

Українська медична стоматологічна академія  
Українська Академія наук національного прогресу

# Проблеми екології та медицини

Том 2 № 6-61933

МЮБО-ПРШПІПІІ ЖУРНАЛ

Заснований в 1997 році

Виходить 1 раз на 2 місяці

## Зміст

### Статті

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ ПРООКСИДАНТОВ. Бобырев В.Н., Островская Г.Ю., Рябушко Н.Н.	4
АПОПТОЗ КАК ОБЩЕБИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС. Кайдашев И.П.	9
<b>ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ МЕДИЦИНИ</b>	
КЛШЖО-СТРУКТУРШ ЗМІНИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ АНПОЦЕРЕБРАЛЬШІЙ ДИСЦИРКУЛЯЩІ У ЛІКВІДАТОРІВ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС. Весельський 0.1.	14
ИЗМЕНЕНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА, КОНЦЕНТРАЦИЙ ЦИКЛИЧЕСКИХ НУКЛЕОТИДОВ В ПЕЧЕНИ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ БОЛЬШИХ ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ. Костенко АГ.	16
СПЕЦИФІЧНІ ЗМІНИ АНТИОКСИДАНТНОЇ НАПРУЖЕНОСТІ КРОВІ ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН ЗА УМОВ ДІЇ НА НИХ НЕСПРИЯТЛИВИХ ЕКЗОГЕННИХ ФАКТОРІВ ТА МОЖЛИВІСТЬ ЇХ КОРЕКЦІЇ ЗА ДОПОМОГОЮ ОРГАННИХ ПЕПТИДНИХ КОМПЛЕКСІВ. Звягольська І.М.	18
ВЛИЯНИЕ А-ТОКОФЕРОЛА НА АКТИВНОСТЬ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ПОСТУПЛЕНИЯ ДИЭТИЛДИТИОКАРБАМАТА ПРИ РАЗНОМ УРОВНЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ. Островская Г.Ю.	22
ВЛИЯНИЕ БОЛЬШИХ ДОЗ РАДИАЦИИ НА СОСТОЯНИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В ПЕЧЕНИ И КРОВИ БЕЛЫХ КРЫС. Костенко АГ.	25
ПРОФІЛАКТИКА КАРШОгаМОДИНАМГЧНИХ ПОРУШЕНЬ НА ДОКЛШГЧНОМУ	27

# ВЛИЯНИЕ $\alpha$ -ТОКОФЕРОЛА НА АКТИВНОСТЬ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ПОСТУПЛЕНИЯ ДИЭТИЛДИТИОКАРБАМАТА ПРИ РАЗНОМ УРОВНЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ

Островская Г.Ю.

Украинская медицинская стоматологическая академия, г.Полтава

Неблагоприятная экологическая ситуация в Украине обусловлена комбинированным влиянием экзогенных факторов: ионизирующего облучения, магнитного поля, алиментарным дефицитом биологически активных веществ, поступлением токсикантов. К числу последних относятся производные дитиокарбаматов, которые широко используются при производстве пестицидов, фунгицидов и других продуктов сельскохозяйственной химии [4, 6, 11]. Их широкое использование может вызвать ряд нежелательных явлений в организме, поскольку многими авторами [11, 12, 13] показана возможность индукции процессов свободнорадикального перекисного окисления (СРПО) липидов при их хроническом поступлении. Изложенное является основанием для применения соединений антиоксидантного действия в качестве средств профилактики и лечения при хроническом поступлении ксенобиотиков - прооксидантов.

Цель настоящей работы - изучение влияния  $\alpha$ -токоферола на биохимические показатели у крыс при хроническом поступлении ксенобиотика-прооксиданта

диэтилдитиокарбамата (ДЭДТК), при разном уровне антиоксидантной обеспеченности.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте использовали крыс-самцов линии Вистар, массой 180-200 г. 10 крыс составили интактную серию, получавшую в течение 50 дней изотонический раствор хлорида натрия внутривентриально 1мл один раз в двое суток. Животным 2-й и 3-й серий (соответственно 17 и 15 крыс) в течение 50 дней вводили внутривентриально ДЭДТК в дозе 20 мг/кг массы тела один раз в двое суток по методике [13]. Крысы 3-й серии на фоне хронического поступления ДЭДТК получали  $\alpha$ -токоферол в дозе 10 мг/кг массы тела. Крысы 4-й и 5-й серии (соответственно 21 и 20 животных) на протяжении опыта содержались в условиях хронической полиантиоксидантной недостаточности, воспроизводимой по оригинальной методике [3]. Все животные этих серий получали ДЭДТК по условиям, описанным выше. Крысы 5-й серии на протяжении опыта дополнительно получали  $\alpha$ -токоферол в дозе 10 мг/кг.

