

УДК 615.279
УКПП
№ держреєстрації 0110U004615
Інв.№

Міністерство освіти і науки України
Сумський державний університет
(СумДУ)
40007, м.Суми, вул. Римського-Корсакова, 2; тел. 330172

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор СумДУ
д-р фіз.-мат. наук,
_____ проф. А.М. Черноус

ЗВІТ
ПРО НАУКОВО–ДОСЛІДНУ РОБОТУ

**ФАРМАКОЛОГІЧНА РЕГУЛЯЦІЯ ПРОЦЕСІВ ПРИРОДНОЇ
ДЕТОКСИКАЦІЇ ПРИ ДІЇ НА ОРГАНІЗМ ЕКОЛОГІЧНО
НЕСПРИЯТЛИВИХ ФАКТОРІВ ЗОВНІШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА
(остаточний)**

Науковий керівник НДР
д-р мед. наук, професор _____

І.Ю. Висоцький

2020

Рукопис закінчено 20 грудня 2020 р.

Результати роботи розглянуто науковою радою СумДУ протокол від 23.12.2020 р. № 6

СПИСОК АВТОРІВ

Керівник і відповідальний
виконавець НДР
д-р мед.наук, професор

21.12.2020р.

І.Ю. Висоцький
(заг. редакція, п. 1, 2, 3)

Старший науковий співробітник
ІБОНХ НАН України,
канд. хім. наук

21.12.2020р.

П.Г. Дульнєв
(п. 3.5, синтез сполук 1-27)

Асистент ННЦ Українського
тренінгового центру сімейної
медицини НМУ імені
О.О. Богомольця

21.12.2020р.

В.І. Висоцький
(п. 3.5, дослідження
сполук 5, 18)

Асистент,
канд.мед. наук

21.12.2020р.

Х.І. Васишин
(п. 3.5, дослідження
сполуки 18)

Старший лаборант

21.12.2020р.

Т.І. Волкова
(п. 3.5, дослідження
сполуки 5)

Студент

21.12.2020р.

О.М. Смородська
(п. 3.5, дослідження
сполуки 18)

РЕФЕРАТ

Звіт про НДР: 86 с., 7 табл., 1 рис., 180 джерел

Об'єкт дослідження – гострі інгаляційні отруєння, викликані ЕС і ЕХГ, синтетичні антиоксиданти.

Мета роботи – на основі експериментальних досліджень вивчити характер і механізми формування порушень в організмі при гострій динамічній інгаляційній інтоксикації леткими компонентами ЕС ЕД-20 та обґрунтувати вибір потенційних детоксикуючих засобів.

Предмет дослідження – показники функціонального стану мембран гепатоцитів, метаболізму АК, вільнорадикального та енергозабезпечувального окислення на тлі гострого інгаляційного впливу ЕС.

Методи дослідження – токсикологічні, біохімічні, радіоімунні, статистичні.

З'ясовано підсилення ЕС процесів вільнорадикального окислення ліпідів, порушення антиоксидантної системи, підвищення продукції ЛТВ₄, ПГФ_{2α} і ТХВ₂, зменшення рівня АТФ, співвідношення АТФ/АДФ, а також порушення пулу нікотинамідних коферментів переважно за рахунок окислених форм.

У токсикогенній фазі гостра інтоксикація леткими компонентами ЕС (120-140 мг/м³ за ЕХГ) проявляється вірогідним підвищенням ІСХ на 122–288%, ДК – на 33-72%, МДА – на 44–100% і зменшенням рівня SH-груп на 28–37%. Підсилення процесів ПОЛ у печінці призводить до зсуву метаболізму АК у бік підвищення продукції ЛТВ₄, ПГФ_{2α}, ТХВ₂ відповідно на 83%, 46–63% і 147–256% (p<0,05) і значного зниження (в 6,7–8,3 рази) рівня ПГІ₂. На цьому фоні відбувається зниження рівня АТФ в 1,3–1,9 рази (P<0,01–0,001), АТФ/АДФ-Ф_н – в 1,5–4,2 рази (p<0,02–0,001) та НАД+НАДФ – в 1,3–1,5 рази (p<0,001), що є імовірним результатом гальмування дихання та окисного фосфорилування. Встановлено виражені антиоксидантні

властивості у транс-3-оксі-4-п-анізидиносульфолану і композиції із N-оксид-4-метилпіридину, бурштинової кислоти та диметилсульфоксиду.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ.....	6
ВСТУП	8
1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. СУЧАСНИЙ СТАН ПИТАНЬ ТОКСИКОЛОГІЇ, ФАРМАКОТЕРАПІЇ І ПРОФІЛАКТИКИ ОТРУСНЬ ЕПОКСИДНИМИ СМОЛАМИ ТА ЇХ ЛЕТКИМИ КОМПОНЕНТАМИ...	
2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	23
3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	29
3.1 Вплив летких компонентів епоксидної смоли ЕД-20 на процеси ліпопероксидації і антиоксидантний гомеостаз організму	29
3.2 Вплив летких компонентів епоксидної смоли ЕД-20 на стан основних компонентів нікотинамідаденіндинуклеотидної та аденілової систем печінки	35
3.3. Метаболізм арахідонової кислоти при інтоксикації леткими компонентами епоксидної смоли ЕД-20.....	41
3.4. Активність амінотрансфераз, кислої та дужної фосфатаз, концентрація холегліцину в сироватці крові при впливі леткими компонентами ЕС ЕД-20	47
3.5. Скринінг антиоксидантів <i>in vitro</i> , як потенційних протекторів при токсичному ураженні печінки леткими компонентами епоксидних смол	51
ВИСНОВКИ.....	65
ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ.....	67

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

АДФ – аденозиндифосфат

АК – арахідонова кислота

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АМФ – аденозинмонофосфат

АТФ – аденозинтрифосфат

ДК – дієнові кон`югати

ІАХ – інтенсивність активованої хемілюмінесценції

ІСХ – інтенсивність спонтанної хемілюмінесценції

ІФ – індекс фосфорилування

КТ – каталаза

ЛТВ₄ – лейкотрієн В₄

МДА – малоновий діальдегід

НАД – нікотинамідаденіндинуклеотид

НАДН – нікотинамідаденіндинуклеотид, відновлена форма

НАДФ – нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат

НАДФН – нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат, відновлена форма

ПГF_{2α} – простагландин F_{2α}

ПГI₂ – простациклін

ПГE₂ – простагландин E₂

ГДК – гранично допустима концентрація

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

ПРЕ – перекисна резистентність еритроцитів

ВР – вільні радикали

СФ – ступінь фосфорилування

ТБК – тіобарбітурова кислота

ТКД – термодинамічний контроль дихання

ТХВ₂ – тромбоксан В₂

Ф_н – фосфор неорганічний

ФР – феритин

ЕЗ – енергетичний заряд

ЕП – енергетичний потенціал

ЕС – епоксидна смола

ЕХГ – епіхлоргідрин

ВСТУП

Завдяки своїм універсальним властивостям епоксидні смоли (ЕС) в даний час використовуються в багатьох галузях промисловості та сферах життєдіяльності людини. Постійно відбувається розробка і впровадження нових технологій їх синтезу, переробки, збільшується виробництво полімерних матеріалів на основі ЕС, розширюються галузі їх застосування [1, 2, 3, 4]. Особливо широке застосування в якості зв'язуючих при виробництві виробів з склопластиків знаходять діанові ЕС, що відрізняються високою біологічною активністю і складають більше 90 % від загального випуску [5, 6].

При синтезі ЕС та їх використанні у виробництві для виготовлення склопластиків і інших полімерних матеріалів, робітники піддаються постійному інтенсивному впливу переважно летких хімічних речовин (епіхлоргідрин, толуол, дифенілпропан та ін.), вміст яких у повітрі робочої зони значно перевищує ГДК [7, 8, 9, 10, 11], що створює умови для гострих і хронічних професійних інтоксикацій [12, 13, 14, 15]. У разі порушення герметичності в технологічному циклі або виникнення аварійних ситуацій, концентрація летких компонентів може зростати до смертельно небезпечного рівня для осіб, які перебувають в даних умовах. Так, смертність серед робітників, які зазнавали впливу ЕХГ, на хімічних заводах США за 1948-1983 рр. склала 93 випадки на 863 робітників, тобто приблизно 11% [16]. Шкідливий вплив летких компонентів ЕС посилюється позмінним режимом роботи, який сприяє виникненню явищ хронічного десинхронозу і зниження адаптаційних резервів організму. Епоксисполуки можуть також виділятися в повітря, харчові продукти і воду з ряду синтетичних полімерів і в звичайних побутових умовах [17, 18, 19, 20]. Вони також утворюються в організмі при метаболізмі багатьох хімічних сполук, що містять ненасичений подвійний зв'язок, і є природними проміжними метаболітами різних ендогенних сполук [21, 22, 23, 24].

Несприятливі умови праці при виробництві склопластиків і синтезі епоксисполук підтверджуються результатами клінічного обстеження стану здоров'я робітників і аналізом захворюваності з тимчасовою втратою працездатності, яка значно вище, ніж в осіб, що не зазнають впливу летких компонентів ЕС [7]. Останні відрізняються високою токсичністю і політропністю шкідливого впливу на організм працюючого, що проявляється ураженням органів дихання, шлунково-кишкового тракту, опорно-рухового апарату, шкіри, нирок, а також порушеннями в імунній та нервовій системах [5, 25–29, 15]. Слід особливо підкреслити, що у робітників, що контактують з ЕС, в 15–31 % випадків розвиваються токсичні гепатопатії. Особливістю останніх є те, що вони протікають в важких формах і після проведеного існуючого лікування, при відновленні контакту з ЕС рецидивують [7, 30, 31].

Лікування гострих отруєнь леткими компонентами ЕС проводиться шляхом застосування тільки симптоматичних засобів, які не виявляють необхідного терапевтичного ефекту. Яких небудь досить обґрунтованих засобів антидотної і патогенетичної терапії, а також профілактики інтоксикацій леткими компонентами ЕС немає, що і визначає актуальність таких досліджень.

Об'єкт дослідження – гострі інгаляційні отруєння, викликані ЕС і ЕХГ, синтетичні антиоксиданти.

Мета роботи – на основі експериментальних досліджень вивчити характер і механізми формування в організмі порушень при гострій динамічній інгаляційній інтоксикації леткими компонентами ЕС ЕД-20 та обґрунтувати вибір потенційних детоксикуючих засобів.

Предмет дослідження – показники функціонального стану мембран гепатоцитів, метаболізму АК, вільнорадикального та енергозабезпечувального окислення на тлі гострого інгаляційного впливу ЕС.

Методи дослідження – токсикологічні, біохімічні, радіоімунні, статистичні.

1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. СУЧАСНИЙ СТАН ПИТАНЬ ТОКСИКОЛОГІЇ, ФАРМАКОТЕРАПІЇ І ПРОФІЛАКТИКИ ОТРУЄНЬ ЕПОКСИДНИМИ СМОЛАМИ ТА ЇХ ЛЕТКИМИ КОМПОНЕНТАМИ

Епоксидні смоли, ключова значимість яких для багатьох галузей народного господарства заснована на їх здатності шляхом реакцій приєднання або полімеризації переходити в сильно «зшиті» затверділі продукти з необхідними механічними і електричними властивостями [32, 33]. ЕС застосовуються в радіо- і електротехніці як діелектрики, в лаках, фарбах, шпаклівках для клеїв, просочень і т.д. [34]. Вони також широко використовуються для виготовлення покриттів, деталей, що застосовуються у водопостачанні та харчовій промисловості, медицині, авто-, літако-, суднобудуванні, а також як стабілізатори полівінілхлориду та ефірів целюлози [30, 35].

Технічні ЕС (діанові), що мають в даний час найбільш важливе значення, отримують з самої простої епоксидної сполуки – ЕХГ і дифенолів (дифенілолпропану) в присутності гідрату окису лужного металу [32, 36, 37]. Для синтезу ЕС використовують також бісфенол А [38, 39]. ЕХГ має дві функціональні групи – епоксидну і атом хлору. Поряд з гліцериндихлоргідрином, ЕХГ є одним з найважливіших вихідних продуктів для виробництва ди- та поліепоксидних сполук [40, 41].

Особливістю використання технічних смол є необхідність затвердіння безпосередньо при застосуванні, що призводить до виділення в повітря летких інгредієнтів (ЕХГ, дифенілолпропан, поліетиленполіамін, толуол, фенол, бензол, стирол, ацетон та ін.). Виділення останніх значно підвищується при нагріванні від 80 до 100° С. При нагріванні полімерів вище 200° С відбувається їх деструкція з утворенням нових токсичних речовин [5, 42]. Показано, що епоксисполуки можуть виділятися в повітря з ряду синтетичних полімерів і при звичайних температурних умовах (18-20° С). Зокрема, ЕХГ в повітрі при температурі 18° С в ряді випадків визначався в концентраціях 2-6 мг/м³ [43].

При звичайних температурних умовах відбувається також міграція вихідних мономерів (ЕХГ, дифенілолпропан) та інших епоксидів в харчові продукти і воду з антикорозивних покриттів для харчових продуктів. Ступінь міграції цих речовин в харчові маси залежить від навколишньої температури і рН середовища [17, 18]. В результаті цього змінюється якість харчових продуктів, хоча органолептичні властивості води та водних витяжок можуть не змінюватися [42].

Промисловістю України випускаються рідкі і тверді смоли з різною молекулярною масою, в'язкістю, вістом епоксидних і гідрооксильних груп, токсичністю, складом, ступенем поліконденсації і температурі розм'якшення [5, 42]. Більше 90 % загального випуску становлять діанові смоли. Приблизно 4% припадає на циклоаліфатичні та епоксиноволачні смоли. Інші види ЕС випускаються в порівняно невеликих кількостях [5, 44].

В останні 10-15 років встановлено, що реакційноздатні епоксиди можуть утворюватися і в живому організмі як проміжні продукти при метаболізмі різних інертних хімічних канцерогенів (бенз (α) пірен, антрацен, фенантрен), фосфорорганічних і хлорорганічних сполук та ін. [21, 45-49].

Епоксиди і продукти їх метаболізму в організмі утворюються також при біотрансформації цілого ряду лікарських препаратів, що містять ненасичений подвійний зв'язок різної природи. Вони є також природними метаболітами різних ендогенних сполук – стероїдів, ненасичених жирних кислот, вітамінів, простагландинів і т.д. [21, 50-56].

І.Є. Ковальов і О.Ю. Польова [21] прийшли до висновку, що утворення епоксидів є загальною проміжною ланкою синтезу при катаболізмі для великої кількості ендо- та екзогенних сполук, що містять подвійний зв'язок.

Встановлено, що токсичність незатверділої діанової ЕС при внутрішньошлунковому і внутрішньоочеревинному шляху надходження в організм знаходиться в прямій залежності від епоксидного числа (процентного вмісту епоксигруп), і в зворотній – від молекулярної маси, в'язкості, щільності

та вмісту загального хлору [37, 57]. При цьому, чим коротший ланцюжок в молекулі ЕС, тим вона більш токсична [36].

Виявлена закономірність зниження токсичності діанових ЕС зі збільшенням молекулярної маси і в'язкості в подальшому була підтверджена в експерименті по оцінці токсичності ЕС марок ЕД-5 (ЕД-20) і Е-40 [58] і цілого ряду заново синтезованих ЕС різної хімічної будови [5, 44]. Встановлено, що ЕС з молекулярною масою понад 800 відносяться до 4 класу небезпеки, від 390 до 800 – до 3 і 4 класу і є помірно та малонебезпечними сполуками (ГОСТ 12.1.007-76) [59].

Аналіз літератури [37, 44, 58, 60] показує, що представники нових хімічних класів ЕС, особливо поліоксипропіленепоксиди і оксиліни, характеризуються однотипною будовою, але різною масою і вмістом епоксидних груп, за токсикологічними характеристиками багато в чому схожі з діановими ЕС [37, 61, 62].

Найбільшу небезпеку при промисловому синтезі і застосуванні ЕС і композиційних матеріалів представляють леткі продукти, які виділяються з них у повітря [61, 63, 64]. Як не повністю заполімеризований вихідний продукт, найчастіше в ЕС в залишкових кількостях міститься ЕХГ [44].

Санітарно-хімічні дослідження показали, що з ЕС в повітря можуть виділятися вихідні, проміжні та допоміжні продукти синтезу, що містять в своєму складі епоксигрупу (ЕХГ), а також супутні їм домішки – толуол, дифенілолпропан, ацетон, анілін, етиленгліколь, хлористий аліл, аліловий спирт і багато інших [37, 58, 61-63, 65]. Провідна роль в формуванні токсичності летких комплексів ЕС належить ЕХГ [66].

За величиною зони гострої загальнотоксичної дії вивчені А.П. Яворовським леткі продукти ЕС і композиційних матеріалів відповідно до класифікації ГОСТ 12.01.007-76 слід віднести до надзвичайно або високо-небезпечних (І і ІІ клас небезпеки) речовин [44].

Вельми висока біологічна активність ЕХГ значною мірою обумовлена наявністю в молекулі хлору [42]. Квантово-хімічний аналіз методом

Дель-Ре електронної структури молекули ЕХГ показав, що величина негативного ефективного заряду на атомі хлору значно менше, ніж на атомі кисню. Це дозволило прийти до висновку, що зв'язок С-Сl повинен розриватися легше, ніж зв'язок С-О-С, що в подальшому лягло в основу розробки засобів лікарської профілактики і терапії отруєнь ЕХГ [67].

Клінічна картина гострого смертельного отруєння, обумовлена впливом летких продуктів ЕС, що належать до різних класів, практично ідентична і багато в чому визначається механізмом їх токсичної дії. Так, чітко простежується короткочасний період збудження, який змінюється більш тривалою фазою рухового і сенсорного пригнічення. Характерними ознаками є млявість, малорухомість, скуйовджена шерсть, атаксія. На висоті клінічного прояву інтоксикація, як правило, супроводжується клонічними і клоніко-тонічними судомами. Летальний результат в залежності від концентрації речовини наступав або під час затравки тварин, або протягом 1-3 діб спостереження від розладу дихання, паралічу дихального центру. При інтоксикації тварин ЕС на рівні сублетальних доз ($1/2$ ЛД₅₀) максимум загибелі відмічається на 5-7 добу [44, 68]. Аналогічна динаміка розвитку симптомів гострого отруєння з менш вираженою стадією збудження відзначається і при пероральному шляху введення ЕС в організм [44].

Хронічна інтоксикація, яка виникає в результаті тривалого введення білим щурам свіжої незатверділої пластмаси на основі ЕС ЕД-5, характеризується загальмованістю, задишкою, зниженням маси тіла, діареєю, кров'яними виділеннями з носа [5]. Іноді спостерігаються симптоми підвищеної збудливості нервової системи [5, 37, 65].

Вивчення механізму дії ЕС має першорядне значення в розробці методів діагностики і дослідження вискоефективних засобів терапії інтоксикацій. Токсичну дію епоксидних сполук пов'язують, як правило, з їх здатністю до окислення, легкістю генерації ними вільних радикалів, а також з окисленням ряду ферментів, що містять тіолову групу. Завдяки цим властивостям електрофільні епоксидні групи вступають в хімічний зв'язок з численними

нуклеофільними речовинами. Особливе значення для реалізації токсичного ефекту має ковалентне зв'язування епоксидів з ДНК, РНК і білками [69, 70]. Методом [³²P]-постмічення в лейкоцитах більшості робітників які контактували з ЕХГ, виявлені аддукти ДНК з ЕХГ і модифікований гуанін [71]. В результаті взаємодії утворюються токсичні комплекси або змінюється структура білкових молекул. Перший механізм біологічної дії епоксидів лежить в основі токсичності, другий – сенсibilізуючих властивостей [5, 72].

Дослідженнями, проведеними *in vitro*, показано, що епоксидні сполуки здатні вступати у взаємодію з функціональними групами протеїнів (сульфгідрильними, амінними, карбоксильними), викликаючи їх інактивацію [73]. Слід підкреслити, що різні рівні концентрацій летких компонентів ЕС можуть не тільки кількісно, але і якісно неоднорідно впливати на функціональні групи протеїнів. Зокрема, В.Д. Лук`янчуком (1976) в умовах гострої інгаляційної інтоксикації ЕХГ виявлено більш різке і раннє зниження вмісту сульфгідрильних груп білків і низькомолекулярних сполук і менш виражені зміни кількості карбоксильних і амінних груп [74].

На думку А.М. Шевченко і О.П. Яворівського, невеликі концентрації летких компонентів ЕС на першому етапі взаємодії з білковими молекулами денатурують білкову глобулу і «вивільняють» функціональні групи сироваткових протеїнів. При впливі високих концентрацій функціональні групи блокуються [5].

Важливе місце відводиться вивченню патогенезу інтоксикацій, викликаних ЕС. Характерним для багатьох ЕС є подразнююча і сенсibilізуюча алергенна дія [25, 30, 36, 75-80]. Найбільш притаманні сенсibilізуючі властивості низькомолекулярній смолі ЕД-5 [81].

