



М.А. Хамракулова

## СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ПЕСТИЦИДОМ ЦИПЕРМЕТРИН В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ ВОЗДУХА И КОРРЕКЦИЯ ПУТЕМ ВВЕДЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

НИИ санитарии, гигиены и профзаболеваний МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан

**Ключові слова:** циперметрин, висока температура, пировиноградна та молочна кислоти, активність дихальних ферментів, біологічно активні речовини.

**Ключевые слова:** циперметрин, высокая температура, пировиноградная и молочная кислоты, активность дыхательных ферментов, биологически активные вещества.

**Key words:** Cipermetrine, high temperature, lactic and pyruvic acids, activity of tissue breathing, biologically active substances.

Експериментальні дослідження показали, що після одноразового затруєння щурів циперметрином в умовах високої температури повітря дозою в  $\frac{3}{4}$  ЛД<sub>50</sub> (129 мг/кг) у крові та печінці тварин зростає концентрація молочної та пировиноградної кислот і знижується активність мітохондріальних ферментів (ГДГ, СДГ, МДГ, ЦХО). Це свідчить про зниження активності окислювальних процесів та активування гліколізу в тканинах організму затруєних тварин. Введення комплексу біологічно активних речовин сприяє корекції метаболічних процесів вуглеводно-енергетичного обміну, прискоренню відновлення біохімічних показників організму та активації окислювально-відновлювальних процесів.

Експериментальные исследования показали, что после однократной заправки крыс циперметрином в условиях высокой температуры воздуха в дозе  $\frac{3}{4}$  ЛД<sub>50</sub> (129 мг/кг) в крови и печени животных увеличивается концентрация молочной и пировиноградной кислот и снижается активность митохондриальных ферментов (ГДГ, СДГ, МДГ, ЦХО). Это свидетельствует о снижении активности окислительных процессов и активировании гликолиза в тканях организма затравленных животных. Введение комплекса биологически активных веществ способствует коррекции метаболических процессов углеводно-энергетического обмена, ускорению восстановления биохимических показателей организма и активации окислительно-восстановительных процессов.

Experimental researches show that in one-time cipermetrine-poisoned rats in dose LD<sub>50</sub> (129 mg/kg) in conditions of high air temperature the concentration of pyruvic and lactic acids rises and activity of mitochondrial ferments (GDG, SDG, MDG, SXO) decreases in blood and liver of animals. It testifies that oxidative process activity and glycolysis activation in tissues of poisoned animals decrease. Introduction of complex of biologically active substances promotes correction of metabolic processes of carbohydrate-energetic metabolism and acceleration of restoration of biochemical indices of organism and activation of oxidation-reduction processes.

Совершенство сформировавшихся в ходе эволюции процессов трансформации энергии в клетке обеспечивается разнообразными регуляторными механизмами. В последнее время накопились факты, свидетельствующие о важной регулирующей роли дегидрогеназной и цитохромной систем в изменении функционального состояния дыхательной цепи. Имеются сведения, что в аварийной ситуации изменение активности митохондриальных ферментов является одним из проявлений биологической адаптации [5].

Исследования, направленные на изучение углеводно-энергетического метаболизма в печени животных при отравлении их фосфорорганическими пестицидами в экстремальных условиях окружающей среды, свидетельствуют об изменении режима работы энергетических систем и снижении окислительно-восстановительных процессов.

В настоящее время в сельском хозяйстве Узбекистана при борьбе с вредителями и болезнями растений широко применяют пестициды группы пиретроидов, большинство из которых потенциально опасны для здоровья человека. Следовательно, перед профилактической медициной поставлена серьезная задача по предупреждению и устранению неблагоприятного действия пестицидов – пиретроидов [4]. Однако, на наш взгляд, многие вопросы

данной проблемы изучены недостаточно. В доступной нам медицинской литературе мало сведений о влиянии пестицидов из группы пиретроидов – циперметрина (химическое название – (1RS)-цис,транс-3-(дихлоровинил)-2,2-диметилциклопропанкарбоновой-1 кислоты (RS) – 3-фенокси- $\alpha$ -цианобензиловый эфир) на выраженность биохимических процессов, происходящих в организме в условиях высокой температуры воздуха.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработка метода коррекции метаболических процессов на основе данных по изучению состояния некоторых биоэнергетических процессов в печени белых крыс, подвергавшихся острому воздействию пестицида циперметрин при высокой температуре воздуха.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены в летний период года на 132 нелинейных белых крысах-самцах массой 150–170 г, содержащихся на обычном рационе вивария, которые были разделены на 3 опытные и 2 контрольные группы. Первой опытной группе (37 животных) однократно в желудок вводили циперметрин в дозе 208,5 мг/кг ( $\frac{3}{4}$  ЛД<sub>50</sub>) в условиях оптимальной температуры воздуха – ЛД<sub>50</sub>=278 (243,8÷316,9) мг/кг массы животных (1А-группа). Второй группе (38 животных) ци-



