

АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ

УДК 615.9:632.95.025:577.15

На правах рукопису

ЛЕОНЕНКО Ольга Броніславівна

ПРОЦЕСИ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ
ЛІПІДІВ В МЕХАНІЗМІ ДІЇ ПЕСТИЦИДІВ

14.03.11. – Токсикологія

А в т о р е ф е р а т

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора біологічних наук

Київ - 1997



Дисертація є рукопис

Робота виконана в Інституті здоров'я ім. Л.І.Медведя
МОН України

Наукові консультанти: Член-кор. НАН і АМН України,
доктор медичних наук, професор
КАГАН Юрій Соломонович

Член-кор. АМН України,
доктор медичних наук, професор
ГУБСЬКИЙ Юрій Іванович

Офіційні опоненти: Доктор біологічних наук
КОВАЛЕНКО Валентина Миколаївна

Член-кор. НАН і АМН України,
доктор медичних наук, професор
ТРАХТЕНБЕРГ Ісаак Михайлович

Доктор медичних наук, професор
ГОЖЕНКО Анатолій Іванович

Провідна установа: Інститут біоорганічної хімії та
нафтохімії НАН України, м. Київ

Захист дисертації відбудеться "16" квітня 1997 р.
о 13 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради
Д.01.44.01 при інституті фармакології та токсикології АМН
України (252057, Київ, вул. Е.Потьє, 14).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці інституту
фармакології та токсикології АМН України

Автореферат розіслано "15" березня 1997 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат біологічних наук

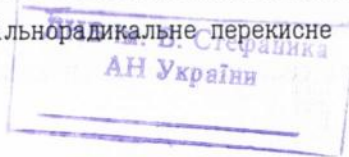
Данова І.В.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Використання хімічних засобів захисту рослин є необхідною умовою збереження врожаю сільськогосподарських культур і забезпечення населення продуктами харчування. Адже для культурних рослин відомі десятки тисяч видів збудників хвороб, шкідливих комах, кліщів, за рахунок яких щорічно втрачається 35% врожаю [Г.С.Груздєв и со-авт., 1980, А.Г.Лагунов, 1985]. Для захисту рослин використовується біля 500 препаратів і до 20 тисяч різних препаративних форм [В.И.Овчинников, 1988]. І в результаті виробництва та використання пестицидів в усьому світі вони перетворюються в глобальні забруднювачі довкілля і можуть сприяти росту захворювань населення, зміні структури патології [Г.П. Червонская, 1989]. Тому застосування пестицидів потребує ретельної оцінки пошкоджуючої їх дії, встановлення неефективних рівнів доз, на основі чого проводиться регламентування асортименту та норм витрат препаратів.

Пошкоджуюча дія ксенобіотиків на живі істоти обумовлюється структурою речовин, величинами їх доз та часом дії. При попаданні в організм теплокровних тварин низьких рівнів хімічних речовин специфічний вплив їх може не проявлятися, а мають місце зміни, пов'язані з порушенням стабільності функцій ряду органів і систем, зниженням захисних сил організму [В.П.Безуглый, 1981, Б.М.Штабский, 1981, W.N. Aldrige et al., 1982]. В кінцевому результаті патологічний стан формують неспецифічні механізми дії [С.Н.Голиков и соавт., 1988].

До систем, пов'язаних з неспецифічними механізмами токсичності, відноситься вільнорадикальне переокислення



ліпідів (ПОЛ), інтенсифікація якого визнана загальним механізмом пошкодження клітин і показана при багатьох патологічних станах організмів, а також дії фізичних і хімічних факторів [Ю.А. Владимиров, 1987, Ю.И.Губский, 1989, В.А.Барабой, 1991, Ю.С.Каган и соавт., 1988, H.Farahani, M.Nasan, 1990]. З вільнорадикальними механізмами пов'язують розвиток таких віддалених ефектів дії хімічних речовин як мутагенність та канцерогенність [B.N. Ames, 1989, E. Kukielka, A.I. Cederbaum, 1994].

За структурою і механізмом дії пестициди мають передумови до впливу на ПОЛ. Це індукція монооксигеназної системи, вплив на антиоксидантну активність, стан мембран, ендокринну систему [Ю.А.Владимиров, 1987, Ю.И. Губский и соавт., 1993, Д.И.Метелица, 1982].

Серед пестицидів інтенсифікація вільнорадикального ПОЛ показана при дії похідного гідразину алару [А.Х. Авакян, 1982], діпіріділієвої сполуки параквату [K. Aldrich и соавт., 1983, M. Tomita, T. Окуяма, 1994], фосфорорганічного препарату хлорофосу [Ю.И.Губский и соавт., 1994], хлорорганічних препаратів ліндану і ДДТ [М.Г. Кокаровцева и соавт., 1986, S.B.M.Barros и соавт., 1991], синтетичного піретроїду децису [П.И. Середа, 1992], препаратів міді [G. Аукас и соавт., 1989]. Але переважна більшість цих даних відноситься до дії високих токсичних рівнів препаратів. В реальних умовах живі істоти мають контакт з відносно низькими рівнями пестицидів та їх сумішей.

Не зважаючи на визнання інтенсифікації ПОЛ універсальним механізмом пошкодження, значні досягнення в дослідженні цієї системи, факти інтенсифікації ПОЛ і передумови

інтенсифікації ПОЛ при дії пестицидів, питання ролі вільно-радикального ПОЛ в механізмі дії пестицидів в залежності від хімічного класу сполук, рівнів і часу їх дії, а також значимості змін активності ПОЛ в виявленні пошкоджуючої дії хімічних засобів захисту рослин розроблені недостатньо.

Мета роботи. З'ясувати особливості змін інтенсивності процесів вільнорадикального перекисного окислення ліпідів в організмі теплокровних тварин при дії пестицидів і їх сумішей в залежності від хімічних класів сполук, рівнів доз і обґрунтувати доцільність дослідження стану перекисного окислення ліпідів при оцінці пошкоджуючої дії препаратів.

Завдання роботи. 1. Дослідити стан реакцій перекисного окислення ліпідів при дії різних рівнів синтетичних піретроїдів, фосфорорганічних, хлорорганічних сполук, похідних терпенів, препаратів міді.

2. З'ясувати механізми активації ПОЛ за інтенсивністю хемілюмінесценції при дії пестицидів різних хімічних класів.

3. Вивчити активність перекисного окислення ліпідів при комбінованій дії синтетичних піретроїдів з ФОС, препаратів міді з ФОС і синтетичними піретроїдами.

4. Провести порівняльний аналіз змін інтенсивності перекисного окислення ліпідів і лімітуючих показників токсичності при індивідуальній і комбінованій дії пестицидів різних хімічних класів.

5. Дослідити роль процесів вільнорадикального перекисного окислення ліпідів в механізмі віддаленої нейротоксичної дії фосфорорганічних сполук.

Наукова новизна та теоретична цінність роботи. Вперше виявлені якісні і кількісні особливості впливу пестицидів різних хімічних класів на процеси ПОЛ. Встановлено, що в основі механізму активації ПОЛ синтетичними піретроїдами і фосфорорганічними сполуками (ФОС) лежить зміна здатності ліпідів до переокислення і швидкості їх окислення. Препарати міді ініціюють ПОЛ і сприяють зниженню антирадикальної активності. Механізм впливу терпеноїдів на ПОЛ зумовлений ініціюванням переокислення, зміною антирадикальної активності, здатності ліпідів до переокислення та прискорення їх окислення. Зміни інтенсивності ПОЛ при дії терпеноїдів можуть мати різну направленість в умовах *in vitro* і *in vivo*, а також в залежності від доз. Інтوكсикація хлорорганічним препаратом лінданом призводить до ініціювання процесу ПОЛ, збільшення здатності ліпідів до переокислення та швидкості їх окислення.

Вперше одержані експериментальні дані про вплив пестицидів із класів синтетичних піретроїдів, фосфорорганічних, хлорорганічних препаратів, похідних терпенів, препаратів міді на стан реакцій перекисного окислення ліпідів у порівнянні з лімітуючими показниками токсичної дії. Показано, що при дії терпеноїдів, препаратів міді, хлорорганічних сполук система ПОЛ чутлива і зміни її інтенсивності проявляються на ранніх етапах інтоксикації. В той же час, при дії ФОС зміни реакцій ПОЛ менш значимі в порівнянні з рівнем пригнічення активності холінестерази. Інттоксикація теплокровних тварин синтетичними піретроїдами викликає неоднозначні зміни ПОЛ, що зумовлені різним рівнем доз. Як при одноразовому введенні, так і за умов повторної дії високих доз синтетичних пі-

ретроїдів більш значимими є зміни активності холінестерази, разом з тим тривале введення тваринам низьких доз цих пестицидів призводить до більш значимих змін показників ПОЛ у порівнянні зі змінами активності холінестерази та амінотрансфераз.

Вперше показано потенціювання ефектів при комбінованій дії сірчаноокислої міді з децисом і актеліком на низьких рівнях доз. Свідченням цього є як інтенсифікація ПОЛ, так і збільшення гальмування активності холінестерази в крові, а також порушення про-антиоксидантної рівноваги в організмі.

Одержані нові дані, які стосуються механізмів віддаленої нейротоксичної дії ФОС, згідно яких інтенсифікація ПОЛ в структурах нервової системи при дії афосу опосередкована зміною здатності ліпідів до переокислення, швидкості їх окислення і проявляється на стадії вираженого паралічу.

Зроблено теоретичний внесок в концепцію механізму токсичної дії на організм теплокровних тварин пестицидів та ролі перекисного окислення ліпідів в ньому як системи неспецифічного показника пошкоджуючого впливу препаратів різних хімічних класів.

Практичне значення роботи. Експериментально доведена можливість змін інтенсивності ПОЛ при дії низьких рівнів пестицидів, що дозволило обґрунтувати доцільність дослідження процесів ПОЛ при дії препаратів міді, синтетичних піретроїдів, хлорорганічних сполук, комбінованих препаратів міді з синтетичними піретроїдами і фосфорорганічними сполуками при токсикологічній оцінці пестицидів і встановленні неефективних рівнів їх дії.

Розроблені методичні підходи оцінки дії пестицидів на

стан реакцій вільнорадикального ПОЛ за ініційованою хемілюмінесценцією, накопиченням ТЕК-активних продуктів, вмістом дієнових кон'югатів та Шифових основ. Ці розробки включені в методичне керівництво "Біохімічні, імунологічні і біофізичні методи в токсикологічному експерименті", призначене для науковців, що займаються токсикологічною оцінкою речовин і вивчають механізм їх дії.