Єдиної думки про причини подразнюючої і сенсibilізуючої дії ЕС немає. Мабуть, цими властивостями володіють як самі незатверділі ЕС (їх молекули), так незаполімеризовані низькомолекулярні залишкові мономери, що містяться в них [37, 77, 82].

При оцінці у робітників виробництва склопластиків ступеня сенсibiliзації імунікомпетентних клітин до основного компоненту летких фракцій ЕС – ЕХГ, а також до стафілококового і стрептококового алергенів В.Я. Вітріщакі за допомогою тестів алергенлейкоцитолізу, реакції гальмування міграції лейкоцитів, клінічних показників показано, що вона значно зростає при наявності патології гепатобіліарної системи [7].

Важливо підкреслити, що при впливі на організм епоксидних сполук поряд з ураженням шкіри, слизових оболонок очей [83], носа, верхніх дихальних шляхів і бронхів, можуть формуватися і загальнотоксичні (резорбтивні), в тому числі шкірно-резорбтивні ефекти, які проявляються в ураженні печінки, нирок, центральної нервової, серцево-судинної, кістково-м'язової систем, зміні маси тіла, ректальної температури, складу периферичної крові [58, 57, 65, 84-90].

При попаданні в організм ЕС (ЕД-16, ЕД-20) в першу чергу вражається печінка по типу жирової дистрофії і рідше – нирки, мозок [25, 30, 36]. Про виражену гепатотоксичність епоксидних сполук відзначено в роботах [31, 87, 91]. Токсичні гепатопатії у робітників, що контактують з ЕС, зустрічаються приблизно в 15-31% випадків [73, 84, 92, 93]. Зі збільшенням експозиції контакту з епоксидними сполуками число осіб з хронічною патологією гепатобіліарної системи зростає. При цьому кількість осіб з явищами хронічної токсичної гепатопатії (гепатохолецистит, жировий гепатоз), а також з ураженням жовчовивідних шляхів (хронічний холецистохолангіт і холецистопанкреатит) становило серед обстежених робітників при виробничому стажі від 5 до 9 років – 49,3%, від 10 до 14 років – 57,1%, 15 років і вище – 52,6% [7, 94]. Зі збільшенням професійного стажу прогресивно збільшувалася і кількість хворих, у яких ураження печінки супроводжувалося збільшенням її розмірів, позитивним симптомом Ортнера, болями в правому підбер'ї, нудотою, блюванням, гіркотою в роті, нестійкістю випорожнень та ін. Гамасилует печінки, досліджений за допомогою радіоізотопів, характеризувався постійною нерівномірністю штрихування, що свідчило про

дифузне ураження органу [84]. Больовий синдром, мабуть, обумовлений явищами хронічного холециститу, який супроводжується дискінезією жовчовивідної системи і розладами жовчовиділення [95]. Після припинення контакту з ЕС ураження гепатобіліарної системи, а також порушення імунного статусу і ряду біохімічних показників зберігалися протягом 2–6 років [7]. Слід зазначити, що приблизно в 20 % випадків гепатопатії поєднуються із захворюваннями органів дихання [92], в 32,7 % випадків – із ураженням шкіри і органів дихання [84]. Вперше на наявність функціональної недостатності печінки у осіб з професійними дерматозами, викликаними впливом ЕС, вказав Л.П. Циркун [81]. У таких хворих виявлялося зниження антитоксичної функції печінки, вмісту протромбіну, загальної кількості гіпурової кислоти, зрушення коагуляційної стрічки Вельтмана вправо. Цей же автор робить висновок, що функціональні порушення печінки сприяють виникненню професійних алергічних дерматозів.

Зміни в білковому обміні виражалися в зниженні рівня альбумінів, підвищення γ -глобулінів, зниження альбумін-глобулінового коефіцієнта, збільшення активності амінотрансфераз, сорбітолдегідрогенази і ферментів лактатдегідрогенази (ізоформи 4, 5), холінестерази [7, 31, 68, 95]. Підвищення активності в сироватці крові органоспецифічного ферменту печінки - сорбітолдегідрогенази пов'язано, очевидно, з дією ЕХГ. Про це свідчать результати досліджень В.Д. Лук'янчука, в яких показано, що при гострому отруєнні ЕХГ різке підвищення активності сорбітолдегідрогенази відбувається вже на 1-3 добу експерименту, що свідчить про здатність ЕХГ викликати некротичні зміни і порушення цілісності гепатоцитів [67].

Поряд з порушенням білковоутворюючої функції печінки у робітників, що контактують з ЕС, відзначалося зниження глікогеноутворюючої, жовчоутворюючої і пігментної функцій [72, 95].

При підшкірному або шкірно-резорбтивному шляхах надходження ЕС навіть при впливі нейтральних доз поряд з алергізацією організму основним органом-мішенню є нирки [86]. У щурів після інтоксикації ЕХГ вже в першу

добу виявляється ураження нирок з різким порушенням діурезу, а саме олігоурією і навіть анурією. Ниркова недостатність проявлялася в подальшому зменшенням клубочкової фільтрації, зниженням питомої ваги сечі, протеїнурією, збільшенням креатиніну в крові, підвищеним натрійурезом, гіперкаліємією, зменшенням вмісту хлоридів в сечі. Морфологічно виявлялися дегенеративні зміни епітелію проксимальних каналців з ішемічним некрозом кортикального шару. Активність ферментів С-оксидази, каталази, АЛАТ, лужної фосфатази в тканині нирок знижувалася, в той час як активність каталази в сечі підвищувалася [96, 97].

Епоксиди, будучи електрофільними агентами, спонтанно взаємодіють з нуклеофілами в клітинах і ковалентно зв'язуються з ДНК, РНК і протеїнами [98-100], в результаті чого порушуються біохімічні процеси, а в подальшому – проявляються цитотоксичні, мутагенні, генотоксичні, канцерогенні, ембріо-, гонадотоксичні і алергенні ефекти [16, 27, 44, 57, 71, 75, 101-104]. Доведена репродуктивна токсичність [105].

Леткі компоненти ЕС (ЕХГ, толуол, дифенілолпропан) підвищують рівень хромосомних аберацій в лімфоцитах периферичної крові, і вражають хромосомний апарат кісткового мозку [64, 75, 106, 107].

Встановлено, що епоксиди здатні індукувати канцерогенез в печінці і шкірі [87], що в значній мірі залежить від спряження епоксидної групи в молекулі з ненасиченим аліфатичним зв'язком або ароматичним кільцем [108].

Мутагенний ефект ЕС також залежить від їх будови і є більш високим у сполук з термінальною епоксидною групою, але знижується зі збільшенням довжини вуглецевого ланцюга. Смоли з меншою молекулярною масою володіють більш вираженими мутагенними властивостями в порівнянні з ЕХГ [109]. Зі збільшенням молекулярної маси і зниженням епоксидного числа цитогенетична активність ЕС зростає [44], що свідчить про незалежність мутагенності ЕС від їх токсичності [110, 111].

Механізм мутагенної дії ЕС полягає в утворенні аддуктів при взаємодії з нуклеотидами ДНК, що супроводжується деформацією її подвійної спіралі та

призводить до порушення кон'югації азотистих основ і появи мутацій і новоутворень [99, 103].

Експериментальними дослідженнями встановлено, що багато ЕС здатні виявляти тератогенну і ембріотоксичну дію, що проявляється в підвищеній внутрішньоутробній загибелі плодів, вроджених вадах розвитку потомства, впливі на розміри і масу зародків, плацент [44, 75, 112].

Таким чином, токсикодинаміка ЕС характеризується подразнювальним, сенсibiliзуючим, алергенним, гепатотоксичним, нефротоксичним, цитотоксичним, мутагенним, кардіотоксичним, генотоксичним, канцерогенним, ембріотоксичним ефектами, ураженнями шкіри, очей, верхніх дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, центральної нервової системи.

Вивчення умов праці працюючих з епоксидними сполуками показало, що в повітрі робочої зони і на робочих місцях містяться досить великі концентрації цих речовин [7-9, 113]. Н.І. Шумською [58] встановлено, що на різних етапах виробництва ЕС зміст ЕХГ в повітрі робочої зони перевищує ГДК в 40-70 разів, а толуолу в 4-24 рази.

При переробці діанової ЕС в компаунди найбільш високі концентрації ЕХГ в зоні дихання працюючих виявляються під час розігріву смоли і приготування суміші смоли з затверджувачем. При цьому концентрації ЕХГ нерідко перевищують ГДК в десятки разів [58, 114].

Гостра інтоксикація епоксидними сполуками найчастіше виникає при їх попаданні на великі ділянки шкірних покривів як наслідок шкірно-резорбтивної дії, або в результаті вдихання парів ведучого леткого компоненти епоксидних смол – ЕХГ. Клінічна картина інтоксикації епоксидними смолами і ЕХГ подібна, що пояснюється єдиним механізмом їх токсичної дії та патогенезом отруєння. Так, при попаданні на шкіру людини фенолформальдегідної смоли клінічна картина інтоксикації характеризується лихоманкою, пітливістю, кашлем, прискореним диханням, набряком, ціанозом губ і навколоочних областей. Шкіра уражених ділянок кінцівок почервоніла,

припухла, напружена, набрякла, з ділянками ерозій, виразок, некрозу і струпів. Артеріальний тиск різко підвищується. У легенях постраждалих відзначаються дифузні хрипи. У крові – лейкоцитоз із зсувом вліво. Фіксується протеїнурія (до 3,5 г білка на добу). Рентгенологічно констатується двосторонній дифузний альвеолярний набряк [115].

При хронічному отруєнні леткими компонентами ЕС робітники скаржились на головний біль, нудоту, диспепсичні розлади, поганий апетит, болі в області печінки при пальпації, печіння в очах, набряк повік, подразнення верхніх дихальних шляхів, захворювання шкіри. Крім цього у частини пацієнтів відзначалися запаморочення, підвищена пітливість, болі або неприємні відчуття в області серця [116].

Аналізуючи наявні в літературі відомості з питань фармакотерапії отруєнь ЕС, слід зазначити, що робіт, які стосуються терапії гострих і підгострих отруєнь, вкрай мало. Це пов'язано, перш за все з відсутністю відомостей про тонкі механізми шкідливої дії летючих компонентів ЕС, а також з труднощами в підборі ефективних лікарських засобів, так як ЕС, володіючи вираженою ліпідорозчинністю, в значних кількостях фіксуються в тканинах і органах організму [117]. Разом з тим, експериментально показано і клінічно підтверджено, що при гострому отруєнні ЕХГ досить ефективними лікувально-профілактичними засобами є SH-вмісні препарати [67, 118], серед яких найбільш ефективним антидотно-лікувальним засобом є ацетилцистеїн, який використовується в медичній практиці в якості муколітичного засобу [118, 119]. Ацетилцистеїн проявляв також позитивну дію при ішемічно-реперфузійному пошкодженні печінки [120].

Механізм лікувальної дії ацетилцистеїну реалізується як шляхом хімічної взаємодії його і цистеїну (продукт біотрансформації ацетилцистеїну в організмі теплокровних) безпосередньо з ЕХГ або його метаболітами, так і шляхом стимулювання природних шляхів детоксикації за рахунок збільшення вмісту редукованого глутатіону в печінці [121, 122]. З огляду на цей механізм дії, В.Д. Лук`янчук [67] запропонував як засіб фармакотерапевтичної

профілактики гострих отруєнь ЕХГ вільний цистеїн. Цей препарат чинив виражений захисний ефект в дозі 500 мг / кг, перорально, за 15 хв до гострого отруєння ЕХГ. Однак ця експериментальна робота не знайшла широкого клінічного застосування з огляду на нестабільність цистеїну в твердих, а тим більше в рідких лікарських формах. Слід сказати, що поєднане введення D-рибоза-L-цистеїну і свинцю значно зменшує токсичність останнього [123].

Слід також підкреслити, що незважаючи на досить високу антидотно-лікувальну активність ацетилцистеїну при гострій інтоксикації ЕХГ, його використання з лікувальною, а тим більше з профілактичною метою при хронічних отруєннях даною отрутою видається недоцільним. Препарат може викликати бронхоспазм, посилювати патологічні зміни в печінці, нирках, посилювати явища дисфункції наднирників. При змішуванні розчину ацетилцистеїну з розчинами антибіотиків і протеолітичних ферментів може відбуватися інактивація препарату [119].

З огляду на вище перераховані ускладнення, що виникають при тривалому застосуванні ацетилцистеїну, а також здатність ЕС індукувати процеси ліпопероксидації, А.П. Яворівським [44] для лікування хронічної інтоксикації леткими компонентами ЕС ЕТМ-НК була запропонована комбінація кверцетину з аскорбіновою кислотою, яка практично позбавлена побічної дії. Однак, оцінюючи дію кверцетину (50 мг/кг), що застосовувався в поєднанні з аскорбіновою кислотою (100 мг/кг) один раз на день протягом 6 тижнів за 30 хвилин до введення ЕС ЕТМ-НК в дозі 1/10 ЛД₅₀ автор зазначав лише тенденцію до нормалізації окисно-відновних процесів і ПОЛ, а також нормалізацію окремих електронно-мікроскопічних порушень структури мембран і органел клітин. У той же час гістологічна структура пошкоджених органів в світловому мікроскопі відновлювалася не в повному обсязі. Слід сказати, що кверцетин в дозі 20 мкМ зменшував побічну дію акролеїну [125] і цитотоксичність оксиду стиролу [126], що може бути пов'язано з його здатністю поглинати три типи вільних радикалів [127]. Доведена захисна дія насіння *Muscuna pruriens* на токсичність, спричинену ЕХГ [124].

При обстеженні 326 робітників хімічного виробництва, безпосередньо зайнятих виготовленням ЕС В.Я. Вітріщак і В.М. Фроловим [94] було доведено, що традиційне лікування захворювань гепатобіліарної системи у цих робітників не сприяє нормалізації імунного статусу і не запобігає подальшому посиленню порушень з боку імунної та жовчовидільної систем.

У зв'язку з цим було зроблено висновок про доцільність застосування препаратів імунокоригуючої дії в комплексному лікуванні хронічних токсичних уражень печінки у робітників, що контактують з епоксидними сполуками. Серед таких використовувалася комбінація спленіну з нуклеїнатом натрію і Т-активіну з метилурацилом. Відзначено також позитивний вплив мілдронату на біохімічні та імунометаболічні показники у осіб, які мають тривалий (понад 7 років) стаж роботи з епоксидними сполуками. Використання імунокоректорів в лікуванні гепатопатій дозволило знизити частоту загострень хронічних захворювань гепатобіліарної системи та поліпшити як загальний стан хворих, так і їх імунний статус [7, 94, 128]. Однак, ці препарати, мабуть, мало ефективні при гострих інтоксикаціях леткими компонентами ЕС.

Таким чином, вважаємо за необхідне зазначити, що ЕС і їх леткі компоненти становлять небезпеку для організму і при певних умовах здатні викликати як хронічне так і гостре отруєння. За характером токсичної дії на організм вони відносяться до групи алкілувальних речовин. При надходженні летких компонентів ЕС в організм з повітрям або через шкіру виникають значні порушення функціональної здатності та патоморфологічні зміни багатьох внутрішніх органів, особливо печінки і нирок. Лікування гострих отруєнь і токсичних гепатопатій, що виникають при впливі на організм людей ЕС обмежується застосуванням тільки симптоматичних засобів, які не забезпечують необхідного терапевтичного ефекту. Специфічних засобів антидотної і патогенетичної терапії, а також профілактики гострих інтоксикацій цими сполуками на сьогоднішній день немає, що пов'язано з відсутністю відомостей про молекулярно-біохімічні механізми пошкодження

ЕС клітинних і субклітинних структур печінки та інших органів, порушення провідних метаболічних процесів в організмі. Вивчення молекулярних механізмів токсичної дії ЕС дозволить вести цілеспрямований пошук високоефективних лікарських засобів терапії даного патологічного стану серед речовин, які перш за все, активують процеси природної детоксикації епоксидів, а саме: мембраностабілізаторів, антиоксидантів, індукторів ЕГ, Г-S-T, регуляторів активності цитохрому P₄₅₀.

Дослідження в зазначених напрямках є предметом даної роботи.

2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В роботі досліджувалася епоксидно-діанова смола марки ЕД–20 та її найбільш небезпечний в токсикологічному відношенні компонент – ЕХГ.

В експерименті використано 125 білих безпородних щурів. Всі тварини були статевозрілі, різностатеві з масою тіла 160-240 г. В дослід тварини бралися після проходження карантину протягом 20-25 днів [41].

Інтоксикацію викликали шляхом інгаляційного впливу. Всі затравки проводилися натще в один і той же час доби – о 10 годині ранку.

Інгаляційну затравку лабораторних тварин (білих щурів) леткими компонентами ЕС здійснювали динамічним способом при 4-х годинній експозиції [7, 44, 129] в нашій модифікації. При цьому використовували воронку з мікропористою скляною пластинкою [44] або вібруючим пористим елементом [130], що подрібнювала струмінь повітря, що подається, на частини і забезпечувала більш інтенсивний барботаж. Для посилення насичення повітря парами ЕС застосовувалися розроблені нами розпилюючий пристрій [131], а також пристрій для випаровування компонентів ЕС з безперервною подачею речовини [132].

Концентрації летких продуктів в повітрі затравочної камери регулювалися за рахунок зміни наважки досліджуваної речовини, температури нагріву і режиму повітрообміну.

Концентрацію ЕХГ в камері в мг/м³ визначали за формулою:

$$X = a \cdot v / b \cdot V_0,$$

де а - кількість речовини в мкг, що визначається за калібрувальною кривою;

v – об'єм проби, мл;

б – об'єм проби, взятий для аналізу, мл;

V_0 – об'єм повітря в літрах, відібраний для аналізу, приведений до нормальних умов:

$$V_0 = V_t \cdot 273 \cdot P / (273 + t) \cdot 760,$$

де V_t – об'єм повітря при температурі t в місці відбору проби;

P – атмосферний тиск.

З огляду на те, що надходження летких компонентів ЕС в камеру концентрація ЕХГ наростає експоненціально, то час, необхідний для досягнення 99% (t_{99}) рівноважної концентрації, розраховувався виходячи з рівняння [133]:

$$C = (\omega/b) [1 - \exp(-bt/a)], C/(\omega/b) = 1 - \exp(-bt/a), 0,99 = 1 - \exp(-bt_{99}/a),$$

$$t_{99} = 4,6052a/b, t_x = Ka/b,$$

де C – концентрація ЕХГ на час t ;

ω – кількість ЕХГ, що вводиться за 1 хв;

a – обсяг камери;

b – потік повітря в камеру;

x – відповідає відсотку номінальної концентрації, створюваної за час t ;

K – коефіцієнт, розрахований для різних рівноважних концентрацій.

Концентрації парів ЕХГ в повітрі затравочної камери визначалися 3–5 разів з різним інтервалом часу від початку впливу за методом [134]. Підсумкова величина діючої концентрації парів ЕХГ в камері за період 4-годинної затравки виражалася як середня в часі.

Для смоли ЕД-20 вміст ЕХГ в повітрі затравочних камер коливалося в межах 169,0-587,1 мг/м³. Токсикометричні параметри ЕХГ вивчалися на білих щурах-самцях в умовах 30-хвилинної статичної інгаляційної затравки за

методикою В.Д. Лук`янчука [135]. Концентрація отрути в камері становила 10,4-27,8 мг/л.

Експериментальною моделлю гострого токсичного ураження печінки служив патологічний процес, що розвивався у тварин в результаті однократного 4-х годинного інгаляційного динамічного впливу леткими компонентами ЕС ЕД-20 в концентрації, що становить $1/3$ ЛК₅₀ по ЕХГ (120-140 мг/м³). Такий режим введення обраний в силу реального впливу леткими ксенобіотиками на людину в умовах виробництва [5, 7, 8, 37, 113].

Моделювання гострого токсичного ураження печінки проводили в затравочній камері раніше описаної конструкції [7, 44, 129]. Необхідна концентрація ЕХГ в затравочній камері створювалася при продуванні повітря через камеру-генератор з ЕС зі швидкістю 1,4-2,5 л/хв, що забезпечувало необхідну кратність обміну і хвилинний об`єм повітря, оптимальний вміст в камері кисню, вуглекислоти і нормальну життєдіяльність тварин [43, 129]. Відношення об`єму камери до потоку повітря становила 1:6 [133]. Концентрація ЕХГ в затравочній камері в динаміці представлена на рис. 2.1.

