

УДК 577.176.6:577.121:576.343:543.395:616-099-092.9

*Л.Д. Попова, С.О. Стеценко, М.Є. Жерновая\*, О.О. Шевченко\*\*, А.В. Бондарева*

*Харківський національний медичний університет*

*\*Луганський державний медичний університет, м. Рубіжне*

*\*\*Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна*

## **ВПЛИВ ПОЛІОКСИПРОПІЛЕНГЛІКОЛЮ МОЛЕКУЛЯРНОЇ МАСИ 500 У СУБТОКСИЧНИХ ДОЗАХ НА РЕЦЕПТОРНИЙ АПАРАТ І ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИЙ МЕТАБОЛІЗМ**

Вивчено вплив поліоксипропіленгліколю молекулярної маси 500 в умовах тривалої субтоксичної дії на рецепторний апарат і систему внутрішньоклітинного циклазного медіаторного каскаду в підгострому експерименті на теплокровних тваринах. Виявлено підвищення в печінці активності гуанілатциклази й пригнічення аденілатциклази на тлі збільшення вмісту цГМФ і зменшення рівня цАМФ під впливом лапролу у дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub>. Вивчено субтоксичну дію ксенобіотика на поглинання <sup>45</sup>Ca<sup>2+</sup> мембранами мікросом гепатоцитів і синапсом нейронів кори головного мозку. Виявлено підвищення даного показника як у печінці, так і в головному мозку. Показано, що Л-502-2-10 у 1/100 ДЛ<sub>50</sub> підвищував константу дисоціації адренорецепторів й максимальну кількість місць рецепторного зв'язування в корі головного мозку.

**Ключові слова:** поліоксипропіленгліколь, субтоксичні дози, ксенобіотик.

Виробнича діяльність на сучасному етапі розвитку промисловості супроводжується накопиченням у біосфері великої кількості різноманітних хімічних речовин. Це створює нові умови існування людини, з якими вона дотепер не зустрічалася. У зв'язку з цим порушена єдність організму з навколишнім середовищем, що призводить до негативних наслідків, які супроводжуються формуванням екологічно зумовлених захворювань і патологічних станів. Проте при слабкій та тривалій дії на організм хімічних факторів можуть виникати малопомітні неспецифічні метаболічні зміни, які формують донозологічний, а потім і патологічний стан та захворювання. Це повною мірою відноситься й до виробництва поліоксипропіленгліколів, які за об'ємом та асортиментом продукції, що виробляється на їх основі, займають друге місце у світі [1, 2]. Численні літературні джерела свідчать про те, що найбільш частою причиною екологічно зумовлених патологічних станів є активація вільнорадикальних процесів, перекисного окиснення ліпідів, виснаження системи антиоксидантного захисту, які в умо-

вах тривалої дії ксенобіотиків формують розвиток молекулярної мембранної патології [1–3]. Результати досліджень вказують на те, що тривала субтоксична дія хімічних факторів на оксидативні процеси призводить до зміни системно-антисистемної взаємодії, яка супроводжується дефіцитом системи антирадикального й антиперекисного захисту та проявляється порушеннями захисно-протосувальних механізмів і гомеостатичної функції організму. За таких умов формується розвиток патологічних порочних кіл, захворювань, а можливо, і загибель біологічної системи [3, 4]. Аналіз дослідження вказує на необхідність глибокого вивчення ушкоджуючої дії ксенобіотиків на рецепторний апарат та внутрішньоклітинний медіаторний циклазний каскад. Дані системи відіграють важливу роль у формуванні зворотних реакцій на стресові токсичні подразники, забезпечують адаптивні процеси шляхом зміни метаболічної й біоенергетичної активності. Велике значення у цих процесах має кооперативна взаємодія інтегративних систем (нервової, ендокринної, імунної), які забезпечують розвиток захисно-