Таблица. Влияние  $\alpha$ -токоферола на биохимические показатели у крыс при хроническом поступлении ДЭДТК

Серия опытов	Ацилгидроперекиси, ед. экст./г	МДА, ед. ЭкстТг	ПГЭ, % гемолиза	Аскорбат, м моль/кг		Катапаза, ед/млн. эритр.	Церулоплазмин, ед/мл	СОД, ед./г	
				восст.	окис л.			печень	кровь
1. Интактные	0,77±0,13	0,00*0,01	5,9*1,0	2,0*0,1	1,82*0,18	2,47+0,13	58,0*2,4	2,43*0,16	3,05*0,39
2. Введение ДЭДТК	2,0*0,2 p10,001	0,3*0,003 p10,001	19,8*1,6 p10,001	0,42*0,03 p1 0,001	0,67*0,03 p10,001	0,99*0,01 p10,001	32,0*1,8 p10,001	1,4*0,1 p1 0,001	1,24*0,4 p10,001
3. Введение ДЭДТК и $\alpha$ -токоферола	1,38*0,11 p10,002 p2<0,005	0,2*0,01 p10,001 P20.005	10,8*0,61 p10,001 P20.001	0,48+0,02 p10,01 P20.1	0,63*0,03 p10,001 P2>0,1	1,08*0,05 p1 0,001 P2Ю.1	34,29+0,85 p10,001 P2>0,1	1,78+0,15 p10,02 P20.1	2,17*0,16 p10,01 p20,001
4. Введение ДЭДТК на фоне безантиоксидантного рациона	2,42*0,21 p1<0,001 p2>0,1	0,25*0,02 p1 <0,001 p2>0,1	31,84*3,22 p10,001 p20,002	0,55*0,05 p1 0,001 p20,05	0,88*0,12 p10,001 p2>0,1	0,7*0,03 p10,001 P20.002	28,96+1,11 p10,001 p20,1	0,92*0,03 p10,001 p20,005	0,95*0,03 p1 0,001 p20,06
5. Введение ДЭДТК на фоне безантиоксидантного рациона и $\alpha$ -токоферола	2,07*0,10 p1< 0,001 p3>0,1	0,18*0,011 p10,001 p30,01	20,38*1,27 p10,001 p30.05	1,06*0,09 p10,001 p30,001	0,69*0,09 p10,001 p3>0,1	1,22*0,03 p10,001 p30,001	27,7*1,87 p10,001 p30,001	2,3010,14 p1>0,i p3>0,1	1,62*0,12 p10,001 p3>0,1

Примечание: p1 - степень достоверности различий по отношению к величинам интактных крыс p2 - степень достоверности различий по отношению к величинам у крыс, получавших ДЭДТК. p3 - степень достоверности различий по отношению к величинам у крыс, получавших ДЭДТК на фоне безантиоксидантного рациона.

Эвтаназию животных проводили под гексеналовым наркозом (50 мг/кг массы). У крыс вскрывали грудную клетку и через силиконированную иглу из полости левого желудочка отбирали кровь. Печень извлекали и помещали в жидкий азот. Исследовались биохимические показатели, отображающие состояние СРПО липидов, уровень антиоксидантной обеспеченности и активность антиоксидантных ферментов. Об уровне СРПО липидов судили по содержанию малонового диальдегида (МДА), определяемого тиобарбитуровым методом и ацилгидроперекисей [2]. Уровень перекисного гемолиза эритроцитов (ПГЭ) позволял судить об обеспеченности эритроцитарных мембран гидрофобными антиоксидантами (АО) [10]. Исследовалось содержание фракций аскорбата в печени [9]. В крови и тканях определяли активность каталазы [7] и супероксиддисмутазы (СОД) [1]; в сыворотке - церулоплазмину [8].