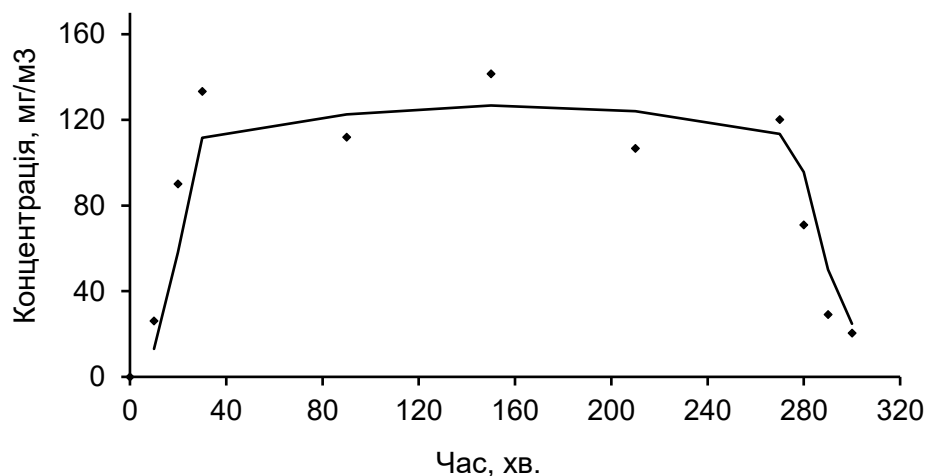


Рис. 2.1 – Динаміка зміни концентрації ЕХГ в затравочній камері

Скринінг потенційних антиоксидантів в дослідях *in vitro* проводився на моделі ініційованого окислення метилових ефірів ненасичених жирних кислот [136]. Аліквоти інкубаційного середовища відбирали в динаміці: через 10, 20,

30 і 40 хвилин з моменту ініціювання ПОЛ іонами двовалентного заліза. Про інтенсивність пероксидації лінетолу судили за змістом продуктів ПОЛ, реагуючих з 2-тіобарбітуровою кислотою [137].

Про стан енергетичного обміну в печінці щурів контрольної та дослідної груп судили за показниками вмісту аденілових нуклеотидів, нікотинамідних коферментів, Φ_n .

Вміст аденілових нуклеотидів визначали методом електрофорезу на папері NF-1 з наступною спектрофотометрією на спектрофотометрі СФ-4а при довжині хвилі 260 і 290 нм [138]. На підставі отриманих даних розраховували показники енергетичного обміну в досліджуваних умовах експерименту: енергетичний заряд за формулою $EЗ=(АТФ+1/2АДФ)/(АТФ+АДФ+АМФ)$ [139], енергетичний потенціал по співвідношенню $ЕП=АТФ/АДФ$, термодинамічний контроль дихання по співвідношенню $ТКД=АДФ/АМФ$, ступінь фосфорилування [140] за формулою $СФ=АТФ/(АДФ \cdot \Phi_n)$, коефіцієнт порівняння [141] по співвідношенню $K_{порівн.}=(АТФ \cdot АМФ)/АДФ$ і індекс фосфорилування [140] за формулою $ІФ=АТФ/(АДФ+АМФ)$.

Φ_n в тканині печінки визначали за методом Delori в модифікації В.А. Григор'євої [142]. Сумарний вміст окислених (НАД+НАДФ) і відновлених (НАД·Н+НАДФ·Н) форм нікотинамідних коферментів визначали в гомогенаті печінки флюориметричним методом [143].

Стан процесів ПОЛ у тварин після гострої інтоксикації леткими компонентами ЕС оцінювали за вмістом в печінці рівня первинних продуктів ліпопероксидації – ДК [144] і кінцевого продукту ПОЛ, що реагує з ТБК – МДА [145].

При вивченні функціонування основних ланок антиоксидантної системи захисту організму визначали активність одного з ключових ферментів – КТ за методом [146]. Зміст ФР в сироватці крові визначали радіоімунним методом за допомогою комерційного набору «ІРМТ-Ферритин» (Білорусія).

Визначення сульфгідрильних (SH-) груп проводили за методом Boyer [147], який заснований на зміні приросту оптичної щільності в області 250-255 нм, яка відбувається при приєднанні до SH-груп парахлормеркурій-бензоату натрію. Кількість SH-груп реєстрували за стандартною кривою, отриманою з відновленим глутатионом фірми «Reanal» і виражали в мкмоль/г сирової тканини печінки. Дисульфідні (-S-S-) групи визначали аналогічним методом після їх попереднього відновлення до SH-груп із використанням свіжоприготованого насиченого розчину сульфїту натрію і 8М розчину сечовини.

Про забезпеченість організму ендogenous антиоксидантами судили по стану ПРЕ [148].

Інтегральним показником співвідношення в організмі інтенсивності процесів ПОЛ і активності основних компонентів антиоксидантної системи нами обрана біохемілюмінесценція, яку реєстрували на портативному хемілюмінометрі ІХЛ-1. У роботі використаний метод, заснований на визначенні в сироватці крові інтенсивності надслабкого світіння індукованого люмінолом і двохмільярдною суспензією живого стафілокока (*Stafilococcus aureus*). Реєстрували ІСХ і ІАХ [149].

Про інтенсивність процесів метаболізму АК по цикло- і ліпоксигеназному шляхах судили за вмістом у плазмі крові основних продуктів її перетворення, які визначали радіоімунним методом. Так, рівень ЛТВ₄ в плазмі крові вивчали з використанням комерційного радіоімунного набору Leucotriene B₄ assay system, ПГЕ₂ – набору ¹²⁵I-Prostaglandine E₂ assay system with magnetic separation («Amersham», Англія). Вміст ПГІ₂, а точніше його стабільного метаболіту 6-кето-простагландину F_{1α} визначали за допомогою системи ¹²⁵I-6-keto-prostaglandin F_{1α}, ТХВ₂ – ¹²⁵I-thromboxane B₂, ПГФ_{2α} – ¹²⁵I-6-keto-prostaglandin F_{2α} («Institute of isotopes», Угорщина). Підрахунок радіоактивності проводили на сцинтиляційних лічильниках «Гамма-12» і «Бета-1».

Про ступінь ураження печінки леткими компонентами ЕС ЕД-20 судили за активністю в сироватці крові аланінамінотрансферази (АЛАТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) [150], лужної фосфатази (ЛФ) [151], кислої фосфатази (КФ) [152] і концентрації холегліцину (ХГ). Радіоімунний аналіз вмісту ХГ в сироватці крові здійснювався за допомогою комерційного набору "ABBOTT LABORATORIES" (США).

Всі використані при виконанні цієї роботи одиниці вимірювань і параметри приведені у відповідність з міжнародною системою одиниць [153]. Отримані дані обробляли статистично загальноприйнятими методами, оцінюючи достовірність на рівні значущості не менше 95% ($P < 0,05$) з використанням критерію t Стьюдента [154].

3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1 Вплив летких компонентів епоксидної смоли ЕД-20 на процеси ліпопероксидації і антиоксидантний гомеостаз організму

Процеси ПОЛ, будучи універсальним механізмом пошкодження клітинних і субклітинних мембран визначають загальні закономірності будови, функціонування і антиоксидантного захисту біологічних мембран. Аномальна активація ПОЛ, викликана виникненням у системі надлишкової кількості вільних радикалів, що спостерігається при біотрансформації багатьох ксенобіотиків або різкого зниження рівня антиоксидантів, може бути, як відомо, первинною або вторинною неспецифічною ланкою молекулярних порушень в мембрані, що призводять до патологічних змін в клітині, виникнення і розвитку багатьох захворювань.

У зв'язку з тим, що рівень основних продуктів ПОЛ може зростати як в результаті посилення процесів ліпопероксидації, так і при зниженні активності основних ланок антиоксидантної системи організму [155-157], дослідження при гострій інтоксикації леткими компонентами ЕС ЕД-20 проводили в цих двох методично взаємопов'язаних напрямках: вивчення інтенсивності процесів ПОЛ, а також стану антиоксидантного захисту організму.

Оскільки між інтенсивністю ПОЛ і швидкістю вільнорадикальних процесів спостерігається тісний взаємозв'язок, нами був використаний метод хемілюмінесценції, як один з методів для вивчення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги.

Результати по вивченню рівня надслабкого світіння, що реєструється у вигляді ІСХ і ІАХ, свідчать, що в досліджуваних умовах експерименту рівень ІСХ достовірно збільшується в усі терміни спостереження, починаючи з самих ранніх. Так, вже через 1 годину після вилучення тварин з камери інтенсивність ІСХ у контрольних щурів перевищує такий же показник у інтактних тварин у 2,2 рази. Максимальне значення показника припадає на 6 годину дослідження,

коли рівень ІСХ в крові в 3,9 рази вище, ніж у здорових тварин. В наступні терміни експерименту ІСХ має тенденцію до зниження в порівнянні з 6-ти годинною відміткою, хоча величини досліджуваного показника залишаються достовірно вище, ніж у інтактних щурів. Подібна картина спостерігалася і при вивченні в крові тварин ІАХ, з тією лише різницею, що максимум світіння реєструвався вже на 1-й годині експерименту, перевищуючи аналогічний показник у інтактних щурів в 2,8 рази (табл. 3.1).

Таким чином, при моделюванні гострої інтоксикації леткими компонентами ЕС ЕД-20 відзначається різка і тривала активація вільнорадикальних процесів, що вимагає відповідної фармакологічної корекції.

Оскільки збільшення концентрації вільних радикалів сприяє посиленню процесів ліпопероксидації, то наступна серія експериментів була присвячена вивченню впливу летких компонентів ЕС ЕД-20 на динамку ПОЛ в організмі тварин.

Результати досліджень рівня ДК і МДА в печінці отруєних щурів представлені в табл. 3.1.

Встановлено, що в групі тварин, які зазнали впливу летких компонентів ЕС, рівень ДК в печінці досягає максимальних змін в ранні терміни дослідження. При цьому необхідно підкреслити, що динаміка збільшення концентрації ДК в печінці практично збігається з динамікою зростання ІАХ у крові.

Таким чином, результати цього фрагменту досліджень дозволяють зробити висновок про те, що в розвитку інтоксикації леткими компонентами ЕС важливе місце належить підвищеній продукції сполук з двома спряженими зв'язками, рівень яких найбільш високий в перші 6 годин після інгаляційного впливу.

Таблиця 3.1 – Динаміка змін основних показників ПОЛ і антиоксидантної системи організму при гострому інгаляційному ураженні печінки леткими компонентами ЕС ЕД-20 ($M \pm m$, $n=7-11$)

Досліджуваний показник	Інтактні тварини	Строки дослідження (в годинах після впливу пошкоджуючих факторів)					
		1	6	12	24	72	120
ІСХ, ум.од.	8,17±1,45	18,14±1,76 <0,002*	31,71±1,97 <0,001	25,67±2,57 <0,001	18,33±2,58 <0,01	24,71±2,65 <0,001	21,67±4,22 <0,02
ІАХ, ум.од.	43,71±4,30	120,71±12,02 <0,001	107,00±7,35 <0,001	110,71±12,22 <0,001	79,00±10,88 <0,02	62,75±5,73 <0,02	81,14±4,50 <0,001
ДК, мкмоль/г	0,39±0,02	0,67±0,06 <0,02	0,59±0,07 <0,05	0,53±0,10 >0,25	0,48±0,04 >0,1	0,53±0,10 >0,25	0,52±0,06 <0,05
МДА, нмоль/г	130,25±14,89	103,63±12,58 >0,25	204,00±12,69 <0,01	199,99±20,27 <0,05	260,72±29,66 <0,01	188,09±17,14 <0,05	164,09±25,60 >0,5
SH-групи, мкмоль/г	19,85±1,87	14,56±1,57 >0,1	13,07±1,76 <0,05	14,39±1,49 <0,05	12,53±1,28 <0,01	25,40±2,67 >0,25	16,54±0,71 >0,25
-S-S-групи, мкмоль/г	5,68±0,72	5,46±0,83 >0,5	9,72±1,51 <0,05	5,37±1,00 >0,5	3,04±0,60 <0,02	8,56±1,59 >0,25	8,24±0,92 <0,05
Активність каталази, мкат/л	286,71±9,65	182,63±19,09 <0,001	199,96±16,26 <0,001	260,74±12,41 >0,25	195,64±8,84 <0,001	155,51±15,01 <0,001	158,01±12,24 <0,001
ПРЕ, % гемолізу	8,69±1,41	10,70±0,76 >0,25	16,39±2,37 <0,02	15,83±0,73 <0,001	20,64±1,26 <0,001	18,37±0,75 <0,001	19,87±1,19 <0,001
Ферритин, нг/мл	81,64±5,64	82,89±9,64 >0,5	121,63±16,34 <0,05	170,66±22,98 <0,01	139,59±16,61 <0,01	46,46±7,97 <0,01	69,48±9,34 <0,5

Примітка. * p – у порівнянні з інтактними тваринами

Визначення вторинного продукту ліпопероксидації – МДА виявляє зовсім іншу динаміку процесу ПОЛ. На відміну від ДК, вміст МДА в печінці через 1 годину знижується на 20 %, що можна розцінювати як результат ранньої компенсаторної активації антиоксидантної системи організму. Надалі, рівень цього ТБК-активного продукту достовірно зростає, досягаючи максимуму на 1 добу експерименту (див. табл. 3.1).

Отже, ЕС та їх провідний леткий компонент ЕХГ виступають в ролі ініціаторів ПОЛ, що проявляється різким збільшенням вмісту ДК в печінці в самий ранній період інгаляційного впливу з подальшим накопиченням кінцевого продукту – МДА.

З огляду на те, що інтенсивність ПОЛ в біомембранах визначається не лише швидкістю утворення вільних радикалів, а й функціонуванням антиоксидантної системи клітини, в подальшому було доцільно оцінити в динаміці стан основних компонентів ферментативної і неферментативної ланок антиоксидантної системи. При цьому особлива увага приділялася дослідженню концентрації загальних сульфгідрильних (SH-) і дисульфідних (-S-S-) груп білків і низькомолекулярних сполук в печінці експериментальних тварин в умовах гострої інтоксикації леткими компонентами ЕС.

Встановлено, що протягом першої доби після інтоксикації рівень SH-груп в печінці контрольних тварин на 27-37 % нижче, ніж в групі інтактних тварин. Причому мінімальний рівень сульфгідрильних груп реєструвався на 24 годині експерименту, що видно з табл. 3.1.

Докази ролі зниження рівня тіолів в механізмі прооксидантного ефекту ЕС отримані за допомогою кореляційного аналізу даних по вивченню динаміки впливу летких компонентів ЕС на вміст SH-груп і МДА. Високий коефіцієнт рангової кореляції рівний 0,68 ($p < 0,05$) говорить про досить тісний взаємозв'язок між цими процесами. Можна припустити, що достовірне збільшення концентрації МДА не відбувається до тих пір, доки рівень SH-груп білків і низькомолекулярних тіолів не знижується нижче певного критичного

рівня. Накопичення продуктів ПОЛ в свою чергу може призводити до окислення SH-груп до -S-S-груп, пошкодження тіолзалежних ферментів і порушення функції мембран, що залежать від відновленого стану тіолів у структурних мембранних білках. Дійсно, в експерименті показано статистично значиме збільшення вмісту -S-S-груп в печінці щурів на тлі інгаляційного впливу продуктів ЕС.

Отже, динаміка зміни рівня SH- і -S-S-груп при гострій інтоксикації леткими компонентами ЕС за винятком першої доби експерименту вельми переконливо вказує на виражене зниження тіол-дисульфідного співвідношення. Не можна обійти увагою той факт, що гіперпродукція в печінці МДА збільшувалася лише при максимальному зниженні рівня відновлених тіолів.

Значна увага в роботі приділялася ферментативній ланці антиоксидантної системи, особливо КТ, біологічна роль якої полягає в знешкодженні перекису водню і гідроперекисів ліпідів. Показано, що гостра інтоксикація леткими компонентами ЕС призводить до достовірного зниження активності КТ в усі терміни дослідження, за винятком 12-годинної відмітки, коли даний показник практично не відрізняється від такого у інтактних тварин.

З огляду на відому роль іонів Fe^{2+} в активації і підтримці процесів ПОЛ, утворенні гідроксил-радикалу, особливо при зниженій активності КТ, особливу увагу приділяли дослідженню рівня залізовз'язуючого білка ФР в крові тварин в умовах гострої інтоксикації леткими компонентами ЕС, оскільки рівень цього білка в крові підвищується при надлишку заліза і може побічно свідчити про надмірний вміст заліза в організмі [158-160]. Це стало обґрунтуванням для вивчення динаміки змін при гострій інтоксикації леткими компонентами ЕС концентрації ФР, який зв'язуючи надлишок іонів Fe^{2+} , підсилює антиоксидантний профіль організму. Отримані при цьому дані представлені в табл. 3.1, з якої випливає різке і достовірне підвищення концентрації цього білка протягом першої доби (за винятком 1-ї години) після

інтоксикації з максимумом на 12-годинний позначці. Це свідчить про підвищення і надлишок заліза в крові і можливо сприяє посиленню ПОЛ.

Отже, динаміка змін активності КТ і концентрації ФР в крові після гострої інтоксикації леткими компонентами ЕС вказує на помітне зниження рівня ферментативного антиоксидантного захисту організму і збільшення в крові вмісту іонів Fe^{2+} , здатних взаємодіяти з гідропероксидами, в тому числі H_2O_2 , розгалужуючи ланцюги окислення фосфоліпідів при даному патологічному стані.

В якості інтегрального показника, що свідчить про забезпеченість організму ендogenous антиоксидантами, використовували стан ПРЕ. Встановлено, що гостра інтоксикація леткими компонентами ЕС вже через 6–12 годин викликає посилення гемолізу еритроцитів майже в 2 рази в порівнянні з інтактними тваринами. Через 1 добу з моменту завершення дії досліджуваних факторів ПРЕ знижувалася ще більше (в 2,4 рази) і зберігалась на цьому ж рівні до кінця п'ятої доби (див. табл. 3.1). Керуючись раніше отриманими нами результатами про стимуляцію ЕС процесів ПОЛ в печінці, можна вважати, що таке різке і навіть стрибкоподібне зменшення ПРЕ індукується активізацією в них процесів пероксидації та є частково показником зниження антиоксидантного захисту організму, його компенсаторно-приспосувальних можливостей.

Таким чином, леткі компоненти ЕС мають виражену прооксидантну дію, активують процеси ПОЛ, знижуючи при цьому тіол-дисульфідне співвідношення та активність антиоксидантної системи організму в цілому, що веде до порушення рівноваги між прооксидантами і антиоксидантами, тобто до так званого «окислювального стресу» і вказує на необхідність включення в комбіновану фармакотерапію досліджуваного токсичного процесу лікарських засобів антиоксидантного типу дії, в т.ч. тіолових препаратів.

3.2 Вплив летких компонентів епоксидної смоли ЕД-20 на стан основних компонентів нікотинамідаденіндинуклеотидної та аденілової систем печінки

Вивчивши стан окислювально-антиоксидантного гомеостазу організму при гострій інтоксикації леткими компонентами ЕС, представляло інтерес в подальшому дослідити вміст в печінці нікотинамідних нуклеотидів, які, як відомо, в присутності глутатіону та інших SH-вмісних сполук здатні стимулювати розкладання гідроперекисів ліпідів, посилюючи антиоксидантний статус організму. Крім цього, ці сполуки відіграють важливу роль в метаболізмі ксенобіотиків, є коферментами цілого ряду дегідрогеназ, беруть участь в енергетичному і пластичному обміні. Логіка виконання цього фрагменту дослідження полягає також в тому, що при інтоксикаціях хімічними сполуками відбуваються значні порушення в системі саме нікотинамідних нуклеотидів [161]. Роль нікотинамідних коферментів в токсикології ЕС до теперішнього часу, на жаль, не вивчена.

Результати досліджень з визначення вмісту нікотинамідних коферментів в печінці щурів в динаміці після гострої інгаляційної інтоксикації ЕС ЕД-20 представлені в таблиці 3.2.

Встановлено, що в досліджуваних умовах експерименту відбувається суттєве зниження рівня окислених форм нікотинамідних коферментів в печінці в усі досліджувані терміни експерименту ($p < 0,001$). Інша картина спостерігається при вивченні в печінці щурів в умовах гострої інгаляційної інтоксикації леткими компонентами ЕС ЕД-20 вмісту нікотинамідних коферментів у відновленій формі (див. табл. 3.2).

Вельми інформативні дані отримані при визначенні сумарної кількості нікотинамідних нуклеотидів в досліджуваних умовах експерименту.

Як видно з таблиці 3.2, сумарний вміст коферментів (НАД+НАДФ+НАДН+ НАДФН) в печінці тварин, отруєних ЕС, змінюється пропорційно й односпрямовано зі змінами рівня їх окислених форм.