© Л.Д. Попова, С.О. Стеценко, М.Є. Жерновая та ін., 2015

приспосувальних реакцій організму в умовах хімічного навантаження антропогенних факторів [4]. Шкідлива дія ксенобіотиків реалізується через нейрогуморальну ланку, рецепторний апарат, внутрішньоклітинні вторинні медіатори-посередники: аденілатциклаза (АЦ) → циклічний-3,5-аденозинмонофосфат (цАМФ) → цАМФ-залежна протеїнкіназа (ПК) → синтез і фосфорилування білків, а також гуанілатциклаза (ГЦ) → циклічний-3,5-гуанозинмонофосфат (цГМФ) → цГМФ-залежна протеїнкіназа → фосфорилування й синтез білків, які змінюють внутрішньоклітинний метаболізм для підтримки гомеостазу.

Метою роботи було вивчення впливу поліоксипропіленгліколю молекулярної маси 500 за умов тривалої субтоксичної дії на рецепторний апарат і систему внутрішньоклітинного циклазного медіаторного каскаду в підгострому експерименті на теплокровних тваринах.

**Матеріал і методи.** Вибір нового ксенобіотика – поліоксипропіленгліколю молекулярної маси 500 – було обґрунтовано великими об'ємами виробництва, широким асортиментом продукції на його основі, відсутністю прогностичної характеристики потенційної небезпеки для теплокровних тварин і необхідністю вивчення патохімічних механізмів формування структурно-метаболических порушень, які виникають в організмі під впливом тривалої субтоксичної дії ксенобіотика. Поліоксипропіленгліколь молекулярної маси 500, що має товарну назву «Лапрол» – Л-502-2-10, являє собою прозору в'язку рідину, добре розчинну у воді й органічних сполуках – спиртах, ефірі, толуолі, бензолі та ін. За результатами гострого експерименту середньолетальна доза (ДЛ<sub>50</sub>) Л-502-2-10 була встановлена на рівнях 1,83 і 2,13 г/кг маси тварин відповідно для щурів і мишей. Ксенобіотику не були властиві кумуляція, видова й статева чутливість [2]. Відповідно до програми дослідження щурів масою 180–190 г піддавали тривалій токсифікації ксенобіотиком у 1/100 та 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> у підгострому експерименті. Тривалість пероральної токсифікації з використанням металевого зонда становила 60 діб. Водні розчини внутрішньошлунково вводили щоранку натщесерце. Контрольна група тварин отримувала відповідний об'єм питної води. У кож-

ній групі нараховувалося по 10 тварин. Усі етапи експерименту виконували відповідно до правил гуманного відношення до тварин і вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Визначали вміст циклічних нуклеотидів (цАМФ, цГМФ) у мембранах синапсом головного мозку й мікросомах гепатоцитів радіоімунним методом за допомогою набору реактивів фірми «Amersham» (Великобританія). Результати виражали в ммоль/мг білка [5–8]. Активність АЦ і ГЦ у головному мозку й печінці оцінювали за накопиченням продуктів ферментативної реакції – цАМФ і цГМФ та виражали в ммоль цАМФ/мг білка·хв й ммоль цГМФ/мг білка·хв. Вміст білка визначали за Лоурі [2]. Активність фосфодіестерази встановлювали за кількістю неорганічного фосфату, який утворюється в реакції гідролізу цАМФ. Поглинання іонів Ca<sup>2+</sup> мембранами мікросом гепатоцитів і синапсом клітин головного мозку визначали радіоізотопним методом [2, 7]. Серед хімічних сполук є такі, що здатні до конкурентного зв'язування з гормонами, нейромедіаторами, порушуючи тим самим функцію рецепторного апарату й внутрішньоклітинний метаболізм. Це слугувало основою для вивчення параметрів рецепторного зв'язування мічених агоністів та антагоністів С<sub>1</sub>-, С<sub>2</sub>-серотонінових, адреналових рецепторів, а також D<sub>2</sub>-дофамінових і глюкокортикоїдних рецепторів 2-го типу в різних органах і тканинах з використанням радіоізотопного методу [8, 9]. Величину специфічного радіолігандного зв'язування оцінювали за різницею між загальним і неспецифічним зв'язуванням. Отримані результати аналізували в координатах Скетчарда. Кінетичні характеристики виражали у величинах K<sub>d</sub> (рівноважна константа дисоціації) і V<sub>max</sub> (кількість місць зв'язування). Статистичне опрацювання отриманих даних виконували з використанням методів варіаційної статистики й оцінкою вірогідності за Ст'юdentом–Фішером.