Содержание молочной и пировиноградной кислот в биологических средах при остром отравлении пестицидом циперметрин в условиях оптимальной и высокой температуры воздуха и коррекция путем введения БАВ

Сроки исследования	Группы (количество животных)	Молочная кислота		Пировиноградная кислота	
		Кровь (ммоль/л)	Печень (мкмоль/г)	Кровь (ммоль/л)	Печень (мкмоль/г)
24 ч – 15 дней	2Б-Контроль 38° (12)	3,91±0,14	4,14±0,22	121,4±7,44	188,3±9,12
	2А-Контроль 22° (10)	3,65±0,10	3,42±0,10	100,0±13,1	144,0±11,4
Через 24 часа	1Б-Циперметрин 38° (10)	4,84±0,22**	5,34±0,27**	170,0±7,17**	2,47±8,16***
	1А-Циперметрин 22° (10)	4,16±0,38	4,48±0,19**	142,4±12,1*	254,5±11,7***
	1В-Циперметрин+БАВ (10)	4,09±0,16	4,22±0,13*	123,3±6,09**	198,8±12,9
Через 48 часов	1Б-Циперметрин 38° (10)	4,35±0,18	4,22±0,16	181,6±19,2*	212,0±17,0
	1А-Циперметрин 22° (9)	4,11±0,14	4,84±0,17***	169,7±13,6**	244,3±22,0**
	1В-Циперметрин+БАВ 38°(8)	3,96±0,15	5,13±0,12**	144,6±10,3	162,8±17,9
Через 7 дней	1Б-Циперметрин 38° (9)	3,89±0,12	3,83±0,15	155,4±10,7*	159,8±12,6
	1А-Циперметрин 22°(10)	3,40±0,13	3,37±0,18	113,7±12,2	169,2±12,3
	1В-Циперметрин+БАВ38°(10)	3,78±0,15	3,83±0,13	128±15,5	150,3±9,07**
Через 15 дней	1Б-Циперметрин 38° (9)	3,83±0,14	3,87±0,13	137,3±6,95	184,2±17,3
	1А-Циперметрин 22° (8)	3,68±0,12	3,75±0,05	88,4±11,8	155,2±12,3
	1В-Циперметрин+БАВ 38° (7)	3,64±0,11	3,84±0,11	128,7±14,4	149, ±12,5**

Примечание: величины достоверности рассчитаны путем сравнения данных следующих групп: 2А – 2Б; 1Б – 2Б; 1А – 2А; 1В – 1Б; достоверность: \* – P<0,05; \*\* – P<0,02–0,01; \*\*\* – P – 0,002–0,001.

перметрин вводили в дозе 129 мг/кг (3/4 ЛД<sub>50</sub>) – ЛД<sub>50</sub>=172 (100,6÷209) мг/кг в условиях высокой температуры воздуха (1Б-группа). Животные 3 – опытной группы (1В-группа, 35 крыс) получали пестицид в той же дозе, что и 1Б-группа животных, но с введением в желудок биологически активных веществ (БАВ). 1Б, 1В, 2Б группы животных в течение всего периода эксперимента по 4 часа в день оставались под навесом во дворе в условиях высокой температуры воздуха (38–40°C). Контрольные животные получали эквивалентный объем питьевой воды, причем в качестве контроля использованы 2 группы животных, одна из которых находилась в условиях высокой температуры воздуха (12 крыс; контроль – 38–40°C, или 2Б-группа); вторая (10 животных) – в оптимальных температурных условиях (контроль – 22–25°C, или 2А-группа). После окончания срока затравки проведено декапирование животных, гомогенизирование печени с помощью гомогенизатора тефлоновым пестиком. Все процедуры проводили при температуре 0–4°C.

Изучение показателей углеводно-энергетического обмена включало определение содержания в цельной крови и ткани печени молочной и пировиноградной кислот. Одновременно в митохондриях печени параллельных группах животных определена активность дыхательных ферментов: глутаматдегидрогеназы (ГДГ) [2], сукацинатдегидрогеназы (СДГ), малатдегидрогеназы (МДГ) и цитохромоксидазы (ЦХО) [2]. Митохондрии выделяли из печени методом дифференциального центрифугирования в 0,25 М растворе сахарозы, содержащей 1 мМ ЭДТА при рН=7,4 с двукратным промыванием. Активность ферментов выражали в микромолях на 1 г ткани за 1 час (мкмоль/г, ч).