Таблиця 3.2 – Вміст нікотинамідних коферментів (мкмоль/кг) в печінці тварин в умовах гострої динамічної інгаляційної інтоксикації леткими компонентами ЕС ЕД-20 (n = 6-8)

Досліджуваний показник	Стат. показник	Інтактні тварини	Строки дослідження (в годинах після впливу пошкоджуючих факторів)			
			12	24	72	120
НАД+НАДФ	M ±m p	464,33 11,64	371,62 16,77 <0,001*	355,17 8,70 <0,001	306,12 16,06 <0,001	367,86 16,03 <0,001
НАДН+НАДФН	M ±m p	352,33 9,50	359,50 17,43 >0,5	341,00 21,32 >0,5	323,37 7,72 <0,05	342,00 19,35 >0,5
НАД+НАДФ+ НАДН+НАДФН	M ±m p	816,67 14,47	731,12 27,84 <0,05	696,17 20,27 <0,001	629,50 16,73 <0,001	709,86 22,36 <0,01
<u>НАД+НАДФ</u> НАДН+НАДФН	M ±m p	1,32 0,05	1,04 0,05 <0,01	1,07 0,08 <0,05	0,95 0,05 <0,001	1,10 0,08 <0,05

Примітка (в цій і таблиці 3.3). * P – в порівнянні з інтактними тваринами

Максимальне зниження суми нуклеотидів реєструвалося через 72 години спостереження і становило 77 % від показників в інтактній групі щурів. І хоча до кінця п'ятої доби спостереження наявні відмінності з вихідними величинами і зберігали достовірний характер, все ж відзначалася тенденція до відновлення сумарної кількості нікотинамідних нуклеотидів в печінці отруєних тварин. Це дає підставу говорити про наявність істотних порушень функціонування дихального ланцюга і про певну напругу в стані і підтриманні енергетичного гомеостазу в гепатоцитах у тварин при отруєнні леткими компонентами ЕС. Цілком виправданим надалі уявлялося визначення співвідношення (НАД+НАДФ)/ (НАДН+НАДФН), що характеризує сумарний окислювально-відновний стан пулу нікотинамідних коферментів в клітинах печінки. Показано, що в умовах гострої інтоксикації щурів ЕС величина цього співвідношення достовірно знижується на 17-28 % в усі терміни спостереження в порівнянні з інтактними тваринами. Мінімальні значення

досліджуваного інтегрального показника, що становлять 72 % від вихідних величин зафіксовані на 72 годині експерименту.

Оцінка співвідношення $(\text{НАД}+\text{НАДФ})/(\text{НАДН}+\text{НАДФН})$, яке є досить чутливим індикатором метаболічного стану клітин печінки, дозволяє зробити висновок про те, що при гострому отруєнні леткими компонентами ЕС суттєво порушується функціонування насамперед мітохондріального, а також мікросомального електрон-транспортного ланцюгів гепатоцитів, що вимагає відповідної фармакологічної корекції.

Таким чином, в механізмі розвитку гострої інтоксикації леткими компонентами ЕС важлива роль належить зниженню пулу нікотинамідів переважно за рахунок окислених форм, а також зменшення співвідношення окислених до відновлених форм коферментів.

З огляду на те, що при окисленні субстратів за участю НАД-залежних дегідрогеназ в дихальному ланцюгу відбувається утворення АТФ, безсумнівний інтерес представляло вивчення динаміки вмісту аденілових нуклеотидів і Φ_n в умовах гострої динамічної інтоксикації леткими компонентами ЕС.

З таблиці 3.3 видно, що рівень АТФ в тканині печінки експериментальних тварин при гострій динамічній інгаляційній інтоксикації леткими компонентами ЕС ЕД-20 вже через 12 годин після закінчення впливу токсичного агенту знижується на 41% в порівнянні з групою інтактних тварин. В подальшому цей показник залишається достовірно зниженим в усі наступні строки дослідження і на п'яту добу після затравки становить всього 51% від початкових величин. Виявлений дефіцит високоенергетичних фосфатних зв'язків, зокрема АТФ, свідчить про формування енергодефіцитного стану.

При оцінюванні стану іншого компоненту аденілової системи – АДФ, звертає на себе увагу відносно невелике підвищення рівня даного нуклеотиду в тканинах печінки тварин при гострій інгаляційній інтоксикації леткими компонентами ЕС ЕД-20. Так, достовірно значуще збільшення рівня АДФ в

контролі відзначається лише в пізні терміни дослідження – через 72 і 120 годин в середньому на 36-39 %, а в перші 24 години величина досліджуваного показника практично не відрізняється від рівня, зареєстрованого у інтактних тварин (див. табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Вміст аденілових нуклеотидів та інших показників енергетичного обміну в печінці щурів при гострій динамічній інгаляційній інтоксикації леткими компонентами ЕС ЕД-20 (n = 6-8)

Досліджуваний показник	Стат. показник	Інтактні тварини	Строки дослідження (в годинах після впливу пошкоджуючих факторів)			
			12	24	72	120
АТФ (ммоль/кг)	M ±m p	3,43 0,20	2,02 0,15 <0,001	2,55 0,17 <0,01	1,88 0,09 <0,001	1,77 0,15 <0,001
АДФ (ммоль/кг)	M ±m p	1,45 0,15	1,47 0,18 >0,5	1,58 0,09 >0,25	2,01 0,13 <0,02	1,97 0,11 <0,05
АМФ (ммоль/кг)	M ±m p	0,40 0,04	1,00 0,07 <0,001	0,67 0,09 <0,05	1,05 0,10 <0,001	0,90 0,12 <0,01
Фосфор неорганічний (ммоль/кг)	M ±m p	6,46 0,46	6,12 0,43 >0,5	9,27 0,54 <0,01	11,31 0,68 <0,001	10,33 0,78 <0,01
Сума нуклеотидів (ммоль/кг)	M ±m p	5,28 0,33	4,50 0,14 >0,05	4,81 0,27 >0,1	4,94 0,18 >0,25	4,63 0,24 >0,1
Енергетичний потенціал	M ±m p	2,43 0,17	1,54 0,20 <0,01	1,62 0,07 <0,01	0,96 0,09 <0,001	0,91 0,09 <0,001
Термодинамічний контроль дихання	M ±m p	3,74 0,39	1,51 0,20 <0,002	2,53 0,35 <0,05	2,00 0,16 <0,01	2,38 0,31 <0,05
Енергетичний заряд	M ±m p	0,79 0,01	0,61 0,02 <0,01	0,69 0,02 <0,01	0,58 0,01 <0,01	0,59 0,02 <0,02
Індекс фосфорилювання	M ±m p	1,90 0,15	0,87 0,10 <0,001	1,14 0,08 <0,01	0,64 0,07 <0,001	0,63 0,08 <0,001
Ступінь фосфорилювання	M ±m p	0,38 0,03	0,25 0,03 <0,02	0,18 0,01 <0,001	0,09 0,01 <0,001	0,09 0,01 <0,001
Коефіцієнт порівняння	M ±m p	0,96 0,10	1,52 0,21 <0,05	1,08 0,12 >0,25	0,97 0,09 >0,5	0,80 0,14 >0,25

Крім АТФ, найбільш виражених змін зазнає також вміст АМФ в тканинах печінки тварин, які зазнали інгаляційної інтоксикації леткими компонентами ЕС. Так, показано істотне і достовірне підвищення рівня даного нуклеотиду в усі терміни дослідження піддослідних щурів (на 67-162 %) в порівнянні з інтактною серією.

Показано, що при гострій інтоксикації леткими компонентами ЕС ЕД-20 відбувається відносно невелике (на 10-15 %), але в певній мірі стійке (до кінця п'ятої доби) зниження суми аденілових нуклеотидів в печінці експериментальних тварин. Слід зазначити, що динаміка зміни суми аденілових нуклеотидів у щурів при досліджуваному патологічному стані схожа з такою при визначенні вмісту в тканині печінки АТФ, що свідчить про домінуючу роль останнього в складі пулу аденілнуклеотидної системи.

Виявлений дисбаланс в системі АТФ-АДФ-АМФ в тканинах печінки щурів при гострій динамічній інгаляційній інтоксикації леткими компонентами ЕС ЕД-20 свідчить про різке порушення процесів дихання і окисного фосфорилування в досліджуваних умовах. Причому зменшення вмісту АТФ і відповідне збільшення кількості АМФ вказує на виснаження енергетичних ресурсів клітини.

Одночасно визначали вміст Φ_n в тканинах печінки при інтоксикації щурів леткими компонентами ЕС. При цьому встановлено, що кількість Φ_n достовірно ($p < 0,01-0,001$) збільшується в усі терміни дослідження за винятком 12-годинної позначки (див. табл. 3.3).

Для всебічної оцінки стану енергетичного обміну при інтоксикації леткими компонентами ЕС визначали ряд параметрів енергетичного гомеостазу, які представлені в табл. 3.3.

Встановлено, що молярне співвідношення АТФ/АДФ, іменоване як «енергетичний потенціал» клітини і яке свідчить про швидкість дихання мітохондрій у печінці тварин при модельованому токсичному процесі, різко

зменшується в усі терміни дослідження, що ще раз підтверджує стабільність змін аденілнуклеотидної системи після інгаляційного впливу продуктів ЕС.

Більш інформативним показником процесів окисного фосфорилування в мітохондріях є термодинамічний контроль дихання, який у тварин дослідної групи зазнає істотних змін в усі терміни спостереження. При цьому, найбільш виражені зміни відзначаються вже через 12 годин спостереження, коли даний показник в порівнянні з вихідним рівнем знижується на 60 %.

Енергетичний стан клітини найбільш коректно може бути представлений ступенем «заповнення» системи АТФ-АДФ-АМФ високоенергетичними фосфатними зв'язками, на що вказує величина «енергетичного заряду» клітини. Як видно з табл. 3.3, у тварин при гострій інгаляційній інтоксикації леткими компонентами ЕС ЕД-20, відмічається вірогідне ($p < 0,01-0,02$) зниження величини ЕЗ протягом усього експерименту. Необхідно відзначити, що цей показник в усі терміни дослідження знаходиться на стаціонарно зниженому рівні, що становить 73-87 % від вихідних величин з більш вираженими змінами на третю та п'яту добу експерименту.

Аналіз такого показника, як «індекс фосфорилування» показує, що цей енергетичний параметр істотно знижується у тварин з модельованою формою інтоксикації леткими компонентами ЕС. Як випливає з табл. 3.3, через 12 годин після закінчення моделювання досліджуваного патологічного стану ІФ становить всього 46 %, через 24 години – 60 %, 72 години – 34 % і 120 годин – 33 % від рівня, що визначається у інтактних тварин, що ще раз підтверджує стабільність виявлених порушень енергетичного гомеостазу в організмі при гострій динамічній інгаляційній інтоксикації леткими компонентами ЕС ЕД-20.

Не менш цікаві отримані дані і при оцінці «ступеня фосфорилування», який відображає здатність клітини до синтезу АТФ з АДФ і F_n . Встановлено, що у тварин при отруєнні леткими компонентами ЕС показник СФ різко (у 1,5-4,2 рази) знижується в порівнянні з інтактними тваринами. Цікаво відзначити, що якщо через 12 і 24 години СФ нижче рівня, що реєструється у «здорових»

тварин, відповідно на 34 і 53 %, то через 72 і 120 годин – в середньому на 76 %, що вказує на глибокі порушення в продукції АТФ при даній формі інтоксикації (див. табл. 3.3).

Коефіцієнт порівняння, що відображає співвідношення прямої і зворотної реакцій перетворень АДФ, зазнає різноспрямованих змін у тварин в умовах моделювання досліджуваного патологічного стану. Як видно з табл. 3.3, $K_{\text{порівн.}}$ у групі отруєних щурів в ранні терміни дослідження (12 годин) зростає на 58 %, а в подальшому – до кінця п'ятої доби спостереження – знижується лише на 16 % у порівнянні з групою інтактних тварин.

Таким чином, виявлені в динаміці зміни стану аденілових нуклеотидів і показників енергетичного гомеостазу у тварин при гострій динамічній інгаляційній інтоксикації леткими компонентами ЕС ЕД-20 характеризуються значними порушеннями, а саме зменшенням рівня АТФ, суми аденілових нуклеотидів з одночасним та істотним підвищенням рівня АТФ, АМФ і Φ_n . Встановлений дисбаланс в системі АТФ-АДФ-АМФ при досліджуваному патологічному стані ще раз підтверджує різке пригнічення процесів окислення та фосфорилування і вказує на необхідність раціональної фармакокорекції виявлених змін енергообміну.

3.3 Метаболізм арахідонової кислоти при інтоксикації леткими компонентами епоксидної смоли ЕД-20

Відомо, що в нормі протаноїди, які проявляють багатовекторні ефекти, знаходяться в тісній реципрокній взаємодії, завдяки чому забезпечується регуляція найважливіших видів гомеостазу. При дії на організм різних факторів, що призводять до зміни функцій нейрогуморальної системи, відбуваються кількісні і якісні зміни синтезу, вивільнення і метаболізму ейкозаноїдів і це відіграє певну роль в патогенезі різних захворювань, в тому числі патології хімічної етіології [162-167].

У роботах останніх років показано [168-170], що найбільш високою і багатогранною фізіологічною активністю володіють лейкотрієни, які беруть участь у вивільненні лізосомальних ферментів, активації вільнорадикальних процесів, продукції O_2 , мобілізації мембранозв'язаного кальцію, вираженому хемотаксичному ефекті, здатності викликати дегрануляцію нейтрофілів і інших біологічно значущих ефектах. Виходячи з цього, лейкотрієни можуть брати найактивнішу участь в патогенезі розвитку багатьох патологічних станів, в тому числі й інтоксикацій хімічними сполуками [172, 173].

У зв'язку з вищесказаним, даний фрагмент роботи був присвячений з'ясуванню ролі ЛТВ₄ в патогенезі виникнення і формування патологічного стану, спричиненого інгаляційним впливом на організм щурів летких компонентів ЕС ЕД-20. Отримані при цьому результати представлені в табл. 3.4.

Встановлено, що після закінчення моделювання гострої інгаляційної динамічної інтоксикації леткими компонентами ЕС ЕД-20 відзначаються різноспрямовані зміни кількості ЛТВ₄ в плазмі крові експериментальних тварин. Так, через 1 годину після закінчення інгаляції летких компонентів ЕС рівень ЛТВ₄ знижується майже в 2 рази в порівнянні з групою інтактних тварин. Однак, в подальшому, через 6 годин спостереження кількість даного ейкозаноїду зростає в середньому в 1,8 рази, а через 24 і 72 години простежується друга хвиля зниження рівня даного продукту метаболізму АК в 2,3-3,4 рази, що, можливо, пов'язано з пригніченням продуктами ПОЛ в ці терміни ліпоксигенази. Отримані дані вказують на значні порушення в метаболізмі АК по ліпоксигеназному шляху при даному патологічному стані, що реалізується підвищенням рівня ЛТВ₄ в ранні терміни (6 год) після інтоксикації і різкому його зниженні в більш пізні терміни (24-72 год).

Аналіз отриманих даних дозволяє припустити, що спостережуване в досліджуваних умовах збільшення і подальше зниження рівня ЛТВ₄ в плазмі крові тісно пов'язані з динамікою накопичення в печінці ТБК-активних

продуктів ПОЛ (МДА) і їх впливом на активність ферментів метаболізму АК по ліпоксигеназному шляху.

Таблиця 3.4 – Вміст продуктів метаболізму арахідонової кислоти в плазмі крові тварин в динаміці після гострого інгаляційного впливу леткими компонентами ЕС ЕД-20 (n = 7-11)

Статистичний показник	Інтактні тварини	Строки дослідження (в годинах після впливу пошкоджуючих факторів)					
		1	6	12	24	72	120
ЛТВ ₄ , пг/пр							
М	30,33	15,07	55,38		13,16	8,87	
±m	4,05	2,49	10,32	-	4,10	2,14	-
p		<0,01	<0,05		<0,02	<0,001	
ПГЕ ₂ , пг/пр							
М	74,82	126,02		69,45	68,48		67,35
±m	2,12	35,26	-	2,73	3,50	-	2,53
p		>0,1		>0,1	>0,1		<0,05
ПГФ _{2α} , пг/пр							
М	46,50	54,67			76,00	68,00	
±m	3,13	4,33	-	-	0,63	3,21	-
p		>0,1			<0,001	<0,001	
ТХВ ₂ , нг/пр							
М	108,89	138,13	268,45	237,92	388,09	281,44	
±m	26,15	26,50	45,22	65,99	83,55	64,24	-
p		>0,25	<0,01	>0,05	<0,01	<0,02	
ПГІ ₂ , нг/пр							
М	273,94	222,42	171,78	203,45	32,64	66,24	40,96
±m	69,94	37,47	40,36	37,57	7,14	21,22	7,13
p		>0,5	>0,1	>0,25	<0,01	<0,02	<0,01

Примітка. p - в порівнянні з інтактними тваринами

Активація метаболізму АК і накопичення продуктів перетворення останньої при патологічних станах різного генезу, в даний час вже є аксіомою. Однак, роль продуктів метаболізму цієї ненасиченої жирної кислоти в організмі при різних патологічних процесах неоднозначна і вимагає цілеспрямованої фармакологічної корекції. Так, в пошкодженні структури і функцій печінки важливе значення мають, як відомо, простагландини D₂, F_{2α} і тромбоксани A₂, B₂, що вказує на необхідність включення в комплексну терапію токсичних гепатопатій засобів, що пригнічують утворення та

накопичення продуктів циклооксигеназної гілки метаболізму АК. При цьому необхідно зауважити, що ще одним продуктом перетворень АК по циклооксигеназному шляху є ПГІ₂, який, за наявними даними [165-167], виступає не тільки в ролі судинорозширювальної і дезагрегантної речовини, але і може виконувати також роль антиоксиданта і гепатопротектора. Гепатопротекторною і цитопротективною властивостями володіє також ПГЕ₂, який, зменшуючи ступінь ушкодження гепатоцитів при інкубації їх з гепатотоксичними агентами, перешкоджає вивільненню з них ТХВ₂ [163].

Дані з вивчення динаміки рівня продуктів метаболізму АК по циклооксигеназному шляху, зокрема змісту в плазмі крові ПГЕ₂ при модельованому патологічному стані представлені в табл. 3.4.

Як свідчать отримані результати, гостра інгаляційна інтоксикація леткими компонентами ЕС ЕД-20 в ранні терміни (1 година) призводить до значного підвищення в плазмі крові вмісту одного з ключових продуктів циклооксигеназного шляху перетворень АК – ПГЕ₂. Так, показано, що в даний термін спостереження відзначається достовірно, на 69 %, підвищення рівня даного ейкозаноїду в плазмі крові експериментальних тварин. Однак через 12, 24 і 120 годин метаболізм АК з утворенням і накопиченням ПГЕ₂ протікає на стаціонарно зниженому рівні. При цьому, як видно з табл. 3.4, рівень даного ейкозаноїду нижче показників у інтактних тварин на 8-10 % без тенденції до відновлення.

Отже, під впливом летких компонентів ЕС ЕД-20 після ранньої активації синтезу ПГЕ₂ відбувається тривале зниження його вмісту в плазмі крові отруєних тварин.

Надалі вивчали вплив гострої інгаляційної інтоксикації леткими компонентами ЕС ЕД-20 на рівень метаболіту ПГЕ₂ – ПГФ_{2α}. Як видно з табл. 3.4, утворення та накопичення даного ейкозаноїду в плазмі крові тварин при досліджуваній формі інтоксикації вже через 1 годину після припинення дії факторів має тенденцію до зростання (на 17 %). Через 24 і 72 години величина

досліджуваного показника в порівнянні з групою інтактних тварин зростає на 63 % і 46 %, відповідно.

Схожа динаміка змін виявлена і при вивченні інтенсивності утворення і накопичення в організмі отруєних щурів продукту іншої гілки метаболізму АК по циклооксигеназному шляху – TXB_2 . Проведені дослідження показали (див. табл. 3.4), що в досліджуваних умовах експерименту вміст TXB_2 в плазмі крові тварин контрольної групи в ранні терміни спостереження (через 1 годину) зростає на 27 % в порівнянні з інтактними тваринами. Протягом наступної доби утворення TXB_2 збільшується в 2,2-3,6 рази і свідчить про прогресування патологічного процесу. Навіть через 72 години після закінчення моделювання досліджуваного токсичного процесу вміст даного метаболіту АК залишається вище показників реєстрованих у інтактних щурів у 2,6 рази, що ще раз підтверджує тезу про стійкість змін, виявлених в досліджуваних умовах експерименту.

Важливе значення представляло дослідження в плазмі крові експериментальних тварин рівня і такого продукту метаболізму АК по циклооксигеназному шляху як PGI_2 . З табл. 3.4 видно, що гострий інгаляційний вплив на організм летких компонентів ЕС ЕД-20 проявляється зниженням вмісту даного метаболіту АК в усі терміни спостереження з досягненням мінімальних значень до кінця першої доби експерименту. Однак, якщо в ранні терміни дослідження (через 1, 6 і 12 годин) досліджуваний показник становить 81 %, 63 % і 74 %, відповідно, від рівня у інтактній серії, то в більш віддалені терміни розвитку модельованого патологічного процесу (через 24 , 72 і 120 годин) – 12 %, 24 % і 15 %, відповідно, від рівня, реєстрованого також у інтактних щурів.

