

УДК 615.828:612.825.1

Т. Л. Карасева, Я. Р. Кривенко, Л. С. Годлевский,  
О. В. Онуфриенко, А. А. Шандра

#### НЕЙРОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА ЛЕПТИНА

Исследования проводили на белых беспородных мышцах-самцах массой 18–24 г и крысах-самцах линии Вистар массой 180–350 г. Лептин вводили в дозах 10 и 20 нМ в буферном растворе экспериментальным животным. Изучение противосудорожной активности в опытах на мышцах показало, что гормон лептин защищает 33 % животных от тонико-клонических судорог, вызванных коразолом (116 мг/кг). В тесте «открытое поле» гормон лептин не проявлял седативного действия и не изменял общую двигательную активность животных. При введении лептина в дозе 10 нМ крысам при изучении влияния на кратковременную и долговременную память в тесте водного лабиринта Морриса обнаружено, что гормон приводит к улучшению как кратковременной, так и долговременной памяти у крыс.

**Ключевые слова:** гормон лептин, клонико-тонические судороги, обучение, память.

UDC 615.828:612.825.1

T. L. Karasyova, Ya. R. Krivenko, L. S. Godlevsky, O. V. Onufrienko, A. A. Shandra

#### NEUROTROPIC EFFECTS OF LEPTIN

Investigations have been performed on male mice weighing 18–24 g and rats weighing 180–350 g. Leptin was injected at a dose of 10 and 20 nM in a buffer solution to experimental animals. Study of the anticonvulsant activity in mice revealed that the hormone leptin protects 33% of animals against tonic-clonic seizures induced Corazol (116 mg/kg). In the open field the hormone leptin did not show sedative effects and did not change the locomotor activity of animals. When leptin administration at a dose of 10 nM when studying the influence on the short and long term memory in the Morris water maze test it was found that leptin lead to an improvement in both short and long-term memory in rats.

**Key words:** hormone leptin, seizures, learning, memory.

УДК 615.917.015

Л. В. Аніщенко

## ОСОБЛИВОСТІ МЕХАНІЗМІВ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ ПОЛІОЛІВ

*Одеський національний медичний університет*

### Вступ

Питання охорони природи і раціонального використання ресурсів багато в чому визначаються охороною водойм від забруднення стічними водами промислових підприємств, які, потрапляючи до водойми, можуть викликати серйозні утруднення в постачанні населенню доброякісної води. Вищесказане стосується і виробництва поліоксипропіленополіолів (ПОПП). До недостатньо вивчених у гігієнічному плані ПОПП, які можуть забруднювати водойми, належать: поліоксипропілен-оксиетиленглікольуретан (ПОПП-100), поліоксипропіленамін (ПОПП-294), поліоксипропільована сахароза з поліоксипропілентріолом (ПОПП-504) [1; 2; 7; 9; 10].

Вивчення ступеня небезпеки хімічних факторів базується на

великому діапазоні досліджень, серед яких обов'язковим є встановлення особливостей їх біологічної дії. Особливого значення набуває визначення токсикокінетичних і метаболічних критеріїв оцінки токсичності ксенобіотиків, їх впливу на антиоксидантну систему організму, що й було метою даного дослідження.

### Матеріали та методи дослідження

Санітарно-токсикологічні дослідження зі встановлення параметрів токсичності виконані на статевозрілих щурах популяції Вистар і білих мишах з урахуванням методичних показань О. Н. Елизаровой [3].

Розрахунок середньолетальних доз ( $DL_{50}$ ) проводили відповідно до методичних рекомендацій Г. Н. Крассовского [6].

Кумулятивні властивості речовин вивчали за методом R. K. Lim et al. [11]. Коефіцієнти кумуляції (Кк) визначали відповідно до методичних розробок [4].

Вивчення кумулятивних властивостей поліолів проводили в умовах довготривалого впливу протягом 30 діб. Коефіцієнти кумуляції речовин розраховували за формулою:

$$K_k = (D_k \cdot 50) / (DL_{50} \cdot a \cdot n),$$

де  $D_k$  — сумарна доза, отримана всіма тваринами протягом експерименту (загиблими та вижившими);  $a$  — відсоток загиблих тварин;  $n$  — кількість тварин.

Вміст ДК у сироватці крові визначали спектрографічним методом А. Б. Каухина, Б. С. Ахметовой [5] і розраховували за допомогою коефіцієнта молярної екстинкції, який дорівнював  $2,2 \cdot 10^5 \text{ M} \cdot \text{cm}^{-1}$ . Вміст малоново-

го діальдегіду (МДА) у сироватці крові визначали за методом Т. Н. Федоровой и соавт. [8], основанийому на реакції між діальдегідом і тіобарбітуровою кислотою, яка при високій температурі та кислому значенні рН-середовища перебігає з утворенням забарвленого триметинового комплексу з максимумом поглинання 532 нм.

### Результати досліджень та їх обговорення

Для визначення якостей біологічної дії досліджених поліолів вважали необхідним проведення гострого та підгострого експериментів на теплокровних тваринах.

