

УДК 577.352.4:616.36-018-092.9

О. Наконечна, д-р мед. наук
Харківський національний медичний університет, Харків, Україна,
А. Безродна, асп.
К. Кривонос, канд. мед. наук, асист.
Харківський національний медичний університет, Харків, Україна,
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

ВПЛИВ БЛОКСОПОЛІМЕРІВ НА РЕГУЛЯЦІЮ Й ОСНОВНІ ПОКАЗНИКИ БІЛКОВОГО ТА ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ В ЩУРІВ В УМОВАХ ПІДГОСТРОГО ТОКСИКОЛОГІЧНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ

У процесі підгострого токсикологічного експерименту вивчено вплив групи блоксополімерів (БП) у складі поліетиленгліколю (ПЕГ-400), поліпропіленгліколю (ППГ) та етиленгліколю (ЕГ) на основні показники вуглеводного і білкового обміну та їх регуляцію в організмі щурів. За результатами досліджень визначено, що зазначені ксенобіотики (КБ) у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ50 порушують регуляцію вуглеводного й білкового обміну та їх основні показники. Дослідженнями вмісту гормонів, які регулюють білковий і вуглеводний обмін, у крові щурів виявлено зниження інсуліну, тестостерону та естрадіолу. Аналіз вмісту інсуліну виявив його зниження в сироватці крові за умов впливу ПЕГ-400 у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ50 на 54 і 38 %, відповідно. За умов впливу ППГ вміст інсуліну знижувався на 51 і 30 % залежно від дози. Токсифікація щурів ЕГ сприяла зниженню вмісту інсуліну на 59 і 44 %. Вміст тестостерону в самців щурів знижувався на 52 та 41 % за умов впливу поліетиленгліколю в дозах 1/10 та 1/100 ДЛ50, відповідно, а естрадіолу – на 47 та 42 %. Токсифікація щурів ксенобіотиком ППГ у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ50 спричинила також зниження тестостерону на 34 та 25 %, а естрадіолу – на 33 та 28 % відповідно для самців і самоць. Щодо оцінювання вмісту статевих гормонів за умов впливу найбільш токсичного ксенобіотика ЕГ, то зміни, які спостерігалися, були найсуттєвішими, а саме: вміст тестостерону знижувався на 71 та 57 % за умов впливу ЕГ у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ50, відповідно, а естрадіолу – на 64 та 58 %.

Дослідженнями моніторингових показників вуглеводного та білкового обміну в організмі щурів під впливом ксенобіотиків виявлено зниження в крові глюкози та лактату. Оцінка моніторингових показників білкового обміну під впливом ПЕГ-400, ППГ та ЕГ засвідчила зниження загального білка й сечовини на тлі підвищення креатиніну.

Результати підгострого токсикологічного експерименту достовірно доводять наявність порушення білкового і вуглеводного обміну та їх регуляції в організмі щурів під впливом досліджуваних ксенобіотиків.

Ключові слова: ксенобіотики, токсифікація, регуляція, білковий обмін, вуглеводний обмін.

Вступ. Блоксополімери (БП) на основі оксипропілену та етилену широко використовуються практично в усіх галузях господарства країни, а постійно зростаючий асортимент косметичних і миючих засобів, пральних порошків і сучасних будівельних матеріалів для оздоблення квартир для населення обумовлює агресивне проникнення цих ксенобіотиків (КБ) до середовища перебування людини [1, 2]. Зростаючий вплив на організм КБ змінює його стійкість та імунологічну реактивність, оскільки за літературними даними (у т. ч. авторів публікації) цей клас хімічних речовин володіє радіоімітетичними та мембранотропними властивостями, викликає в організмі широкий спектр порушень, підвищує інтенсивність вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), що може призвести до дисбалансу основних регуляторних систем (нервової, ендокринної, імунної) [3]. Недостатнє інформування населення щодо впливу побутової хімії на організм людини сприяє збільшенню захворюваності різних груп населення на безпліддя, ожиріння, вади розвитку, рак, оскільки доведено, що КБ як ендокринні руйнівники (ЕР) призводять до порушення функції ЦНС, цитоподібної залози, обміну речовин, гомеостазу тощо [4]. Епігенетичні зміни за умов впливу КБ відіграють ключову роль у диференціюванні клітин упродовж життя й у період ембріогенезу, оскільки дані хімічні речовини можуть суттєво впливати на експресію генів у всіх тканинах організму [5]. На рівні популяції це матиме наслідки для розвитку спектра патологічних станів, які об'єднані під однією етіологією й називаються екопатологічними захворюваннями [6]. У результаті створено реальну небезпеку для здоров'я широких верств населення.