Полученные данные обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Хроническое введение ДЭДТК крысам привело к интенсификации процессов СРПО липидов и падению антиоксидантной обеспеченности организма. У опытных животных (2-я серия) наблюдалось достоверное нарастание уровня промежуточных (ацилгидроперекиси) и конечных (МДА) продуктов СРПО липидов. Эти изменения наблюдались на фоне падения обеспеченности эритроцитарных мембран гидрофобными АО и снижения содержания всех фракций аскорбата (табл.). Введение прооксиданта привело к резкому падению активности изученных антиоксидантных ферментов: активность каталазы в крови, СОД в крови и ткани печени достоверно ниже чем у интактных крыс. Изучение активности церулоплазмину выявило подобную динамику (табл.).

Введение ДЭДТК крысам, содержащимся в условиях хронической полиантиоксидантной недостаточности (4-я серия), выявило более резкое угнетение системы антиоксидантной защиты (САЗ). У животных наблюдалось выраженное нарастание интенсивности СРПО липидов и падение антиоксидантной обеспеченности гидрофильными и гидрофобными АО; сопоставление величин антиоксидантной обеспеченности крыс 2-й и 4-й серий свидетельствует о достоверном снижении этих показателей у животных, содержащихся на безантиоксидантном рационе (табл.). Анализ активности антиоксидантных ферментов свидетельствует о более резком их падении у животных предварительно содержащихся в условиях хронической полиантиоксидантной недостаточности. Сопоставление активности антиоксидантных ферментов у крыс 2-й и 4-й серий свидетельствует о достоверном их снижении у животных с хронической полиантиоксидантной недостаточностью.

Введение а-токоферола крысам, получавших ДЭДТК, снизило уровень СРПО липидов у крыс, хотя и не привело его к норме. Наблюдалось торможение падения антиоксидантной обеспеченности эритроцитар-

ных мембран; уровень фракций аскорбата в печени существенно не изменился, а -токоферол достоверно предупреждал снижение активности антиоксидантных ферментов (табл.).

Изучение протекторных эффектов а-токоферола у крыс получавших ДЭДТК в условиях хронической полиантиоксидантной недостаточности, показало, что препарат снижал содержание конечных продуктов СРПО липидов (МДА) и не повлиял на уровень ацилгидроперекисей. а -токоферол предупреждал падение антиоксидантной обеспеченности эритроцитарных мембран и снижение содержания восстановленного аскорбата в печени (4-я серия). Анализ активности антиоксидантных ферментов свидетельствует, что а-токоферол достоверно тормозил снижение активности каталазы и церулоплазмину и не повлиял на активность СОД.

Таким образом, у крыс при хроническом введении ДЭДТК достоверно возрастал уровень ацилгидроперекисей в сыворотке и ТБК-реактантов в печени. Введение ДЭДТК, вызвало падение активности антиоксидантных ферментов - СОД, каталазы, церулоплазмину. По мнению А. И. Матюшина и соавторов [5], падение активности ферментов обусловлено связыванием ДЭДТК тяжелых металлов, входящих в активные центры ферментов. Введение прооксиданта приводит к снижению обеспеченности организма гидрофобными АО, что, по-видимому, обусловлено системностью биологического ингибирования СРПО в тканях. ДЭДТК, ингибируя энзимное звено САЗ, приводит к повышенной нагрузке на антирадикальную цепь АО прямого и непрямого действия, обуславливая её истощение.

Оценка активности САЗ крыс получавших ДЭДТК в условиях, когда животные содержались при дефиците алиментарных АО, показала более выраженное нарастание интенсивности СРПО липидов и падение активности антиоксидантных ферментов, что обусловлено системностью биологического ингибирования СРПО липидов в организме. Эффективность функционирования САЗ зависит от двух ее звеньев: антирадикальной цепи АО и системы антиоксидантных ферментов. Отсюда понятно, что введение ДЭДТК на фоне ослабленной антирадикальной цепи АО вызывает более выраженные нарушения САЗ.

Введение антиоксидантного фермента а-токоферола тормозило развитие синдрома пероксидации и восстанавливало активность антиоксидантных ферментов. Эта способность а-токоферола обусловлена как его прямыми антиоксидантными свойствами, так и способностью функционировать в составе антирадикальной цепи САЗ. Следует отметить разную эффективность а-токоферола при хроническом введении ДЭДТК в зависимости от уровня поступления алиментарных АО. Препарат заместительно восполняя дефицит антирадикального звена САЗ, оказывает более выраженный протекторный эффект в условиях антиоксидантной недостаточности.