**Результати та їх обговорення.** У ході дослідження стану аденілатциклазної й гуанілатциклазної медіаторних систем у печінці виявили підвищення активності ГЦ й пригнічення – АЦ на тлі зростання вмісту цГМФ

і зменшення рівня цАМФ під впливом 1/100 ДЛ<sub>50</sub> Л-502-2-10 (табл. 1). Так, активність ГЦ підвищувалася на 141,5 %, а вміст цГМФ –

у корі головного мозку підвищувалася у 13 разів при збільшенні вмісту цГМФ на 160,5 %, тоді як аденілатциклазна активність знижу-

Таблиця 1. Вплив Л-502-2-10 у субтоксичних дозах на активність аденілат- і гуанілатциклазної медіаторних систем у печінці і корі головного мозку

Показник	Контроль (n=10)	Лапрол	
		1/100 ДЛ <sub>50</sub> (n=10)	1/1000 ДЛ <sub>50</sub> (n=10)
<i>Печінка</i>			
ГЦ, ммоль цГМФ/мг білка·хв	5,30±0,46	12,80±0,95*	5,67±0,43
цГМФ, ммоль цГМФ/мг тканини	24,18±1,86	67,35±5,74*	25,88±1,67
АЦ, ммоль цАМФ/мг білка·хв	27,32±1,54	12,43±1,16*	28,72±1,86
цАМФ, ммоль/мг тканини	84,53±4,65	35,67±2,58*	79,63±5,48
<i>Кора головного мозку</i>			
АЦ, ммоль цАМФ/мг білка·хв	112,40±7,25	63,60±5,43*	116,8±9,5
цАМФ, ммоль/мг тканини	483,6±13,7	227,5±8,4*	493,8±12,3
ГЦ, ммоль цГМФ/мг білка·хв	1,28±0,14	16,70±1,35*	1,35±0,12
цГМФ, ммоль/мг тканини	46,30±3,75	120,60±7,24*	50,60±4,95
Фосфодіестераза, ммоль/мг тканини	4,17±0,38	9,64±0,85*	4,30±0,42

\* Різниця вірогідна  $p < 0,05$ .

на 178,5 %, тоді як активність АЦ знижувалася на 54,5 %, а рівень цАМФ – на 57,8 %. Ці дані свідчать про суттєві порушення структурно-метаболического стану мембран і внутрішньоклітинного метаболізму. Активація гуанілатциклазної медіаторної системи може розглядатися як значна мобілізація адаптаційних і захисно-приспосувальних механізмів, спрямованих на забезпечення гомеостатичної функції організму за умов тривалої субтоксичної дії ксенобіотика на організм. Пригнічення аденілатциклазної медіаторної системи вказує на зниження ерготропної функції печінки й підвищення – трофотропної, яка спрямована на мобілізацію відновлювальних синтезів і репаративних процесів [4]. Аналогічну динаміку активності цих медіаторних систем встановлено у корі головного мозку: ГЦ–цГМФ підвищувалась, а АЦ–цАМФ знижувалася. Так, гуанілатциклазна активність

власна на 43,4 % при зменшенні рівня цАМФ на 53 %. Ці дані вказують на суттєву перебудову внутрішньоклітинного метаболізму в клітинах кори головного мозку під впливом Л-502-2-10 у дозі 1/100 ДЛ<sub>50</sub>. Ксенобіотик у 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> не порушував стану гуанілатциклазної й аденілатциклазної медіаторних систем.