Враховуючи характер комбінованої дії та зміни біохімічних показників на низьких порогових рівнях, запропонована методика оцінки небезпечності залишків ФОС і синтетичних піретроїдів при сумісному вмісту їх в об'єктах навколишнього середовища. Згідно з нею, в формулу сумарної токсичності вводиться універсальний коефіцієнт потенціювання, що спрощує процедуру розрахунків при здійсненні контролю за безпечним використанням цих препаратів. Дана рекомендація оформлена інформаційним листом як нововведення в системі охорони здоров'я України по проблемі "Гігієна навколишнього середовища".

Матеріали дисертації використані при обґрунтуванні гігієнічних регламентів плондрелу і ефоксену в продуктах харчування, воді і повітрі.

Основні положення, які виносяться на захист.

1. Механізм токсичної дії пестицидів на процеси вільнорадикального ПОЛ обумовлюється хімічним класом сполук і полягає в їх ініціюванні, а також зміні здатності і швидкості окислення ліпідів та антирадикальної активності. Процеси ПОЛ чутливі до впливу препаратів міді, терпеноїдів, хлорорганічних сполук. Синтетичні піретроїди і ФОС, змінюючи здатність і швидкість окислення ліпідів, спричиняють дозозалежну акти-

вацію ПОЛ в умовах повторного введення низьких рівнів цих сполук.

2. Показниками потенціювання токсичної дії при сумісному введенні в організм щурів синтетичних піретроїдів і ФОС в низьких дозах при ізотоксичних співвідношеннях їх є поглиблення гальмування активності холінестерази і МОГС печінки у порівнянні з індивідуальним введенням цих сполук.

3. Інтенсифікація ПОЛ та зміни антирадикальної активності, активності холінестерази в крові щурів є інформативними показниками потенціювання токсичної дії комбінацій сірчанокислої міді з децисом і актеліком при ізотоксичних співвідношеннях препаратів в дозах, від десятих до тисячних частин LD_{50} суміші.

4. При віддаленій нейротоксичній дії ФОС інтенсифікація процесів перекисного окислення ліпідів в основних структурах нервової системи проявляється на стадії вираженого паралічу і є результатом зміни здатності ліпідів до переокислення та швидкості їх окислення.

Апробація роботи. Матеріали досліджень були повідомлені на Республіканській науковій конференції по використанню ферментів (Сімферополь, 1987); V Українському біохімічному з'їзді (ІваноФранківськ, 1987); Міжнародній конференції по новим напрямкам в дослідженні, виробництві і використанні препаратів для захисту рослин (ЧССР, 1989); Всесоюзній конференції по актуальним питанням токсикології, гігієни використання пестицидів і полімерних матеріалів (Київ, 1990); IV Пленумі Правління ВНОТ (Ленінград, 1990); Юбілейній конференції, присвяченій 60-річчю Таджикиського НДІ епідеміології і гігієни (Душанбе, 1991); науково-практичній конференції

"Проблеми екології і шляхи її вирішення" (Київ, 1991); Міжнародній конференції "Проблеми токсикології і прикладної екології" (Москва-Пермь, 1991); XII з'їзді гігієністів України (Одеса, 1991); II Європейській конференції по екотоксикології отруєнь (Голландія, 1992); наукових читаннях пам'яті академіка Л.І.Медведя (Київ, 1992); Міжнародній конференції по забрудненню довкілля, токсикології і епідеміології (Москва, 1993); Конференції "Екологічна безпека міст" (Санкт-Петербург, 1993); Міжнародному симпозиумі по здоров'ю і ергономічним аспектам безпеки використання хімічних сполук в сільському господарстві і лісі (Київ, 1993), Міжнародній конференції "Вільні радикали в нормі і патології", Київ, 1995.

Публікації. Основні результати дисертації викладені в 42 наукових публікаціях, оформлено 5 раціоналізаторських пропозицій.

Структура та обсяг роботи. Дисертація містить вступ, огляд літератури, описання об'єктів і методів досліджень, 3 розділи власних досліджень, обговорення результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, що нараховує 697 найменувань. Дисертація викладена на 320 сторінках машинопису, ілюстрована 21 рисунком і 55 таблицями.

Особистий внесок дисертанта у розробку наукових результатів. Автор самостійно провів патентно-інформаційний пошук, відтворив експериментальні моделі токсикологічних досліджень, виконав більшість біохімічних, біофізичних методів дослідження, математично-статистичну обробку і аналіз результатів досліджень.

ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкти і методи дослідження. Експерименти по дослідженню значимості змін інтенсивності ПОЛ в оцінці пошкоджуючої дії пестицидів проведені на 1328 безпородних дорослих щурах обох статей. Маса тіла тварин в гострих і субхронічних експериментах була 180-220 г, а вихідна маса тіла в хронічних експериментах - 100-120 г. Дослідження ролі ПОЛ в механізмі віддаленої нейротоксичної дії проведено на 120 курках білої російської породи і 60 морських свинках. Тварини утримувались на загальному режимі і раціоні харчування віварію.

Результати експериментальних досліджень піддавали статистичній обробці з використанням критерію Стьюдента, розрахунком середніх арифметичних виборки і середніх квадратичних відхилень, коефіцієнту варіабельності результатів, коефіцієнтів кореляції між показниками. Відповідність змін визначали за критерієм χ^2 [А.М. Мерков, Л.Е. Поляков, 1974]. Оцінку узагальнюючого критерію змінюванності здійснювали за величиною і напрямком змін [С.Н. Кузьминский, 1989]. В таблицях подані середні арифметичні виборки ($\bar{X}$) з середніми квадратичними відхиленнями ($\pm SX$), $n = 6-8$. Математична обробка даних проведена на IBM 386 з використанням пакету програм "Statgraph".

В роботі досліджували препарати, які в наш час використовуються в сільському господарстві для захисту рослин від шкідників і хвороб: синтетичні піретроїди, фосфорорганічні, хлорорганічні сполуки, похідні терпенів, препарати міді.

Для моделювання токсичної дії вибрані дози на рівні 0,1 ЛД₅₀, 0,2 ЛД₅₀, 0,5 ЛД₅₀, ЛД₅₀ при одноразовому і 0,1 ЛД₅₀.

0,05 ЛД₅₀ при повторному надходженні препаратів в організм щурів. Дози 0,02 ЛД₅₀ і 0,04 ЛД₅₀ при одноразовій і 0,01 ЛД₅₀, 0,001 ЛД₅₀ при хронічній дії препаратів були близькими до порогових за лімітуючими показниками токсичності.

Оскільки досліджували, в основному, пестициди, які уже вивчалися і нормовані, показники ПОЛ порівнювали з показниками, що були лімітуючими при оцінці їх токсичної дії і встановленні неефективних рівнів дії, а саме - активність холінестерази при дії ФОС і синтетичних піретроїдів [С.Н.Голіков, В.И.Розенгарт, 1964, Ю.С.Каган, 1977, Л.М.Сасинович, Т.Н.Паньшина, 1990], кількість сульфгідрильних груп при дії сірчаноокислої міді [А.А.Клименко, 1986, И.М.Трахтенберг, 1986], активність монооксигеназної системи при дії хлорорганічних та інших сполук [А.И.Арчаков, 1975, 1982, А.Н.Саприн, 1992], активність амінотрансфераз як маркерів пошкодження, переважно, мембран гепатоцитів, [S.Reitman, S.Frankel, 1957].

Дослідження впливу препаратів на процеси вільнорадикального ПОЛ і лімітуючі показники токсичної дії проведено на щурах при пероральному введенні синтетичних піретроїдів, ФОС, ХОП, терпеноїдів у водних суспензіях, сірчаноокислої міді - у водному розчині:

- При одноразовій дії децису (2,5% к.е.) в дозах 0,1 ЛД₅₀ (6 мг/кг) і 0,02 ЛД₅₀ (1,2 мг/кг); актеліку (50% к.е.) і хостаквіку (50% к.е.) в дозі 0,02 ЛД₅₀ (відповідно 34 мг/кг і 1,8 мг/кг); дурсбану (40% к.е.) в дозі 0,01 ЛД₅₀ (1,2 мг/кг); плонделу (50% зм.п.) в дозах 0,5 ЛД₅₀, 0,1 ЛД₅₀ і 0,02 ЛД₅₀ (відповідно 2830 мг/кг, 566 мг/кг і 113 мг/кг); ефоксену (70% к.е.) в дозі 0,5 ЛД₅₀ (2,5 г/кг); ліндану (технічний препарат, 90%) в дозі ЛД₅₀ (170 мг/кг); сірчано-

кислої міді (х.ч.) в дозах 0,5 ЛД₅₀ (678 мг/кг) і 0,02 ЛД₅₀ (27 мг/кг); комбінованих препаратів децису (0,02 ЛД₅₀ - 1,2 мг/кг) в сумішах з актеліком (0,02 ЛД₅₀ - 34 мг/кг), хостак-віком (0,02 ЛД₅₀ - 1,8 мг/кг) і дурсбаном (0,01 ЛД₅₀ - 1,2 мг/кг); комбінованих препаратів сірчаноокислої міді з децисом і актеліком (двойні і потроєна комбінація) в дозах 0,2 ЛД₅₀ і 0,04 ЛД₅₀ потроєної суміші (фактична кількість сірчаноокислої міді була 153,6 мг/кг і 27,2 мг/кг, децису - 6,8 мг/кг і 1,2 мг/кг, актеліку - 192,6 мг/кг і 34,1 мг/кг). Строки дослідження від 1 години до 14 днів.

- В субхронічних експериментах при щоденній (5 разів на тиждень) на протязі двох місяців дії синтетичних піретроїдів на рівні 0,1 ЛД₅₀ - децису (2,5% к.е.) - 6 мг/кг, данітолу (10% к.е.) - 10 мг/кг, фастаку (5% к.е.) - 5 мг/кг, маврику (25% к.е.) - 26 мг/кг, циболту (10% к.е.) - 7 мг/кг; геранілхлориду, гідрохлоридів політерпенів, геранігексаноату, геранілоктаноату, геранілбутаноату, геранілізовалерату, геранілдіізовалерату) в дозі 250 мг/кг, що складало 0,05 від максимально введеної дози, яка не викликала загибелі тварин; ліндану в дозі 0,05 ЛД₅₀ (8,5 мг/кг); потроєної комбінації децису, актеліку і сірчаноокислої міді на рівні 0,01 ЛД₅₀ (децису - 0,07 мг/кг, актеліку - 4,73 мг/кг, CuSO₄ - 1,89 мг/кг) і 0,001 ЛД₅₀ (децису 0,007 мг/кг, актеліку - 0,473 мг/кг, CuSO₄ - 0,189 мг/кг). Строки дослідження по закінченню експерименту або 1 в проміжках на 15 і 30 добу.

- При щоденній (5 разів на тиждень) на протязі 6 місяців дії децису (2,5%к.е.) в дозах 0,01 ЛД₅₀ (0,6 мг/кг) і 0,001 ЛД₅₀ (0,06мг/кг); актеліку (50%к.е.) в дозах 0,01ЛД₅₀ (16,75мг/кг) і 0,001 ЛД₅₀ (1,67 мг/кг); ефоксену (70% к.е.)