Отримані дані свідчать про зниження рівня PGI_2 в тканинах при гострій динамічній інтоксикації леткими компонентами ЕС ЕД-20, яке більш виражене в пізні терміни експерименту, носить затяжний характер без

тенденції до відновлення, що, зі зрозумілих причин, ускладнює перебіг патологічного процесу і вимагає відповідної фармакологічної корекції.

Відомо, що простацикліни, на відміну від тромбоксанів, є досить сильними стимуляторами активності аденілатциклази і сприяють збільшенню концентрації цАМФ. Виходячи з цього, зменшення адаптивного ефекту ПГІ₂ на екстремальний вплив може бути обумовлено зниженням його стимулюючого впливу на аденілатциклазу тромбоцитів, гепатоцитів і інших клітин, що веде до посилення агрегації тромбоцитів, зниження рівня цАМФ в печінці, яке спостерігалось в пізні терміни моделюється даної форми інтоксикації [171].

Таким чином, отримані дані досить переконливо свідчать, що під впливом летких компонентів ЕС ЕД-20 відбуваються різноспрямовані зміни метаболізму АК як по ліпоксигеназному, так і циклооксигеназному шляхах зі значними змінами в кількісному відношенні вмісту ейкозаноїдів в досліджуваних біосубстратах отруєних тварин. Вплив цих екстремальних чинників призводить до підвищення рівня ЛТВ₄ і ПГЕ₂ в крові лише в ранній період після інгаляційного впливу з подальшим зниженням їх вмісту, що супроводжується відповідним підвищенням рівнів ПГФ_{2α} і ТХВ₂ та різким зниженням, особливо у віддалені терміни, концентрації ПГІ₂ в досліджуваному середовищі.

Патогенетична значущість отриманих результатів полягає в тому, що ЛТВ₄, ПГФ_{2α} і ТХВ₂ в умовах досліджуваної інтоксикації здатні інтенсифікувати процеси ліпопероксидації, пригнічувати супероксиддисмутазну реакцію, активувати фосфоліпазу С, посилювати тромбоутворення, проявляти судинозвужувальну і цитотоксичну дію, порушувати мікроциркуляцію, що негативно позначається на перебігу гострої інтоксикації леткими компонентами ЕС. Разом з тим, ПГІ₂ і ПГЕ₂ в аналогічних умовах чинять гепатопротекторну, судинорозширювальну і антиоксидантну дію. Виходячи з цього, доцільно вести пошук фармакологічних

препаратів серед тих сполук, які, діючи на різні ланки біосинтезу, метаболізму і реалізацію кінцевих ефектів ейкозаноїдів, були б здатні модифікувати перебіг цих процесів, особливо метаболізм АК, в сторону утворення ПГІ₂ і ПГЕ₂, або нейтралізувати негативні ефекти ЛТВ₄, ПГФ_{2α} і ТХВ₂ при впливі на організм летких компонентів ЕС.

3.4 Активність амінотрансфераз, кислої та лужної фосфатаз, концентрація холегліцину в сироватці крові при впливі леткими компонентами ЕС ЕД-20

Ураження печінки при гострих екзогенних отруєннях є одним з найбільш частих ускладнень, яке обумовлює важкий перебіг ряду інтоксикацій [169]. Це пов'язано з особливостями фізіологічних функцій органу як «біологічного фільтра» на шляху надходження отрути в загальний кровотік організму. У більшості випадків токсичні гепатопатії виникають в результаті комбінованої дії пошкоджувальних факторів [170].

У зв'язку з вищевикладеним, високою тропністю летких компонентів ЕС, особливо ЕХГ, до гепатоцитів [9, 12, 23], а також здатністю летких компонентів ЕС індукувати процеси ліпопероксидації в печінці, які є універсальним фактором деструкції мембран, наступний фрагмент роботи був присвячений вивченню функціонального стану мембран гепатоцитів при гострій інтоксикації досліджуваними сполуками. Отримані результати представлені в табл. 3.5 і 3.6.

Проведені дослідження показали, що гостра динамічна інтоксикація леткими компонентами ЕС ЕД-20 характеризується істотним підвищенням активності АЛАТ в сироватці крові контрольних щурів в усі терміни дослідження (табл. 3.5). Вже через 1 годину після закінчення моделювання у тварин даного патологічного процесу спостерігається підвищення рівня АЛАТ у сироватці крові на 31 % у порівнянні з інтактними тваринами, а через 6 годин – на 59 %.

Максимальне збільшення активності АлАТ спостерігається в 12-годинний термін дослідження, коли цей показник перевищує величини, що реєструються у «здорових» тварин більше, ніж в 3 рази, що узгоджується з наведеними вище даними про динаміку зміни рівня одного з компонентів мікосомального електронтранспортного ланцюга – цитохрому Р-450, коли максимальне збільшення в печінці даного гемопротеїду спостерігається саме через 12 годин після впливу на організм досліджуваних пошкоджуючих факторів. У наступні терміни дослідження в порівнянні з 12-годинною відміткою відбувається поступове зниження активності АлАТ і до кінця третьої доби зміни досліджуваного показника не носять достовірного характеру. А ось вже до кінця п'ятої доби дослідження знову спостерігається достовірне збільшення активності АлАТ у сироватці крові на 86 %.

Таблиця 3.5 – Активність амінотрансфераз і фосфатаз в сироватці крові тварин в різний час після гострого інгаляційного впливу леткими компонентами ЕС ЕД-20 (n = 7-11)

Статистичний показник	Інтактні тварини	Строки дослідження (в годинах після впливу пошкоджуючих факторів)					
		1	6	12	24	72	120
АлАТ, ммоль/(г·л)							
М	0,85	1,11	1,35	2,69	2,11	1,02	1,58
±m	0,10	0,13	0,13	0,26	0,35	0,16	0,17
Р		>0,1	<0,02	<0,001	<0,01	>0,25	<0,01
АсАТ, ммоль/(г·л)							
М	0,89	1,37	1,34	2,27	2,12	1,18	1,75
±m	0,09	0,13	0,07	0,19	0,20	0,09	0,28
Р		<0,02	<0,01	<0,001	<0,001	<0,05	<0,02
КФ, ВЕ							
М	2,16	2,31	2,11	1,25	1,71	3,70	4,63
±m	0,29	0,15	0,21	0,21	0,14	0,31	0,45
Р		>0,5	>0,5	<0,05	>0,1	<0,01	<0,001
ЛФ, ммоль/(г·л)							
М	190,00	170,70	155,00	202,50	229,28	357,14	321,87
±m	13,16	9,72	9,50	15,12	11,62	19,42	19,18
Р		>0,25	>0,05	>0,5	<0,05	<0,001	<0,001

Примітка: Р - дано в порівнянні з інтактними тваринами

Динаміка зміни під впливом летких компонентів ЕС ЕД-20 активності АсАТ практично повністю збігається з такою у АлАТ. Найбільші величини активності цього ферменту, що перевищують аналогічні показники інтактних тварин в 2,5, 2,4 і 2 рази фіксувалися відповідно на 12-й, 24-й і 120-й годинах експерименту (табл. 3.5).

Отже, отримані факти свідчать про те, що гостра динамічна інтоксикація леткими компонентами ЕС ЕД-20 характеризується різким збільшенням проникності мембран гепатоцитів, переконливим доказом чого є підвищення в сироватці крові індикаторних ензимів печінки – АлАТ і АсАТ. Найбільш виражені порушення проникності мембран гепатоцитів спостерігаються через 12-24 години після отруєння.

Очевидно, значне підвищення проникності цитоплазматичних мембран гепатоцитів в результаті токсичного впливу летких компонентів ЕС ЕД-20 є наслідком ранньої активації процесів ПОЛ і зниженням активності системи антиоксидантного захисту.

Результати дослідження активності кислої фосфатази в сироватці крові щурів, отруєних леткими компонентами ЕС представлені в табл. 3.5. Показано, що протягом перших шести годин після вилучення тварин з камери достовірних змін активності даного ферменту не спостерігається. Через 12 і 24 години рівень досліджуваного ензиму зменшився на 20-40 %. Але до кінця третьої доби дослідження активність кислої фосфатази зростає в 1,7 рази, а до кінця п'ятої доби в 2,1 рази в порівнянні зі значеннями, що реєструються у інтактних тварин, що можливо свідчить про лабілізацію в пізні терміни після інтоксикації лізосомальних мембран і вказує на розвиток дегенеративно-дистрофічних і некротичних змін в паренхімі печінки, які спостерігаються при гістологічних та електронно-мікроскопічних дослідженнях.

Важливими показниками функціонального стану гепатоцитів, ступеня і характеру їх пошкодження при розвитку токсичної гепатопатії є активність

лужної фосфатази і концентрація холегліцину в сироватці крові отруєних тварин.

Виходячи з результатів, наведених в табл. 3.5, активність лужної фосфатази при досліджуваному патологічному стані, як і в попередньому дослідженні за визначенням активності кислої фосфатази, достовірно зростає у порівнянні з інтактними тваринами в 1,7-1,9 рази тільки в більш пізні терміни (72 і 120 годин) після інтоксикації леткими компонентами ЕС. У ранні терміни (1-24 години) зміни активності лужної фосфатази при даному патологічному стані незначні, і за винятком 24-х годинної позначки, статистично недостовірні.

Отже, проведені дослідження по вивченню активності кислої і лужної фосфатаз при гострій динамічній інтоксикації леткими компонентами ЕС показали, що вплив цих екстремальних чинників призводить до підвищення активності ензимів лише в пізній період після отруєння, що можливо поряд з лабілізацією лізосомальних мембран може побічно свідчити про порушення жовчовивідної функції печінки.

У зв'язку з вищесказаним наступний фрагмент роботи був присвячений визначенню рівня холегліцину в сироватці крові тварин при гострому отруєнні леткими компонентами ЕС. Отримані при цьому результати подані в табл. 3.6.

Таблиця 3.6 – Вміст холегліцину (мкг/дл) в сироватці крові щурів в різний час після гострої динамічної інгаляційної інтоксикації леткими компонентами ЕС ЕД-20 ($M \pm m$, $n = 6-9$)

Група тварин	Строки дослідження (в годинах після впливу пошкоджуючих факторів)		
	24	72	120
Інтактні	60,83±11,12	81,86±18,09	63,67±16,76
Контроль	212,50±41,83	392,78±102,14	198,67±38,20
P	<0,02	<0,02	<0,02

Примітка: P – дано в порівнянні з інтактними тваринами

Динаміка змін концентрації холегліцину в крові тварин після гострої динамічної інтоксикації леткими компонентами ЕС свідчить про статистично значуще збільшення концентрації солі холевої кислоти в усі терміни дослідження в 3,1-4,8 рази, з максимумом на 72-годинний позначці.

Таким чином, проведена серія досліджень по вивченню активності амінотрансфераз, кислої і лужної фосфатази і рівня холегліцину в сироватці крові отруєних тварин показала, що в умовах гострого динамічного інгаляційного впливу леткими компонентами ЕС мають місце істотні неоднозначні зміни функції мембран гепатоцитів, пов'язані з порушенням їх проникності, які свідчать про розвиток токсичної гепатопатії. У ранні терміни після інтоксикації переважає цитолітичний тип ураження мембран клітин печінки з характерним підвищенням в сироватці крові активності амінотрансфераз і кислої фосфатази, а в більш пізні – явища внутрішньопечінкового холестазу, про що свідчать підвищена активність в крові лужної фосфатази і висока концентрація холегліцину.

3.5 Скринінг антиоксидантів *in vitro*, як потенційних протекторів при токсичному ураженні печінки леткими компонентами епоксидних смол

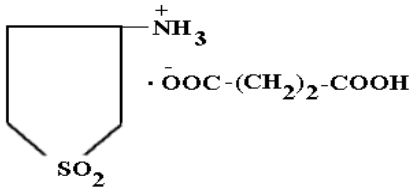
Отримані в попередніх розділах результати свідчать про те, що в патогенезі розвитку гострої інтоксикації леткими продуктами ЕС ЕД-20 важлива роль належить збільшенню інтенсивності процесів ПОЛ в печінці, які протікають на тлі вираженого зниження кількості і активності компонентів антиоксидантного захисту організму. З огляду на те, що в регуляції перекисних процесів в біомембранах поряд з ендogenous антиоксидантами можуть брати участь і синтетичні антиоксиданти [174, 175-180], нами в дослідях *in vitro* вивчена антиоксидантна активність синтетичних похідних дигідротіофендіоксиду, тетрагідротіофендіоксиду, N-оксипіридину, сульфолану і метилпіридину.

В результаті проведених модельних експериментів встановлено (табл. 3.7), що четвертинні амонієві солі (сполуки №11-13) мають виражені антиоксидантні властивості. Найбільшу активність серед них, яка в різні терміни спостереження на 30-45 % достовірно вище, ніж у референтного препарату – ацетату α -токоферолу, проявляє [2- (3`-сульфоланілокси) етил] триметиламоній йодид (сполука №11) в структурі якого міститься четвертинний атом азоту, який відіграє важливу роль в реалізації його антиоксидантних властивостей. Останнє знайшло підтвердження також при вивченні сполук №1 і №2, які помітно зменшують вміст продуктів ПОЛ в інкубаційному середовищі в порівнянні з контролем. Заміна в сполучі №12 бромом на йод (сполука №13) практично не впливає на їх антиокислювальні властивості. У той же час істотно більша здатність пригнічувати процеси ПОЛ у сполуки №11, ніж №13, що мають один і той же протіон – йод, обумовлена, очевидно тим, що у першого зв'язок сульфоланільного кільця з четвертинною амонієвою групою здійснюється не прямо, а через введені в структуру метильні групи. У солей 3-аміноссульфолану і 3-диметиламіно-сульфолану з янтарною кислотою (сполука №1 і 2), які, як і сполуки №11–13, містять в своїй структурі четвертинні атоми азоту, визначається приблизно однакова, трохи нижче, ніж у ацетату α -токоферолу антиоксидантна активність. Характерно, що при заміні в амінокомпоненті сполуки №1 атомів водню на дві метильні групи вона не тільки не зменшується, а проявляє тенденцію до збільшення, ймовірно за рахунок + I ефекту метильних груп по відношенню до азоту.

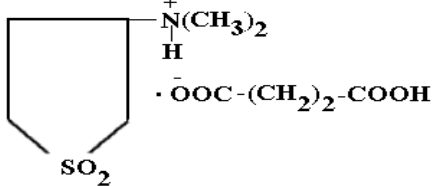
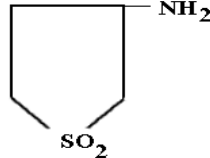
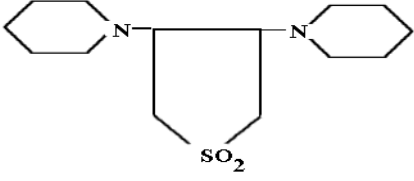
Серед похідних сечовини здатність пригнічувати процес ПОЛ ненасичених жирних кислот виявлена у сполук №8 і 9 (див. табл. 3.7). Заміна атому водню при заміщеному атомі азоту у N- (сульфоланіл-3) сечовини (сполука №8) на додаткову метильну групу (сполука №10) веде до повної втрати, а введення в сульфоланільне кільце групи ОН (сполука №9), навпаки, – до відновлення втрачених антиоксидантних властивостей, які приблизно рівні з такими у α -токоферолу ацетату.

Що стосується похідних алкіламіноссульфоланів і сульфоленів, то антиоксидантною активністю, приблизно рівною ацетату α -токоферолу, володіє лише 3-піперидиносульфолан-2 (сполука №7), а достовірно перевищує активність α -токоферолу ацетату – транс-3-оксі-4-п-анізидиносульфолан (сполука 5). У 3-піперидинсульфолану-2 це пов'язано, очевидно, із зсувом нерозділеної електронної пари при атомі азоту амінокомпоненти в положенні 3 в бік активованого подвійного зв'язку. Схожий за структурою 4-піперидиносульфолан-2 (сполука №6), де даного зсуву немає, як і 3-аміноссульфолан (сполука №3) і 3,4-біспіперидинсульфолан (сполука №4) практично не проявляють гальмуючої дії на процеси Fe^{2+} індукованного ПОЛ у модельній системі. Більш того, сполука 3 на 60-й хвилині, а сполука 6 на 40-й і 60-й хвилинах експерименту достовірно збільшували інтенсивність ПОЛ у порівнянні з контролем на 20-35 %.

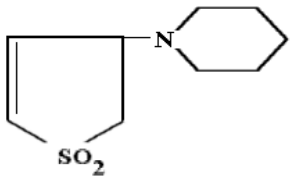
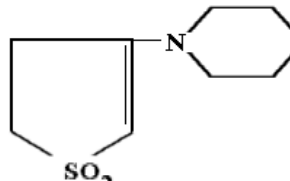
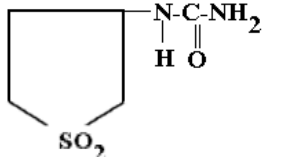
Таблиця 3.7 – Порівняльна оцінка антиоксидантної активності (в відн. од.) оригінальних хімічних сполук в модельних дослідах ($M \pm m$, $n = 6$)

Сполука (шифр)	Строки дослідження (в хвилинах після додавання Fe^{2+})			
	0*	20	40	60
Серія А				
Контроль**	0,140± 0,011	0,155± 0,008	0,182± 0,007	0,138± 0,012
α -Токоферолу ацетат (еталонний препарат)	0,084± 0,009 $p_1 < 0,05$	0,104± 0,008 $p_1 < 0,05$	0,108± 0,007 $p_1 < 0,05$	0,126± 0,008 $p_1 < 0,05$
Сполука 1 Сіль 3-аміноссульфолану та янтарної кислоти 	0,104± 0,005 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	0,099± 0,011 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	0,133± 0,005 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	0,144± 0,007 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Контроль	0,175± 0,005	0,200± 0,010	0,328± 0,008	0,225± 0,009

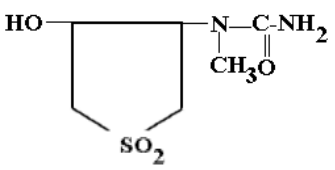
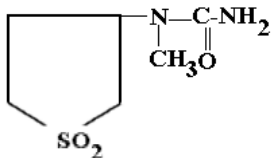
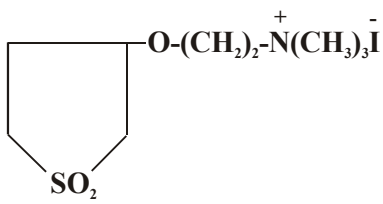
Продовження табл. 3.7

Сполука (шифр)	Строки дослідження (в хвилини після додавання Fe ²⁺)			
	0*	20	40	60
α-Токоферолу ацетат	0,136± 0,011 p ₁ <0,05	0,114± 0,007 p ₁ <0,05	0,206± 0,004 p ₁ <0,05	0,192± 0,010 p ₁ <0,05
Сполука 2 Сіль 3-диметиламіносульфолану та янтарної кислоти 	0,105± 0,006 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,126± 0,004 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	0,218± 0,003 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	0,234± 0,004 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
Контроль	0,160± 0,009	0,210± 0,003	0,273± 0,006	0,326± 0,006
α-Токоферолу ацетат	0,118± 0,004 p ₁ <0,05	0,138± 0,009 p ₁ <0,05	0,182± 0,008 p ₁ <0,05	0,270± 0,009 p ₁ <0,05
Сполука 3 3-Аміносульфолан 	0,173± 0,010 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,217± 0,014 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,272± 0,010 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,443± 0,12 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Контроль	0,140± 0,017	0,173± 0,010	0,187± 0,014	0,163± 0,010
α-Токоферолу ацетат	0,143± 0,010 p ₁ >0,05	0,128± 0,007 p ₁ <0,05	0,158± 0,010 p ₁ >0,05	0,158± 0,007 p ₁ >0,05
Сполука 4 3,4-Біспіперидиносульфолан 	0,143± 0,007 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,157± 0,009 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,204± 0,010 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,175± 0,007 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Контроль	0,146± 0,001	0,157± 0,001	0,162± 0,003	0,159± 0,002
α-Токоферолу ацетат	0,135± 0,001 p ₁ <0,001	0,118± 0,001 p ₁ <0,001	0,113± 0,001 p ₁ <0,001	0,116± 0,001 p ₁ <0,001

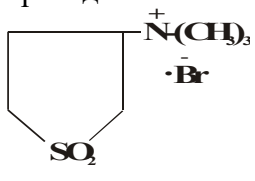
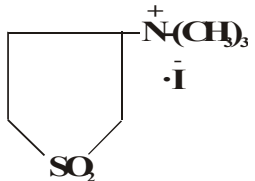
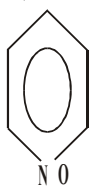
Продовження табл. 3.7