Результаты проведенного эксперимента позволяют сделать заключение, что хроническое поступление

**ЩЩК** индуцировало свободнорадикальные процессы, сопровождающиеся накоплением продуктов СРПО, снижением антиоксидантной обеспеченности и угнетением активности антиоксидантных ферментов. Введение а-токоферола оказывало нормализующее влияние на активность антиоксидантных ферментов и снизило уровень СРПО, повысив обеспеченность гидрофильными (аскорбат) АО. Полученные результаты определяют перспективность использования а-токоферола и других гидрофобных АО в качестве средства предупреждения токсического влияния на организм ДЭДТК и химических продуктов, синтезированных на его основе.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Брусов О.С., Герасимов А.Н., Панченко Л.Ф. Влияние природных ингибиторов радикальных реакций на автоокисление адреналина // Бюл. эксперим. биол. и мед., -1976. - Т. 81, №1. - С 33-35.
2. Воскресенский О.Н., Туманов ВА. Ангиопротекторы. - К: Здоровья. -1982.-120 с.
3. Воскресенский О.Н., Бобырев В.Н. Экспериментальный перекисный атероартериосклероз у кроликов // Вопр.питания. -1981. - №3. - С. 42-45.
4. Захаренко ВА., Мельников Н.Н. Пестициды в современном мире // Агрехимия. -1996. -№1. - С. 100-108.
5. Матюшин А.М., Герасимов А.М., Горяшина Н.П. Действие диэтилдитиокарбамата на активность СОД в

сердце крыс // Фармакол. и токсикол. -1983. - Т. 46, №4. - С. 46-49.

6. Мельников Н.Н., Белан СР. Сравнительная экотоксикологическая характеристика некоторых инсектицидов - производных фосфорных кислот, карбамино-вой кислоты и синтетических пиретроидов // Агрехимия. -1997. - №1. - С. 70-72.
7. Пушкина Н.Н. Биохимические методы исследования. - М.: Медицина. -1963.-195 с.
8. Сиверина О.Б., Басевич В.В., Басова Р.В.' и др. Метод количественного определения церулоплазмина //Лабор. дело. -1986. - N210. - С. 618 -621.
9. Соколовский В.В., Лебедева Л.В., Лиэлуп Т.Б. О методе раздельного определения аскорбиновой, дегидроаскорбиновой и дикетоглулоновой кислот в биологических тканях // Лабор. дело. -1974. - №3. - С 160-162.
10. Jager F. C. Determination of vitamin E requiment in rats by meazs of spoutaneous haemolysis vitro // Nutr. Dieta. -1968. - V. 10, № 3. - P. 215-223.
11. Sultatos L G. Modeling of pesticide-induced central nervous system toxicity//Ann. Biomed. Eng. - 1996. - V.24, Suppl. n.1. - P. 81.
12. Suzuki T., Komatsu M., Isono H. Cytotoxicity of organochlorine pesticides and lipid peroxidation in isolated rat hepatocytes // Biol. and Pharm. Bull. -1997. - V. 20, №3. - P. 271-274.
13. YousefMI, Salem M.N., Ibrahim H.Z. et al. Toxic effects ofcarbofuran and glyphosate on semen characteristics in rabbits // J. Environ. Sd and Health. - 1995. - V. 30, №4. - P. 513-534.

**THE INFLUENCE OF a-TOCOPHEROL ON THE ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM ACTIVITY IN CONDITIONS OF CHRONICAL RECEIPT OF DIETHYLDITIOCARBAMATE AT DIFFERENT LEVELS OF ANTIOXIDANT PROVISION**

**G. Yu. Ostrovskaya**

The results of the evaluation of the protective action of a-Tocopherol in the conditions of chronical receipt of diethylthiocarbamate - the inhibitor of cooper-containing oxydases at differen levels of antioxidant provision are given in this work. It is established that an introduction of diethylthiocarbamate causes an induction of the free radical peroxide oxidation of lipids on the background of the decrease of antioxidant ferment activity, it being more vivid in the conditionis of alimentary antioxidants' deficit, a-Tocopherol introduction hinders autooxidation reactions and promotes the partial reactivation of antioxidant ferments. The results achieved determine tne perspectiveness of using a-Tocopherol as the means of preventing the toxic influence of diethylthiocarbamate and chemical products synthesized on its basis upon the organism.

**Ministry Public Health of Ukraine  
Ukrainian Medical Stomatological Academy  
314024, Shevchenko str.23, Poltava, Ukraine**

*Матеріал надійшов до редакції 25/V/1998*