на рівні 0,01 і 0,001 максимально введенної дози (50 мг/кг і 5 мг/кг відповідно); комбінованих препаратів децису з актеліком в дозах 0,01 ЛД₅₀ і 0,001 ЛД₅₀, що складало для децису 0,6 мг/кг і 0,06 мг/кг, для актеліку - 16,76 мг/кг і 1,6 мг/кг. Строки дослідження при хронічній дії препаратів - 0,5, 1, 3, і 6 місяців.

Роль процесів ПОЛ в розвитку віддаленої нейротоксичної дії, яка притаманна афосу [И.И.Ткаченко и соавт., 1985], досліджували на курках при дії препарату (50% к.е.) в дозі 1/15 ЛД₅₀ - 200 мг/кг. Вплив афосу на морських свинок досліджували в дозі 0,5 ЛД₅₀ - 1000 мг/кг. Строки дослідження в динаміці від 1 до 21 доби.

Для виявлення впливу афосу на процеси ПОЛ були проведені досліді по виміру хемілюмінесценції гомогенатів печінки, мозку, сироватки крові курей і щурів при внесенні препарату *in vitro*. Кінцева концентрація препарату - 10^{-4} М. Ця концентрація афосу в дослідіах *in vitro* значно (більше 70%) гальмувала активність нейротоксичної естерази [Ю.С.Каган и соавт., 1991, И.И.Ткаченко и соавт., 1985].

В дослідіах *in vitro* оцінювали вплив терпеноїдів на накопичення ТБК-активних продуктів і інтенсивність хемілюмінесценції. Препарати в кількості 10 мкмоль/мл і 2 мкмоль/мл вносили в інкубаційне середовище, що складалось із 0,1 М К-фосфатного буферу (рН 7,2-7,4) і гомогенату печінки (10 мг тканини в 1 мл). Кінцевий об'єм проб - 10 мл.

Стан ПОЛ оцінювали за інтенсивністю хемілюмінесценції, що є інтегральним показником про-антиоксидантної рівноваги в організмі [Е.А.Баглей и соавт., 1986, В.А.Барабой, В.Э.Орел, 1986, Ю.А.Владимиров, 1971, 1976, А.И.Журавлев, 1973, 1974,

1983, Б.Н.Тарусов, 1972, 1976].

Після додавання іонів заліза до системи, що вміщує ліпіди, виникає випромінювання, яке розділяється на декілька стадій: швидкий спалах, амплітуда якого залежить від кількості гідроперекисів в системі, латентний період, тривалість якого обумовлюється антиоксидантною активністю, повільний спалах, амплітуда якого відображає здатність ліпідів до переокиснення, а тангенс кута нахилу його - швидкість окислення ліпідів (Ю.А. Владимиров, Т.Б.Суслов, 1974).

Як показники ПОЛ використовували інтенсивність спонтанного і аскорбатзалежного накопичення ТБК-активних продуктів, вміст дієнових кон'югатів [Ю.А. Владимиров, А.И.Арчаков, 1972] і Шифових основ [H.Esterbauer et al., 1986] в різних біосубстратах.

Антирадикальну активність (АРА) в сироватці крові і цитозолі гепатоцитів визначали за пригніченням хемілюмінесценції люмінолу [E.K.Hodgson, I.Fridovich, 1973].

Активність монооксигеназної гідроксилуючої системи печінки оцінювали за інтенсивністю деметилування амінопірину [В.Клингер, 1972], гідроксилування аніліну [P.Mazel, 1971], вмістом цитохрому Р-450 (КФ 1.14.1.14) [T.Omura, R.Sato, 1964].

В плазмі крові визначали кількість сульфгідрильних груп [G.L.Ellman, 1959], вміст білку [O.H.Lowry et al., 1951], сечовини за набором фірми Лахема. В плазмі крові і печінці визначали активність ферментів: аланінамінотрансферази (КФ 2.6.1.2), аспартатамінотрансферази (КФ 2.6.1.1) [S.Reitman, S.Frankel 1957], холінестерази (КФ 3.1.1.7) [S.Nestrin, 1949], лужної фосфатази (КФ 3.1.3.1) [O.Bodansky, 1953]; в

мозку - активність Na^+, K^+ - аденозинтрифосфатази (КФ 3.6.1.3) [Л.М.Веремченко, 1985], 2,3-циклонуклеотид-3-фосфогідролази (КФ 3.1.4.47) [T.Kurihara, J.Tsukada, 1967], активність холінестерази (КФ 3.1.1.8) [S.Nestrin, 1949].

Результати досліджень та їх обговорення. При дослідженні сполук 5 хімічних класів (синтетичні піретроїди, фосфорорганічні, хлорорганічні препарати, похідні терпенів, препарати міді) зміни інтенсивності вільнорадикального ПОЛ в організмі теплокровних тварин відмічали практично при дії всіх препаратів. Але вони були неоднозначними за різних умов дії досліджених засобів захисту рослин.

Одноразове введення сірчаноокислої міді щурам в дозах 0,5 ЛД₅₀ і 0,02 ЛД₅₀ викликало суттєве ($p < 0,05$) збільшення інтенсивності ініційованої хемілюмінесценції в сироватці крові (табл.1). Причому, змінювались всі параметри хемілюмінесценції, в тому числі і амплітуда швидкого спалаху, що є показником гідроперекисів ліпідів [Ю.А.Владимиров, Т.Б.Суслов, 1974, Ю.А.Владимиров и соавт., 1991] і свідчить про вплив на первинні ланки процесу переокислення.

В цих дослідях відмічалось також збільшення активності АЛТ в 1,4 рази і холінестерази в 1,5 рази, зниження антирадикальної активності в сироватці крові і інтенсивності ПОЛ в гомогенатах печінки в середньому на 43%-45%. Ці результати свідчили як про порушення в системі про-антиоксидантного стану в організмі, так і про дію на мембрани гепатоцитів, що призводило до виходу ферментів в кров. Інтوكсикація тварин сірчаноокислою міддю супроводжувалась активацією МОГС при дії обох досліджених доз (табл. 1).

Деякі біохімічні показники в печінці і крові щурів
при одноразовій дії пестицидів

Препарат, доза від ЛД ₅₀	термін дослід ження, години	h, імп./с	tg α	МДА, нмоль/ г тка- нини	ДА, мкмоль формальде- гіду/г тканини за год.	ХЕ, ммоль АХ/кг (л) за год.
CuSO ₄ , 0,5	1 24	186±12* 189±6*	1,30±0,32 2,50±0,29	59±3 71±7	1,53±0,06* 1,36±0,06*	
CuSO ₄ , 0,02	1 24	145±15* 87±11*	2,96±0,34* 3,35±0,36*	82±3 38±7*	1,06±0,05* 1,20±0,05*	57±5 56±4
Контроль		116±2	1,95±0,10	73±4	0,80±0,05	66±3
Ефоксен, 0,5	24 72	79±6 79±4	0,17±0,01* 0,84±0,08	37±1* 47±3	0,89±0,02* 0,85±0,04*	100±4 114±3
Контроль		70±3	0,98±0,01	67±8	0,55±0,02	114±10
Ліндан, 0,5	24 72	133±15 86±7	2,19±0,49 3,50±0,60*	97±5* 80±6*	0,67±0,05 1,76±0,17*	
Контроль		125±10	1,73±0,16	57±8	0,65±0,03	
Децис, 0,1	1 24	123±10* 106±11	1,31±0,22 0,94±0,11	93±4 104±9*	0,47±0,03 0,64±0,03*	36±7* 43±4*
Контроль		94±6	1,16±0,06	82±4	0,48±0,06	68±6
Децис, 0,02	1 24	101±8 83±5	1,36±0,09 1,08±0,17	60±4 52±6	0,32±0,05* 0,38±0,04	96±11 83±8
Контроль		99±8	1,02±0,10	60±4	0,48±0,09	107±10
Хостаквік, 0,02	1 24	92±6 97±4	1,06±0,09 0,76±0,12	113±9* 76±5*	0,72±0,03 0,62±0,06	38±4* 47±5
Актелік, 0,02	1 24	84±4 80±2*	1,25±0,11* 0,75±0,10	59±8 61±5	0,76±0,06 0,69±0,08	39±3* 57±3
Контроль		94±5	0,98±0,07	59±4	0,74±0,03	50±3

П р и м і т к а: Тут і далі в табл. 2-3 - h - амплітуда швидкого спалаху, tg α - тангенс кута нахилу повільного спалаху, МДА - накопичення ТБК-активних продуктів, ДА - деметилювання амінопірину, ХЕ - активність холінестерази, АХ - ацетилхолін;

* - зміни статистично вірогідні у порівнянні з контролем, p<0,05.

Механізм змін інтенсивності ПОЛ при дії CuSO_4 може бути пов'язаний із активацією кисню електронами, звільненими в окисно-відновних реакціях за участю міді, або зміщеними при утворенні складних комплексів міді з білками крові [Г.А.Бабенко и соавт., 1978, 1983, А.А.Клименко, 1986, 1987, С.Н.Макаров, 1983]. Основне місце змін інтенсивності ПОЛ при дії сірчаноокислої міді - це сироватка крові.

Величина змін інтенсивності ПОЛ при дії сірчаноокислої міді більша від змін активності амінотрансфераз, кількості сульфгідрильних груп. В зв'язку з цим, ПОЛ можна віднести до важливої системи пошкоджуючої дії препаратів міді.

Серед 7 похідних терпенів гераніолів (геранілхлорид, гідрохлориди політерпенів, геранілгексаноат, геранілбутаноат, геранілізовалерат, геранілоктаноат, геранілдіізовалерат) виражений прооксидантний вплив на ПОЛ виявлено при надходженні в організм щурів геранілдіізовалерату (ГДІВ) протягом 2 місяців в дозі 250 мг/кг (табл. 2), який відрізнявся від інших досліджених препаратів наявністю в молекулі двох складноєфірних груп. В цьому досліді інтенсифікація ПОЛ відмічалась як в печінці, так і в сироватці крові піддослідних тварин.

Геранілоктаноат, геранілбутаноат, геранілізовалерат (ГІВ) в аналогічних умовах пригнічували інтенсивність хемілюмінесценції сироватки крові (в середньому на 30-40%); геранілгексаноат збільшував інтенсивність спонтанного накопичення ТБК-активних продуктів в печінці на 34%. Статистично значимі зміни ($p < 0,05$) інших досліджених показників (холінестерази, лужної фосфатази, амінотрансфераз, вмісту білку, сечовини) відмічались при дії окремих препаратів.