Одноразове пероральне введення досліджених поліолів проводили з використанням діапазону доз 5,0–20,0 г/кг маси тварин, який обирався таким чином, щоб визначити дозу летальності в інтервалі ДЛ<sub>0</sub>–ДЛ<sub>100</sub>.

Спостереження за тваринами проводили протягом 15 діб. У першу добу після введення речовин тварини приходили до збудження, яке поступово переходило в апатію. Реакція на звукові та больові подразники у них суттєво зменшувалася. Відмічали важке дихання, блідість шкірних покривів, порушення координації рухів, адинамію, бокове положення, діарею, коматозний стан, у якому гинула частина особин. Смерть тварин спостерігали в першу добу експерименту залежно від дози речовин. Середній час смерті тварин у всіх групах відмічався в межах від 16,4 до 24,3 год від моменту гострої дії. Внутрішні органи експериментальних тварин піддавалися патоморфологічному дослідженню. При цьому були виявлені такі зміни: у головному мозку повнокров'я судин оболонки і речовини моз-

ку, стази в капілярах, периваскулярний і перицелюлярний набряки; у серці — виражене повнокров'я, периваскулярний набряк серцевого м'яза; у легенях — помірне повнокров'я; у печінці — різке повнокров'я, вогнищева дистрофія, місцями крововиливи; у нирках — різке повнокров'я, вогнищева та зерниста дистрофія, білок у просвіті звивистих каналців, місцями крововиливи у кірковому й інтерстиціальному шарах; у шлунку, тонкому і товстому кишечнику — повнокров'я, набряк підслизового шару, місцями некроз.

У клінічній картині гострого отруєння переважали симптоми порушення з боку центральної нервової, серцево-судинної та дихальної систем. Різноманітної видової та статевої чутливості не встановлено.

Таким чином, поліоли у випадку одноразового перорального потрапляння в організм теплокровних тварин здатні порушувати гемодинаміку переважно в головному мозку, печінці, нирках, селезінці, серці та спричинювати паренхіматозну дистрофію органів.

Вивчення особливостей біологічної дії поліолів, згідно з метою та завданнями даного дослідження, проводили в умовах підгострого експерименту (щоденне одноразове введення речовин протягом 30 діб) дозами із розрахунку 1/10, 1/100, 1/1000 ДЛ<sub>50</sub>, що становило відповідно для організму білих щурів: ПОПП-100 — 0,88; 0,088; 0,0088 г/кг; ПОПП-504 — 1,47; 0,147; 0,0147 г/кг; ПОПП-294 — 1,54; 0,154; 0,0154 г/кг.

Біологічна активність тих чи інших ксенобіотиків значною мірою визначається їх здатністю до кумуляції. Визначення кумулятивних властивостей або умов, які можуть призвести до

кумуляції, важливе не тільки для розуміння патогенезу інтоксикації, але і для з'ясування механізмів їх біологічного впливу.

Загибелі тварин при проведенні експерименту в умовах впливу поліолів дозами 1/100 і 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> не спостерігалося. Доза 1/10 ДЛ<sub>50</sub> викликала загибель тварин (від одної до трьох особин в експериментальних групах). Коефіцієнти кумуляції становили: ПОПП-504 — 9,8; ПОПП-294 — 8,7; ПОПП-100 — 7,4.

Аналіз показав, що досліджувані поліоли дозами 1/10 і 1/100 ДЛ<sub>50</sub> мають слабковиражені кумулятивні властивості. У дозі 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> ефекту кумуляції не виявлено.

Досліджувані поліоли при підгострому пероральному впливі на організм теплокровних тварин приводили до активації процесів перекисного окиснення ліпідів. Речовини залежно від дози призводили до нагромадження в організмі тварин МДА, дієнових кон'югатів, перекисів, гідроперекисів, вільних радикалів. Досліджувані поліоли дозою 1/100 ДЛ<sub>50</sub> призводили до значного підвищення вмісту дієнових кон'югатів (у середньому на 78 %) і МДА (у середньому на 126 %) у сироватці крові щурів порівняно з контролем на 30-ту добу експерименту (табл. 1).

Таким чином, пероральний вплив поліолів викликає в організмі експериментальних тварин розвиток вільнорадикальної патології. Дослідження стану активності антиоксидантної системи в організмі експериментальних тварин при впливі поліолів свідчило про суттєве її виснаження.

### Висновки

1. Поліоксипропіленполіоли марок ПОПП-294 та ПОПП-504

Таблиця 1

Вплив поліолів на вміст дієнових кон'югатів і маленового діальдегіду в сироватці крові щурів,  $M \pm m, n=10, 1/100 \text{ ДЛ}_{50}, \text{ кмоль/л}$

Речовина	Дієнові кон'югати	Маленовий діальдегід
Контроль	2,60±0,24*	0,85±0,13*
ПОПП-100	4,10±0,18*	1,60±0,23*
ПОПП-294	5,50±0,38*	2,30±0,31*
ПОПП-504	4,30±0,23*	1,86±0,17*

Примітка. \* —  $p < 0,05$  щодо контролю.