Для коррекции метаболических процессов при воздействии пестицида циперметрин в условиях высокой темпе-

ратуры воздуха использован комплекс БАВ, состоящий из пангамата кальция (5 мг/кг), липоевой кислоты (5 мг/кг), оратага калия (25 мг/кг), отвара плодов шиповника и корня солодки (по 15 г на 200 мл кипятка). Смесь комплекса препаратов вводили внутривентрикулярно из расчета 1 мл на 100 г массы тела животных в течение 15 дней после отравления. Выбор комплекса БАВ основывался на данных, подтверждающих их способность активизировать некоторые участки метаболизма окислительно-восстановительного процесса и адаптогенных свойств, а также на результатах ранее проведенных токсикологических исследований по механизму действия циперметрина и нейтрализации его воздействия.

Результаты исследований обработаны методом вариационной статистики (И.А. Ойвин).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования показали, что воздействие высокой температуры воздуха на животных 2Б группы сопровождается накоплением конечных продуктов гликолиза – молочной и пировиноградной кислот и угнетением активности ГДГ, СД, МДГ и ЦХО в крови и печени крыс, по сравнению с животными 2А группы.

Для выяснения некоторых сторон механизма токсического действия циперметрина на состояние углеводно-энергетического обмена исследовано содержание пировиноградной и молочной кислот в ткани печени, а активность митохондриальных ферментов – в митохондриях печени. Концентрация и активность исследуемых показателей в остром опыте определены через 24 и 48 часов, а также через 7 и 15 дней после однократного внутривентрикулярного введения пестицида (табл. 1, 2).

Исследования, проведенные в условиях высокой темпе-



Таблица 2

**Активность митохондриальных ферментов печени при остром отравлении пестицидом в условиях высокой температуры воздуха и их коррекция путем введения комплекса биологически активных веществ**

Активность ферментов	Контроль 38° 22°	Группы	Периоды исследования			
			Через 24 часа	Через 48 часов	Через 7 дней	Через 15 дней
ГДГ	10,02±0,71*	Циперметрин	6,56±0,59***	5,85±0,70***	9,66 ±0,76	10,68±0,12
	16,75±1,69	Циперметрин +БАВ	10,94±1,15	9,74±0,70	11,36±1,19	10,18±0,72
СДГ	52,93±3,95*	Циперметрин	34,5±3,51**	21,75±2,80***	27,3±1,23***	58,0±3,30
	90,0±5,15	Циперметрин + БАВ	44,36±2,91	28,2±2,02**	9,86±2,28**	58,93±2,35
МДГ	38,79±2,41	Циперметрин	28,07±2,17**	23,01±2,41*	30,55±2,14	31,61±1,42
	49,86±4,10	Циперметрин + БАВ	31,62±1,80	29,88±2,43	31,97±1,66	35,26±1,85
ЦХО	1,47±0,05	Циперметрин	0,97±0,05***	1,02±0,08**	1,43±0,07	1,43±0,05
	1,66±0,18	Циперметрин + БАВ	1,37±0,07	1,31±0,07	1,54±0,05	1,53±0,06

*Примечание:* величины достоверности рассчитаны путем сравнения данных следующих групп животных 1А – 1Б; 2А – 1А; 2Б – 1Б; 2В – 2А; достоверность: \* – P<0,05; \*\* – P<0,02–0,01; \*\*\* – P – 0,002–0,001.

ратуры воздуха при остром отравлении циперметрином в группе животных 1Б, показали более значительное увеличение содержания пировиноградной и молочной кислот в крови и печени, по сравнению с данными контрольной 2Б группы крыс (табл. 1).

При однократном введении циперметрина в сублетальных дозах (3/4 ЛД<sub>50</sub>) в условиях оптимальной температуры воздуха в первые 2 суток исследования происходит накопление пировиноградной и молочной кислот в крови и печени экспериментальных животных, тогда как в последующие дни уровень кислот у животных 1А группы приближается к уровню 2А группы. При этом, изменение концентрации пировиноградной кислоты происходит в большей степени, чем молочной.