Таблиця 2

Деякі біохімічні показники в печінці і крові щурів
при повторній дії пестицидів

Препарат,	термін			МДА,	ДА, мкмоль	ХЕ,
доза від	дослід	h,	tg α	нмоль/	формальде-	ммоль
ЛД ₅₀	ження,	імп./с		г тка-	гіду/г	АХ/кг
	місяці			нини	тканини	(л) за
					за год.	год.
ГДІВ, 0,05	2	200±15*	1,24±0,11	170±16*	0,68±0,08*	
ГІВ, 0,05	2	81±3	0,31±0,06*	47±7	1,18±0,05	120±4
Контроль		76±3	0,80±0,19	64±9	1,19±0,11	80±6
Ефоксен,	1	84±6	1,08±0,22*	77±6	0,92±0,08*	
0,01	3	97±6	1,83±0,10*	122±6*	0,55±0,06*	
Ефоксен,	1	82±8	1,06±0,17*	74±6	0,88±0,06	
0,001	3	100±6	1,20±0,20*	144±8*	0,53±0,03*	
Контроль	1	90±1	0,74±0,05	77±6	0,98±0,08	
	3	83±5	0,67±0,09	69±8	1,19±0,06	
Децис, 0,1	2	110±8	0,67±0,07	83±9*	0,53±0,03	32±6*
Данітол, 0,1	2	85±3	0,72±0,09	54±2	0,44±0,06*	29±3*
Маврик, 0,1	2	87±4	0,49±0,06*	55±6	0,87±0,10*	21±1*
Фастак, 0,1	2	113±11	0,73±0,09	90±13*	0,58±0,06	28±4*
Контроль		93±5	0,96±0,13	46±3	0,65±0,09	59±3
Децис,	1	62±7	1,24±0,19*	139±15*	0,68±0,04	24±5*
0,01	6	98±12	0,71±0,09	104±12	0,76±0,06	25±3*
Децис,	1	61±4	1,42±0,19*	107±14	1,06±0,08	23±3*
0,001	6	81±1	1,02±0,04*	42±4*	0,83±0,09	40±6
Актелік,	1	76±7	1,02±0,21	65±3	0,85±0,06*	7±2*
0,01	6	110±12	1,12±0,13	135±7*	0,51±0,01*	24±3*
Актелік,	1	81±4	0,68±0,09	55±5*	1,02±0,03	34±3
0,001	6	101±6	0,73±0,09	120±14	0,53±0,03*	25±1*
Контроль	1	72±5	0,60±0,06	78±10	1,13±0,08	30±3
	6	89±6	0,72±0,09	90±9	0,89±0,07	40±5

В дослідях *in vitro* геранілоктаноат, геранілізовалерат, геранілгексаноат не чинили суттєвого впливу на накопичення ТБК-активних продуктів в гомогенатах печінки при концентраціях $2 \cdot 10^{-3}$ М і 10^{-2} М. Разом з тим, геранілдіізовалерат в таких же концентраціях викликав суттєве збільшення (в 2,8 рази) накопичення ТБК-активних продуктів. Ці дані свідчать про важливість наявності двох складноєфірних груп в молекулі гераніолу для проявлення прооксидантної його дії.

Гераніоли в концентрації 10^{-2} М в умовах *in vitro* підсилювали інтенсивність хемілюмінесценції гомогенатів печінки щурів на рівні амплітуди швидкого спалаху. Причому, геранілгексаноат, геранілоктаноат збільшували амплітуду швидкого спалаху в 5-7 разів, а геранілдіізовалерат - в 10 разів.

При додаванні іонів двовалентного заліза до розчину терпеноїдів (10 мкмоль/мл) появлявся швидкий спалах хемілюмінесценції, інтенсивність якого в присутності геранілдіізовалерату в 36 разів перевищувала фонове випромінювання і становила, в середньому, 3600 імп./с. Інтенсивність швидкого спалаху при дослідженні розчинів геранілізовалерату, геранілгексаноату, геранілоктаноату складала, в середньому, відповідно 1000 імп./с, 1360 імп./с і 970 імп./с. В подальшому не спостерігалось характерного спектру ініційованої хемілюмінесценції, властивого біосубстратам і розчинам ненасичених жирних кислот.

Досліди *in vitro* по виміру ініційованої хемілюмінесценції в присутності гераніолів свідчили про наявність або утворення гідроперекисних сполук і узгоджуються з теорією А.Н. Несмеянова, Н.А. Несмеянова [1974], і даними А.Ленінджера [1976] і Є.С.Чухрая [1981] про здатність цих сполук до пере-

окислення.

Суттєве підвищення активності ПОЛ і зниження антирадикальної активності відмічалось на протязі 6 місяців щоденної дії ефоксену в дозах 0,01 ЛД₅₀ і 0,001 ЛД₅₀ (табл. 2). Інтенсифікація ПОЛ супроводжувалась гальмуванням активності МОГС, антирадикальної активності.

В той же час, одноразове введення щурам 0,5 ЛД₅₀ ефоксену викликало зниження активності ПОЛ (табл. 1). В дослідях *in vitro* при концентраціях ефоксену на рівні $2 \cdot 10^{-3}$ М і 10^{-2} М також спостерігалось зниження інтенсивності ПОЛ. Свідченням цього було зниження накопичення ТБК-активних продуктів в 2,5 - 4,6 рази.

Гостра інтоксикація ефоксеном супроводжувалась збільшенням активності МОГС на 62%, АЛТ на 22%, АСТ на 25%-46% в печінці, АЛТ на 53% в плазмі крові. Тобто і зниження ПОЛ може бути свідченням пошкоджуючої дії ксенобіотиків. Зміни ПОЛ при дії ефоксену більш виражені у порівнянні із змінами інших досліджених показників.

Протилежні зміни показників ПОЛ за різних умов дії терпеноїдів можуть бути пов'язані з амфіболічними властивостями препаратів ліпідної природи - бути субстратами переокислення і володіти антиоксидантними властивостями. Причому, переважання інтенсифікації чи гальмування ПОЛ залежить від кількості субстрату, при збільшенні якого концентрується гальмівна дія [В.Б.Мартынюк и соавт., 1991]. Прооксидантний ефект терпеноїдів зумовлювався вільнорадикальним переокисленням їх, про що свідчили параметри хемілюмінесценції.

На відміну від дії ефоксену, інтоксикація щурів лінданом викликала активацію ПОЛ і МОГС як в умовах гострого

(ЛД₅₀). так і субхронічного (0.05 ЛД₅₀ 60 днів) експериментів (табл. 1,2). Причому, при повторній дії препарату зміни показників ПОЛ і МОГС відмічались одночасно. А при одноразовій токсичній дії ліндану інтенсифікація ПОЛ передувала активації МОГС. Це свідчить про різний механізм впливу препарату на ПОЛ. Так, при одноразовій дії ліндану спостерігалось збільшення здатності ліпідів до переокислення та швидкості їх окислення. В субхронічному експерименті виявлено збільшення амплітуди швидкого спалаху хемілюмінесценції, яка відображає кількість первинних продуктів ПОЛ - гідроперекисів [Ю.А. Владимиров и соавт., 1991]. Ініціювання ПОЛ може бути результатом впливу активних форм кисню, що утворюються в системі МОГС при її індукції [А.И. Арчаков, И.И. Карузина, 1982, Д.И. Метелица, 1981, В.М. Савов и соавт., 1987, Л.А. Тиунов и соавт., 1990, H.Stes, H.Wefers, 1984]. При повторній дії ліндану між показниками ПОЛ і МОГС проявлявся суттєвий кореляційний зв'язок. Позитивні коефіцієнти кореляції ($r > 0,6$) відмічались між сумарним випромінюванням, амплітудою швидкого спалаху, спонтанним накопиченням ТБК-активних продуктів і активністю МОГС протягом двох місяців експерименту. В той же час, при одноразовій дії цього препарату вираженої тісної кореляції між показниками ПОЛ і МОГС не було.

Механізм дії синтетичних піретроїдів характеризується політропністю, впливом на мембрани, ендокринну систему [Ю.С. Каган и соавт., 1986, Л.М. Сасинович и соавт., 1986, П.И. Середа, 1992, 1993, Л.П. Сыроватская и соавт., 1993, J.E. Cremer, M.P. Sellive, 1982, P.J. Forshaw, D.E. Ray, 1990], що може призвести до порушення процесів ПОЛ.

Як одноразова інтоксикація, так і повторне введення щурам синтетичних піретроїдів в високих токсичних дозах викликали значимі зміни активності холінестерази. Свідченням цього були результати, одержані при одноразовій дії децису і після повторного на протязі двох місяців введення щурам децису, данітолу, фастаку, маврику в дозі $0,1 \text{ ЛД}_{50}$ (табл. 1, 2). Зміни активності холінестерази в цих експериментах переважали зміни інтенсивності ПОЛ як за величиною, так і за частотою їх прояву.

В умовах надходження цих пестицидів щурам в дозі $0,1 \text{ ЛД}_{50}$ протягом двох місяців інтенсифікація процесів ПОЛ в печінці спостерігалась тільки при дії фастаку і децису (табл. 2). В сироватці ж крові, навпаки, була тенденція до зниження, а при дії маврику виражене зниження інтенсивності хемілюмінесценції. Ці факти можна пояснити впливом піретроїдів на мембрани і можливим виходом в кров антиоксидантів.

Зміни показників ПОЛ найбільш значими були в умовах хронічної дії децису в дозах $0,01 \text{ ЛД}_{50}$ і $0,001 \text{ ЛД}_{50}$ (табл. 2). Величина змін показників ПОЛ в печінці при щоденному на протязі 6 місяців введенні децису в організм щурів була дозозалежна. Максимальні порушення реакцій ПОЛ відмічались через 1 місяць від початку експерименту з нормалізацією на 6 місяці при дії $0,01 \text{ ЛД}_{50}$ і на 3 місяці при дії $0,001 \text{ ЛД}_{50}$ децису. В той же час статистично значимі зміни активності холінестерази в еритроцитах і печінці виявлені переважно через два тижні від початку експерименту, а активності амінотрансфераз, K^+ , Na^+ -АТФази - в окремі терміни дослідження.

Інтенсифікація ПОЛ при дії синтетичних піретроїдів зумовлена збільшенням здатності ліпідів до переокислення та

прискорення їх окислення, оскільки вираженими були зміни амплітуди і тангенсу кута нахилу повільного спалаху.

Не зважаючи на специфічну дію ФОС на активність холінестерази, в токсикодинаміці показників функціонального стану організму при отруєнні цими препаратами є зміни, які можуть бути пов'язані з інтенсифікацією ПОЛ, наприклад, порушення функціонування мембран і зв'язаних з ними ферментів [Ю.С. Каган, 1977, 1991, А.К. Карабинович и соавт., 1989, У.А. Кузьминская и соавт., 1987, Л.М. Овсянникова, 1985].