Сполука (шифр)	Строки дослідження (в хвилини після додавання Fe ²⁺)			
	0*	20	40	60
Сполука 5 Транс-3-оксі-4-п-анідиноссульфолан	0,111± 0,002 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,102± 0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,096± 0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,099± 0,002 p ₁ <0,001 p ₂ <0,002
Контроль	0,171± 0,009	0,180± 0,007	0,203± 0,012	0,173± 0,012
α-Токоферолу ацетат	0,159± 0,006 p ₁ >0,05	0,137± 0,009 p ₁ <0,05	0,160± 0,005 p ₁ <0,05	0,165± 0,004 p ₁ >0,05
Сполука 6 4-Піперидиносульфолан-2 	0,207± 0,008 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,150± 0,004 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	0,268± 0,010 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,218± 0,006 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Контроль	0,103± 0,004	0,213± 0,010	0,243± 0,014	0,150± 0,007
α-Токоферолу ацетат	0,080± 0,006 p ₁ <0,05	0,103± 0,006 p ₁ <0,05	0,193± 0,008 p ₁ <0,05	0,117± 0,007 p ₁ <0,05
Сполука 7 3-Піперидиносульфолан-2 	0,087± 0,009 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,143± 0,006 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,185± 0,009 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	0,130± 0,007 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Контроль	0,183± 0,007	0,203± 0,003	0,233± 0,013	0,253± 0,011
α-Токоферолу ацетат	0,135± 0,008 p ₁ <0,05	0,093± 0,010 p ₁ <0,05	0,113± 0,007 p ₁ <0,05	0,133± 0,008 p ₁ <0,05
Сполука 8 N-(сульфоланіл-3)сечовина 	0,163± 0,008 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,153± 0,006 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,203± 0,011 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,238± 0,009 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05

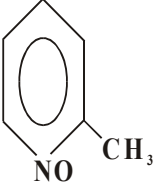
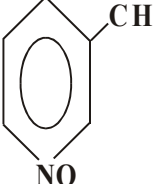
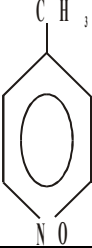
Продовження табл. 3.7

Сполука (шифр)	Строки дослідження (в хвилини після додавання Fe ²⁺)			
	0*	20	40	60
Контроль	0,188± 0,010	0,282± 0,010	0,318± 0,009	0,333± 0,023
α-Токоферолу ацетат	0,175± 0,006 p ₁ >0,05	0,190± 0,008 p ₁ <0,05	0,273± 0,014 p ₁ <0,05	0,322± 0,010 p ₁ >0,05
Сполука 9 4-Окисульфоланіл-3- N(метил)сечовина 	0,163± 0,007 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,205± 0,013 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	0,260± 0,011 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	0,280± 0,012 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
Контроль	0,133± 0,007	0,261± 0,008	0,287± 0,005	0,327± 0,010
α-Токоферолу ацетат	0,133± 0,009 p ₁ >0,05	0,148± 0,007 p ₁ <0,05	0,220± 0,012 p ₁ <0,05	0,263± 0,008 p ₁ <0,05
Сполука 10 N-Метил-N(сульфоланіл-3)сечовина 	0,163± 0,006 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,317± 0,011 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,257± 0,010 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,318± 0,010 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
Контроль	0,091± 0,007	0,136± 0,009	0,394± 0,007	0,304± 0,011
α-Токоферолу ацетат	0,093± 0,011 p ₁ >0,05	0,095± 0,006 p ₁ <0,05	0,193± 0,006 p ₁ <0,05	0,216± 0,008 p ₁ <0,05
Сполука 11 [2-(3'-Сульфоланілокси) етил]триметиламоній йодид 	0,066± 0,007 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	0,064± 0,005 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,132± 0,006 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,118± 0,005 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05

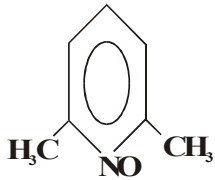
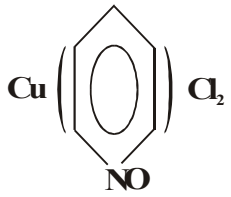
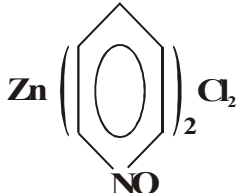
Продовження табл. 3.7

Сполука (шифр)	Строки дослідження (в хвилини після додавання Fe ²⁺)			
	0*	20	40	60
Контроль	0,184± 0,011	0,282± 0,010	0,322± 0,012	0,386± 0,012
α-Токоферолу ацетат	0,140± 0,009 p ₁ <0,05	0,217± 0,011 p ₁ <0,05	0,200± 0,009 p ₁ <0,05	0,350± 0,007 p ₁ <0,05
Сполука 12 (Сульфоланіл-3)триметиламоній бромід 	0,173± 0,006 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,288± 0,014 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,205± 0,010 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	0,265± 0,009 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Контроль	0,137± 0,016	0,188± 0,019	0,218± 0,015	0,138± 0,006
α-Токоферолу ацетат	0,113± 0,010 p ₁ >0,05	0,133± 0,010 p ₁ <0,05	0,130± 0,012 p ₁ <0,05	0,109± 0,012 p ₁ >0,05
Сполука 13 (Сульфоланіл-3)триметиламоній йодид 	0,108± 0,010 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,150± 0,006 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,149± 0,004 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	0,123± 0,006 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Серія В				
Контроль	0,164± 0,014	0,259± 0,033	0,333± 0,024	0,272± 0,034
α-Токоферолу ацетат	0,142± 0,012 p ₁ >0,05	0,234± 0,015 p ₁ >0,05	0,234± 0,012 p ₁ <0,05	0,253± 0,012 p ₁ >0,05
Сполука 14 N-окис піридину 	0,172± 0,012 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,263± 0,008 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,392± 0,013 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,255± 0,008 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Контроль	0,123± 0,019	0,146± 0,013	0,162± 0,015	0,134± 0,021

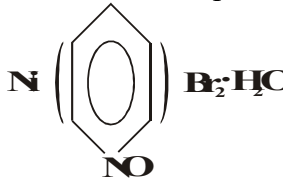
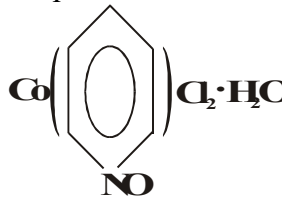
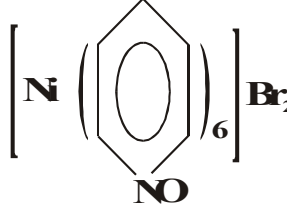
Продовження табл. 3.7

Сполука (шифр)	Строки дослідження (в хвилини після додавання Fe ²⁺)			
	0*	20	40	60
α-Токоферолу ацетат	0,074± 0,004 p ₁ <0,05	0,087± 0,008 p ₁ <0,05	0,087± 0,008 p ₁ <0,05	0,077± 0,006 p ₁ <0,05
Сполука 15 N-окис 2-метилпіридину 	0,090± 0,006 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,123± 0,007 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,113± 0,006 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,134± 0,009 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
Контроль	0,173± 0,019	0,253± 0,014	0,375± 0,017	0,298± 0,021
α-Токоферолу ацетат	0,137± 0,005 p ₁ >0,05	0,222± 0,008 p ₁ >0,05	0,230± 0,006 p ₁ <0,05	0,189± 0,010 p ₁ <0,05
Сполука 16 N-окис 3-метилпіридин 	0,114± 0,008 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,133± 0,011 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,263± 0,010 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,168± 0,008 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
Контроль	0,129± 0,016	0,155± 0,008	0,297± 0,011	0,343± 0,010
α-Токоферолу ацетат	0,083± 0,005 p ₁ <0,05	0,115± 0,009 p ₁ <0,05	0,174± 0,009 p ₁ <0,05	0,215± 0,014 p ₁ <0,05
Сполука 17 N-окис 4-метилпіридину 	0,109± 0,010 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,107± 0,007 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	0,169± 0,008 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	0,278± 0,009 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Контроль	0,156± 0,003	0,116± 0,003	0,120± 0,003	0,118± 0,002
α-Токоферолу ацетат	0,109± 0,003 p ₁ <0,001	0,099± 0,003 p ₁ <0,05	0,112± 0,002 p ₁ >0,05	0,116± 0,001 p ₁ >0,05

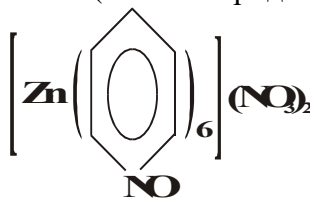
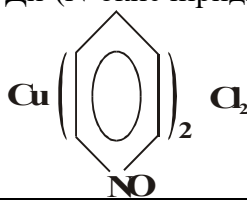
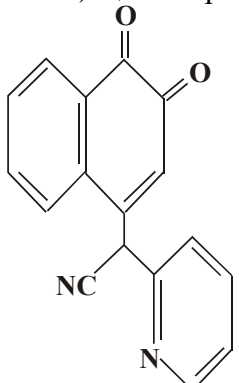
Продовження табл. 3.7

Сполука (шифр)	Строки дослідження (в хвилини після додавання Fe ²⁺)			
	0*	20	40	60
Сполука 18 N-оксид-4-метилпіридин, бурштинова кислота та диметилсульфоксид	0,094± 0,002 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,082± 0,002 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	0,104± 0,002 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,091± 0,002 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Контроль	0,142± 0,017	0,220± 0,012	0,317± 0,017	0,210± 0,014
α-Токоферолу ацетат	0,113± 0,006 p ₁ >0,05	0,177± 0,008 p ₁ <0,05	0,240± 0,012 p ₁ <0,05	0,088± 0,008 p ₁ <0,05
Сполука 19 N-оксис 2,6-диметилпіридину 	0,099± 0,008 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,189± 0,009 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,253± 0,012 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	0,243± 0,010 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
Контроль	0,137± 0,016	0,187± 0,013	0,218± 0,017	0,208± 0,011
α-Токоферолу ацетат	0,072± 0,006 p ₁ <0,05	0,114± 0,006 p ₁ <0,05	0,133± 0,009 p ₁ <0,05	0,109± 0,009 p ₁ <0,05
Сполука 20 N-окис піридинмідь (II) хлорид 	0,113± 0,011 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,134± 0,007 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	0,174± 0,010 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,165± 0,006 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Контроль	0,182± 0,019	0,275± 0,011	0,313± 0,027	0,302± 0,016
α-Токоферолу ацетат	0,132± 0,005 p ₁ <0,05	0,167± 0,005 p ₁ <0,05	0,190± 0,009 p ₁ <0,05	0,142± 0,009 p ₁ <0,05
Сполука 21 Ди-(N-окис піридин) цинк (II) хлорид 	0,159± 0,004 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,188± 0,009 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	0,233± 0,008 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,223± 0,010 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05

Продовження табл. 3.7

Сполука (шифр)	Строки дослідження (в хвилини після додавання Fe ²⁺)			
	0*	20	40	60
Контроль	0,140± 0,017	0,173± 0,010	0,187± 0,014	0,163± 0,010
α-Токоферолу ацетат	0,094± 0,009 p ₁ <0,05	0,132± 0,007 p ₁ <0,05	0,128± 0,008 p ₁ <0,05	0,100± 0,007 p ₁ <0,05
Сполука 22 Акво N-окис піридиннікель (II) бромід 	0,098± 0,006 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	0,100± 0,007 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,119± 0,010 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	0,105± 0,009 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
Контроль	0,148± 0,011	0,268± 0,015	0,226± 0,012	0,191± 0,025
α-Токоферолу ацетат	0,081± 0,006 p ₁ <0,05	0,172± 0,006 p ₁ <0,05	0,139± 0,010 p ₁ <0,05	0,113± 0,008 p ₁ <0,05
Сполука 23 Акво N-окис піридинкобальт (II) хлорид 	0,118± 0,013 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,192± 0,009 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	0,174± 0,007 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,119± 0,011 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
Контроль	0,137± 0,021	0,200± 0,016	0,250± 0,020	0,160± 0,013
α-Токоферолу ацетат	0,098± 0,006 p ₁ >0,05	0,128± 0,007 p ₁ <0,05	0,149± 0,014 p ₁ <0,05	0,143± 0,010 p ₁ >0,05
Сполука 24 Гекса-(N-окис піридин)нікель бромід 	0,137± 0,013 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,201± 0,011 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,230± 0,007 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,149± 0,006 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Контроль	0,131± 0,016	0,193± 0,019	0,272± 0,018	0,258± 0,021
α-Токоферолу ацетат	0,089± 0,006 p ₁ <0,05	0,118± 0,007 p ₁ <0,05	0,184± 0,007 p ₁ <0,05	0,162± 0,007 p ₁ <0,05

Закінчення табл. 3.7

Сполука (шифр)	Строки дослідження (в хвилини після додавання Fe ²⁺)			
	0*	20	40	60
Сполука 25 Гекса-(N-окис піридин)цинк (II) нітрат 	0,158± 0,008 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,209± 0,009 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,298± 0,012 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,274± 0,006 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
Контроль	0,165± 0,008	0,203± 0,014	0,227± 0,011	0,222± 0,021
α-Токоферолу ацетат	0,117± 0,009 p ₁ <0,05	0,173± 0,007 p ₁ >0,05	0,149± 0,008 p ₁ <0,05	0,250± 0,009 p ₁ >0,05
Сполука 26 Ди-(N-окис піридин) мідь (II) хлорид 	0,158± 0,007 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,213± 0,012 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,212± 0,011 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	0,189± 0,007 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
Серія С				
Контроль	0,319± 0,032	0,566± 0,060	0,709± 0,072	0,995± 0,100
α-Токоферолу ацетат	0,600± 0,016 p ₁ <0,05	0,268± 0,020 p ₁ <0,05	0,345± 0,028 p ₁ <0,05	0,435± 0,040 p ₁ <0,05
Сполука 27 α-(Піридин-2-іл)-α-(3,4-діоксинаф- тил-1)ацетонітрил 	0,123± 0,015 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,133± 0,011 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,150± 0,015 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,257± 0,020 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05

Примітки: 1) * – визначення рівня ТБК-продуктів в пероксидуючій системі до внесення Fe²⁺;

2) ** – пероксидуюча система без додавання антиоксиданту;

3) p₁ – дано в порівнянні з контролем;

4) p₂ – дано в порівнянні з α-токоферолу ацетатом

Таким чином, в результаті проведених досліджень серед похідних ди- і тетрагідротіофендіоксиду найбільшою антиоксидантною активністю володіє сполука [2- (3`-сульфоланілокси) етил] триметиламонію йодид, що містить поряд з сульфоланільною групою четвертинний атом азоту. Зрушення нерозділеної електронної пари при атомі азоту амінокомпоненти в положенні 3 у 3-піперидиносульфолану-2 надає йому також виражені антиокислювальні властивості.

Отримані в цій серії експериментів результати послужили підставою для подання в Український інститут інтелектуальної власності (Укрпатент) заявки на винахід: «Транс-3-оксі-4-п-анізидиносульфолан, що проявляє антиоксидантну активність» (Патент на винахід №113954 від 27.02.2017р, Бюл. № 4, 27.02.17р., Україна).

При вивченні антиоксидантної активності похідних N-окис піридину виявлені сполуки, що проявляють антиокислювальні властивості на рівні препарату порівняння ацетату α -токоферолу або перевищують його активність (див. табл. 3.7). Характерно, що антиоксидантні властивості у самого N-окис піридину відсутні. У той же час заміна атому водню в 2-му, 3-му, 4-му або 2-му і 6-му положеннях у N-окис піридину на метильну групу сприяє появі антиоксидантних властивостей у отриманих сполук. Так, введення в N-окис піридин метильної групи у 2-е положення (сполука 15) проявляється зменшенням інтенсивності накопичення ТБК-активних продуктів в різні терміни дослідження в порівнянні з контролем на 16-30 %, в 4-е положення (сполука 17) – на 15-43 %, а в 3-е положення (сполука 16) – на 30-44 %. У разі введення двох метильних груп у 2-е і 6-е положення (сполука 19) динаміка накопичення продуктів ПОЛ в середовищі інкубації в присутності N-окис 2,6-диметилпіридину достовірно не відрізняється від показників реєстрованих в пробах з еталонним препаратом ($p > 0,05$).

Слід відмітити, що антиокислювальна активність N-оксид-4-метилпіридину (сполука 17) значно зростає, якщо він входить до складу композиції разом із бурштиною кислотою та диметилсульфоксидом.

Вивчення антиоксидантної активності комплексів солей різних металів з N-окис піридином також дозволило встановити певні закономірності (див. табл. 3.7). Здатність гальмувати в модельних експериментах процесу ПОЛ в ряду комплексів металів, де вміст N-окис піридину (ліганда) дорівнює 1, зростає в наступному порядку: ди- (N-окис піридин) цинк (II) хлорид (сполука 21) зменшує інтенсивність ПОЛ в порівнянні з контролем в різні терміни спостереження на 13-26 %, N-окис піридинмідь (II) хлорид (сполука 20) – на 17-28 %, а якщо N-окис піридинкобальт (II) хлорид (сполука 23) – на 20-38 %, і якщо N-окис піридиннікель (II) бромід (сполука 22) – на 30-42 %. Слід сказати, що антиоксидантна активність а якщо N-окис піридиннікель (II) броміду може залежати не тільки від металу, але також і від іону броміду. Дані отримані при порівняльному вивченні сполук 21-24 і α -токоферолу ацетату показали, що тільки антиоксидантна активність а якщо N-окис піридиннікель (II) броміду (сполука 22) не тільки не поступається активності еталонному препарату, а й достовірно перевищує її на 20-ій хвилині експерименту. Антиоксидантна активність сполук 20, 21 і 22 нижче, ніж у α -токоферолу ацетату в усі терміни дослідження.

Таким чином, результати проведених модельних експериментів дозволили встановити, що похідні N-окис піридину і солі різних металів з N-окис піридином мають антиокислювальні властивості. Останні найбільше виражені у N-окис 4-метилпіридину в складі композиції з бурштиною кислотою і диметилсульфоксидом, і, в меншій мірі, у а якщо N-окис піридиннікель (II) броміду. Антиоксидантна активність похідних N-окис піридину в рядах комплексів солей одного і того ж металу в міру збільшення координаційного числа знижувалася аж до повного зникнення або, більш того, появи прооксидантних властивостей. Мабуть, найважливіша роль в прояві

антиоксидантних властивостей похідних N-окис піридину належить N-О зв'язку.

Отримані в цій серії експериментів результати послужили підставою для подання в Український інститут інтелектуальної власності (Укрпатент) заявки на винахід «Композиція, що проявляє антиоксидантну активність» (Патент на винахід № 120014, Україна, від 10.09.2019 р., Бюл. № 17, 10.09.19р.).

При вивченні сполуки 25 встановлено, що вона є високоактивним антиоксидантом. З табл. 3.7 видно, що сполука 27 реалізує свою антиоксидантну активність достовірним ($p < 0,05$) зниженням рівня ТБК-активних продуктів ПОЛ в інкубаційному середовищі в порівнянні з контролем, тобто без додавання антиоксиданту і перевершує за цим показником еталонний препарат α -токоферолу ацетат в усі терміни дослідження. Відмінною особливістю цієї речовини є її порівняно низька токсичність для теплокровних (LD_{50} для білих мишей при пероральному застосуванні становить 1000 мг/кг).

Таким чином, результати проведених «in vitro» експериментів дозволяють зробити висновок, що найбільш виражену антиоксидантну активність, що перевищує таку у α -токоферолу ацетату, мають транс-3-оксі-4-п-анізидиносульфолан і композиція, до складу якої входить N-оксид-4-метилпіридин, бурштинова кислота та диметилсульфоксид, що є підставою для вивчення цих сполук на наступних етапах скринінгових досліджень – на тваринах в якості потенційних детоксикуючих засобів при гострій інтоксикації летким компонентом ЕС – ЕХГ.

ВИСНОВКИ

1. Леткі компоненти ЕС при потраплянні в організм проявляють виражену прооксидантну дію, активують процеси ліпопероксидації, зменшують тіол-дисульфідне співвідношення та активність антиоксидантної системи організму, що призводить до порушення рівноваги між прооксидантами і антиоксидантами та індукції так званого «окислювального стресу».

2. При гострій динамічній інгаляційній інтоксикації леткими компонентами ЕС ЕД-20 виявлено порушення пулу аденілових нуклеотидів і основних показників енергетичного гомеостазу, що характеризувалося достовірним зменшенням рівня АТФ, суми аденілових нуклеотидів з одночасним і суттєвим підвищенням рівня АДФ, АМФ та Φ_n . Установлений дисбаланс в системі АТФ-АДФ-АМФ свідчить про різке пригнічення процесів окислення і фосфорилування.

3. Під впливом летких компонентів ЕС ЕД-20 відбуваються різноспрямовані зміни метаболізму АК як по ліпоксигеназному, так і по циклооксигеназному шляхах. Дія цих екстремальних факторів призводить до підвищення рівня ЛТВ₄ і ПГЕ₂ лише в ранній період після інгаляційного впливу з подальшим зменшенням їх вмісту, що супроводжується відповідним підвищенням рівня ПГФ_{2 α} і ТХВ₂ та значним зменшенням, особливо в пізні строки експерименту, ПГІ₂.

