

**АКТИВНОСТЬ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ПОСТУПЛЕНИЯ ДИЭТИЛДИТИОКАРБАМАТА ПРИ РАЗНЫХ УРОВНЯХ АНТИОКСИДАНТНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ОРГАНИЗМА**

*Г.Ю. Островская, В.Н. Бобырев*

*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 [5, 7, 15, 17]. Контакт с этими соединениями может вызвать ряд нежелательных явлений в организме, поскольку многими авторами [11, 14, 16] показана возможность индукции процессов свободнорадикального перекисного окисления (СРПО) липидов, продукты которого способны оказывать повреждающее действие на макромолекулы клеток.

Цель настоящей работы – изучить активность системы антиоксидантной защиты (САЗ) у крыс при хроническом поступлении ксенобиотика-прооксиданта диэтилдитиокарбамата (ДЭДТК) при разных уровнях антиоксидантной обеспеченности.

**Материал и методы исследования**

В эксперименте использовали крыс-самцов линии Вистар, массой 180-200 г. 10 крыс (1-я серия) составили интактную группу, получавшую в течение 50 дней изотонический раствор натрия хлорида внутривентриально (1мл один раз в двое суток). Животным 2-й серии (21 крыса) в течение 50 дней вводили внутривентриально ДЭДТК в дозе 20 мг/кг массы тела один раз в двое суток. Крысы 3-й серии (27 животных) на протяжении опыта находились в условиях хронической полиантиоксидантной недостаточности, воспроизводимой по методике [3], и получали ДЭДТК по схеме, описанной выше. Эвтаназию животных проводили под гексеналовым наркозом (50 мг/кг массы). У крыс вскрывали грудную клетку и через силиконизированную иглу из полости левого желудочка отбирали кровь. Печень извлекали и помещали в жидкий азот. Исследовали биохимические показатели, отражающие 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) [12]. Исследовали содержание фракций аскорбата в печени [10], в крови и тканях определяли активность каталазы [8] и супероксиддисмутазы (СОД) [1]; в сыворотке - церулоплазмина [9].

Полученные данные обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение** Хроническое введение ДЭДТК крысам (2-я серия) привело к достоверному снижению массы тела. На протяжении опыта погибло 4 животных. У крыс наблюдалась интенсификация процессов СРПО липидов и падение антиоксидантной обеспеченности организма. Выявлено 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 (каталазы, СОД, церулоплазмина).

Введение ДЭДТК крысам, содержащимся в условиях хронической полиантиоксидантной недостаточности (3-я серия), привело к гибели 6 животных. У крыс наблюдалось более резкое угнетение САЗ, выраженное нарастание интенсивности СРПО

липидов и падение обеспеченности гидрофильными и гидрофобными АО, причем в большей степени, чем у животных 2-й серии.

Таким образом, у крыс при хроническом введении ДЭДТК достоверно возростал уровень ацилгидроперекисей в сыворотке и МДА в печени. Введение ДЭДТК вызвало снижение активности антиоксидантных ферментов - СОД, каталазы, церулоплазмина. По мнению А.И. Матюшина и соавт. [6], падение активности ферментов обусловлено связыванием ДЭДТК тяжёлых металлов, входящих в активные центры ферментов. Установлена способность дитиокарбаматов образовывать липофильные комплексы со многими металлами, являющимися активными центрами ферментов (Си, Рb, Ni, Мп и др.), что способствует их проникновению в ткани [11]. Показано, что при низких концентрациях ДЭДТК блокирует активность ферментов, содержащих Zn, при более высоких - Си [13]. ДЭДТК способен вызывать торможение СОД и GSH-пероксидазы мозга, существенно не влияя на активность GSH-редуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; при этом падение активности СОД приводит к выраженному токсическому действию супероксиданионрадикала [14]. По данным А.М. Герасимова и соавт. [4], ДЭДТК оказывает прямое ингибирующее действие не только на СОД, но и другие ферменты, снижает уровень GSH, содержание цитохрома Р-450, что может существенно влиять на эффективность и переносимость многих лекарственных средств. Введение прооксиданта приводит к снижению обеспеченности организма гидрофобными АО, что, по-видимому, обусловлено системностью 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 токсического действия ДЭДТК у крыс, находившихся в условиях хронической полиантиоксидантной недостаточности, свидетельствует о более выраженных изменениях. Следует отметить, что из 21 крысы 2-й серии на протяжении опыта погибло 4, тогда как из 27 животных (3-я серия) погибло 7. Оценка активности САЗ крыс, получавших ДЭДТК при дефиците алиментарных АО, показала более выраженное нарастание интенсивности СРПО липидов и падение активности антиоксидантных ферментов, что обусловлено системностью ингибирования СРПО липидов в организме. Эффективность функционирования САЗ зависит от двух ее звеньев: антирадикальной цепи АО и антиоксидантных ферментов. Отсюда понятно, что введение ДЭДТК на фоне ослабленной антирадикальной цепи АО вызывает более выраженные нарушения САЗ.

Результаты проведенного эксперимента позволяют сделать заключение, что хроническое поступление ДЭДТК индуцирует свободнорадикальные процессы с накоплением продуктов СРПО, снижением антиоксидантной обеспеченности и угнетением активности антиоксидантных ферментов. Это в конечном итоге приводит к свободно-радикальному повреждению макромолекул клеток. Полученные результаты определяют перспективность использования АО в качестве средства предупреждения токсического влияния на организм ДЭДТК и химических продуктов, синтезированных на его основе.

