Сборник трудов ХХІІІ международной научно-практической конференции «Инновационные пути решения актуальных проблем базовых отраслей, экологии, энерго- и ресурсосбережения» 1-5 июня 2015 г. – Харьков. - 2015 г. – С. 90-93.

УДК: [616.36-018.1.61636-018.1:577.152.199.2]-092.9-099:543395

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

**состояние монооксигеназной системы гепатоцитов под влиянием лапроксида л-503**

Харьковский национальный медицинский университет

*Изучено влияние Лапроксида Л-503 на состояние микросомальной монооксигеназной системы микросом гепатоцитов в условиях длительного субтоксического поступления в организм. Установлено, что исследуемый ксенобиотик в определенной концентрации активирует свободнорадикальные процессы, пререкисное окисление липидов и является индуктором продукции активных форм кислорода и потенциально опасным веществом в аспекте развития возможных отдаленных эффектов.*

**Ключевые слова:** монооксигеназная система гепатоцитов, ксенобиотики, лапроксиды, свободнорадикальные процессы.

На сегодняшний день одним из самых мощных источников загрязнения биосферы химическими веществами, которые способны оказывать отрицательное воздействие на здоровье населения, являются предприятия химии органического синтеза. Ежегодно этими производствами синтезируются десятки и сотни тысяч новых химических соединений, которые несут потенциальную опасность для человека. Это в полной мере относится и к химическим комбинатам по выпуску ,,Лапроксидов”. Группа Лапроксидов относится к крупнотоннажному производству химической промышленности органического синтеза. Лапроксиды нашли свое применение в различных отраслях народного хозяйства для получения пластмасс, эпоксидных смол, лаков, эмалей и др. Значительные объемы производства Лапроксидов, широкий контакт населения с данными ксенобиотиками и отсутствие сведений в научной литературе о прогнозе их потенциальной опасности, обосновывает необходимость глубокого изучения механизмов развития структурно-метаболических нарушений в условиях длительного поступления в организм. В большинстве случаев метаболические превращения чужеродных химических веществ в организме ведут к ускорению их элиминации и снижению биологической активности. Однако, нередко в процессе превращения ксенобиотиков образуются более реакционноспособные интермедиаты и активные формы кислорода, которые ковалентно связываются с клеточными макромолекулами (белки, гликопротеины, ДНК), компонентами мембран и активируют оксидативный стресс. В механизмах формирования оксидативного стресса существенное значение имеют структурно-функциональные состояния монооксигеназной системы детоксикации ксенобиотиков и дыхательной электронно-транспортной цепи митохондрий различных органов, тканей и в первую очередь тех, которые играют ведущую роль в процессах обезвреживания чужеродных химических веществ (печень, почки, легкие, сердце, кожа, надпочечники и др.) [1, 2, 3, 4].

Индукция или блокирование активности метаболизирующих ферментов эндоплазматической сети, митохондрий, пероксисом, лизосом могут существенно влиять на превращения химических веществ в организме и развитие патологических состояний, в том числе, формирование возможных отдаленных эффектов (мутагенез, канцерогенез, иммунологическая недостаточность, атерогенез и др.) [4]. Для оценки резервных возможностей и степени устойчивости организма адекватными являются методы изучения модификационного действия химических загрязнителей на уровне микросомальной монооксигеназной системы с параллельным исследование возможных неблагоприятных эффектов на уровне мембраноструктурированых ферментов [1, 2, 3]. Основной структурно-функциональной единицей, осуществляющей эти процессы, является эндоплазматическая сеть гепатоцитов, а именно: ферментная система микросомальной мембраны, участвующая в детоксикации неполярных химических веществ.

Исследованию подвергся триглицидиловый эфир полиоксипропилентриола молекулярной массы 503 (Л-503). Программа исследования предусматривала проведение подострого опыта на белых крысах, которым ежедневно, утром до кормления вводились перорально с помощью металлического зонда водные растворы эпоксидсодержащего олигоэфира из расчета 1/100 и 1/1000 ЛД50. Продолжительность токсификации животных составляла 45 суток.

По завершении эксперимента изучали влияние лапроксида на две микросомальные электронно-транспортные системы: НАДФ•Н, связанную с цитохромом Р450  в качестве конечного звена, и НАД•Н, связанную с цитохромом b5 в качестве акцептора электронов. Исследовали такие параметры микросомального окисления, как дыхательная активность, содержание цитохромов Р450, b5, активность редуктаз.

Для оценки групповых различий полученных результатов использовали статистический параметрический t-критерий Стьюдента-Фишера.

Изучение влияния лапроксида в подостром опыте на белых крысах выявило повышение деметилазной активности микросом гепатоцитов в группах животных токсифицированных 1/100 ДЛ50 (табл. 1) на 135,38 % под воздействием Л-503. Вещества в 1/1000 ДЛ50 не изменяли О-деметилазную активность. Ксенобиотик в условиях длительного поступления в организм в 1/100 ДЛ50 повышали НАДФ•Н-цитохром С-редуктазную и НАД•Н-цитохром С-редуктазную активность на 45,89 % и 53,83 % под влиянием Л-503.

*Таблица 1.*

**О-деметилазная (нмоль р-нитрофенола/мин∙мг белка) и НАДФ∙Н-, НАД∙Н-цитохром С-редуктазная (нмоль цитохрома С/мин∙мг белка) активности микросом гепатоцитов (М±m)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели | Вещества, ДЛ50 | | |
| Контроль | Л-503 | |
| 1/100 | 1/1000 |
| О-деметилаза | 6,84±0,75 | 16,10±1,38\* | 7,53±0,85 |
| НАДФ•Н-цитохром С-редуктаза | 187,6±20,4 | 273,7±24,5\* | 206,4±27,8 |
| НАД•Н-цитохром С-редуктаза | 927,4±48,6 | 1486,2±69,3\* | 943,6±58,4 |

Примечание: \* различия достоверные р ≤ 0,05

Эти данные показывают, что лапроксиды воздействуют в условиях подострого опыта на две электронно-транспортные цепи: монооксигеназную и редуктазную. Скорость эндогенного дыхания микросом, окисления НАДФ•Н и НАДФ•Н в присутствии ЭДТА, а также интенсивность ПОЛ повышались в случае перорального поступления в организм 1/100 ДЛ50 (табл. 2).