Зокрема, в експериментальних роботах вітчизняних учених розкриті питання впливу різних класів КБ на прикладі оксетильованих алкілфенолів на гормональний обмін білих щурів. Доведено, що ці речовини впливають на порушення з боку ендокринної системи на всіх рівнях її структурно-функціональної організації (гіпоталамус – гіпофіз – наднирники) [7].

В основі механізму дії КБ як ЕР лежить їх властивість специфічно з'єднуватися як ліганди з гормональними рецепторами клітин, які відповідають на ці сигнали гормоноподібними ефектами [8, 9], тобто ЕР грають роль псевдогормонів, оскільки викликані ними гормональні ефекти фізіологічно не обумовлені. З огляду на можливість постійного надходження КБ із водою, повітрям, продуктами харчування й акумуляції їх у клітинах і тканинах живих організмів, створюються умови для їх тривалої дії, що замінює цілеспрямоване виділення власних гормонів. ЕР можуть виступати як системні нейроендокринні та імунні забруднювачі, істотно порушуючи перебіг регуляторних процесів у організмі тварин і людини [10].

Учені, які розробляють медико-біологічні аспекти проблеми КБ, зазначають, що глибокі механізми метаболічних порушень виникнення та розвитку широкого спектра патологій унаслідок шкідливого впливу цього класу блоксополімерів на організм потребують постійного всебічного дослідження як у плані поглиблення, так і з метою вивчення нових класів ксенобіотиків [11].

Метою цього дослідження є вивчення впливу групи блоксополімерів у складі поліетиленгліколю, поліпропіленгліколю та етиленгліколю на регуляцію й основні показники вуглеводного і білкового обміну в організмі щурів за умов підгострого токсикологічного експерименту.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проведено на 70 білих щурах обох статей популяції WAG. Тварини перебували у стандартних умовах віварію. Тварин поділили на сім експериментальних груп: контрольну та шість дослідних по десять тварин у кожній. Розрахунок необхідної дози ксенобіотиків для підгострого експерименту здійснювали, виходячи з даних про параметри гострої токсичності [12]: 1/10 та 1/100 від середньолетальної дози (ДЛ₅₀) досліджуваних речовин відповідно становили для ПЕГ-400 2,89 та 0,289 г/кг маси тіла щурів, ППГ – 3,25 та 0,325 г/кг, ЕГ – 0,55 та 0,055 г/кг. Водні розчини КБ щодня натщесерце вводили внутрішньовшлунково дозою 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀ за допомогою

металевого зонда протягом 45 діб. Контрольна група тварин отримувала відповідні об'єми питної води.

Після закінчення 45-денного підгострого токсикологічного експерименту щурів виводили з нього відповідно до Міжнародних рекомендацій щодо проведення медико-біологічних досліджень із використанням лабораторних тварин шляхом цервікальної дислокації із застосуванням гільйотини згідно із затвердженими інструкціями та законодавчими актами.

Після закінчення експерименту в сироватці крові визначали вміст основних показників вуглеводного (глюкози, лактату) і білкового обміну (сечовини, креатиніну, загального білка), а також гормонів, які їх регулюють – вміст інсуліну, тестостерону й естрадіолу.

Вміст загального білка в крові визначали за допомогою біуретової реакції [13]. Принцип методу: білки реагують у лужному середовищі із сірководневою міддю з утворенням сполук фіолетового кольору.

Вміст креатиніну в сироватці крові та сечі визначали спектрофотометричним методом за допомогою набору реактивів "Філісіт-Діагностика" (Дніпро, Україна). Принцип методу заснований на тому, що пікрінова кислота взаємодіє в лужному середовищі з креатиніном з утворенням продукту червоного кольору [14].

Вміст сечовини в сироватці крові та сечі визначали діацетилмонооксидним методом за допомогою набору реактивів "Філісіт-Діагностика" (Дніпро, Україна). Принцип методу заснований на тому, що сечовина утворює з діацетилмонооксидом у присутності іонів заліза (III) та тіосемікарбазиду комплекс червоного кольору, за інтенсивністю забарвлення якого визначали її концентрацію [13].

Концентрацію глюкози в сироватці крові визначали глюкозооксидазним методом з використанням наборів реактивів фірми АТ "Реагент" (Україна, Дніпро). Принцип методу: глюкоза окиснюється під дією глюкозооксидази киснем повітря з утворенням гідрогену пероксиду, який у присутності фенолу з 4-аміноантипірином формуює забарвлену сполуку [13].

Концентрацію лактату в сироватці крові визначали ензиматичним колориметричним методом. Принцип методу: молочна кислота взаємодіє з киснем за дії лактатооксидази з утворенням піривату та пероксиду водню. Останній з 4-аміноантипірином і *n*-хлорфенолом під дією пероксидази утворює хіноніміновий забарвлений продукт.

