

УДК 616—099+613.632

В. Д. ЛУКЬЯНЧУК

СОСТОЯНИЕ СУЛЬФИДРИЛЬНЫХ ГРУПП БЕЛКОВ И НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ КРЫС ЭПИХЛОРИДРИНОМ И ДИХЛОРИДРИНОМ И ПРИ ЛЕЧЕНИИ АЦЕТИЛЦИСТЕИНОМ

Изучены биохимические изменения в тканях при воздействии хлорсодержащих соединений. Результаты исследований показали, что при отравлении указанными веществами резко уменьшается содержание сульфгидрильных групп. Применение ацетилцистеина в значительной мере сглаживает указанные сдвиги.

Известно, что к наиболее реакционным функциональным группам в биологических системах относятся сульфгидрильные группы. Уменьшение значительного количества жизненно важных функциональных групп приводит к нарушению физико-химических и биологических свойств белков и низкомолекулярных соединений, в результате чего существенно изменяются их ферментная, гормональная, иммунологическая и другие функции.

Блокирование сульфгидрильных групп белков наступает при воздействии на организм теплокровных не только соединений мышьяка и солей тяжелых металлов [2, 3], но и алкилирующих агентов [6], к которым относятся изучаемые хлорсодержащие соединения—эпихлоргидрин (ЭХГ) и дихлоргидрин (ДХГ).

Алкилирующие свойства ЭХГ нами подтверждены путем расчета электронной структуры молекулы этого вещества при помощи метода Дель-Ре (по [1]), где использован один из параметров электронной структуры молекулы ЭХГ—величина эффективного заряда на всех атомах, а также при определении содержания сульфгидрильных, аминных и карбоксильных групп белков в условиях острой интоксикации крыс [4].

ЭХГ широко используется во многих отраслях химической промышленности, что обуславливает возможность контакта работающих как с ним, так и с полупродуктами его синтеза, одним из которых является ДХГ. Высокая реакционная способность и токсичность указанных соединений при нарушении технологии может привести к отравлению. В настоящее время какие-либо специфические средства лечения отравлений ЭХГ и полупродуктами его синтеза отсутствуют.

Исследованиями, проведенными в лаборатории экспериментальной

терапии «ВНИИГИНТОКС», было установлено, что при острых интоксикациях ЭХГ и полупродуктами его промышленного синтеза высокую лечебную активность проявляет ацетилцистеин (N-ацетил-L-цистеин), используемый в медицинской практике как муколитическое средство.

Представляло интерес изучить состояние сульфгидрильных групп белков и низкомолекулярных соединений при остром ингаляционном воздействии на крыс ЭХГ и пероральном отравлении ДХГ и влияние при этом ацетилцистеина.

Методика исследования

Опыты выполнены на 150 белых беспородных крысах обоего пола линии Вистар массой 180—220 г. Отравление животных ЭХГ производили ингаляционно (ЛК₅₀) статическим способом при 30-минутной экспозиции. ДХГ вводили перорально (ЛД₅₀) в виде 5% водного раствора. Лечебный препарат ацетилцистеин применяли многократно внутривентрально по установленной нами схеме. Лечение начинали через 30 минут после интоксикации.

Для количественного определения сульфгидрильных групп был использован метод амперометрического титрования сулемой по Кольтоффу и Харрису в модификации С. И. Нистратовой [5]. Содержание сульфгидрильных групп определяли в цельной крови, сыворотке крови и печени (белковом и безбелковом центрифугатах в динамике—через 1 и 4 часа, а также на 1,3 и 5-е сутки после интоксикации ЭХГ или ДХГ и применения ацетилцистеина.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследований, полученные при определении сульфгидрильных групп в указанных биосредах в условиях ингаляционного отравления ЭХГ и лечения ацетилцистеином, представлены на рис. 1. Из приведенных данных видно, что количество сульфгидрильных групп как в цельной крови и сыворотке, так и в белковом и безбелковом центрифугатах печени при воздействии ЭХГ претерпевало существенные изменения в сторону уменьшения. Особенно резко и очень быстро (в сроки через 1 и 4 часа) они снижались в сыворотке крови (на 39,5—45,2%) и безбелковом центрифугате печени (на 51,6%). В дальнейшем (1 и 3-и сутки) наблюдалась некоторая тенденция к восстановлению. Однако их количество не достигало исходного уровня даже на 5-е сутки наблюдения. Применение лечебного препарата после отравления ЭХГ приводило к предотвращению или более быстрому восстановлению содержания сульфгидрильных групп во всех исследуемых объектах. Уже в первые часы (1—4 часа) количество сульфгидрильных групп во всех исследуемых средах у леченых (ЭХГ+ацетилцистеин) крыс было достоверно большим, чем в контроле (ЭХГ—ЛК₅₀). Так, через 1 и 4 часа после отравления (сроки максимального снижения в контроле) у лече-