Определено, что содержание молочной кислоты через 24 часа в изучаемых биосредах возрастало на 24–29%, а пировиноградной – на 31–47% по отношению к контрольной 2Б группе. Начиная со 2-х суток отравления концентрация кислот начинает снижаться, и в конце опыта (на 7–15 дни отравления) происходит ее восстановление до контрольного уровня, тогда как содержание пировиноградной кислоты в крови в течение всего периода оставалось повышенным. Следовательно, при остром отравлении животных препаратом циперметрин наиболее резкое изменение уровня содержания пировиноградной кислоты наблюдалось в цельной крови. В ходе исследований выявлено, что применение комплекса БАВ благоприятно влияло на метаболизм углеводного обмена и нормализовало утилизацию молочных и пировиноградных кислот. Повышение концентрации молочной и пировиноградной кислот в исследуемых биосферах при интоксикации циперметрином в условиях высокой температуры воздуха является следствием нарушения синтетической функции печени, а также повышения

анаэробного гликолиза и снижения окислительных процессов в организме.

Установлено, что циперметрин оказывает наибольшее влияние на активность ферментов цикла трикарбоновых кислот в митохондриях печени, при этом цитохромная система и дегидрогеназы являются наиболее чувствительными к действию данного пестицида (табл. 2). Результаты исследования свидетельствовали, что при однократном введении животным циперметрина в печени наблюдалось торможение окислительно-восстановительных процессов, которое возникло за счет снижения активности митохондриальных НАД-зависимых дегидрогеназ и дыхательного фермента.

Экспериментальные исследования показали, что введение БАВ в течение 15 дней после однократного отравления животных пестицидом приводит к восстановлению уровня пировиноградной и молочной кислот в печени, нормализации или приближению к показателям контрольной группы активности ферментов ГДГ, СДГ, МДГ и ЦХО в митохондриях печени.

### ВЫВОДЫ

1. При остром отравлении циперметрином в условиях оптимальной и высокой температур воздуха выявлены достаточно резкие нарушения углеводно-энергетического обмена: усиление анаэробного гликолиза (повышенное накопление молочной и пировиноградной кислот в крови и печени); угнетение окислительно-восстановительных процессов в цикле трикарбоновых кислот. Сочетанное воздействие циперметрина и высокой температуры оказывает более выраженный отрицательный эффект на углеводно-энергетический метаболизм в организме, чем при оптимальной температуре воздуха.

2. Установлено, что в течение всего периода опыта при отравлении пестицидом применение БАВ оказывает благо-



приятное влияние на динамику биохимических процессов организма, т. е. наблюдается нормализация интенсивности процессов аэробного окисления.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Садиков А.У.* Определение активности сукцинатдегидрогеназы и малатдегидрогеназы: Метод. реком. Некоторые метаболические механизмы биоэнергетики и методы определения раннего выявления патологических процессов при интоксикации пестицидом децисом / *Садиков А.У., Хамракулова М.А., Исхандарова Г.Т.* – Ташкент, 2004. – С. 6–10.
2. *Хамракулова М.А.* Методы определения глутаматдегидрогеназы для выявления патологических процессов при интоксикации пестицидами группы пиретроидов / *М.А. Хамракулова, Г.Т. Исхандарова, О.Л. Эллинская, А.У. Садиков* // Проблемы охраны окружающей среды, обеспечения экологической безопасности и здоровья населения: Сб. науч. тр. – Ташкент, 2004. – С. 105–110.
3. *Nakamura Y.* The vitro metabolism of a pyrethroid insecticide, permethrin, and its hydrolysis products in rats. / *Nakamura Y., Sugihara K., Sone T., Isobe M., Ohta S., Kitamura S.* // *Toxicology*. – 2007. – Jun 25. – P. 176–184.
4. *Hodgson E.* Human metabolic interactions of environmental chemicals / *Hodgson E., Rose R.* // *J. Biochem. Mol Toxicol.* – 2007. – №4. – P. 182–186.
5. *Scollon E.* In vitro metabolism of pyrethroid pesticides by rat and human hepatic microsomes and cytochrome p450 is forms / *Scollon E., Starr J., Godin S., De Vito M., Hughes M.* // *Drug metab dispos. North Caroline.* – 2009. – Jan. – P. 221–228.

---

#### Сведения об авторе:

Хамракулова М.А., к. мед. н., ст. научный сотрудник лаборатории гигиены и токсикологии пестицидов НИИ санитарии, гигиены и профзаболеваний МЗ Руз.

#### Адрес для переписки:

Хамракулова Мукаддас Аскарвна. 100056, Узбекистан, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Ломоносова, 80а.

Тел.: (371) 266 69 52; (+99897) 154 45 15.

E-mail: mukaddas-khamrakulova@rambler.ru

---