Вміст естрадіолу й тестостерону в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів реагентів фірми ООО "ХЕМА" (РФ): "Естрадіол-ИФА", "Тестостерон-ИФА". Вміст інсуліну визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів реагентів фірми "EIA-2048 Insulin Elisa" (США). Дослідження проведені на біохімічному аналізаторі "Lab Line-80" (Австрія). Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакету програм Statistic 6.0.

Результати досліджень та їх обговорення. За результатами досліджень вмісту гормонів, які регулюють білковий і вуглеводний обмін, за умов впливу досліджуваних ксенобіотиків ПЕГ-400, ППГ та ЕГ у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀ було виявлено зниження інсуліну, тестостерону й естрадіолу в крові щурів (табл. 1).

Таблиця 1. Вміст гормонів в умовах тривалої субтоксичної дії ПЕГ-400, ППГ та ЕГ у крові щурів (M±m, n=10)

Показники	Контроль (n=10)	Група спостереження, ДЛ ₅₀					
		ПЕГ-400		ППГ		ЕГ	
		1/10	1/100	1/10	1/100	1/10	1/100
Інсулін (мкОд/мл)	37,52±3,66	17,17±1,69*	23,12±1,43*	18,24±1,93*	26,45±2,34*	15,24±1,82*	20,86±1,86*
Естрадіол (мкОд/мл), самки	8,43±0,76	4,45±0,34*	4,89±0,47*	5,67±0,41*	6,03±0,37*	3,04±0,46*	3,58±0,54*
Тестостерон (мкОд/мл), самці	0,87±0,06	0,42±0,06*	0,51±0,05*	0,57±0,04*	0,65±0,07*	0,25±0,07*	0,37±0,06*

Примітка: * – $p < 0,05$ відносно контролю

КБ в умовах довготривалого надходження в організм, володіючи мембранотропною дією, виступають у ролі модуляторів радіоміметичних ефектів, основними симптомами яких є: накопичення в організмі продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів; виснаження активності антиоксидантної системи; порушення структурно-функціонального стану біологічних мембран, зниження білоксинтезуючої функції клітин і активності маркерних мембраноспецифічних ферментів; порушення біоенергетики, окисного фосфорилування і тканинного дихання, пригнічення клітинного і гуморального імунітету, зміщення гормональної та нейромедіаторної активності, синтезу РНК та ДНК [3, 15].

КБ викликають в організмі щурів значні структурно-метаболичні порушення в печінці, які поєднані з її детоксикаційною функцією. Оскільки печінка бере участь у метаболізмі деяких гормонів, то її дисфункція за умов впливу КБ може супроводжуватися порушеннями цих процесів. Так, інсулін інактивується в печінці шляхом протеолізу або дезамінування, з тестостерону утворюються 17-кетостероїди андростерон і етіохоланолон, які кон'югують із сульфатами та виводяться в такому вигляді із сечею. Естрадіол у печінці перетворюється на естріол і естрон, після чого кон'югує з глюкуроновою кислотою і сульфатами [3].

Відомо, що ключову роль у регуляції вмісту глюкози в крові відіграє гормон інсулін. Вміст цього гормону в крові змінюється паралельно вмісту глюкози [7]. Аналіз вмісту інсуліну виявив його зниження в сироватці крові за умов впливу ПЕГ-400 у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀ на 54 і 38 %, відповідно. За умов впливу ППГ вміст інсуліну знижувався на 51 і 30 % залежно від дози. Токсифікація щурів ЕГ сприяла зниженню вмісту інсуліну на 59 і 44 % (табл. 1). КБ погіршують передачу сигналу інсуліну в периферичних тканинах, з'являється резистентність до інсуліну через сприяння експресії супресорів сигналізації цитокінів [16].

Гормони анаболічної дії – це статеві гормони. Біохімічний ефект тестостерону полягає в активації синтезу білка, РНК, ДНК. Естрадіол активує в печінці синтез транспортних білків для тироксину, заліза, міді тощо [17–19]. Вміст тестостерону в самців щурів знижувався на 52 та 41 % за умов впливу поліетиленгліколю в дозах 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀, відповідно, а естрадіол у самиць – на 47 та 42 %. Токсифікація щурів ксенобіотиком ППГ у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀ призвела також до зниження тестостерону на 34 та 25 %, а естрадіолу – на 33 та 28 % відповідно для самців і самиць. Щодо оцінки вмісту статевих гормонів за умов впливу найбільш токсичного ксенобіотика ЕГ, то зміни, які спостерігалися, були

найсуттєвішими, а саме: вміст тестостерону знижувався на 71 та 57 % за умов впливу ЕГ у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀, відповідно, а естрадіол – на 64 та 58 %.