4. В умовах гострого динамічного інгаляційного впливу летких компонентів ЕС мають місце суттєві неоднозначні зміни функції мембран гепатоцитів, пов'язані з порушеннями їх проникності, які свідчать про розвиток токсичної гепатопатії. В ранні строки після інтоксикації переважає цитолітичний тип пошкодження мембран клітин печінки з характерним підвищенням в сироватці крові амінотрансфераз і кислої фосфатази, а в більш пізні – явища внутрішньопечінкового холестазу, про що свідчать підвищена активність в крові лужної фосфатази і висока концентрація холегліцину.

5. Результати проведених “in vitro” експериментів свідчать про те, що найбільш виражену антиоксидантну активність, яка переважає таку у еталонного препарату α -токоферолу ацетату, мають транс-3-оксі-4-п-анізидиносульфолан і композиція, до складу якої входить N-оксид-4-метилпіридин, бурштинова кислота та диметилсульфоксид, що є підставою для вивчення цих сполук на наступних етапах скринінгових досліджень – на тваринах, в якості потенційних детоксикуючих засобів при гострій інтоксикації летким компонентом ЕС – ЕХГ.

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Carbon external fixator – CARBOELASTOFIX in treatment of tibia diaphysis fractures / M. Ambroziak, A. Ghirecki, K. Purski et al. // Chir. Narzadow Ruchu Ortop. Pol. – 2007. – V. 72, № 2. – P. 99-104.
2. Seo J.S., Yoon C.M., Gong Y.D. Solid-phase synthesis of sn-1,2- and sn-2,3-diacylglycerols via ring-opening of the glycidyl-bound resin // J. Comb. Chem. – 2007. – V. 9, № 3. – P. 366-369.
3. Allergic contact eczema from epoxy resin / L. Calzado, F.J. Ortiz-de Frutos, M. del Prado Sanchez-Caminero et al. // Actas Dermosifiliogr. – 2005. – V. 96, № 9. – P. 616-618.
4. Recent Development of Biobased Epoxy Resins: A Review / Sudheer Kumar, Sushanta K. Samal, Smita Mohanty, Sanjay K. Nayak // Polymer-Plastics Technology and Engineering. – Vol. 57, 2018. – N. 3. – P. 133-155.
5. Шевченко А.М., Яворовский А.П. Профилактика профинтоксикаций при производстве и применении эпоксидных смол: Учебн. пособ. – К.: Здоров'я, 1985. – 96 с.
6. Запривода Л.П. Морфо-функціональна характеристика сперматогенезу при дії деяких хімічних і фізичних чинників: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.09 / Національний мед. ун-т. – Київ, 2005. – 22 с.
7. Витрищак В.Я. Гепатотоксические и иммунные нарушения у работающих с эпоксидными композициями, их раннее выявление, коррекция и первичная профилактика: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.07 / Ростовский мед. ин-т. – Ростов-на-Дону, 1990. – 26 с.
8. Методические рекомендации по гигиеническим требованиям к условиям труда и профилактики заболеваний работающих в производстве эпоксидных смол и пластмасс на их основе / А.М. Шевченко, А.П. Яворовский, Г.А. Гончарук и др. – К., 1988. – 20 с.

9. Методические рекомендации. Оздоровление условий труда и профилактика профессиональных заболеваний в промышленных производствах стеклопластиков / В.В.Манфановский, В.И. Дынник, А.Н.Тимченко и др. – Харьков, 1987. – 22 с.

10. Сучасні погляди на механізми дії епоксидних сполук на організм людини / О.П. Яворовський, Л.О. Куюн, Ю.О. Паустовський В.І. Зенкіна // Довкілля та здоров'я. – 2005. – № 3. – С. 3-10.

11. Профилактика профессиональных и производственно обусловленных заболеваний при получении и применении эпоксидных соединений / А.П. Яворовский, А.М. Шевченко, И.А. Парпалей и др. // Гігієнічна наука та практика на рубежі століть: Матеріали XIV з'їзду гігієністів України (19-21 травня 2004 р.). – Дніпропетровськ: АРТ-ПРЕС, 2004. – Т. 2. – С. 133-135.

12. Гайворонская М.А., Парпалей И.А. Ранние клинические расстройства у рабочих, контактирующих с эпоксидными соединениями // Мед. новости. – 1998. – № 1. – С. 71-72.

13. Exposure to epichlorohydrin and dimethylformamide, glutathione-S-transferases and sister chromatid exchange frequencies in peripheral lymphocytes / T.J.Cheng, S.J.Hwang, H.W.Kuo et al. // Arch Toxicol. – 1999. – V. 73, № 4-5. – P. 282-287.

14. Risk of contact allergy and dermatitis at a wind turbine plant using epoxy resin-based plastics / K. Rasmussen, O. Carstensen, A. Ponten et al. // Int. Arch. Occup. Environ. Health. – 2005. – V. 78, № 3. – P. 211-217.

15. Toxicity Studies of Epichlorohydrin in Sprague-Dawley Rats / F. B. Daniel, M. Robinson, G. R. Olson, N. P. Page // Drug and Chemical Toxicology. – 1996. – Vol. 19, – N. 1-2. – P. 41-58.

16. Enterline P.E., Henderson V., Marsh G. Mortality of workers potentially exposed to epichlorohydrin // Brit. J. Industr. Med. – 1990. – V. 47, № 4. – P. 269-276.

17. Радева М., Ставрева М. Токсиколого-гигиенические аспекты антикоррозионных покрытий для контакта с пищевыми продуктами // Упаковане. – 1989. – № 1. – С. 18-19.

18. Philo M.R., Damant A.P., Castle L. Reactions of epoxide monomers in food simulants used to test plastics for migration // Food Addit Contam. – 1997. – V. 14, № 1. – P. 75-82.

19. Гігієнічна та токсикологічна оцінка декоративної епоксидної самовирівнювальної підлоги / А.К. Маненко, Н.А. Хоп`як, Л.В. Хабровська та ін. // Практична медицина. – 2006. – № 5. – С. 112-117.

20. Review of the toxicology, human exposure and safety assessment for bisphenol A diglycidylether (BADGE) / A. Poole, P. van Herwijnen, H. Weideli et al. // Food Addit. Contam. – 2004. – V. 21, № 9. – P. 905-919.

21. Ковалева И.Е., Полевая О.Ю. Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям: Монография. – М.: Наука, 1985. – 304 с.

22. Angiotensin II up-regulates soluble epoxide hydrolase in vascular endothelium in vitro and in vivo / D. Ai, Y. Fu, D. Guo et al. // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 2007. – V. 104, № 21. – P. 9018-9023.

23. Ryan L., O'Callaghan Y. C., O'Brien N. M. Involvement of calcium in 7 β -hydroxycholesterol and cholesterol-5 β ,6 β -epoxide-induced apoptosis // International J. of Toxicology. – 2006. – V. 25, № 1. – P. 35-39.

24. Ambient and biological monitoring of exposure and genotoxic effects in mastic asphalt workers exposed to fumes of bitumen / B. Marczynski, M. Raulf-Heimsoth, A. Spickenheuer et al. // J. of Occupational & Environmental Hygiene. – 2007. – V. 4. – P. 127-136.

25. Ли Я. Б. Токсикологическая оценка новой эпоксидной смолы и композиционных материалов на ее основе // Современ. пробл. токсикол. – 2001. – № 1. – С. 48-50.

26. Expression of microsomal epoxide hydrolase is elevated in Alzheimer's hippocampus and induced by exogenous β -amyloid and trimethyltin / L. Mei, S. Anyang, Sh. Eun-Joo et al. // *European Journal of Neuroscience*. – 2006. – V. 23, № 8. – P. 2027-2034.

27. Involvement of oxidative stress in mutagenicity and apoptosis caused by dental resin monomers in cell cultures / D.H. Lee, B.S. Lim, Y.K. Lee et al. // *Dent. Mater.* – 2006. – Т. 22, № 12. – P. 1086-1092.

28. Spee T., Van Duivenbooden C., Terwoert J. Epoxy resins in the construction industry / *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2006. – № 1076. – P. 429-438.

29. Гречишкіна Т.П. Особливості будови слизової оболонки шлунку щурів при надходженні в організм летких компонентів епоксидної смоли ЕД-20 та профілактичному введенні кверцетину: Автореф. дис. ... канд. біол. наук: 03.00.11 / Київський нац. ун-т. ім. Т. Шевченка. – Київ, 2004. – 17 с.

30. Шефтель В.О. Вредные вещества в пластмассах. Справочник. – М.: Химия, 1991. – 544 с.

31. Hunag T.H., Lii C.K., Kao C.T. Root canal sealers cause cytotoxicity and oxidative damage in hepatocytes // *J. Biomed. Mater. res.* – 2001. – V. 54, № 3. – P. 390-395.

32. Хувинк Р., Ставерман А. Химия и технология полимеров / Пер. с немецкого М. Котона. – Л.: Химия, 1966. – Т. 2. – 1124 с.

33. In vitro and in vivo evaluation of colon cancer targeted epichlorohydrin crosslinked Portulaca-alginate beads / Geet P. Asnani, Chandrakant R. Kokare // *Biomol Concepts*. – 2018, 9 (1). – P. 190-199.

34. Вредные вещества в промышленности: В трех томах / Под ред. Н.В. Лазарева, Э.Н. Левиной. – Л.: Химия, 1976. – Т. 2. – 624 с.

35. Kimura M., Kinase S., Noguchi H. Development of skeletal substitute materials // *Radioisotopes*. – 2003. – V. 52, № 6. – P. 277-284.

36. Puchalska H. Żywice epoksydowe i skutki ich działania // *Bezpieczeń. pr.* – 1987. – № 2. – P. 13-16.

37. Шумская Н.И. Токсикология эпоксидных смол и вопросы гигиены труда при работе с ними // Токсикология новых промышленных химических веществ. – М., 1961. – Вып. 2. – С. 12-27.

38. Protective effect of naringin against BPA-induced cardiotoxicity through prevention of oxidative stress in male Wistar rats / Mohammad Javad Khodayar, Heibatollah Kalantari, Masoud Mahdavinia, Layasadat Khorsandi, Soheila Alboghobeish, Azin Samimi, et al. // Drug and Chemical Toxicology. – Vol. 43, 2020. – N. 1. – P. 85-95.

39. Protective effects of vitamin E against bisphenol A-induced reproductive toxicity in male Kunming mice / Yu Wang, Jiayi Li, Rui Zhou, Lincai Yang, Peisheng He, Lixuan Chen, et al. // Toxicological & Environmental Chemistry. – Vol. 101, 2019. – N. 1-2. – P. 117-128.

40. Пакен А.М. Эпоксидные соединения и эпоксидные смолы / Под ред. проф. А.С. Эфоса. – Л.: Госхимиздат, 1962. – 963 с.

41. Токсикологическая оценка летучих веществ, выделяющихся из синтетических материалов / В.Е.Балашов, В.Д.Бартенев, И.В.Савицкий, И.М.Трахтенберг. – Киев: Здоров'я, 1968. – 196 с.

42. Токсикология и гигиена применения полимерных материалов в пищевой промышленности / Под ред. В.Е. Ковшило. – М., 1980. – С. 62-66.

43. Development of diffusive solid phase microextraction method for sampling of epichlorohydrin in air / Mohammad Javad Zare Sakhvidi, AbdulRahman Bahrami, Abbas Afkhami, Atena Rafiei // International Journal of Environmental Analytical Chemistry. – Vol. 92, 2012. – N. 12. – P. 1365-1377.

44. Яворовский А.П. Гигиена труда при получении и переработке эпоксидных смол и пластических масс: Дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.07. – К., 1990. – 494 с.

45. Metabolic inactivation of five glycidyl ethers in lung and liver of humans, rats and mice in vitro / P.J. Boogaard, K.P. De Kloe, J. Bierau et al. // Xenobiotica. – 2000. – V. 30, № 5. – P. 485-502.

46. Студенцова И.А., Гараев Р.С. Токсичность и некоторые биологические эффекты фосфорорганических эпоксидов // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1996. – Т. 59, № 6. – С. 31-33.

47. Forkert P.G. Mechanisms of 1,1-dichloroethylene-induced cytotoxicity in lung and liver / Drug. Metab. Rev. – 2001. – V. 33, № 1. – P. 49-80.

48. Metabolic fate of glutathione conjugate of benzo[a]pyrene-(7R, 8S)-diol (9S,10R)-epoxide in human liver / S.K.Srivastava, X.Hu, H.Xia et al. – Arch. Biochem. Biophys. – 1999. – V. 371, № 2. – P. 340-344.

49. Schoental R. Hepatotoxic activity of retrosine, senkirkine and hydroxysenkirkine in newborn rats and the role of epoxide in carcinogenesis by pyrrolizidine alkaloids and aflatoxines // Nature. – 1970. – V. 227. – P. 401-402.

50. Analysis of the cytotoxic properties of linoleic acid metabolites produced by renal and hepatic P450s / J.H. Moran, L.A. Mitchell, J.A. Bradbury et al. // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2001. – V. 171, № 3. – P. 196.

51. Effects of carbamazepine on hepatic glutathione level in rats and determination of carbamazepine and its epoxide metabolite in plasma by HPLC / A.K. Yesilaltay, O. Ersoy, G.Z. Omurtag, T. Yurdun // Drug. Metabol. Drug. Interact. – 1998. – V. 14, № 4. – P. 251-258.

52. Egeberg K., Helgeland L. Vitamin K epoxidase activity of rough and smooth microsomes from rat liver // Biochem. et biophys. acta // 1980. – V. 627. – P. 225-229.

53. Major metabolites of ginseng saponin formed by rat liver microsomes / R. Kasai, K. Hara, R. Dokan et al. // Chem. Pharm. Bull. – 2000. – V. 48, № 8. – P. 1226-1227.

54. Toxicity of epoxy fatty acids and related compounds to cells expressing human soluble epoxide hydrolase / J.F. Greene, J.W. Newman, K.C. Williamson, B.D. Hammock // Chem. Res. Toxicol. – 2000. – V. 13, № 4. – P. 217-226.

55. Valproic acid: effect on epoxide hydrolase activity in pediatric epileptic patients / D.K.Robbins, P.J.Wedlund, R.Kuhn et al. // Clin. Pharmacol. and Ther. – 1989. – V. 45, № 2. – P. 165.

56. A novel role for P450 eicosanoids in the neurogenic control of cerebral blood flow in the rat / J.J. Iliff, L.N. Close, N.R. Selden, N.J. Alkayed // Exp. Physiol. – 2007. – V. 92, № 4. – P. 653-658.

57. Рогов И.И. Зависимость токсичности эпоксидных смол от их физико-химических свойств // Рац. использ. природ. ресурсов и охрана окруж. среды. – Л., 1989. – С. 100-104.

58. Шумская Н.И. Материалы к оценке токсичности некоторых эпоксидных смол и их компонентов и к санитарно-гигиенической характеристике условий труда при работе с ними: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1962. – 19 с.

59. Яворовский А.П., Паустовский Ю.А., Зенкина В.И. Гигиеническое прогнозирование биологической активности эпоксидных соединений с использованием современных компьютерных технологий // Тези доповідей I з'їзду Токсикологів України (11-13 жовтня 2001 р.). – Київ, 2001. – С. 14.

60. A Well-Defined Cyclotriphosphazene-Based Epoxy Monomer and Its Application as A Novel Epoxy Resin: Synthesis, Curing Behaviors, and Flame Retardancy / Geyun You, Zhe Cai, Hao Peng, Xiaosong Tan, Hongwu He // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2014. – Vol. 189, N. 4. — P. 541-550.

61. Шумская Н.И. К вопросу о возможности нормирования летучих компонентов синтетических смол // Токсикология новых промышленных химических веществ. – М.: Медицина, 1969. – Вып. 11. – С. 39-47.

62. Шумская Н.И., Толгская М.С. О токсичности новых марок эпоксидных смол (ЭА и ДЭГ-1) // Токсикология новых промышленных химических веществ. – М.: Медицина, 1968. – Вып. 10. – С. 110-116.

63. Боканева С.А. Эпихлоргидрин, его токсиколого-гигиеническая характеристика и значение в гигиенической регламентации новых эпоксидных смол: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 1980. – 22 с.

64. Черных Л.В., Фролов А.К., Криштопа В.И. Цитогенетическое обследование рабочих производства эпоксидных смол // Гиг. труда и проф. заболев. – 1990. – № 3. – С. 51-52.

65. Шумская Н.И., Толгская М.С. Токсикологические и морфологические исследования при воздействии эпоксидных смол и их исходных продуктов // Токсикология новых промышленных химических веществ. – М., 1965. – Вып. 7. – С. 79-90.

66. Материалы и токсиколого-гигиенический характер новых марок эпоксидных связующих / А.М. Шевченко, А.П. Яворовский, Г.А. Константиновский, Г.А. Косенко // Гигиена труда. – К.: Здоров'я, 1982. – Вып. 18. – С. 40-45.

67. Лукьянчук В.Д. Изыскание специфических средств лечения отравлений эпихлоргидрином и полупродуктами его синтеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.20 / Киевский НИИ фармакол. и токсикол. – Киев, 1979. – 24 с.

68. Закирнов Я.Н. Особенности биохимических показателей при интоксикации эпоксидом С-1281 и параметры его острой токсичности // Механизмы патол. процессов. – Ташкент, 1991. – С. 24-26.

69. Mlejnek P., Kolman A. Effects of three epoxides-ethylene oxide, propylene oxide and epichlorohydrin - on cell cycle progression and cell death in human diploid fibroblasts // Chem Biol Interact. – 1999. – V. 117, № 3. – P. 219-239.

70. Butadiene diepoxide causes differential DNA damage in lymphocytes from wild type and epoxide hydrolase knockout mice / J.J. Salazar, J.B. Ward, J.K. Wickliffe, R.S. Lloyd // Environ. and Mol. Mutagenes. – 2003. – V. 41, № 3. – P. 202.

71. ³²P-post-labelling of 7-(3-chloro-2-hydroxypropyl)quanine in white blood cells of workers occupationally exposed to epichlorohydrin / K. Plna, S. Osterman-

Golkar, E. Nogradi, D. Segerback // *Carcinogenesis*. – 2000. – V. 21, № 2. – P. 275-280.

72. Вредные вещества в промышленности: В трех томах / Под ред. Н.В. Лазарева, Э.Н. Левиной. – Л.: Химия, 1976. – Т. 1. – 592 с.

73. Пушкарь М.П. Основные вопросы гигиены труда при производстве и применении компаундов на основе эпоксидных смол: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1973. – 25 с.

74. Лукьянчук В.Д. Влияние эпихлоргидрина на функциональные группы белков // Гигиена применения полимерных материалов. – Киев, 1976. – С. 43-44.

75. Гигиено-токсикологическая оценка производства эпоксидных смол на основе сложных глицидиловых эфиров / Ю.Н. Талакин, Л.В. Черных, В.В. Жолос и др. // Гиг. труда и проф. заболеваний. – 1991. – № 4. – С. 20-22.

76. Давыдова Н.С., Бодиенкова Г.М. Иммуноаллергологическое воздействие эпихлоргидрина в условиях его производства // Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН. – 2000. – № 3. – С. 17-19.

77. Матвеев Н.В. Аллергические заболевания кожи у работающих в контакте с эпоксидными смолами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1995. – 23 с.

78. Allergy to methyltetrahydrophthalic anhydride in epoxy resin workers / J. Nielsen, H. Welinder, V. Horstmann, S. Skerfving // *Brit. J. Ind. Med.* – 1992. – V. 49, № 11. – P. 769-775.

79. Brooke R.C., Beck M.H. Occupational allergic contact dermatitis from epoxy resins used to restore window frames // *Contact dermatitis. Oct.* – 1999. – V. 41, № 4. – P. 227-228.

80. Late reactions to the patch-test preparations para-phenylenediamine and epoxy resin: a prospective multicentre investigation of the German Contact Dermatitis Research Group / U. Hillen, U. Jappe, P.J. Frosch et al. // *Br. J. Dermatol.* – 2006. – V. 154, № 4. – P. 665-670.

81. Цыркунов Л.П. Материалы по изучению аллергических заболеваний кожи, обусловленных воздействием эпоксидных смол и их отвердителей у рабочих промышленных предприятий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1964. – 20 с.

82. Загидуллин Ш.З. Экспериментальное изучение механизма аллергического действия эпоксидных соединений // Гигиена труда и проф. заболевл. – 1970. – № 9. – С. 52-65.

83. What are the manifestations of ocular exposure to epichlorohydrin? / Yuqiu Zhang, Meiyang Li, Qihua Le, Rebecca D Funk, Lan Gong // J Occup Environ Med. – 2014. – 56(8) e. 60-1.

84. Парпалей И.А. Токсикоаллергическое поражение гепатобиллиарной системы у рабочих, контактирующих с эпоксидными соединениями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1975. – 26 с.

85. Винокурова М.И. Состояние сердечно-сосудистой системы у работающих в производстве эпихлоргидрина // Токсикол., гигиена, клиника и профилактика. воздействия хлорист. аллила на организм работающих в производстве эпихлоргидрина. – Сумгаит, 1983. – С. 100-112.