При вивченні субтоксичної дії ксенобіотика на поглинання  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  мембранами мікросом гепатоцитів і синапсом нейронів кори головного мозку виявлено підвищення даного показника як у печінці, так і в головному мозку. Так, базальне поглинання  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  мембранами синапсом клітин головного мозку підвищувалося у 28,4 разу в порівнянні з показником у групі контролю. При цьому  $\text{K}^{+}$ -стимульоване поглинання  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  мембранами синапсом клітин головного мозку зросло на 45,2 % (табл. 2).

Таблиця 2. Вплив Л-502-2-10 у субтоксичних дозах на поглинання  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  мембранами мікросом гепатоцитів і синапсом кори головного мозку, імн/хв·мг білка ( $M \pm m$ )

Об'єкт	Поглинання $^{45}\text{Ca}^{2+}$	Контроль (n=10)	Лапрол	
			1/100 ДЛ <sub>50</sub> (n=10)	1/1000 ДЛ <sub>50</sub> (n=10)
Головний мозок	Базальне	448,7±26,5	12750,4±80,6	469,3±42,5
	$\text{K}^{+}$ -стимульоване	14865,4±73,6	21586,5±120,4	14817,3±80,6
Гепатоцити	Базальне	5796,3±48,5	9874,3±62,7	5803,7±54,6
	$\text{K}^{+}$ -стимульоване	8016,7±54,3	12786,5±87,8	8044,5±66,7

Примітка. Різниця вірогідна  $p < 0,05$ .

Базальне поглинання  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  мембранами мікросом гепатоцитів підвищувалося на 70,35 %, а  $\text{K}^{+}$ -стимульоване – на 59,5 %, що свідчило про накопичення іонів кальцію в мембранних структурах [7]. Літературні джерела свідчать про те, що накопичення іонів кальцію тісно пов'язано з розвитком мембранної патології, роз'єднанням процесів тканинного дихання й окислювального фосфорилування, пригніченням енергопродукції, розвитком гіпоксичних станів [3, 4, 7].

В 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> «Лапрол» не впливав на базальне і  $\text{K}^{+}$ -стимульоване поглинання  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  мембранами мікросом гепатоцитів і синапсом клітин кори головного мозку. Порушення аденілатциклазного й гуанілатциклазного медіаторних каскадів і значне поглинання іонів кальцію мембранними фракціями вказують на розвиток структурно-метаболическої перебудови рецепторного апарату клітин [1–3].

Дослідженнями показано, що Л-502-2-10 у 1/100 ДЛ<sub>50</sub> підвищував константу дисоціації ( $K_d$ ) адренорецепторів у 13,7 разу й макси-

мальну кількість місць рецепторного зв'язування ( $V_{\text{max}}$ ) у 2,3 разу в корі головного мозку (табл. 3). Таку ж динаміку параметрів рецепторного зв'язування мали й  $\beta$ -адренорецептори кори головного мозку. «Лапрол» в 1/100 ДЛ<sub>50</sub> підвищував  $K_d$  у 15 разів, а кількість місць рецепторного зв'язування – у 6 разів. Ці дані вказують на значну перебудову рецепторного надмолекулярного комплексу в клітинах кори головного мозку, внаслідок чого знижується спорідненість  $\beta$ -адренорецепторів до власних лігандів під впливом ксенобіотика в 1/100 ДЛ<sub>50</sub>.