Таким чином, токсифікація щурів ксенобіотиками пригнічує синтез як основного регулятора обміну глюкози та інсуліну, так і статевих гормонів, які безпосеред-

ньо впливають на матричний синтез білка в умовах тривалого підгострого експерименту.

Результати дослідження вмісту основних показників білкового та вуглеводного обміну в крові щурів за умов впливу досліджуваних ксенобіотиків ПЕГ-400, ППГ та ЕГ у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀ виявили суттєві їх зміни (табл. 2).

Таблиця 2. Вміст показників вуглеводного та білкового обміну в умовах тривалої субтоксичної дії ПЕГ-400, ППГ та ЕГ у крові щурів (M±m, n=10)

Показники	Контроль (n=10)	Група спостереження, ДЛ ₅₀					
		ПЕГ-400		ППГ		ЕГ	
		1/10	1/100	1/10	1/100	1/10	1/100
Глюкоза (ммоль/л)	4,65±0,37	1,93±0,14*	2,29±0,16*	2,23±0,21*	2,78±0,25*	1,56±0,10*	1,97±0,15*
Лактат (ммоль/л)	4,8±1,3	2,15±0,25*	2,42±0,16*	2,36±0,31*	2,63±0,24*	2,03±0,21*	2,27±0,25*
Сечовина (ммоль/л)	5,16±0,32	3,82±0,81*	4,4±0,57*	4,30±1,36*	4,85±0,24*	2,84±0,78*	3,51±0,88*
Креатинін (мкмоль/л)	69,2±4,17	130,8±2,94*	117,1±3,15*	127,4±2,17*	113,3±4,5*	169,8±5,98*	137,1±6,25*
Загальний білок (г/л)	74,2±3,8	52,6±2,8*	58,4±2,9*	58,6±1,7*	63,1±2,4*	32,6±4,6*	41,6±3,5*

Примітка: * – p<0,05 відносно контролю

КБ шкідливо впливають на енергетичний баланс і гомеостаз глюкози. Глюкоза транспортується крізь плазматичну мембрану за допомогою специфічних білків-переносників монокарбоксилату 1 (МСТ1) і монокарбоксилату 4 (МСТ4). За умов впливу КБ відбувається порушення функціонування в мембрані білків-транспортерів, а саме пригнічення їх діяльності, як наслідок спостерігається менше виробництво і транспортування лактату, що призводить до численних дегенеративних відхилень у клітинах, зокрема до змін у циклі Креба й активності його ферментів (малатдегідрогенази, ізоцитратдегідрогенази тощо) у мітохондріальних фракціях, зниження аеробного окиснення ацетил-КоА, низького рівня генерації АТФ і як наслідок – апоптозу [20].

Оцінка моніторингових показників вуглеводного обміну під впливом поліетиленгліколю, поліпропіленгліколю та етиленгліколю в дозах 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀ виявила зниження в крові глюкози та лактату.

Так, ПЕГ-400 знижує в крові вміст глюкози на 58 і 51 % та лактату – на 55 і 50 % відповідно в дозах 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀ (табл. 2). Токсифікація ПЕГ-400 щурів знижує в крові вміст глюкози на 52 і 40 %, лактату – на 51 і 45 %, відповідно. За умов токсифікації ксенобіотиком ЕГ спостерігалось зниження в крові вмісту глюкози на 66 і 58 % на тлі зниження лактату на 58 і 53 %.

У попередніх дослідженнях ми виявили, що ксенобіотики значно впливають на структурний і метаболічний стан печінки, призводять до порушення функції монооксигеназної системи, змін фізико-хімічних властивостей і фосфоліпідного складу мембран гепатоцитів [3].

Оцінка моніторингових показників білкового обміну під впливом поліетиленгліколю, поліпропіленгліколю та етиленгліколю в дозах 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀ виявила зниження в крові загального білка й сечовини на тлі підвищення креатиніну, що дозволяє судити про превалювання катаболічних процесів над анаболічними синтезами, а також пригнічення білоксинтезуючої функції печінки [21].

ПЕГ-400 знижує вміст загального білка на 29 і 21 %, сечовини – на 26 і 15 % на тлі підвищення вмісту креатиніну на 89 і 69 %, відповідно, у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀ (табл. 2).

Токсифікація ППГ знижує вміст загального білка на 21 і 15 %, сечовини – на 17 і 6 % на тлі підвищення вмісту креатиніну на 84 і 64 %, відповідно, у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀.