ных животных ацетилцистеин препятствовал уменьшению уровня SH-групп в цельной крови на 8,8—20,4%, в сыворотке крови на 39,4—36,5%, в белковом центрифугате печени на 7,9% по сравнению с соответствующими средами у контрольных животных в период максимальных изменений. Следовательно, ацетилцистеин предупреждает уменьшение уровня SH-групп во всех изучаемых средах и органах, что заметно даже в ранние сроки наблюдения (1—3-и сутки). На 5-е сутки количество сульфгидрильных групп достигало уровня интактных крыс за исключением безбелкового центрифугата печени.

Данные о содержании сульфгидрильных групп в крови и печени крыс в условиях перорального отравления ДХГ (ЛД₅₀) и лечения ацетилцистеином представлены на рис. 2. Из приведенных данных видно,



Рис. 1

Рис. 1. Содержание сульфгидрильных групп у крыс, отравленных эпихлоргидрином (ЛК₅₀) и леченых ацетилцистеином.

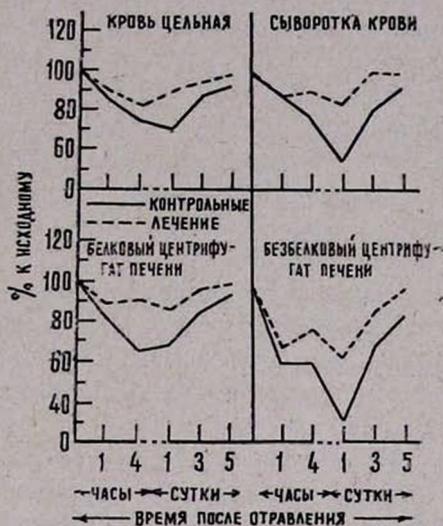


Рис. 2

Рис. 2. Содержание сульфгидрильных групп у крыс, отравленных дихлоргидрином (ЛД₅₀) и леченых ацетилцистеином.

что уже через 1 час после введения ДХГ имелось значительное снижение уровня изучаемого показателя во всех исследуемых средах по сравнению с исходным уровнем. Через 4 часа после отравления отмечалось еще более сильное понижение количества SH-групп, которое достигало своего максимума через 24 часа, а не через 4 часа, как это имело место при ингаляционном отравлении ЭХГ. В период максимального снижения (1-е сутки) наиболее сильно уменьшалось содержание SH-групп в сыворотке крови (на 43,8%) и безбелковом центрифугате печени (на 68,7%), т. е. в тех же объектах, что и при ЭХГ. Количество SH-групп в цельной крови и белковом центрифугате печени в этот срок снижалось в меньшей степени (30,8—31,4%). На 3-и сутки исследований уровень

SH-групп во всех средах возрастал, однако на 5-й день эксперимента их количество не достигало еще исходных величин.

Применение ацетилцистеина в значительной степени предотвращало блокирование сульфгидрильных групп в крови и печени уже в первые часы после отравления ДХГ, особенно на 1-е сутки определения. В этот срок у леченых животных отмечалось повышение количества SH-групп в цельной крови на 20,1%, в сыворотке крови—на 28,5%, в белковом центрифугате печени—на 16,1% и в безбелковом—на 31,2% по сравнению с контрольными крысами в этот же срок наблюдения. Следовательно, лечение ацетилцистеином крыс, отравленных ДХГ (ЛД₅₀), препятствовало блокированию сульфгидрильных групп больше всего в сыворотке крови и безбелковом центрифугате, т. е. там, где отмечалось наиболее резкое снижение в контроле. При этом SH-группы быстро восстанавливались во всех изучаемых средах, вплоть до полной нормализации.

Таким образом, проведенные исследования показали, что ингаляционное отравление ЭХГ (ЛК₅₀) и пероральное—ДХГ (ЛК₅₀) приводит к значительному уменьшению жизненно важных функционально-активных групп—SH-групп. В первую очередь они снижаются в сыворотке крови и в безбелковом центрифугате печени. Это свидетельствует о том, что страдают SH-группы больше всего низкомолекулярных соединений (аминокислот, пептидов). Однако динамика их изменения разная. Так, при ингаляционном отравлении ЭХГ указанные изменения проявляются значительно раньше (через 1—4 часа), но несколько в меньшей степени, чем при пероральном отравлении ДХГ. Максимальное снижение SH-групп при отравлении ДХГ наблюдается на 1-е сутки.