Параметри рецепторного зв'язування  $\alpha_1$ - і  $\beta$ -адренорецепторів у печінці мали схожу динамічну спрямованість з показниками у корі головного мозку. Так,  $K_d$   $\alpha_1$ -адренорецепторів підвищувалася в 9,4 разу, а  $V_{\text{max}}$  – у 2,43 разу. Константа дисоціації  $\beta$ -адренорецепторів зростала під впливом 1/100 ДЛ<sub>50</sub> у 7 разів, а максимальна кількість місць рецепторного зв'язування – у 2 рази. Дані результати свідчать про розвиток мембранної па-

Таблиця 3. Вплив Л-502-2-10 у субтоксичних дозах на параметри рецепторного зв'язування в підгострому експерименті

Показники, об'єкти дослідження			Контроль (n=10)	Лапрол	
				1/100 ДЛ <sub>50</sub> (n=10)	1/1000 ДЛ <sub>50</sub> (n=10)
Адренорецептори – кора головного мозку	$\alpha_1$	$K_d$	2,80±0,12	38,46±2,17*	2,70±0,15
		$V_{\text{max}}$	0,67±0,03	1,53±0,12*	0,65±0,08
	$\beta$	$K_d$	1,65±0,08	24,75±1,86*	1,72±0,13
		$V_{\text{max}}$	0,27±0,03	1,63±0,14*	0,28±0,04
Адренорецептори – печінка	$\alpha_1$	$K_d$	7,30±0,63	68,70±4,17*	7,90±0,58
		$V_{\text{max}}$	0,65±0,07	1,58±0,23*	0,63±0,08
	$\beta$	$K_d$	5,30±0,42	37,6±2,1*	5,70±0,36
		$V_{\text{max}}$	0,34±0,02	0,68±0,05*	0,39±0,04
Адренорецептори – продовгуватий мозок	$\alpha_2$	$K_d$	6,80±0,54	3,10±0,28*	6,50±0,47
		$V_{\text{max}}$	0,260±0,018	0,530±0,028*	0,240±0,022
Дофамінові рецептори – кора головного мозку	$D_2$	$K_d$	0,54±0,02	0,210±0,003*	0,52±0,03
		$V_{\text{max}}$	76,9±4,3	37,65*	73,8±5,6
Серотонінові рецептори – кора головного мозку	$C_1$	$K_d$	2,30±0,17	1,20±0,08*	2,40±0,21
		$V_{\text{max}}$	294,5±8,3	105,3±6,5*	288,6±9,4
	$C_2$	$K_d$	0,67±0,09	0,140±0,003*	0,65±0,08
		$V_{\text{max}}$	34,16±2,53	17,7±1,4*	35,70±2,46
Глюкокортикоїдні рецептори 2-го типу, фмоль/мг білка					
печінка			460,7±10,2	840,1±19,7*	475,3±16,8
мозочок			485,6±13,5	968,3±25,4*	493,7±15,2
стовбур мозку			920,3±18,4	1736,5±47,2*	940,6±25,8
кора мозку			370,4±12,6	873,4±27,5*	390,8±17,6

Примітки: 1. \* Різниця вірогідна  $p < 0,05$ . 2.  $K_d$  – нмоль;  $V_{\text{max}}$  – ммоль/мг білка.

тології й порушення метаболічної активності рецепторного апарату клітин печінки, які супроводжуються зниженням спорідненості рецепторів до лігандів. За таких умов слід очікувати значних порушень внутрішньоклітинного метаболізму як у корі головного мозку, так і в печінці.

У продовговутому мозку була виявлена інша динаміка параметрів рецепторного зв'язування  $\alpha$ -адренорецепторів. «Лапрол» в  $1/100$  ДЛ<sub>50</sub> знижував  $K_d$  на 54,4 % й підвищував  $V_{max}$  на 103,8 %, що свідчило про зростання спорідненості рецепторів і кількості місць рецепторного зв'язування  $\alpha_2$ -адренорецепторів. При аналізі параметрів рецепторного зв'язування дофамінових рецепторів другого типу ( $D_2$ ) виявлено зменшення константи дисоціації у 2,57 рази й максимальної кількості місць їх рецепторного зв'язування у 2,04 рази, що також свідчить про мембранну дисфункцію [1–3].