Так, следует отметить, что скорость эндогенного микросомального дыхания повышалась на 135 %; скорость окисления НАДФ•Н на 157,7 %; скорость окисления НАДФ•Н в присутствии ЭДТА на 118,02 %; скорость ПОЛ на 446,51 % у групп животных токсифицированных Л-503. Исследования показывают значительную активацию ПОЛ, превышающую уровни контроля более чем в 5 раз. Эти данные могут указывать на мембранотропное действие эпоксидсодержащих олигоэфиров и способность их активировать накопление активных форм кислорода. Анализ содержания цитохромов обнаружил повышение их в суспензии микросом под воздействием 1/100 ДЛ50: цитохром b5 повышался на 40,15 %, а цитохром Р450 на 90,56 % у групп животных токсифицированных Л-503 (табл. 3).

*Таблица 2.*

**Потребление кислорода микросомами гепатоцитов в условиях длительной токсификации лапроксидами**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели | Вещества, М±m (ДЛ50) | | |
| Контроль | Л-503 | |
| 1/100 | 1/1000 |
| Скорость эндогенного дыхания, (нмоль О2 / мин • мг белка) | 1,36±0,23 | 3,20±0,46\* | 1,43±0,28 |
| Скорость окисления НАДФ•Н, (нмоль О2 / мин • мг белка) | 3,24±0,42 | 8,35±1,16\* | 3,34±0,37 |
| Скорость окисления НАДФ•Н в присутствии ЭДТА, (нмоль О2 / мин • мг белка) | 2,83±0,37 | 6,17±0,54\* | 3,10±0,42 |
| Скорость перекисного окисления (нмоль О2 / мин • мг белка) | 0,43±0,08 | 2,35±0,28\* | 0,52±0,13 |

Примечание: \* различия достоверные р ≤ 0,05

*Таблица 3.*

**Влияние лапроксидов на содержание цитохромов в подостром опыте (нмоль/мг белка), М±m**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели | Вещества, ДЛ50 | | |
| Контроль | Л-503 | |
| 1/100 | 1/1000 |
| Цитохром b5 | 0,630±0,104 | 0,883±0,07\* | 0,68±0,102 |
| Цитохром P450 | 0,964±0,157 | 1,837±0,12\* | 1,096±0,143 |

Примечание: \* различия достоверные р ≤ 0,05

В 1/1000 ДЛ50 вещество не оказывало влияния на микросомальную систему детоксикации ксенобиотиков.

**Вывод.**

1. Ксенобиотик Л-503 в 1/100 ДЛ50 активировал монооксигеназную и редуктазную цепи микросом эндоплазматической сети гепатоцитов.

2. В 1/100 ДЛ50 лапроксид стимулировали О-деметилазную, НАДФ•Н-цитохром С-редуктазную, НАД•Н-цитохром С-редуктазную активность микросом гепатоцитов на фоне повышения скорости эндогенного дыхания, скорости окисления НАДФ•Н, скорости окисления НАДФ•Н в присутствии ЭДТА и скорости ПОЛ.

3. Лапроксид Л-503 в 1/100 ДЛ50 стимулировал продукцию цитохромов b5 и Р450.

4. Исследуемый ксенобиотик активировал свободнорадикальные процессы, ПОЛ и является индуктором продукции активных форм кислорода и потенциально опасным веществом в аспекте развития возможных отдаленных эффектов.

5. В 1/1000 ДЛ50 лапроксид не нарушал функцию детоксикации ксенобиотиков.

**Библиографический список.**

1. Сидоренко Г.И. Методические и теоретические аспекты гигиены окружающей среды / Г.И. Сидоренко // Гигиена окружающей среды в СССР. - 1989. - С. 5-14.
2. Методические основы регламентации сложных смесей: триэтаноламиновых солей алкилфосфатов и алкилполифосфатов в воде водоемов / [А.Я. Цыганенко, Н.Г. Щербань, Л.А. Бондаренко и др.]. – Белгород: Белвитамины, 2001. – 178 с.
3. Этиология и патогенетические механизмы модельного атерогенеза / [И.А. Григорова, Б.И. Григоров, В.Н. Погорелов и др.]. – Харьков: Оригинал, 1999. – 183 с.
4. Детергенты – модуляторы радиомиметических эффектов / [В.И. Жуков, В.В. Мясоедов, Ю.И. Козин и др.]. - Белгород: Белвитамины, 2000. – 375 с.
5. Komot S.A. Interaction of Ca2+ with endoplasmic reticulum of rat livery a standardized procedure for the isolation of rat liver microsomass / S.A. Komot, K.A. Narayan // Analyt. Biochem. – 1972. - Vol. 48, № 1. – P. 53-61.
6. Ernster L. Enzymo-structure relationships in endoplasmatic reticulum of rat liver. A morphological and biochemical study / L. Ernster, Ph. Siekevitz, G.E. Palode // J. Molek. Biol. – 1962. – Vol.15, № 3. – P.541-562.
7. Omara T. The carbon monooxidebinding pigment of liver microsomes / T. Omara, R. Sato // J. Molek. Biol. – 1964. – Vol. 239, № 7. – P. 2379-2385.