Применение ацетилцистеина с лечебной целью в условиях ингаляционного отравления ЭХГ и перорального отравления ДХГ в значительной мере предупреждает блокирование сульфгидрильных групп во всех исследуемых средах и органах и, особенно, в сыворотке крови и безбелковом центрифугате печени, что также подтверждает лечебную эффективность ацетилцистеина при интоксикациях указанными веществами.

Полученные результаты расширяют представления о механизме лечебного действия ацетилцистеина при отравлениях ЭХГ и ДХГ.

Лаборатория экспериментальной терапии
ВНИИГИНТОКСа

Поступила 27/XI 1978 г.

Վ. Դ. ԼՈՒԿՏԱՆՅՈՒՎ

ՍՊԻՏԱԿՈՒՑՆԵՐԻ ՍՈՒԼՖՀԻԴՐԻԼԱՅԻՆ ԽՄՔԵՐԻ ԵՎ ՑԱՄԲ-
ՄՈՆԻՏՈՐԻՆԳՆԵՐԻ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՎԻՃԱԿԸ ԷՊԻՔԼՈՐԶԻԴՐԻՆՈՎ
ԵՎ ԴԻՔԼՈՐԶԻԴՐԻՆՈՎ ԱՌԵՆՏՆԵՐԻ ԹՈՒՆԱՎՈՐՄԱՆ ԵՎ ԱՅՆՏԻԼ-
ՑԻՍՏԵԻՆՈՎ ԲՈՒԺՄԱՆ ԴԵՊՔՈՒՄ

*Առումնասիրվել է սուլֆհիդրիլային խմբերի պարունակությունը ան-
կենտների արյան մեջ, արյան շիճուկում և լյարդի պիրտակուցային և ոչ սպի-*

տակուցային ցենտրիֆուգատում էպիլորթրոհիդրինով՝ ինհալացիոն ճանապարհով, դիքլորհիդրինով՝ բերանային ճանապարհով թունավորման և ացետիլցիստեինի կիրառման դեպքում: Հայտնաբերվել է, որ էպիլորթրոհիդրինի և դիքլորհիդրինի ազդեցութչան տակ առաջանում են սուլֆհիդրիլային խմբերի քանակական խիստ փոփոխություններ, հատկապես արյան շիճուկում և լյարդի ոչ սպիտակուցային ցենտրիֆուգատում: Նշված թունավորումների դեպքում ացետիլցիստեինի բժշկական նպատակով ներմուծումը կանխում է բոլոր հետադաստիող միջավայրերում սուլֆհիդրիլային խմբերի վերականգնումը և պակասեցումը:

V. D. LOUKYANCHOUK

THE STATE OF SULFAHYDRAL GROUPS OF PROTEINS AND LOW-MOLECULAR COMPOUNDS IN POISONING OF RATS BY EPICHLORHYDRIN OR DICHLORHYDRIN AND TREATMENT WITH ACETYLCYSTEINE

It has been studied the dynamics of the content of sulfahydral groups of proteins and low-molecular compounds of the blood and liver rats in acute inhalative intoxication by epichlorhydrin and peroralby dichlorhydrin and during application of acetylcysteine. It is shown, that in conditions of intoxication by these substances there are observed acute changes in sulfahydral groups towards decrease of their quantity. The use of acetylcysteine significantly prevents the drop of the content of sulfahydral groups, especially in the blood serum and in protein-free centrifugalized deposit of the liver.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бахшиев Г., Лукьянчук В., Розвага Р. Информационный бюллетень ВДНХ УССР, 1976, 1, стр. 27.
2. Бравер-Чернобульская Б. С., Белоножко Г. А. В кн.: Тиоловые соединения в медицине. Труды научной конференции. Киев, 1959, стр. 139.
3. Луганский Н. И., Мизюкова И. Г., Локапцев Д. С. В кн.: Тиоловые соединения в медицине. Труды научной конференции. Киев, 1959, стр. 115.
4. Лукьянчук В. Д. В сб.: Гигиена применения полимерных материалов. Киев, 1976, стр. 43.
5. Нистратова С. И. В кн.: Тиоловые соединения в медицине. Труды научной конференции. Киев, 1959, стр. 89.
6. Росс У. Биологические алкилирующие вещества. М., 1964.