При одноразовому введенні щурам ФОС (актелік, хостаквік, дурсбан) на рівні доз, близьких до порогових ($0,01 \text{ ЛД}_{50}$ - $0,02 \text{ ЛД}_{50}$), зміни активності холінестерази переважають зміни ПОЛ. Так, суттєве ($p < 0,05$) пригнічення активності холінестерази в еритроцитах і печінці відмічено при дії всіх досліджених препаратів, зміни ПОЛ - в окремих випадках (табл. 1). Інтوكсикація щурів хостаквіком викликала збільшення накопичення ТБК-активних продуктів в печінці і зниження інтенсивності хемілюмінесценції в сироватці крові. Введення в організм тварин актеліку сприяло інтенсифікації хемілюмінесценції в сироватці крові.

Різна направленість змін показників ПОЛ в печінці і сироватці крові щурів при дії хостаквіку може бути пояснена тим, що хемілюмінесценція в сироватці крові залежить як від дії речовин за рахунок активних радикалів, так і прояву стресових реакцій, результатом чого є вихід в кров гормонів. А останні мають здатність знижувати інтенсивність ПОЛ [П.В. Сергеев, 1984, Н.В. Гуляева и соавт., 1988, Э.М. Микалеян, Л.А. Баресеган, 1988].

При хронічній дії ФОС актеліку в дозі $0,01 \text{ ЛД}_{50}$ спосте-

рігались зміни досліджених показників, які свідчили про ураження органів і систем - накопичення ТБК-активних продуктів, зниження АРА, гальмування активності холінестерази еритроцитів через 0,5-6 місяців (табл. 2). Введення в організм шурів актеліку в дозі 0,001 ЛД₅₀ спричиняло значно менші зміни досліджених показників в порівнянні із змінами їх при дії 0,01 ЛД₅₀ препарату.

Активация ПОЛ при дії ФОС, так як і при дії синтетичних піретроїдів, проявлялась вираженими змінами тангенсу кута нахилу і амплітуди повільного спалаху ініційованої хемілюмінесценції, що свідчило про вплив на здатність ліпідів до переокислення і швидкість їх окислення [Ю.А.Владимиров и соавт., 1991].

Таким чином, зміни інтенсивності ПОЛ були відмічені при дії пестицидів всіх досліджених класів - синтетичних піретроїдів, ФОС, хлорорганічних препаратів, терпеноїдів, препаратів міді. Вони мали складну залежність від хімічних класів сполук і рівнів їх доз.

Система ПОЛ чутлива до дії препаратів міді, терпеноїдів, хлорорганічних препаратів. При дії високих токсичних рівнів синтетичних піретроїдів і порогових рівнів ФОС зміни інтенсивності ПОЛ менш виражені, ніж зміни активності холінестерази.

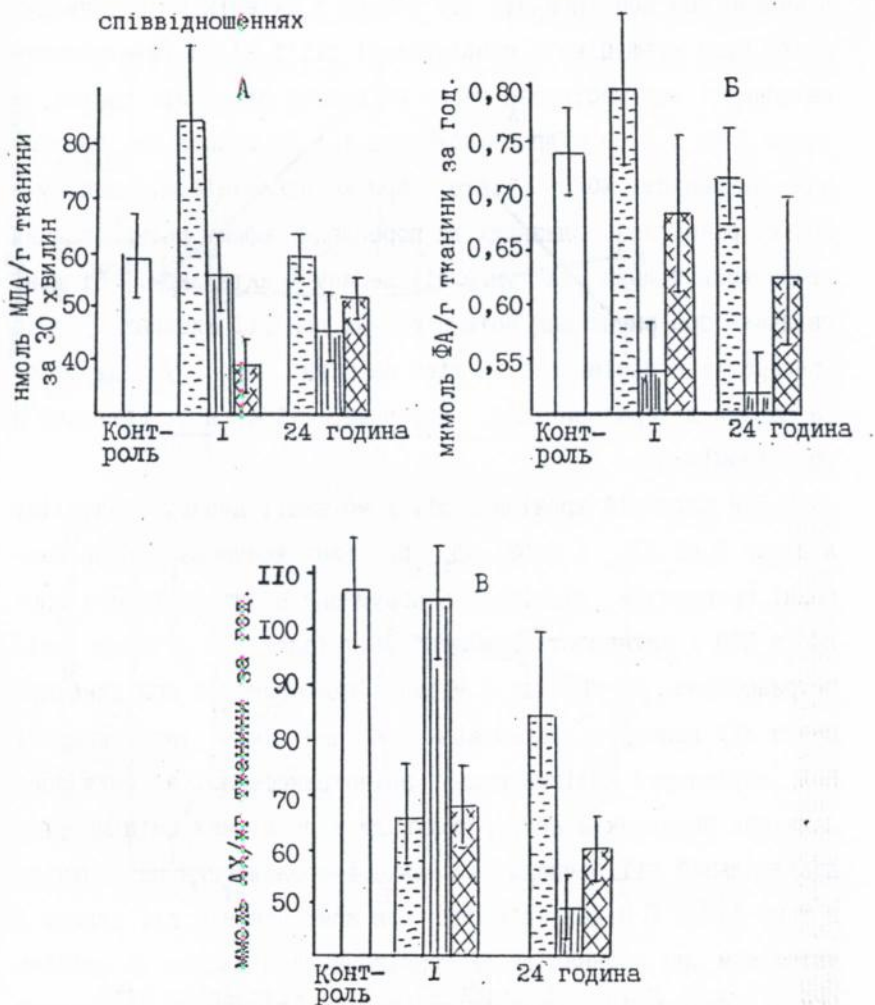
При повторній дії пестицидів відмічалась фазовість змін показників ПОЛ. В печінці шурів направленість змін показників ПОЛ була більш стійкою, ніж в сироватці крові. Дія досліджених пестицидів супроводжувалась не тільки активацією хемілюмінесценції, а й її гальмуванням. Ці зміни можна пояснити тим, що токсична дія ксенобіотиків є стресовою реакцією.

сю. Тому вона може супроводжуватись виходом в кров гормонів, які чинять гальмівний ефект на ПОЛ. Окрім цього, при пошкодженні мембран можливий вихід в кров антиоксидантів або ж ферментів антиоксидантного захисту. І при відсутності змін ПОЛ в печінці зміни їх в сироватці можуть свідчити про ураження інших органів.

В реальних умовах живі істоти мають контакт не тільки з окремими препаратами, а й з їх сумішами. Небезпечність комбінованої дії хімічних речовин обумовлюється, в першу чергу, потенціюванням токсичності, що на рівні середньосмертельних доз виявлено при дії комбінацій сучасних засобів захисту рослин - ФОС і синтетичних піретроїдів [Л.М. Сасинович, 1987, L. Andergond et al., 1989]. Причиною синергетичної дії комбінацій синтетичних піретроїдів і ФОС є гальмування процесів гідролізу і окислення, які відіграють основну роль в метаболічній детоксикації синтетичних піретроїдів, як і більшості ксенобіотиків [С.Р. Белан, 1988, J. E. Casida, L. O. Ruza, 1980, J. Chamber, 1980]. Провідну роль гідролітичних реакцій в детоксикації піретроїдів підтверджує наявність синергізму з ФОС, які є інгібіторами естераз [L. C. Gaughan и соавт., 1980]. Зачимість змін інтенсивності ПОЛ при комбінованій дії пестицидів не оцінювалась.

При одноразовій комбінованій дії децису з ФОС (актеліком, хостаквіком і дурсбаном) на рівні доз, близьких до порогових (0,02-0,01 ЛД₅₀), при ізотоксичносу співвідношенні препаратів зміни інтенсивності ПОЛ відмічались при дії децису з хостаквіком (рис. 1). Але за абсолютною величиною вони не перевищували змін ПОЛ при дії інгредієнтів сумішей (табл.1). Більш ніж адитивний ефект проявлявся при дії деци-

Інтенсивність спонтанного накопичення ТБК-активних продуктів (А), деметилювання амінопіріну (Б) і активність холінестерази (В) в печінці щурів при одноразовій комбінованій дії децису з фосфорорганічними сполуками в ізотоксичних співвідношеннях



Фосфорорганічні сполуки: хостаквік - , актелік - , дурсбан - .

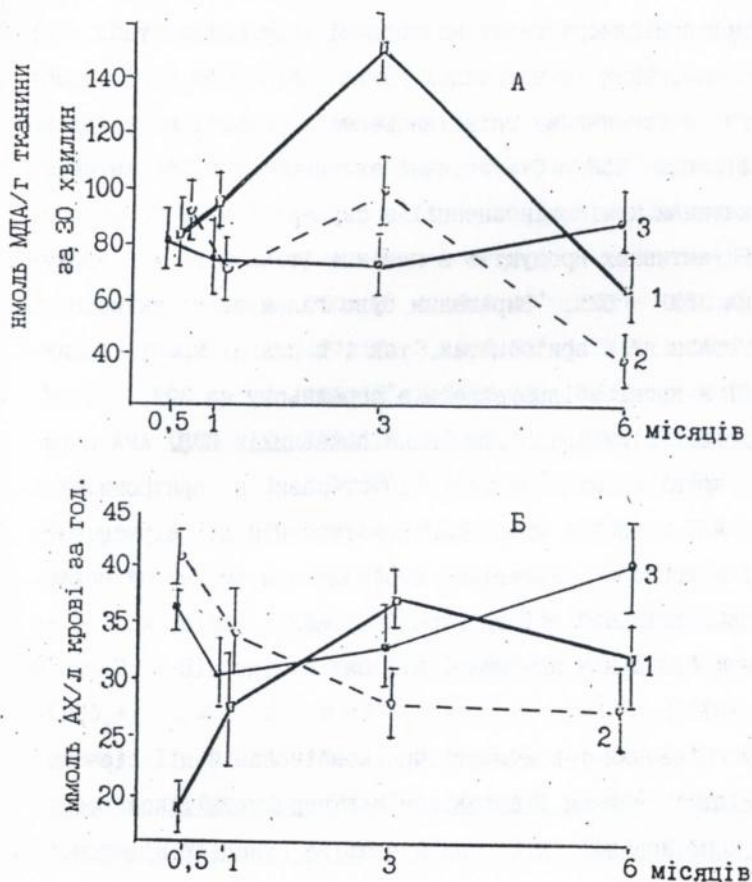
Рис. 1

су з актеліком за гальмуванням активності холінестерази і МОГС в печінці.

При визначенні типу комбінованої дії за найбільш чутливими показниками [G. Poch, 1993], потенціювання токсичності виявлено при комбінованій дії децису з актеліком. Свідченням цього були коефіцієнти комбінованої дії 1,84 за гальмуванням активності холінестерази через 24 години після дії суміші, а також 1,66 і 2,53 відповідно через 1 і 24 години за зниженням активності МОГС. Тобто, при комбінованій дії децису з ФОС на рівні доз, близьких до порогових, ефект потенціювання проявлявся тільки за умов дії децису з актеліком. Ці дані свідчать про зменшення потенціювання при дії низьких рівнів препаратів в порівнянні із дією на рівні LD_{50} і узгоджуються із даними літератури [П.А. Нагорный, 1984, И.В. Савицкий и др., 1968].