За результатами дослідження серотонінових рецепторів першого типу ( $C_1$ ) у крові головного мозку,  $K_d$  знижувалась в 1,9 рази й  $V_{max}$  – у 2,8 рази. Параметри рецепторного зв'язування серотонінових рецепторів другого типу ( $C_2$ ) мали таку ж динаміку:  $K_d$  знижувалась у 4,8 рази, а  $V_{max}$  – в 1,9 рази. Оцінивши кінетичні характеристики параметрів рецепторного зв'язування  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - й  $\beta$ -адренорецепторів,  $D_2$ -дофамінових,  $C_1$ -,  $C_2$ -серотонінових рецепторів, ми встановили, що Л-502-2-10 у  $1/100$  ДЛ<sub>50</sub> впливає на спорідненість і кількість місць рецепторного зв'язування відповідних лігандів, що вказує на глибоку перебудову рецепторного апарату за умов тривалої субтоксичної дії ксенобіотика. Виявлені зміни параметрів рецепторного зв'язування можуть свідчити про значне напруження адаптаційних і захисно-приспосувальних механізмів, які спрямовані на забезпечення гомеостатичної функції організму. Про це переконливо свідчили результати вивчення вмісту глюкокортикоїдних рецепторів у структурах головного мозку й печінці. У ході дослідження виявлено підвищення

вмісту глюкокортикостероїдних рецепторів 2-го типу в печінці у 1,75 рази, у мозочку – у 2 рази, у стовбурі головного мозку – в 1,9 рази та у корі головного мозку – у 2,4 рази, що вказує на значне напруження захисно-приспосувальних механізмів і перебудову внутрішньоклітинного метаболізму на токсичну дію ксенобіотика. Це стосується вуглеводного, білкового, ліпідного, мінерального та енергетичного обмінів. У  $1/1000$  ДЛ<sub>50</sub> ксенобіотик не впливав на параметри рецепторного зв'язування й не порушував внутрішньоклітинний метаболізм.

### Висновки

1. Лапрол Л-502-2-10 у  $1/100$  ДЛ<sub>50</sub> підвищував активність гуанілатциклазного медіаторного каскаду й пригнічував активність аденілатциклазного, що підтверджує значне напруження захисно-приспосувальних механізмів, які спрямовані на мобілізацію відновлювальних синтезів. У цій дозі ксенобіотик суттєво підвищує накопичення іонів  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  мембранами мікросом гепатоцитів і синапсом головного мозку, що може бути поєднано з розвитком мембранної патології, енергетичним голодом, гіпоксією й роз'єднанням процесів тканинного дихання та окислювального фосфорилування.

2. Поліоксипропіленгліколь у  $1/100$  ДЛ<sub>50</sub> забезпечує глибоку перебудову структурно-метаболічного стану рецепторного апарату, впливаючи на параметри рецепторного зв'язування – спорідненість і кількість місць ліганд-рецепторного зв'язування  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - й  $\beta$ -адренорецепторів,  $D_2$ -дофамінових рецепторів 2-го типу, що свідчить про суттєве напруження адаптаційних і захисно-приспосувальних механізмів, які спрямовані на забезпечення гомеостазу за умов порушення внутрішньоклітинного метаболізму.

### Перспективи подальших досліджень.

У подальшій роботі ми плануємо дослідження впливу лапролу Л-502-2-10 на стан параметрів рецепторного зв'язування глутаматних рецепторів.

### Список літератури

1. Детергенты – модуляторы радиомиметических эффектов / [В. И. Жуков, В. В. Мясоедов, Ю. И. Козин и др.]. – Белгород : Белвитамины, 2000. – 376 с.
2. Простые и макроциклические эфиры: научные основы охраны водных объектов / [В. И. Жуков, Л. Д. Попова, О. В. Зайцева и др.]. – Харьков : Торнадо, 2000 – 435 с.

