ДЛ<sub>50</sub>: вміст калію знижувався на 27,24%, натрію – на 16,87%, магнію – на 35,22%, міді – на 25,89%, цинку – на

14,03%, заліза – на 35,61%, фосфору – на 17,78% й марганцю – на 83,64% при зростанні рівня кальцію на 35,22%. Ці дані

Таблиця 2

**Вплив Л-502-2-10 на обмін іонів металів у печінці щурів у підгострому експерименті (мг/100 г тканини)**

Показники	Група спостереження, M±m (ДЛ <sub>50</sub> )			
	Контроль (n=10)	1/10 (n=10)	1/100 (n=10)	1/1000 (n=10)
Калій	8,63±0,57	5,10±0,42*	6,28±0,54*	8,44±0,65
Натрій	8,54±0,43	6,34±0,53*	7,10±0,49*	8,35±0,53
Кальцій	3,35±0,28	5,76±0,44*	4,53±0,36*	3,46±0,33
Магній	6,46±0,38	4,38±0,32*	5,21±0,43*	6,22±0,47
Мідь	0,85±0,09	0,51±0,07*	0,63±0,08*	0,86±0,07
Цинк	9,70±0,64	7,98±0,63*	8,34±0,52*	9,56±0,82
Залізо	1,32±0,14	0,74±0,06*	0,85±0,09*	1,27±0,13
Фосфор	4,22±0,35	2,05±0,14*	3,47±0,24*	4,33±0,45
Марганець	5,15±0,46	2,76±0,28*	3,83±0,32*	5,26±0,53

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

вказують на структурно-метаболічну дисфункцію печінки в умовах субтоксичної дії під впливом як 1/10, так і 1/100 ДЛ<sub>50</sub>. Проте, слід зазначити, що зниження вмісту іонів металів під впливом 1/100 ДЛ<sub>50</sub> може бути поєднано з розвитком захисно-приспосувальних механізмів, які спрямовані на забезпечення гомеостатичної функції організму й інтенсивне використання іонів металів у метаболічних процесах.

Оцінка впливу Л-502-2-10 на обмін іонів металів у сім'яниках (табл. 3) виявила зниження вмісту калію на 40,39% й 19,62%, натрію – на 37,97% й 21,68%, магнію – на 22,87% й 11,05%, міді – на 35,96% й 26,97%, цинку – на 63,81% й 38,22%, заліза – на 45,39% й 30,42%, фосфору – на 52,64% й 39,94%, марганцю – на 29,56% й 23,37%, відповідно під впливом 1/10 й 1/100 ДЛ<sub>50</sub>. На цьому тлі спостерігалось підвищення рівня іонів кальцію (на 89,50% й 29,83%, відповідно під впливом 1/10 й 1/100 ДЛ<sub>50</sub>).

Таблиця 3

**Вплив Л-502-2-10 на обмін іонів металів у сім'яниках щурів у підгострому експерименті (мг/100 мг тканини)**

Показники	Група спостереження, M±m (ДЛ <sub>50</sub> )			
	Контроль (n=10)	1/10 (n=10)	1/100 (n=10)	1/1000 (n=10)
Калій	5,20±0,34	3,10±0,27*	4,18±0,31*	5,35±0,44
Натрій	8,35±0,76	5,18±0,42*	6,54±0,56*	8,42±0,66

Кальцій	1,87±0,16	3,43±0,21*	2,35±0,24*	1,94±0,18
Магній	6,43±0,55	4,96±0,32*	5,72±0,38*	6,56±0,47
Мідь	0,89±0,09	0,57±0,04*	0,65±0,07*	0,91±0,08
Цинк	5,94±0,47	2,15±0,22*	3,67±0,25*	6,10±0,54
Залізо	2,63±0,24	1,42±0,15*	1,83±0,16*	2,68±0,25
Фосфор	8,74±0,76	4,14±0,36*	5,25±0,46*	8,83±0,94
Марганець	5,65±0,53	3,98±0,33*	4,33±0,35*	5,76±0,62

### Висновки.

Аналіз отриманих результатів дослідження дає змогу стверджувати, що «Лапрол» Л-502-2-10 в умовах перорального надходження до організму в 1/10 та 1/100 ДЛ<sub>50</sub> здатний призводити до порушення обміну іонів металів в організмі. Метаболічні порушення обміну іонів металів можуть призводити до багаточисельних розладів. У таких умовах слід очікувати дисфункцію гліколізу, пентозофосфатного шунта, циклу Кребса, тканинного дихання й окислювального фосфорильовання, різних органів і систем. В 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> Л-502-2-10 не впливав на обмін досліджуваних іонів.

### Література:

1. Структурно-метаболические механизмы формирования атеросклероза / [А.Я. Циганенко, В.И. Жуков, К.М. Сокол и др.]. – Белгород: «Белвитамины», 2001. – 523 с.
2. Простые и макроциклические эфиры: Научные основы охраны водных объектов / [В.И. Жуков, Л.Д. Попова, Р.И. Кратенко и др.]. – Харьков: «Торнадо», 2000. – 435 с.
3. Фториды: биологическая роль и механизм действия / [В.И. Жуков, О.В. Зайцева, В.И. Пивень и др.]. – Белгород: «Белвитамины», 2006. – 220 с.
4. Бабенко Г.О. Визначення мікроелементів і металоферментів у клінічних лабораторіях / Г.О. Бабенко. – К.: Здоров'я, 1968. – 136 с.
5. Лойко Е.А. Спектрохимическое определение микроэлементов в сыворотке и моче / Е.А. Лойко // Лаб. дело. – 1967. – № 7. – С. 403–406.