Токсифікація ЕГ знижує вміст загального білка на 56 і 44 %, сечовини – на 45 і 32 % на тлі підвищення

вмісту креатиніну на 145 і 98 %, відповідно, у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀.

Висновки. За результатами досліджень установлено, що поліетиленгліколь, поліпропіленгліколь і етиленгліколь у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀ порушують вуглеводний і білковий обмін та їх регуляцію.

1. Результати дослідження вмісту гормонів, які регулюють білковий і вуглеводний обмін у крові щурів за умов впливу досліджуваних ксенобіотиків ПЕГ-400, ППГ та ЕГ у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀, виявили зниження інсуліну, тестостерону та естрадіолу.

2. Оцінка моніторингових показників вуглеводного обміну в організмі щурів під впливом ПЕГ-400, ППГ та ЕГ у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀ виявила зниження вмісту глюкози та лактату.

3. Оцінка моніторингових показників білкового обміну в організмі щурів під впливом ПЕГ-400, ППГ та ЕГ у дозах 1/10 та 1/100 ДЛ₅₀ виявила зниження в крові загального білка та сечовини на тлі підвищення креатиніну.

Список використаної літератури:

1. Blythe T. Electrical Properties of Polymers / T. Blythe, D. Bloor. – London : Cambridge University Press. – 2008.
2. Статистичний бюлетень "Виробництво промислової продукції за видами в Україні за 2016 рік". – К., 2017.
3. Наконечна О. А. Біохімічні механізми порушень стану інтегративних систем організму за умов дії простих полієфірів та засоби їх корекції : автореф. дис ... д-ра мед. наук / О. А. Наконечна. – Луганськ, 2012.
4. The impacts of endocrine disruptors on wildlife, people and their environments. The Weybridge+15 (1996–2011) report. European Environment Agency. – Copenhagen, Denmark, European Environment Agency. – 2012.
5. Collotta M. Epigenetics and pesticides / M. Collotta, P. A. Bertazzi, V. Bollati // Toxicology. – 2013. – № 307. – P. 35–41.
6. Наконечна О. А. Інформативні біохімічні показники для оцінки стану нервової системи організму за умов тривалого впливу простих полієфірів / О. А. Наконечна // Експериментальна і клінічна медицина. – 2014. – № 1(62). – С. 32–35.
7. Маракушин Д. И. Влияние оксигенированных алкилфенолов на гормональный обмен белых крыс в подостром эксперименте / Д. И. Маракушин, О. А. Наконечная, И. Г. Максимова // Annals of Mechnikov Institute. – 2013. – № 2. – С. 35–39.
8. Skinner M. K. Endocrine disruptors in 2015: epigenetic transgenerational inheritance / M. K. Skinner // Nat. Rev. Endocrinol. – 2016. – № 12. – С. 68–70.
9. Endocrinedisrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement / E. Diamanti-Kandarakis, J. P. Bourguignon, L. C. Giudice et al. // Endocrine Reviews. – 2009. – Vol. 30, № 4. – P. 293–342.
10. Ендокринні руйнівники в Україні: стан проблеми та шляхи її вирішення (Національний огляд. Перша версія) НАМН, КІЇВ, 2018 – 159 с.
11. Gabbianelli R. Modulation of the Epigenome by Nutrition and Xenobiotics during Early Life and across the Life Span: The Key Role of Lifestyle / R. Gabbianelli // Lifestyle Genomics. – 2018. – Published online : July 12. DOI: 10.1159/000490751.

12. Дымент О. Н. Гликоли и другие производные окисей этилена и пропилена / О. Н. Дымент. – М.: Химия, 1976.
13. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – 3-е изд. – М.: Медпрессинформ, 2009.
14. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / под ред. проф. В. В. Меншикова. – М.: Медицина, 1987.
15. Жуков В. И. Простые и макроциклические эфиры: научные основы охраны водных объектов / В. И. Жуков, Л. Д. Попова, О. В. Зайцева. – Х.: Торнадо, 2000.
16. Effect of bisphenol A on SOCS-3 and insulin signaling transduction in 3T3-L1 adipocytes / E. D. Yue, C. Wei, Q. I. Humin, Q. L. Qian // Molecular medicine reports. – 2016. – Vol. 14. – P. 331–336.
17. Біохімічні показники в нормі і при патології: навч. довідник / Д. П. Бойкін, Т. І. Бондарчук, О. Л. Іванків та ін.; за ред. О. Я. Склярєва. – К.: Медицина, 2007.
18. Xing H. Z. 3-Monochloropropane-1, 2-diol causes irreversible damage to reproductive ability independent of hormone changes in adult male rats / H. Z. Xing, B. Fang, G. F. Pang // Food Chem. Toxicol. – 2018. – № 16. – P. 69–75.
19. Chen Y. Testosterone mediates hyperthermic response of mice to heat exposure / Y. Chen, T. Yu // Life Sci. – 2018. – № 1 (214). – P. 34–40.
20. Analysis Related to the Effects of Xenobiotics on Glucose Metabolism in Male Testes Research Trends and Hotspots / F. Yongsheng, Y. Guangxia, Y. Jun, S. Jiantao // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2018. – № 15(8). – P. 15–29.
21. Decoding cell death signals in liver inflammation / C. Brenner, L. Galluzzi, O. Kepp, G. Kroemer // J. of Hepatology. – 2013. – № 59(3). – P. 583–594.