При щоденній хронічній дії комбінації децису і актеліку в дозах 0,01 LD_{50} і 0,001 LD_{50} при ізотоксичному співвідношенні препаратів відмічались порушення в інтенсивності процесів ПОЛ і активності холінестерази (рис.2), а також амінотрансфераз. На протязі 6 місяців експерименту при комбінованій дії децису з актеліком величини змін інтенсивності ПОЛ, активності холінестерази, амінотрансфераз та інших досліджених показників не перевищували відповідних змін при індивідуальній дії препаратів. Реакції досліджених показників, в тому числі і показників ПОЛ, при комбінованій дії децису з актеліком не співпадали за термінами дослідження зі змінами при дії компонентів суміші, що можна розцінити як своєрідний вплив на динаміку біологічних процесів. Це узгоджується з теоріями про комбінований вплив препаратів в хронічних екс-

Інтенсивність спонтанного накопичення ТВК-активних продуктів в печінці (А) і активність холінестерази в еритроцитах крові (Б) щурів при щоденній комбінованій дії децису і актеліку в ізотоксичних співвідношеннях



Дози препаратів: 1 - 0,01 ЛД₅₀, 2 - 0,001 ЛД₅₀,
3 - контроль

Рис. 2

периментах. згідно яких результат дії не є простим підсумовуванням токсичності, а становить нову якість [И.В.Саноцкий, 1990]. Оцінка такої дії утруднена [И.В.Савицкий и др., 1968].

При комбінованій дії сірчаноокислої міді з актеліком і децисом як в подвоєних, так і потроєних сумішах ($0,2 \text{ ЛД}_{50}$ і $0,04 \text{ ЛД}_{50}$) при одноразовому надходженні в організм (табл. 3) і повторних введеннях потроєної суміші ($0,01 \text{ ЛД}_{50}$ і $0,001 \text{ ЛД}_{50}$) при ізотоксичному співвідношенні препаратів виявлено інтенсифікацію ПОЛ. Статистично значимо ($P < 0,05$) змінювались показники хемілюмінесценції в сироватці крові, накопичення ТБК-активних продуктів в печінці (табл.3), АРА знижувалась на 35% - 63%. Виразним було гальмування активності холінестерази як в еритроцитах, так і в плазмі крові. Активність АЛТ в крові збільшувалась в середньому на 30%.

Потрібно відмітити, що зміни показників ПОЛ, АРА в сироватці крові, активності холінестерази в еритроцитах і плазмі, АЛТ в плазмі крові при комбінованій дії сірчаноокислої міді з децисом і актеліком перевищували зміни цих показників при роздільній дії препаратів (табл. 1). Це може бути свідченням більш ніж адитивної дії цих сумішей [Ю.С. Каган и соавт., 1977].

Потенціювання токсичності при комбінованій дії сірчаноокислої міді з децисом і актеліком підтверджують також коефіцієнти комбінованої дії, визначені за сумацією відносного впливу за найбільш чутливим показником - амплітудою швидкого спалаху хемілюмінесценції сироватки крові. Коефіцієнти комбінованої дії на першу добу після введення в організм сумішей сірчаноокислої міді з децисом і актеліком були більше 3.

Потенціювання ефектів дії в даному випадку може бути

Таблиця 3

Деякі біохімічні показники в печінці і крові щурів при комбінованій дії сірчаноокислої міді з децисом і актелі-ком в ізотоксичних співвідношеннях

	Доза	термін			МДА,	ДА, мкмоль	ХЕ,
Суміш	Від	дослід	h.	tg α	нмоль/	формальде-	нмоль
	ЛД ₅₀	ження,	імп./с		г тка-	гіду/г	АХ/л
		доба			нини	тканини	за
						за год.	год.
		1	550±18*	4,16±0,40*	65±7	0,99±0,09	52±2
CuSO ₄ +	0,2	3	127±12	3,10±0,35*	116±9*	1,16±0,15	22±4*
децис		1	163±12*	2,24±0,43	88±9	0,80±0,04	38±3*
	0,04	3	175±12*	2,02±0,51	97±7*	0,95±0,10	46±3
		1	757±53*	3,98±0,60*	69±14	1,35±0,22*	29±5*
CuSO ₄ +	0,2	3	130±6	3,28±0,35*	99±7	1,69±0,09*	9±1*
актелік		1	165±21*	2,02±0,26	54±10	1,05±0,18	30±5*
	0,04	3	144±3	1,01±0,25*	150±13*	1,22±0,05*	51±5*
		1	133±10	2,39±0,43	20±4*	0,91±0,07	22±1*
CuSO ₄ +	0,2	3	89±4*	2,48±0,27	41±8*	1,78±0,17*	17±3*
децис +		1	184±11*	2,39±0,39	80±5	0,81±0,06	38±3*
актелік	0,04	3	178±14*	1,50±0,18	98±6*	1,38±0,11*	46±2*
Контроль			116±2	1,95±0,10	73±4	0,80±0,07	63±3

пов'язано із взаємодією різних механізмів впливу досліджених препаратів на ПОЛ: зміни здатності ліпідів до переокислення при дії ФОС і синтетичних піретроїдів та ініціювання ланцюгу переокислення і зниження антирадикальної активності при дії міді. Інтенсифікація ПОЛ при комбінованій дії сірчаноокислої міді з децисом і актеліком є показником потенціювання токсичності.

Активация ПОЛ при комбінованій дії сірчаноокислої міді з децисом і актеліком в сироватці крові щурів в порівнянні зі змінами інтенсивності ПОЛ в печінці була більш вираженою. Локалізація змін в крові, можливо, пов'язана зі здатністю іонів міді зв'язуватись з білками крові [Г.А. Бабенко и со-авт., 1983, А.А. Клименко, 1986, С.Н. Макаров, 1983].

Інтенсифікація ПОЛ при комбінованій дії сірчаноокислої міді з децисом і актеліком була більшою, ніж при індивідуальній дії інгредієнтів сумішей. Так, при дії сумішей показник хемілюмінесценції, що відображає вміст гідроперекисів в системі - амплітуда швидкого спалаху [Ю.А. Владимиров и со-авт., 1991], збільшувався в 3-6 разів. При дії сірчаноокислої міді не відмічалось змін або ж було гальмування інтенсивності ПОЛ в печінці щурів, а при дії ФОС і синтетичних піретроїдів вони були короточасними. В той же час, при комбінованій дії сірчаноокислої міді з децисом і актеліком проявлялась інтенсифікація ПОЛ в печінці, тільки вона відставала в часі в порівнянні з інтенсифікацією ПОЛ в сироватці крові і була статистично значимою ($P < 0,05$) на 3 добу експерименту.

Важливою системою метаболізму і детоксикації ксенобіотиків є МОГС [А.И. Арчаков, 1975, 1992]. Ця система може бути ланкою зв'язку між дією ксенобіотиків і вільнорадикальними

процесами в організмі [Д.И.Метелица, 1982, А.В.Семеннюк и соавт., 1983]. За рахунок оксидазної і пероксидазної функції монооксигеназної системи утворюються активні форми кисню, які є ініціаторами ланцюгових вільнорадикальних процесів. Індуктивна реакція МОГС на дію ксенобіотиків призводить до збільшення цих процесів. А наслідком підсилення вільнорадикального ПОЛ може бути руйнування мітосомальних мембран і дисфункція МОГС [Г.Г.Воронов и соавт., 1982, Ю.И.Губский и соавт., 1992, В.В.Лемешко, 1982, Л.А.Тиунов и соавт., 1990].

Серед різних варіантів співвідношення змін активності МОГС і ПОЛ при активації МОГС відмічали три стани ПОЛ: а) підсилення інтенсивності ПОЛ, б) не було статистично значимих змін, в) зниження інтенсивності ПОЛ. Останній ефект проявлявся при дії максимально переносимої дози ($0,5 \text{ ЛД}_{50}$) ефоксену (табл.1). Через добу після введення його в організм активність МОГС печінки збільшена на 62-84%, накопичення ТБК-активних продуктів в печінці в цей час знижено до 55% в порівнянні з контролем. При цьому виявлено також зниження інтенсивності хемілюмінесценції в сироватці крові. Це, імовірно, пояснюється амфіболічними властивостями препарату як і інших сполук ліпідної природи [А.И.Корницкая, А.И.Горчакова, 1990, Г.З.Лычик и соавт., 1987, А.С.Саратиков, Т.П.Новожеева, 1983, Л.И. Сушко, П.И.Лукиенко, 1981, В.А.Тутельян и соавт., 1986].

Зниження інтенсивності ПОЛ в печінці супроводжувалось активацією МОГС при дії сірчанокислої міді ($0,02 \text{ ЛД}_{50}$ - 3 доба). Але на відміну від змін при дії ефоксену введення CuSO_4 приводило до зниження в крові антирадикальної активності і збільшення інтенсивності хемілюмінесценції (табл.3).

Індукція МОГС і підсилення ПОЛ виявлені при дії плондрелу. Зміни цих показників були дозозалежними. Так, препарат в дозі $0,5 \text{ ЛД}_{50}$ чинив індуктивний вплив на МОГС печінки максимальнo - на 86% на 3 добу експерименту. Інтенсифікація ПОЛ при цій дозі також була максимальною і проявлялась з 1 по 5 добу. При дії $0,1 \text{ ЛД}_{50}$ плондрелу індукція МОГС і збільшене накопичення ТБК-активних продуктів в печінці відмічено з 1 по 3 добу. При дії $0,02 \text{ ЛД}_{50}$ плондрелу на першу добу відмічалась тільки активація МОГС (на 48% у порівнянні з контролем). Такий стан часто розцінюється як захисна реакція системи на дію ксенобіотиків [Ю.С.Каган, Г.А.Войтенко, 1981, Ю.С.Каган и соавт., 1988, Л.А.Тиунов и соавт., 1990]. Підтвердженням цього, в даному випадку, була відсутність як змін інтенсивності ПОЛ, так і інших досліджених показників [Ю.С.Каган и соавт., 1988].

Індукція МОГС і паралельне підсилення ПОЛ проявлялось при дії ліндану, децису і сумішей сірчаноокислої міді з децисом і актеліком (табл. 1-3).

Індукція МОГС без реакції ПОЛ в печінці відмічалась за умов повторного введення шурам маврику, циболту, геранілхлориду, гідрохлоридів політерпенів. Але при цьому спостерігались зміни ПОЛ в сироватці крові, а також інших досліджених показників.

При підсиленні ПОЛ також відмічалось три стани МОГС: а)зниження активності мікосомальних оксидаз, б)відсутня реакція, в)збільшення активності. Останній випадок розглянутий вище на прикладі плондрелу.