Таблица

Характер опыта	Ацилгидроперекиси ед. экст./г	МДА, ед. экст./г	ПГЭ, % гемолиза	Аскорбат, моль/кг		Каталаза, ед./млн. эритроцит- тов	Церуло- плазмин, уд./мл	СОД, ед./г	
				Восста- новленный	Окисле- нный			печень	кровь
Интактные животные	0,77±0,13	0,09±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
Введение ДЭДТК	2,0±0,2 p <sub>1</sub> <0,001	0,3±0,003 p <sub>1</sub> <0,001	19,8±1,6 p <sub>1</sub> <0,001	0,42±0,03 p <sub>1</sub> <0,001	0,67±0,03 p <sub>1</sub> <0,001	0,99±0,01 p <sub>1</sub> <0,001	32,0±1,8 p <sub>1</sub> <0,001	1,4±0,1 p <sub>1</sub> <0,001	1,24±0,4 p <sub>1</sub> <0,001
Введение ДЭДТК на фоне без-антиоксидантного рациона	2,42±0,21 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,1	0,25±0,02 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,1	31,84±3,22 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,1	0,55±0,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,1	0,88±0,12 p <sub>1</sub> <0,001	0,74±0,03 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,1	28,96±1,11 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,1	0,92±0,08 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,1	0,95±0,08 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,1

## Литература

1. Брусов О.С., Герасимов А.Н., Панченко Л.Ф. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. - 1976. - Т. 81, №1. - С. 33-35.
2. Воскресенский О.Н., Туманов В.А. Ангиопротекторы. - К.: Здоров'я. - 1982. - 120 с.
3. Воскресенский О.Н., Бобырев В.Н. // Вопр. питания. - 1981. - №3. - С. 42-45.
4. Герасимов А.М., Коган А.Х., Кыдыралиева Б.К. // Фармакол. и токсикол. - 1981. - Т. 44, №5. - С. 619-622.
5. Захаренко В.А., Мельников Н.Н. // Агрехимия. - 1996. - №1. - С. 100-108.
6. Матюшин А.М., Герасимов А.М., Горяшина Н.П. // Фармакол. и токсикол. - 1983. - Т. 46, №4. - С. 46-49.
7. Мельников Н.Н., Белан СР. // Агрехимия. - 1997. - №1. - С. 70-72.
8. Пушкина Н.Н. Биохимические методы исследования. - М.: Медицина. - 1963. - 195 с.
9. Сиверина О.Б., Басевич В.В., Басова Р. В. // Лаб. дело. - 1986. - №10. - С. 618-621.
10. Соколовский В.В., Лебедева Л.В., Лиэлуп Т.Б // Лаб. дело. - 1974. - №3. - С. 160-162.
11. Hoogenraad T.U. // Lancet. - 1988. - №8588. - P. 767.
12. Jager F.C. // Nutr. Dieta. - 1968. - V. 10, N3. - P. 215-223.
13. Lakomaa E.L., Sato S., Goldberg A.M., Frazier J.M. // Toxicol, and Appl. Pharmacol. - 1982. - V. 65, №2. - P. 286-290.
14. Puglia C. D., Loed G. A. // Toxicol, and Appl. Pharmacol. - 1984. - V. 75 №2. - P. 258-264.
15. Sultatos L. G. // Ann. Biomed. Eng. - 1996. - V. 24, Suppl. n. 1. - P. 81.
16. Suzuki T., Komatsu M., Isono H. // Biol, and Pharm. Bull. - 1997. - V. 20, №3. - P. 271-274.
17. Yousef M.I., Salem M.N., Ibrahim H.Z. // J. Euviron. Sci and Health. - 1995. - V. 30, №4. - P. 513-534.

### АКТИВНІСТЬ СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО НАДХОДЖЕННЯ ДІЕТИЛДІТІОКАРБАМАТУ ПРИ РІЗНИХ РІВНЯХ АНТИОКСИДАНТНОЇ ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ ОРГАНІЗМУ

*Г.Ю. Островська, В.М. Бобирьов*

Вивчені показники активності системи антиоксидантного захисту в умовах хронічного надходження діетилдітіокарбамату-інгібітора мідьвміщуючих оксидаз. Виявлено індукцію вільнорадикального перекисного окислення ліпідів на фоні зниження активності антиоксидантних ферментів, виразнішу в умовах дефіциту аліментарних антиоксидантів. Одержані результати визначають перспективність використання антиоксидантів для попередження токсичного впливу діетилдітіокарбамату і хімічних речовин, які синтезовані на його основі.

### ANTIOXIDANT PROTECTIVE SYSTEM ACTIVITY IN CONDITIONS OF CHRONIC RECEIPT OF DIETHYLDITIOCARBAMATE AT DIFFERENT LEVELS OF ANTIOXIDANT PROVISION

*G.Yu. Ostrovskaya, V.N. Bobyrev*

The results of the evaluation of antioxidant protective system activity in conditions of chronic input of diethylditio-carba-mate - the inhibitor of cooper-containing oxydase at different levels of antioxidant provision are given in this work. It is established that an introduction of diethylditio-carbamate 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. The results achieved determine the perspectiveness of using of antioxidants as the means of preventing the toxic influence of diethylditio-carbamate and chemical products synthesized on its basis upon the organism.