належать до малотоксичних слабкокумулятивних сполук (4-й клас небезпеки). Їх середньолетальні дози становлять відповідно 8,8; 15,4 і 14,7 г/кг маси тварини. Загальнотоксична дія речовин характеризується ураженням печінки, нирок — органів, які відіграють провідну роль у детоксикації отрут. Речовини не мають алергенних властивостей і видової чутливості.

2. В основі механізму біологічної дії поліоксипропіленполіолів лежить стимуляція вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів в організмі теплокровних тварин.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Влияние* полиоксипропиленполиолов на метаболические процессы и функцию детоксикации / А. В. Бондарева, Л. И. Артюгина, И. Ю. Багмут

// *Вісник проблем біології і медицини.* – 2014. – Вип. 3, т. 2 (111). – С. 110–113.

2. *Гжегоцький М. Р.* Проблеми гармонізації гігієнічних нормативів ксенобіотиків у сучасній профілактичній токсикології / М. Р. Гжегоцький, Б. М. Штабський, Л. М. Шафран // *Сучасні проблеми токсикології.* – 2011. – № 5. – С. 39.

3. *Елизарова О. Н.* Определение пороговых доз промышленных ядов при пероральном введении / О. Н. Елизарова. – М.: Медицина, 1971. – 173 с.

4. *Каган Ю. С.* Процессы адаптации и кумуляции в организме при воздействии химических соединений / Ю. С. Каган // *Профилактическая токсикология.* – 1964. – Т. 1. – С. 256–268.

5. *Каухин А. Б.* Экстракция липидов смесью гептан-изопропанол для определения диеновых конъюгатов / А. Б. Каухин, Б. С. Ахметова // *Лабораторное дело.* – 1987. – № 6. – С. 335–337.

6. *Красовский Г. Н.* Среднее эффективное время гибели животных как параметр для прогнозирования хронической токсичности веществ / Г. Н. Красовский // *Гигиена и санитария.* – 1982. – № 7. – С. 12–14.

7. *Сиренко Е. В.* Влияние новых групп полиолов на санитарный режим водоемов и эстетические показатели воды / Е. В. Сиренко // *Экология и промышленность.* – 2006. – № 1. – С. 39–43.

8. *Федорова Т. Н.* Реакции с тиобарбитуровой кислотой для определения маленового диальдегида крови методом флюориметрии / Т. Н. Федорова, Т. С. Коршунова, Э. Г. Ларский // *Лабораторное дело.* – 1983. – № 3. – С. 25–28.

9. *Zhukov V.* Effect of polyols P-5003-AC, P-373-2-20, P-294-2-35 on the sanitary regime of water reservoirs and organoleptic properties of water in connection with the water reservoirs protection / V. Zhukov, O. Zaytseva, Y. K. Rezenenko // *Am. J. Clin. Exp. Med.* – 2013. – Vol. 1, N 1. – P. 16–19.

10. *Kumar V.* Effect of polyols on polyethylene glycol (PEG)-induced precipitation of proteins: Impact on solubility, stability and conformation / V. Kumar, V. K. Sharma, D. S. Kalonia // *Int. J. Pharm.* – 2009. – Vol. 366, N 1/2. – P. 38–43.

11. *Lim R. K.* A method for the evaluation of cumulation and tolerance be the determination of acute and subacute medium effective doses / R. K. Lim, K. C. Rink, H. G. Class // *Arch. Int. Pharmac. Ther.* – 1961. – N 30. – P. 132–137.

Надійшла 11.05.2016

Рецензент д-р мед. наук  
П. Б. Антоненко

УДК 615.917.015  
Л. В. Аніщенко  
ОСОБЛИВОСТІ МЕХАНІЗМІВ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ ПОЛІОЛІВ

Вивчення ступеня небезпеки хімічних факторів, що базуються на великому діапазоні досліджень, серед яких обов'язковим є встановлення особливостей їхньої біологічної дії. Особливого значення набуває визначення токсикокінетичних і метаболічних критеріїв оцінки токсичності ксенобіотиків, їхнього впливу на антиоксидантну систему організму, що й було метою даного дослідження. В основі механізму біологічної дії поліоксипропіленполіолів лежать стимуляція вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів, порушення окисно-відновних процесів в організмі теплокровних тварин. Загальнотоксична дія речовин характеризується ураженням печінки, нирок — органів, які відіграють провідну роль у детоксикації отрут.

**Ключові слова:** поліоксипропіленполіоли, біологічна дія, екологія.

UDC 615.917.015  
L. V. Anishchenko  
FEATURES OF BIOLOGICAL MECHANISMS OF POLYOLS

The study of the danger degree of chemical factors is based on a large range of research, among which it is obligatory to establish the characteristics of their biological action. Of particular importance is the definition of toxicokinetic and metabolic criteria for assessing the toxicity of xenobiotics, their influence on the antioxidant system of the body, which was the aim of this study. The basis of the mechanism of biological action is polyoxypropylene stimulation of lipid peroxidation, a violation of oxidative-reduction processes in the body of warm-blooded animals. General toxic effect of substances is characterized by liver and kidney dysfunction — organs that play a leading role in the detoxification of poisons.

**Key words:** polyoxypropylene, biological effects, ecology.