References

1. Blythe T., Bloor D. Electrical Properties of Polymers. London: Cambridge University Press, 2008. 496 p.
2. Statistical bulletin "Production of industrial products by types in Ukraine for 2016". – K., 2017.
3. Nakonechnaya O. A. Biochemical mechanisms of violations of the state of integrative systems of the organism under the conditions of the action of simple polyesters and means of their correction: abstract of dissertation Doctor of Medical Sciences. Lugansk, 2012. 40 p.
4. The impacts of endocrine disruptors on wildlife, people and their environments. The Weybridge+15 (1996–2011) report. European Environment Agency: Copenhagen, Denmark, European Environment Agency, 2012. 112 p.
5. Collotta M., Bertazzi P.A., Bollati V. Epigenetics and pesticides. Toxicology. 2013;307:35–41.
6. Nakonechnaya O.A. Informative biochemical indicators for assessing the state of the nervous system of the organism under conditions of prolonged exposure to simple polyethers. Experimental and clinical medicine. 2014; 1(62): 32–35.

О. Наконечная, д-р мед. наук

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина, А. Безродная, асп.,

К. Кривонос, канд. мед. наук, асист.

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина,

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Харьков, Украина

ВЛИЯНИЕ БЛОКСОПОЛИМЕРОВ НА РЕГУЛЯЦИЮ И ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БЕЛКОВОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У КРЫС В УСЛОВИЯХ ПОДОСТРОГО ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

В процессе подострого токсикологического эксперимента изучено влияние группы блоксополимеров (БП) в составе полиэтиленгликоля (ПЭГ-400), полипропиленгликоля (ППГ) и этиленгликоля (ЭГ) на основные показатели углеводного и белкового обмена и их регуляцию в организме крыс. По результатам исследований установлено, что данные ксенобиотики (КБ) в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ50 нарушают регуляцию углеводного и белкового обмена и их основные показатели. Исследованиями содержания гормонов, которые регулируют белковый и углеводный обмен, в крови крыс установлено снижение инсулина, тестостерона и эстрадиола. Анализ содержания инсулина показал его снижение в сыворотке крови при воздействии ПЭГ-400 в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ50 на 54 и 38 %, соответственно. В условиях воздействия ППГ содержание инсулина снижалось на 51 и 30 % в зависимости от дозы. Токсификация крыс ЭГ способствовала снижению содержания инсулина на 59 и 44 %. Содержание тестостерона у самцов крыс снижалось на 52 и 41 % в условиях воздействия полиэтиленгликоля в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ50, соответственно, а эстрадиола у самок – на 47 и 42 %. Токсификация крыс ксенобиотиком ППГ в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ50 привела также к снижению тестостерона на 34 и 25 %, а эстрадиола – на 33 и 28 % соответственно для самцов и самок. В результате оценки содержания половых гормонов в условиях воздействия наиболее токсичного из ксенобиотиков ЭГ обнаружено, что наблюдавшиеся изменения были существенными, а именно: содержание тестостерона снижалось на 71 и 57 % в условиях воздействия ЭГ в дозах 1/10 и 1/100 ДЛ50, соответственно, а эстрадиола – на 64 и 58 %. Исследованиями мониторинговых показателей углеводного и белкового обмена в организме крыс под влиянием ксенобиотиков установлено снижение в крови глюкозы и лактата. Оценка мониторинговых показателей белкового обмена под влиянием ПЭГ-400, ППГ и ЭГ показала снижение общего белка и мочевины на фоне повышения креатинина.

Результаты подострого токсикологического эксперимента достоверно доказывают наличие нарушений белкового и углеводного обмена.

Ключевые слова: ксенобиотики; токсификация; регуляция, белковый и углеводный обмен.

7. Marakushin D.I., Nakonechnaya O.A., Maksimova I.G. The effect of oxyethylenated alkylphenols on the hormone exchange of white rats in a subacute experiment. Annals of Mechnikov Institute. 2013; 2:35-39.