При підсиленні інтенсивності процесів ПОЛ гальмування активності МОГС показано при дії чотирьоххлористого вуглецю

[Ю.И.Губский, 1989, Н. Kinoshita et al., 1985]. В наших дослідженнях суттєве пригнічення активності МОГС і активацію ПОЛ виявлено при повторній дії геранілдіізовалерату 1 в хронічному експерименті при дії ефоксену (табл.2).

Активацию процесів ПОЛ без змін в системі МОГС відмічали при одноразовій дії ФОС актеліку, хостаквіку (табл.1), при хронічній дії децису (табл.2), комбінованого препарату децису і хостаквіку (рис. 1). Статистично значиме збільшення інтенсивності ПОЛ, як правило, супроводжувалось суттєвими змінами інших досліджених показників (активності холінестерази, амінотрансфераз, антирадикальної активності). В літературі також показано, що виражена залежність між змінами показників МОГС і ПОЛ не проявляється [Ю.И.Губский и соавт., 1992, В.А.Тутельян и соавт., 1986, В.С.Шугалей и соавт., 1991].

Отже, домінуючим в визначенні пошкоджуючої дії при індукції МОГС, що може бути захисною реакцією на введення ксенобіотиків, є відсутність змін ПОЛ як в печінці, так і в крові, як об'єднуючому внутрішньому середовищі організму.

Одним із небезпечних наслідків впливу ряду ФОС (триортокрезилфосфат, афос, лептофос) на організм є ефект віддаленої нейротоксичної дії, який розвивається через 2-3 тижні після отруєння [И.И.Ткаченко и соавт., 1985, E. Chow et al., 1986, M.K. Jonnson, 1982]. При цьому в структурах мозку проявляється демієлінізація. Механізм розвитку цієї патології не розкритий, а при дії триортокрезилфосфату зміни в структурах периферичної нервової системи пояснювались прооксидантними властивостями препарату [Ю.Д.Зильбер, 1970].

При оцінці ПОЛ за інтенсивністю ініційованої хемілюмі-

несценції різних відділів нервової системи курей при дії афосу в дозі 200 мг/кг на стадії передпаралічу (7 діб) не виявлено інтенсифікації ПОЛ. Найбільш характерною в цей термін дослідження була тенденція до зниження тангенсу кута нахилу повільного спалаху в півкулях, проміжному, довгастому мозку, сідничному нерві та статистично значиме зниження його (до 57% і 53% в порівнянні з контролем) в мозочку і спинному мозку курей.

На стадії вираженого паралічу кінцівок (21 доба) тангенс кута нахилу повільного спалаху у всіх досліджених структурах головного мозку був збільшений на 25-98% в порівнянні з контролем.

Виражених однонаправлених змін первинних (дієнові кон'югати) і кінцевих (ТБК-активні продукти, Шифові основи) продуктів ПОЛ в структурах нервової системи курей на протязі 21 доби експерименту не виявлено.

В дослідях *in vitro* афос в концентрації 10^{-4} М не впливав на інтенсивність ініційованої хемілюмінесценції різних біосубстратів.

Таким чином, зміни інтенсивності ПОЛ в тканинах нервової системи курей при введенні їм афосу в дозі 200 мг/кг та розвитку паралічів носили різнонаправлений характер і проявлялись зниженням здатності ліпідів до переокислення на стадії передпаралічу (7 доба) та збільшенням її на стадії вираженого паралічу (21 доба).

При дослідженні активності 2,3-циклонуклеотид-3-фосфогідролази (ЦНФ), яка вважається маркером мієліну [J. Champan et al., 1986, M.B. Lees, V.S. Sapirstein, 1983, F. Mc Morris et al., 1984], в спинному мозку і сідничному нерві курей при

дії афосу з 3 доби виявлено збільшення активності ферменту, що не потребувала солюбілізації детергентом. Максимальне збільшення її в спинному мозку відмічено на 21 добу (в 2 рази). Активність ЦНФ при солюбілізації детергентом на першу добу експерименту знижувалась, а в подальшому до 21 доби - не відрізнялась від контролю.

Виражених однонаправлених змін активності ЦНФ в спинному мозку і сідничному нерві морських свинок при дії токсичної дози афосу ($0,5 \text{ ЛД}_{50}$), яка не супроводжувалась паралічами, не виявлено.

Отже, дія афосу на тварин, яка супроводжувалась вираженими паралічами, приводила до збільшення активності ЦНФ, яка не потребувала активації детергентами. Ці зміни сприяють зменшенню жорсткості мембран і можуть бути передумовою інтенсифікації ПОЛ.

Таким чином, в результаті проведених комплексних досліджень процесів перекисного окислення ліпідів в порівнянні з ліміруючими показниками токсичної дії при індивідуальному і комбінованому надходженні в організм щурів пестицидів різних хімічних класів експериментально підтверджена гіпотеза про значимість змін інтенсивності ПОЛ в оцінці пошкоджуючої дії пестицидів.

Одержані результати розширюють уявлення про механізми дії пестицидів і є науково-методичною основою дослідження стану ПОЛ при оцінці токсичних властивостей ксенобіотиків і визначенні неефективних рівнів їх дії.

ВИСНОВКИ

1. Інтоксикація теплокровних тварин пестицидами різних хімічних класів супроводжується порушенням інтенсивності перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) внаслідок його ініціювання, а також змін здатності і швидкості окислення ліпідів та антирадикальної активності. Процеси ПОЛ чутливі до дії препаратів, які ініціюють їх. Сполуки, що впливають на здатність і швидкість окислення ліпідів, спричиняють активацію ПОЛ в умовах повторного введення низьких рівнів.

2. Дозозалежна інтенсифікація ПОЛ при дії децису (синтетичний піретроїд) проявляється в печінці щурів при тривалому протягом 6 місяців введенні його в дозах 0,01 ЛД₅₀ та 0,001 ЛД₅₀ і є більш вираженою в порівнянні зі змінами активності холінестерази, амінотрансфераз, K^+Na^+ -АТФази.

3. Надходження в організм лабораторних тварин хлорорганічного пестициду ліндану одноразово (ЛД₅₀) та повторно протягом двох місяців в дозі 0,05 ЛД₅₀ викликає в печінці і в сироватці крові підсилення інтенсивності ПОЛ, яке в умовах субхронічного експерименту відмічається одночасно з активацією МОГС печінки і передуює їй в гострому експерименті.

4. Одноразове пероральне введення щурам сірчаноокислої міді в дозах 0,5 ЛД₅₀ та 0,02 ЛД₅₀ призводить до активації ПОЛ в сироватці крові тварин шляхом ініціювання його та зниження антирадикальної активності.

5. Наявність двох складноєфірних груп в структурі гераніолів є суттєвим фактором активації ПОЛ як в умовах *in vitro*, так і *in vivo* при повторному надходженні в організм щурів і може виступати в якості прогностичного показника токсичної дії цих пестицидів.

6. Дія ефоксену зумовлює протилежні зміни реакцій ПОЛ в гострому та хронічному експериментах. При одноразовому введенні щурам препарату в дозі 0.5 ЛД_{50} знижується, а при повторному протягом 6 місяців надходженні його в дозах 0.01 ЛД_{50} та 0.001 ЛД_{50} збільшується інтенсивність ПОЛ.

7. За умов хронічної дії 0.01 ЛД_{50} та 0.001 ЛД_{50} актеліку (ФОС) відбувається дозозалежна інтенсифікація ПОЛ в печінці та сироватці крові лабораторних тварин, однак, за інформативністю щодо токсичної дії препарату вона поступається специфічному показнику - гальмуванню активності холінестерази.

8. Потенціювання токсичності при одноразовій комбінованій дії децису з актеліком, дурсбаном, хостаквіком (ФОС) в низьких дозах при ізотоксичному співвідношенні препаратів відмічається згідно показників холінестерази та МОГС в печінці щурів тільки при введенні суміші децису з актеліком.

9. Одночасне надходження в організм щурів сірчанокислої міді з децисом і актеліком при ізотоксичному співвідношенні препаратів в дозах від десятих до тисячних частин ЛД_{50} суміші, за умов гострого та субхронічного експериментів спричиняє потенціювання токсичної дії, а найбільш чутливими показниками цих станів є зміни ПОЛ, антирадикальної активності та активності холінестерази.

10. Зміни інтенсивності ПОЛ як в печінці, так і в крові лабораторних тварин є свідченням пошкоджуючої дії пестицидів на відміну від індукції монооксигеназної гідроксилюючої системи печінки, що може бути проявом захисної реакції на введення ксенобіотиків.

11. Активація ПОЛ в основних структурах нервової систе-

ми курей при віддаленій нейротоксичній дії ФОС реєструється на стадії вираженого паралічу і відбувається за рахунок збільшення здатності ліпідів до переокислення та швидкості їх окислення.

12. Одержані експериментальні дані про зміни інтенсивності ПОЛ при дослідженні пестицидів 5 хімічних класів дозволяють рекомендувати показники ПОЛ в якості критеріїв пошкоджуючої дії пестицидів із класів синтетичних піретроїдів, хлорорганічних сполук, препаратів міді, що буде сприяти науковому обґрунтуванню нешкідливих рівнів цих препаратів.

Практичні рекомендації

1. При токсиколого-гігієнічній оцінці пестицидів із класів синтетичних піретроїдів, хлорорганічних сполук, препаратів міді для виявлення порогових і неефективних їх рівнів доцільно в систему прийнятих показників включити дослідження інтенсивності перекисного окислення ліпідів як інформативного критерія пошкоджуючої дії.

2. При оцінці небезпечності залишків ФОС і синтетичних піретроїдів при сумісному вмісту їх в об'єктах навколишнього середовища за формулою сумарної токсичності необхідно використовувати універсальний коефіцієнт потенціювання, що спрощує процедуру розрахунків при здійсненні контролю за безпечним використанням цих препаратів.

3. Для оцінки типу комбінованої дії препаратів міді з ФОС і синтетичними піретроїдами на рівнях, нижчих від LD_{50} , необхідно досліджувати інтенсивність процесів ПОЛ в крові піддослідних тварин як найбільш чутливої системи при сумісному надходженні в організм сполук цих хімічних класів.

Публікації основних положень і висновків дисертаційної роботи

1. Критериальное значение показателей перекисного окисления липидов при воздействии пестицидов //Токсикологический вестник. - 1994. - N4. - С.24-27. (Співавт. Ю.С.Каган).

2. Роль монооксигеназной системы в метаболизме и механизме действия некоторых пестицидов //Вестник АМН СССР. - 1988. - N1. - С. 70-76. (Співавт. Ю.С.Каган та ін.).

3. К вопросу о механизме отдаленного нейротоксического действия афоса //Журнал академии медицинских наук Украины. - 1996. - 2, N 1. - С. 146-152.

4. Prognosis of pesticide combined action // Archives of complex environmental studies. - 1996. - V.8. - N3-4. - P.57 - 66. (Співавт. Ю.С.Каган та ін.).