3. Щербань Н. Г. Оценка риска здоровья населения от опасных отходов (биохимические исследования) / Н. Г. Щербань, В. И. Жуков, В. В. Мясоедов. – Харьков : Апостроф, 2010. – 156 с.
4. Биохимические аспекты экологической патологии, связанной с химическим загрязнением поверхностных источников водоснабжения / [Н. Г. Щербань, В. И. Жуков, В. В. Мясоедов, Ю. К. Резуненко]. – Харьков : Раритеты Украины, 2011. – 176 с.
5. Дорофеев Г. И. Циклические нуклеотиды и адаптация организма / Г. И. Дорофеев, Л. А. Кожемякин, В. Т. Ивашкин. – Л. : Наука, 1978. – 189 с.
6. Keabian J. W. Multiple receptors for dopamine / J. W. Keabian, D. B. Calne // Nature. – 1979. – V. 277. – P. 93–96.
7. Денисов В. М. Биохимия миокарда, поврежденного адреналином / В. М. Денисов, С. М. Рукавишников, В. И. Жуков. – Харьков : Оригинал, 1999. – 183 с.
8. Шаляпина В. Г. Физиология гормональной рецепции / В. Г. Шаляпина. – Л. : Наука, 1986. – 230 с.
9. Веденеева З. И. О роли альфа- и бета-рецепторов в происхождении экспериментальных некрозов миокарда / З. И. Веденеева // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. – 1967. – № 10. – С. 50–53.

**Л.Д. Попова, С.А. Стеценко, М.Е. Жерновая, Е.А. Шевченко, А.В. Бондарева**

**ВЛИЯНИЕ ПОЛИОКСИПРОПИЛЕНГЛИКОЛЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССЫ 500 В СУБТОКСИЧЕСКИХ ДОЗАХ НА РЕЦЕПТОРНЫЙ АППАРАТ И ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ**

Изучено влияние полиоксипропиленгликоля молекулярной массы 500 в условиях длительного субтоксического воздействия на рецепторный аппарат и систему внутриклеточного циклазного медиаторного каскада в подостром эксперименте на теплокровных животных. Выявлено повышение в печени активности гуанилатциклазы и угнетения аденилатциклазы на фоне увеличения содержания цГМФ и уменьшения уровня цАМФ под влиянием лапрола в дозе 1/100 ДЛ<sub>50</sub>. Изучено субтоксическое действие ксенобиотика на поглощение <sup>45</sup>Ca<sup>2+</sup> мембранами микросом гепатоцитов и синапсом нейронов коры головного мозга. Обнаружено повышение данного показателя как в печени, так и в головном мозге. Показано, что L-502-2-10 в 1/100 ДЛ<sub>50</sub> повышал константу диссоциации адренорецепторов и максимальное количество мест рецепторного связывания в коре головного мозга.

**Ключевые слова:** полиоксипропиленгликоль, субтоксические дозы, ксенобиотик.

**L.D. Popova, S.O. Stetcenko, M.Ye. Zhernovaia, O.O. Shevchenko, A.V. Bondareva**

**SUBTOXIC DOSES OF POLYOXYPROPYLENGLYCOLE WITH 500 MOLECULAR MASS INFLUENCE ON RECEPTOR SYSTEM AND INTRACELLULAR METABOLISM**

The influence of polyoxypropilenglycole with 500 molecular mass under long-term subtoxic action on receptor system and intracellular cyclase mediator cascade system under subacute experiment on warm-blooded animals were studied. There are revealed guanylate cyclase increased activity in the liver and inhibition of adenylyate cyclase on the background of the cGMP content enlargement and cAMP reduction under the influence of Laprol in dose 1/100 DL<sub>50</sub>. The xenobiotics subtoxic action on <sup>45</sup>Ca<sup>2+</sup> absorption by hepatocyte microsomal membrane preparations synaptosom neuronal synaptosomes of the cerebral cortex have been studied. The increase in this indicator both in the liver and in the brain have been showed. It is showed, that L-502-2-10 in 1/100 DL<sub>50</sub> had increased adrenoreceptor dissociation constant and maximal seating capacity of receptor binding in the cerebral cortex.

**Key words:** polyoxypropilenglycole, subtoxic doses, xenobiotics.

Поступила 03.06.15