8. Skinner M.K: Endocrine disruptors in 2015: epigenetic transgenerational inheritance. Nat. Rev Endocrinol. 2016; 12: 68–70.

9. Diamanti-Kandarakis E., Bourguignon J.P., Giudice L.C. [et al.] Endocrinedisrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. Endocrine Reviews. 2009; 4(30): 293–342.

10. National survey of endocrine disrupters in Ukraine: the state of the problem and the ways of its solution (First version) NAMS, KYIV, 2018 – 159 p.

11. Gabbianelli R. Modulation of the Epigenome by Nutrition and Xenobiotics during Early Life and across the Life Span: The Key Role of Lifestyle. Lifestyle Genomics. 2018; Published online: July 12. DOI: 10.1159/000490751

12. Dyiment O. N. Glycols and other derivatives of oxides of ethylene and propylene. Moscow: Chemistry, 1976. 373 p.

13. Kamyshnikov V. S Handbook of clinical, biochemical research and laboratory diagnosis. 3th ed. – M.: MEDpress Inform, 2009. 896 p.

14. Laboratory research methods in the clinic. Handbook / Ed. prof. V.V. Menshikov. – M: Medicine, 1987. 368 p.

15. Zhukov V.I., Popova L.D., Zaytseva O.V. Simple and macrocyclic ethers: the scientific basis for the protection of water bodies. Kharkov: Tornado, 2000. 438 p.

16. Yue E.D., Wei Chen, Humin Q.I., Qian Q.L. Effect of bisphenol A on SOCS-3 and insulin signaling transduction in 3T3-L1 adipocytes. Molecular medicine reports. 2016.; 14: 331-336.

17. Boykin D.P. Biological Indicators in Norms and Pathologies / For ed. O.Y. Sklyarov. – K.: Medicine, 2007. – 320 p.

18. Xing H.Z., Fang B., Pang G.F. 3-Monochloropropane-1, 2-diol causes irreversible damage to reproductive ability independent of hormone changes in adult male rats. Food Chem. Toxicol. 2018; 16: 69-75.

19. Chen Y., Yu T. Testosterone mediates hyperthermic response of mice to heat exposure. Life Sci. 2018; 1 (214): 34-40.

20. Yongsheng F., Guangxia Y., Jun Y., Jiantao S. Analysis Related to the Effects of Xenobiotics on Glucose Metabolism in Male Testes Research Trends and Hotspots. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2018; 15(8): 15-29.

21. Brenner C., Galluzzi L., Kepp O., Kroemer G. Decoding cell death signals in liver inflammation. Journal of Hepatology. 2013; 59(3): 583-94.

Надійшло до редакції 2.10.2018

Отримано виправлений варіант 1.11.2018

Підписано до друку 1.11.2018

Received in the editorial 2.10.2018

Received a revised version on 1.11.2018

Signed in the press on 1.11.2018

O. Nakonechna, DSc.
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine,
A. Bezrodnaya, PhD, stud.,
K. Krivonos, assist. prof.,
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine,
Kharkiv National University named by V.N. Karazin, Kharkiv, Ukraine

EFFECT OF BLOXOPOLYMERS ON REGULATION AND MAIN INDICATORS OF THE PROTEIN AND CARBOHYDRATE METABOLISM IN RATS UNDER CONDITIONS OF SUBJECT TOXICOLOGICAL EXPERIMENT

In the process of a subacute toxicological experiment, the influence of a group of bloxopolymers (BP) in the composition of polyethylene glycol (PEG-400), polypropylene glycol (PPG) and ethylene glycol (EG) on the main indicators of carbohydrate and protein metabolism and their regulation in the rat organism was studied. According to the results of research, it was established that these xenobiotics (XB) in doses of 1/10 and 1/100 DL50 violate the regulation of carbohydrate and protein metabolism and their main indicators. Studies of the content of hormones that regulate protein and carbohydrate metabolism in the blood of rats revealed a decrease in insulin, testosterone and estradiol. Analysis of the content of insulin revealed its decrease in serum when exposed to PEG-400 at a doses of 1/10 and 1/100 DL50 by 54% and 38%, respectively. In terms of exposure to PPG, the insulin content decreased by 51% and 30% depending on the dose. Toxicification of EG rats contributed to a decrease in the insulin content by 59% and 44%. The content of testosterone in male rats decreased by 52% and 41% under conditions of exposure to polyethylene glycol at a doses of 1/10 and 1/100 DL50, respectively, and estradiol in females – by 47% and 42%. Toxicification of rats with xenobiotic PPG in doses of 1/10 and 1/100 DL50 also led to a decrease in testosterone by 34% and 25%, and estradiol by 33% and 28%, respectively, for males and females. As a result of evaluating the content of sex hormones under the conditions of exposure to the most toxic XB EG, they showed that the changes observed were significant, namely: the testosterone content decreased by 71% and 57% under the conditions of exposure to EG at a doses of 1/10 and 1/100 DL50, respectively, and estradiol – by 64% and 58%. Studies of monitoring indicators of carbohydrate and protein metabolism in the body of rats under the influence of XB revealed a decrease in blood glucose and lactate. Evaluation of monitoring parameters of protein metabolism under the influence of PEG-400, PPG and EG showed a decrease in total protein and urea against the background of increased creatinine.