86. Использование основных закономерностей воздействия эпоксидных смол при регламентировании их содержания в воздухе рабочей зоны / Л.В. Черных, В.В. Жолос, Н.В. Гриднева и др. // Пробл. охраны здоровья населения и защиты окружающей среды от химически вредных факторов: Тез. докл. I Всесоюзн. съезда токсикол. – Ростов н/Д, 1986. – С. 152-153.

87. Chemopreventive effects of 2-(allylthio)pyrazine on hepatic lesion, mutagenesis and tumorigenesis induced by vinyl carbamate or vinyl carbamate epoxide / Y.J. Surh, S.G. Kim, K.K. Park et al. // Carcinogenesis. – 1998. – V. 19, №7. – P. 1263-1267.

88. Cell death effects of resin-based dental material compounds and mercurials in human gingival fibroblasts / F.X. Reichl, M. Esters, S. Simon et al. // Arch. Toxicol. – 2006. – V. 80, № 6. – P. 370-377.

89. In vitro kinetics of coumarin 3,4-epoxidation: application to species differences in toxicity and carcinogenicity / S.L. Born, D. Caudill, B.J. Smith, L.D. Lehman-McKeeman // *Toxicol. Sci.* – 2000. – V. 58, № 1. – P. 23-31.

90. Epoxyeicosatrienoic acids affect electrolyte transport in renal tubular epithelial cells: dependence on cyclooxygenase and cell polarity / R.M. Ngising, H. Schweer, I. Fleming et al. // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2007. – V. 293, № 1. – P. 288-298.

91. Formation of a novel quinone epoxide metabolite of troglitazone with cytotoxic to HepG2 cells / Y. Yamamoto, H. Yamazaki, T. Ikeda et al. // *Drug Metab. and Disposit.* – 2002. – V. 30, № 2. – P. 155-160.

92. Гулько С.Н. Влияние диановых эпоксидных смол на органы дыхания: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Киев, 1971. – 28 с.

93. Аверьянова О.С. Состояние печени у рабочих, занятых в производстве и переработке пластических полимеров и лечебно-профилактические мероприятия по снижению заболеваемости // *Материалы пленума правления ВНОГ.* – Рига, 1986. – С. 47-49.

94. Витрищак В.Я., Фролов В.М. Патология гепатобилиарной системы при действии эпоксидных соединений. – Ворошиловград, 1989. – 12 с. – Рус. - Деп. в НПО «Союзмединформ» 15.05.89, № 17733.

95. Ширинова С.Б., Лагунова В.В., Башир-заде А.А. Функциональное состояние печени и поджелудочной железы у работающих в производстве эпихлоргидрина // *Токсикол., гигиена, клиника и профилакт. воздействия хлорист. аллила на организм работающих в пр-ве эпихлоргидрина.* – Сумгаит, 1983. – С. 175-188.

96. Шумская Н.И., Карамзина Н.М. К оценке функционального состояния почек у крыс при отравлении промышленными веществами // *Токсикология новых промышленных химических веществ.* – Л.: Медицина, 1966. – Вып. 8. – С. 14-27.

97. Fakhouri G., Jones A.R. Epichlorohydrin: metabolism and toxicity in the rats // *Aust. J. pharm. Sci.* – 1979. – V. 8, № 1. – P. 11-14.
98. Bir H., Sukhinder K., Kaur S. G. Epichlorohydrin induced biochemical changes in the rose-ringed parakeet *Psittacula krameri Scopoli* // *Indian J. Exp. Biol.* – 1999. – V. 37, № 8. – P. 774-777.
99. Guenther T.M., Luo G. Investigation of the role of the 2',3'-epoxidation pathway in the bioactivation and genotoxicity of dietary allylbenzene analogs // *Toxicology.* – 2001. – V. 160, № 1-3. – P. 47-58.
100. DNA interstrand cross-linking by epichlorohydrin / K.P. Romano, A.G. Newman, R.W. Zahran, J.T. Millard // *Chem. Res. Toxicol.* – 2007. – V. 20, № 5. – P. 832-838.
101. Genotoxicity and cytotoxicity of the epoxy resin-based root canal sealer AH plus / G. Leyhausen, J. Heil, G. Reifferscheid et al. // *J. Endod.* – 1999. – V. 25, № 2. – P. 109-113.
102. Hans B., Kaur S., Sangha G.K. Epichlorohydrin induced biochemical changes in the rose-ringed parakeet, *Psittacula krameri Scopoli* // *Indian J. Exp. Biol.* – 1999. – V. 37, № 8. – P. 774-777.
103. In vitro embryotoxicity assessment with dental restorative materials / S. Schwengberg, H. Bohlen, N. Kleinsasser et al. // *J. Dent.* – 2005. – V. 33, № 1. – P. 49-55.
104. Genotoxic effects of ethylene oxide, propylene oxide and epichlorohydrin in humans: update review (1990-2001) / Ada Kolman, Miroslav Chovanec, Siv Osterman-Golkar // *Mutat Res.* – 2002. - 512(2-3). – P. 173-94.
105. One-generation reproductive toxicity study of epichlorohydrin in Sprague-Dawley rats / In-Sik Shin, Na-Hyeong Park, Jong-Chan Lee, Kang-Hyeon Kim, Changjong Moon, Sung-Ho Kim, et al // *Drug and Chemical Toxicology.* – Vol. 33, 2010. – N. 3. – P. 291-301.
106. Increment of sister chromatid exchange frequencies (SCE) due to epichlorohydrin (ECH) in vitro treatment in human lymphocytes / N. Bukvic, P.

Bavaro, L. Soleo et al. // *Teratog. Carcinog. Mutagen.* – 2000. – V. 20, № 5. – P. 313-320.

107. Yavorovskii A. P. Bariliac I.R. Paustovskii Yu. A. The cytogenetic activity of some brands of epoxy resins // *Licars'ka sprava.* – 1996. – № 7-9. – P. 95-98.

108. Carcinogenic activity of alkylating agents / B.L. Van Duuren, B.M. Coldschidlt, C. Katz et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1974. – V. 53. – P. 695-700.

109. Andersen M., Kiol P., Larsen M.G. Mutagenic action of aromatic epoxy resins // *Nature.* – 1978. – № 276. – P. 391-392.

110. Кириллова Г.А., Пехонович И.А., Фадеева Т.С. Генетические эффекты пестицидов // *Успехи современной генетики.* – 1982. – Вып. 10. – С. 181-183.

111. Логвиненко В.Ф., Моргун В.В. Изучение мутагенной активности пестицидов на высших растениях // *Цитология и генетика.* – 1982. – Т. 16, № 3. – С. 63-72.

112. Yavorovskii A.P., Paustovskii Yu. A. On the embryotoxic and teratogenic effects of some brands of epoxy resins // *Licars'ka sprava.* – 1997. – № 2. – P. 120-123.

113. Веремей М.И. Гигиена труда в производстве слоистых электроизоляционных материалов на основе эпоксидных и фенолформальдегидных смол: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 1987. – 24 с.

114. Витрищак В.Я., Фролов В.М. Иммунологическая реактивность рабочих производства эпоксидных смол // *Гиг. труда и проф. заболеваний.* – 1990. – № 4. – С. 18-20.

115. Acute resin phenol-formaldehyde intoxication. A life treating occupational hazard / N. Cohen, D. Modai, A. Khahil, A. Golik // *Hum. Toxicol.* – 1989. – V. 8, № 3. – P. 247-250.

116. Методические рекомендации по профилактике профессиональной патологии в производстве эпоксидных соединений и пластмасс на их основе / А.М. Шевченко, Н.Ф. Борисенко, М.П. Пушкарь и др. – К., 1979. – 15 с.

117. Могош Г. Острые отравления / Пер. с румынского М. Бурт и Л. Чернашовой. – Бухарест. – 1984. – 578 с.

118. Мизюкова И.Г., Лукьянчук В.Д. Лечение ацетилцистеином острых отравлений эпихлоргидрином и полупродуктами его синтеза // *Врачебное дело.* – 1979. – № 10. – С. 113–116.

119. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2012. – 1216 с.

120. Impact of sevoflurane and acetylcysteine on ischemia-reperfusion injury of the liver from brain-dead donor / A. Shcherba E., S. Korotkov V., A. Minov F. et al. // Academician V.I.Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs", Ministry of Health of the Russian Federation 2014-05-27.

121. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. – Л.: Медицина, 1986. – 280 с.

122. Мизюкова И.Г., Петрунькин В.Е. Тиоловые соединения как средства антидотной терапии // *Фармакол. и токсикол.* – К.: Здоров'я, 1983. – Вып. 18. – С. 73–78.

123. D-ribose-L-cysteine modulates lead acetate-induced hematobiochemical alterations, hormonal imbalance, and ovarian toxicity in adult female Wistar rats / Babatunde Ogunlade, Stella C. Gbotolorun, Abosedo A. Ogunlade // *Drug and Chemical Toxicology.* – Received 15 Jul 2020, Accepted 07 Nov 2020, Published online: 06 Dec 2020.

124. Protective efficacy of Mucuna pruriens extract on Epichlorohydrin induced toxicity in epididymis of albino rats / Palaniyandi Krishnamoorthy, Kalimuthu Muthu // *Toxicological & Environmental Chemistry.* – Vol. 91, 2009. – N. 7. – P. 1353-1360.

125. Protective effect of quercetin on acrolein-induced COX-2 expression in lung epithelial cells / Poonam Sarkar, Barbara E. Hayes // *Toxicological & Environmental Chemistry.* – Vol. 95, 2013. – N. 5. – P. 837-845.

126. Quercetin alleviates styrene oxide-induced cytotoxicity in cortical neurons in vitro via modulation of oxidative stress and apoptosis / Sabrine Moujahed, Asier Ruiz, Dorsaf Hallegue, Mohsen Sakly // *Drug and Chemical Toxicology*. – Received 29 Jul 2020, Accepted 07 Nov 2020, Published online: 09 Dec 2020.

127. Antioxidant activity of flavonoids from tartary buckwheat bran / Binchun Li, Yanqin Li, Qiaobin Hu // *Toxicological & Environmental Chemistry*. – Vol. 98, 2016. – N. 3-4: Environmental Monitoring and Pollution Abatement. – P. 429-438.

128. Иммунный и метаболический статус лиц с токсическими повреждениями гепатобилиарной системы в условиях химического производства и возможности иммунокоррекции / В.Я. Витрищак, В.М. Фролов, Х.М. Векслер и др. // *Успехи гепатол.* – 1990. – № 15. – С. 216–230.

129. Методы определения токсичности и опасности химических веществ / Под ред. И.В. Саноцкого. – М.: Медицина, 1970. – 344 с.

130. Высоцкий И.Ю., Каликин К.Г. Способ насыщения воздуха парами компонентов эпоксидных смол и других слаболетучих жидкостей с помощью пористой пластинки // Аннотированный перечень изобретений и рационализаторских предложений ученых – медиков к 35-летию ЛМИ: Луганск. – 1991. – Вып. 3. – С. 19.

131. Высоцкий И.Ю., Каликин К.Г. Способ насыщения воздуха парами компонентов эпоксидных смол с помощью распыляющего устройства. – Удостоверение на рационализаторское предложение № 2611 выд. 7.02.1991г. Луганским медицинским институтом.

132. Высоцкий И.Ю., Каликин К.Г. Испаритель компонентов эпоксидных смол с непрерывной подачей вещества // Аннотированный перечень изобретений и рационализаторских предложений ученых – медиков к 35-летию ЛМИ: Луганск – Вып. 3. – 1991. – С. 18-19.

133. Принципы и методы токсикологической оценки химических веществ. Часть 1. Гигиенические критерии состояния окружающей среды, б. – Женева: ВОЗ, 1981. – 312 с.

134. Быховская М.С., Гинзбург С.Л., Хализова О.Д. Методы определения вредных веществ в воздухе: Практическое руководство // Под ред. О.Д. Хализовой. – М.: Медицина, 1966. – 596 с.

135. Лукьянчук В.Д. Изыскание специфических средств лечения отравлений эпихлоргидрином и полупродуктами его синтеза: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.20. – К., 1979. – 219 с.

136. Fernandez H., Valensela A., Fernandez V. Effect of diethyl maleate and glutathione on linolate peroxidation // *Lipids*. – 1982. – № 5. – P. 393-395.

137. Okhava H., Ohinishi N., Cogik A. Assay for lipid peroxidase tioximal tissuls by thiobarbituric acid reaction // *Anal. Biochem.* – 1979. – № 2. – P. 351-358.

138. Sato T.K., Thomson J.F., Danforth W.T. Electrochromatographic separation of inorganic phosphate, adenosine monophosphate, adenosine diphosphate and adenosine triphosphate // *Analit. Biochem.* – 1963. – № 5. – P. 542-547.

139. Fosslie E. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the gastrointestinal system // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 1988. – № 2. – P. 67-81.

140. Стайер Л. Биохимия: В трех томах / Пер. с англ. Р. Капнера и А.М. Колчинского. – М.: Мир, 1983. – Т. 2. – 312 с.

141. Чобитько В.Г., Захарова Н.Б., Губин В.И. Взаимосвязь нарушений обмена тиамин и энергетических процессов в эритроцитах больных сахарным диабетом и пути их лекарственной коррекции // *Вопр. мед. химии.* – 1986. – Вып. 3. – С. 118-121.

142. Григорьева В.А. Интенсивность обновления фосфорных соединений в мышцах при денервировании // *Укр. биохим. журн.* – 1958. – Т. 30, № 3. – С. 356-367.

143. Huff W., Perlsweig W.A. The fluorescent condensation product of N-methylnicotinamide and acetone. A sensitive method for the determination of N-methylnicotinamide in urine // J. Biol. Chem. – 1947. – V.167, № 1. – P. 157-167.

144. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 63-64.

145. Placer Z. Lipoperoxydationssysteme im biologischen Material 2. Mitt. Bestimmung der Lipoperoxydation im Säugetierorganismus // Die Nahrung. – 1968. – Bd. 12, H. 6. – S. 679-684.

146. Метод определения активности каталазы / М.А. Корлюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.

147. Boyer P.D. Spectrophotometric study of the reaction of protein sulfhydryl groups with organic mercurials // J. Amer. Chem. Soc. – 1954. – V. 76, № 17. – P. 4331-4337.

148. Воскресенский О.Н., Туманов В.А. Ангиопротекторы: Монография. – К.: Здоров'я, 1982. – 120 с.

149. Биохемилюминесценция / Под ред. А.И. Журавлева. – М.: Наука, 1983. – 278 с.

150. Reitman S., Francel S. A colorimetric assay of the transaminase activity // Amer. J. Clin. Pathol. – 1977. – V. 28, № 1. – P. 56-60.

151. Bessey O., Lowry O., Brock M.A. A method for the rapid determination of alkaline phosphatase with the cubic millimetres of serum // J. Biol. Chem. – 1946. – 164. №1. – P. 321-329.

152. Тодоров И. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. – София, 1963. – 478 с.

153. Липперт Г. Международная система единиц (СИ) в медицине. – М.: Медицина, 1980. – 208 с.

154. Плохинский А.Ф. Биометрия: Учеб. пособ. – М.: Изд-во МГУ, 1970. – 367 с.
155. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Медицина, 1972. – 252 с.
156. Фармакология средств, регулирующих прооксидантно-антиоксидантное состояние организма / Под ред. В.Д. Лукьянчука. – Луганск, 1999. – 40 с.
157. Pathological aspects of lipid peroxidation / Anne Negre-Salvayre, Nathalie Auge, Victoria Ayala, Huveyda Basaga, Jordi Boada, Rainer Brenke et al. // Free Radical Research. – Vol. 44, 2010. – N. 10. – P. 1125-1171.
158. Клиническая оценка лабораторных тестов / Пер. с англ. И. Меньшиковой / Под ред. Н.У. Тица. – М.: Медицина, 1986. – 480 с.
159. Маршал В.Дж. Клиническая биохимия / Пер. с англ. Н. Новиковой. – М.-СПб.: БИНОМ-Невский Диалект, 1999. – 368 с.
160. Heilmann E. Serumferritin und seine klinische Bedeutung // Lab. Med. – 1983. – V. 7, № 2. – P. 36-38.
161. Чекман И.С. Биохимическая фармакодинамика: Монография. - К.: Здоров'я, 1991. – 200 с.
162. Харкевич Д.А. Основные направления создания новых лекарственных средств // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т. 66, № 3. – С. 74-79.
163. Павловский М.П., Оборин А.Н., Зубачик Р.М. Роль производных метаболического каскада арахидоновой кислоты в регуляции функций гепатобилиарной системы в норме и при патологии // Лікарська справа. – 1994. – № 3-4. – С. 28-34.
164. Administration of prostaglandin E-1 reduces postoperative hepatocellular damage and restores hepatic integrity in patients undergoing hepatectomy / Y. Baek, H. Nakano, K. Kumada et al. // Hepat.-Gastroenterol. - 1999. – V. 46, № 27. – P. 1836-1841.

165. Dajani O.F. Prostaglandin E₂ upregulates EGF-stimulated signaling in mitogenic pathways involving Akt and ERK in hepatocytes // *J. Cell. Physiol.* – 2008. – V. 214, № 2. – P. 371-380.

166. Effects of prostaglandin I₂, superoxide dismutase, and catalase on ischemia – reperfusion injury in liver transplantation / J. Tanaka, P.S. Malchesky, S. Omokawa et al. // *ASAIO Trans.* – 1990. – V. 36, № 3. – P. M600-M609.

167. Zardi E.M. Prostacyclin in liver disease: a potential therapeutic option // *Expert Opin. Biol. Ther.* – 2007. – V. 7, № 6. – P. 785-790.

168. Луйк А.И., Липкан Г.Н. Фармакологические аспекты проблемы лейкотриенов // *Фармакология и токсикология.* – 1988. – № 4. – С. 104-109.

169. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // *Кардиология.* – 2000. – № 7. – С. 48-61.

170. Structural requirements for chemotactic activity of leukotriene B₄ (LTB₄) / S.T. Hoffstein, R.M. Manzi, K.A. Razgaitis et al. // *Prostaglandins.* – 1986. – V. 31, № 2. – P. 205-215.

171. Висоцький І.Ю. Вплив деяких лікарських засобів на рівень АКТГ і циклічних нуклеотидів у щурів за умов гострого токсичного ураження печінки // *Ліки.* – 2003. – №3-4. – С. 92-98.

172. The effects of tromboxane A₂ inhibitors (OKY-046 and ONO-3708) and leukotriene inhibitors (AA-861 and LY-171883) on CCl₄-induced chronic liver injury in mice / T. Shimazawa, H. Nagai, A. Koda, M. Kasahara // *Prostagland. Leukotrienes and Essent. Fatty Acids.* – 1990. – V. 40, № 1. – P. 67-71.

173. Changes in leukotrienes and prostaglandins in the liver tissue of rats in the experimental massive hepatic cell necrosis model / N. Kawada, Y. Mizoguchi, Y. Sakagami et al. // *Prostagland. Leukotrienes and Essent. Fatty Acids.* – 1990. – V. 40, № 2. – P. 149-155.

174. Савченкова Л.В. Фармакологическая регуляция метаболических процессов при сочетанном воздействии на организм гипоксии и гипертермии:

Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25 / Киевский НИИ фармакол. и токсикол. – Киев, 1991. – 25 с.

175. Савченкова Л.В. Экспериментальное обоснование путей лекарственной профилактики гипоксии замкнутого пространства в нагревающем микроклимате: Дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.05. – Луганск, 1999. – 338 с.

176. Антиоксидантные эффекты производных пиримидина и бензимидазола при острых отравлениях (молекулярные механизмы и эффективность коррекции перекисного окисления липидов) / В.А. Мышкин, Р.Б. Ибатуллина, А.И. Савлуков и др. – Уфа, 2003. – 189 с.

177. Normalizing effects of bioflavonoids on EtOh-induced of lipid peroxidation in rat neonates and dams / L. La Grange, Z. Ding, M. Houston, E. Klein // *Pharm. Biol.* – 2003. – V. 41, № 3. – P. 188-193.

178. Gebovic T., Popovic M., Kayrinovic B. Effects of different extracts of mistletoe leaves (*Viscum album L.*) on CCl₄-induced hepatotoxicity in rats // *Toxicol. Lett.* – 2003. – V. 144, Suppl. 1. – P. 117.

179. Structural damage to proteins caused by free radicals: Assessment, protection by antioxidants, and influence of protein binding / A. Salvi, P. A. Carrupt, J.-P. Tillemen, B. Testa // *Biochem. Pharmacol.* – 2001. – V. 61, № 10. – P. 1237-1242.

180. 5-Methoxytryptophol preserves hepatic microsomal fluidity during oxidative stress / J.J. Garcia, R.J. Reiter, J.J. Cabrera et al. // *J. Cell. Biochem.* – 2000. – V. 76, № 4. – P. 651-657.