5. Биохимические аспекты токсического действия гераниолов //Токсикологический вестник. - 1996. - N3. - С. 14-16.

6. Selectivity and sinergism of insectoacaricides by use of these preparations in mixtures for protecting agricultural crops //Archives of phytophatology and plant protection. - 1996. - 30, N3. - p. 257 - 260. (Співавт. N.Sekun та ін.).

7. Влияние эфоксена на состояние монооксигеназной гидроксилирующей системы и перекисного окисления липидов // Журнал академии медицинских наук Украины. - 1997. - 3, N 1. - С. .

8. Потенцирование токсичности при комбинированном действии сульфата меди с дельтаметрином и пиримифосметилом //Токсикологический вестник. - 1996. - N 2. - С.13-16.

9. Комбинированное действие синтетических пиретроидов и фосфорорганических соединений //Токсикологический вестник. - 1993. - N3. - С.15-16. (Співавт. Ю.С.Каган та ін.).

10. Некоторые методические подходы к изучению состояния монооксигеназной гидроксилирующей системы печени //Гигиена и санитария. - 1983. - N4. - С. 54- 55.

10. Combined action of pesticides // Health, Savety and Ergonomic Aspects in the Use of Chemicals in Agriculture and Forestry: Proceedings of the XII joint CIGR, IAAMRH, IUFRO. - Kiev, 1994. - P. 205-208. (Співавт. Ю.С.Каган та ін.).

12. Оценка информативности показателей перекисного окисления липидов при воздействии химических веществ //Медицинские информационные технологии. - Киев, 1994. - С.37-40.

13. Хемилюминесценция сыворотки крови и гомогенатов печени при воздействии линдана //Гигиена применения, токсикология пестицидов и полимерных материалов. - Киев, 1987. - Вып.17. - С. 91-93.

14. Процессы свободнорадикального перекисного окисления липидов при воздействии ксенобиотиков //Новые направления в исследовании, производстве и применении препаратов для защиты растений: Материалы международной конференции. - ЧССР, 1989. - С. 74-75.

15. Методы определения интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) //Биохимические, иммунологические и биофизические методы в токсикологическом эксперименте: Методическое руководство. - Киев, 1989. - С. 25-36.

16. Состояние монооксигеназной системы печени и перекисное окисление липидов как критерий вредности для оценки пороговых доз пестицидов //Гигиена применения, токсикология

пестицидов и полимерных материалов. - Киев, 1984. - Вып. 14. - С. 27-29. (Співавт. Ю. С. Каган та ін.).

17. Состояние некоторых механизмов антиоксидантной защиты у крыс при острой интоксикации линданом // Гигиена применения, токсикология пестицидов и полимерных материалов. - Киев, 1985. - Вып. 15. - С. 48-49. (Співавт. Н. А. Шушуріна та ін.).

18. Некоторые стороны механизма отдаленного нейротоксического действия триортокрезила и афоса // Гигиена применения, токсикология пестицидов и полимерных материалов. - Киев, 1986. - Вып. 16. - С. 66-68. (Співавт. І. І. Ткаченко та ін.).

19. Критериальная значимость показателей состояния организма и их взаимосвязей при интоксикации эфоксеном // Физиологическая и медицинская кибернетика. - Киев, 1993. - С. 71-75. (Співавт. О. В. Ходоско та ін.).

20. Определение активности 2,3-циклонуклеотид-3-фосфогидролазы // Биохимические, иммунологические и биофизические методы в токсикологическом эксперименте: Методическое руководство. - Киев, 1989. - С. 137-140.

21. Перспективи використання нових інсектицидів квенільного типу дії її захист рослин. - Київ, 1994. - Вип. 41. - С. 49-52. (Співавт. Л. М. Сасінович та ін.).

22. Liver Monooxygenase System and Lipid Peroxydation as Criteria of Safe Level of Pesticide Action // Toxicology Letters. - 1995. - Supplement 1/78. - P. 45. (Співавт. Ю. С. Каган).

23. Влияние индукторов монооксигеназной системы на гепатотоксический эффект четыреххлористого углерода // Фармакология и токсикология. - Деп. ВИНТИ, N49076-B-90 от 06.09.1990 г. (Співавт. Ю. С. Каган та ін.).

24. К феромонам - подход особый //Защита растений. - 1992. - N. 7- С. 45. (Співавт. Ю. С. Каган, Л. М. Сасінович).

25. Влияние пестицидов на процессы свободнорадикального перекисного окисления липидов //Актуальные вопросы профилактики инфекционных заболеваний и охраны внешней среды. Кн. 2: Материалы юбилейной конференции, посвященной 60-летию Таджикского НИИ эпидемиологии и гигиены. - Душанбе, 1991. - С. 86-87.

26. Ініційована іонами двовалентного заліза хемілюмінесценція біологічних субстратів //Матеріали V Укр. біохім. з'їзду. - Івано-Франківськ, вересень 1987. - Київ, 1987. - Ч. II. - С. 108-109.

27. Роль процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов в механизме действия пестицидов //Экология и токсикология. Выпуск 2. Сборник материалов IV Пленума Правления ВНОТ (декабрь, 1990). - Ярославль, 1990. - С. 92-94. (Співавт. Ю. С. Каган).

28. Исследование комбинированного действия пестицидов и регламентация безопасного их применения //Проблемы экологии и пути их решения: Материалы научно-практической конференции, проведенной АН УССР и ВА ПВО. - Киев, 1991. - С. 63-64. (Співавт. Л. М. Сасінович та ін.).

29. Зміна біохімічних показників при комбінованій дії агрохімікатів //Матеріали VI Укр. біохім. з'їзду. - Київ, 1992. - Ч. 1. - С. 200.

30. Роль монооксигеназной гидроксилирующей системы печени в механизме токсического действия пиретроидов //Нутрициальные аспекты проблемы "Экология и здоровье": Материалы научно-практической конференции 23-25 мая 1991, Ургенч. -

1991.- С.52.

31. Оценка состояния объектов окружающей среды и меры безопасности при комбинированном воздействии фосфорорганических соединений и синтетических пиретроидов: Информационное письмо N62-93 //Гигиена окружающей среды.- 1993.- Вып. 10.- 2 с. (Співавт. Ю.С.Каган та ін.).

32. Влияние пестицидов на интенсивность иницированной хемилюминесценции биосубстратов //Проблемы токсикологии и прикладной экологии.- М.-Пермь, 16-26 июля, 1991.- М., 1991.- С. 67-68. (Співавт. В.Г.Авраменко).

33. Структура та біологічна активність похідних терпєнів//Тез.доп. XVII Укр. конференції з органічної хімії.- Харків, 1995.- Ч.3.- С. 600. (Співавт. Л.М.Сасінович, Г.П.Дрегваль).

34. Вільнорадикальне перекисне окислення ліпідів в патогенезі віддаленої нейротоксичної дії фосфорорганічних сполук //Школа академіка О.І.Черкеса: ідеї, розвиток, перспективи.- Київ, 1994.- С. 172.

35. Механізм комбінованої дії синтетичних пиретроїдів і фосфорорганічних сполук //Тез. доповідей XIII з'їзду гігієністів України.- Київ, 1995.- ч.2.- С. 334-335.

36. К гигиеническому нормированию химических соединений при условии их комбинированного действия //Современные проблемы гигиены, экологии и охраны здоровья: Тез. докладов XII съезда гигиенистов Украины. Одесса, 2-5 октября 1991.- Киев, 1991.- С. 112. (Співавт. Л.М.Сасінович, В.Г.Авраменко).

37. Prognosing of pesticide combined action //The seventh international conference on the combined effects of environmental factors.- ICCEF'96, Tampere, Finland, Jul

4-7, 1996. - Р.9. (Співавт. Ю.С.Каган та ін.).

38. Prediction of toxicity and maximum allowable concentrations of organophosphorus pesticides // Second World Congress of Alternatives and Animal Use in the Life Sciences. 20-24 October 1996. - Utrecht, The Netherlands. - P. 261. (Співавт. Ю.С.Каган та ін.).

39. Роль монооксигеназной системы печени в механизме токсического действия пестицидов, разработка средств профилактики и лечения интоксикаций // Фармакология и научно-технический прогресс: Тез. докл. VI Всес. съезда фармакологов. - Ташкент, - 1988. - С. 154.

40. Роль монооксигеназной системы в детоксикации синтетических пиретроидов // Актуальные вопросы токсикологии, гигиены применения пестицидов и полимерных материалов в народном хозяйстве: Тез. докладов Всесоюзной конференции. - Киев, 30-31 октября, 1990. - Киев, 1990. - С. 109. (Співавт. Л.М.Сасінович).

41. Влияние эфоксена на активность монооксигеназной системы печени и перекисного окисления липидов // Актуальные вопросы токсикологии, гигиены применения пестицидов и полимерных материалов в народном хозяйстве: Тез. докладов Всесоюзной конференции. - Киев, 30-31 октября, 1990. - Киев, 1990. - С. 144. (Співавт. Л.Г.Ядгарова).

42. Влияние пестицидов на процессы свободнорадикального перекисного окисления липидов // Актуальные вопросы профилактики инфекционных заболеваний и охрана внешней среды. Кн.2.: Материалы юбилейной конференции, посвященной 60-летию Таджикского НИИ Эпидемиологии и гигиены. - Душанбе, 1991. - С. 86-87.

Леоненко О.Б. Процессы перекисного окисления липидов в механизме действия пестицидов.

Диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.11 - токсикология. Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины, Киев, 1997.

Защищается 42 научные работы, которые содержат результаты экспериментальных исследований процессов перекисного окисления липидов при действии пестицидов различных химических классов и их смесей. Установлено нарушение этих процессов вследствие их инициирования, а также изменений способности и скорости окисления липидов. Показано увеличение изменений ПОЛ при комбинированном действии препаратов меди, синтетических пиретроидов и фосфорорганических соединений.

Ключові слова: пестициди, механізм дії, перекисне окислення ліпідів.

Leonenko O.B. Lipid peroxydation processes in pesticides action mechanism (manuscript).

Thesis for Doctor's degree, speciality 14.03.11 - toxicology. Institute of Pharmacology and Toxicology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, 1997.

42 scientific works have being defended. They contain the results of experimental usage lipid peroxidation processes under the influence of different chemicals, of pesticides. There were established the disturbance of these processes in consequence of their initiation and changing the ability and velocity of lipid oxidation. There were found increasing of lipid peroxidation changes under the combine action of cooper preparates, synthetic pyrethroids and phosphororganic compounds.

435206

Підписано до друку 14 березня 1997 р. Формат 60х84/16.
Друк офсетний ротопринтний. Тираж 100 примірників.

Надруковано в Інституті екогігієни і токсикології
252127, м.Київ, вул. Героїв Оборони, 6