According to the results of the subacute toxicological experiment, the presence of a violation of protein and carbohydrate metabolism and their regulation in the rat body under the influence of the studied XB has been proven.

Key words: xenobiotics, toxicification, regulation, protein metabolism, carbohydrate metabolism.

UDC: 547.415.5: [616-006.6: 612.6]

M. Prylutskyi, PhD stud.
National University "Kyiv-Mohyla Academy", Kyiv, Ukraine,
N. Starodub, Doctor of Biological Sciences, Professor
National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine,
T. Lebyedyeva, Senior Researcher, PhD of Technical Sciences,
P. Shpylovyy, PhD of Technical Science
Glushkov Institute of Cybernetics of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

EXPRESS CONTROL OF LEVELS OF POLYAMINES BY IMMUNE BIOSENSOR BASED ON SPR

Oncological diseases are very common throughout the population of many countries of the world, especially among middle-aged and elder people. The main threat of cancer diseases underlies in the difficulty of diagnosing them in the early stages. That is why it is extremely important to search, create and work out the latest diagnostic methods for oncological diseases that would allow to determine them more precisely and in shorter terms. The purpose of the work was to develop a method for qualitative and quantitative analysis of spermine and spermidine polyamines as potential tumour markers using an optical biosensor based on the phenomenon of surface plasmon resonance. To conduct the research, methods of biosensor analysis were used. In the course of the research, model solutions of spermine and spermidine polyamines were analyzed and changes in shifts of the resonance angle of the biosensor depending on the concentration of the analytes were determined. According to the results obtained, there is a reason to state that the developed biosensor technique allows detecting both spermine and spermidine in small concentrations (detection range from 10 ng/ml to 100 ng/ml). Modification of the surface of the transducer with solutions of protein A and bovine serum albumin not only improved the quality of the analysis, but also blocked the nonspecific binding sites of the studied analytes with a sensitive layer of antibodies. In addition, it was shown that resonance angle shifts were larger for spermine analysis than for spermidine, due to the differences in the spatial structure. According to the results, it has been concluded that the use of surface plasmon resonance-based biosensor with surface modified by antibody to spermine or spermidine is effective for quantitative and qualitative analysis of polyamines spermine and spermidine as potential tumour markers.

Key words: surface plasmon resonance, spermine, spermidine, biosensor, tumour markers.

Introduction. Modern methods of diagnostics of oncological diseases require a lot of time and costs. To improve the diagnostic method of cancer diseases, it is necessary to research and create new analytical methods that can simplify diagnostics, reduce its cost and improve the quality of diagnosis [1]. One of the perspective directions of diagnostics of oncological diseases in the early stages is the investigation of tumour markers, which allow detecting the occurrence of tumour process with high accuracy long before the appearance of clinical symptoms, especially in risk group patients [2, 3]. One of these markers are polyamines [4]. According to the preliminary data, it has been shown that there are higher levels of putrescine, spermidine and spermine in the tissues of cancer patients than in the normal tissue [5]. According to the research performed earlier it was stated that normal levels of polyamines in pancreatic cancer for spermidine was 286 nmol/ml and for spermine and 175 nmol/ml in

blood serum. Also, according to the data received by authors mentioned above, during pancreatic cancer the levels of polyamines became twice higher [6]. The other authors compared data concerning breast cancer. According to obtained data it was mentioned that concentration of polyamines in healthy people in breast tissue is in range 16.6-100 nmol/g of tissue for spermine and 18-89.3 nmol/g of tissue for spermidine. In breast cancer patients the concentration was in range 91.4-199 nmol/g of tissue for spermine and 73.9-169.7 nmol/g of tissue for spermidine [7, 8]. It is also known that in case of absence of polyamines or suppression of the enzymes of their synthesis, the proliferation of tumour cells does not occur [9].

The problem of early diagnostics of breast cancer is not only in its asymptomatic progress, but also in the absence of reliable markers which contribute to early detection of the pathologic process. According to statistics, 80% of patients randomly detect a tumour by themselves. Most of