

ПАТОБИОХИМИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ 2,3,7,8-ТЕТРАХЛОРДИБЕНЗО-П-ДИОКСИНА (ТХДД)

©2000 г., д. м. н. В.Р. Рембовский

Действительный член
Академии Военных Наук

к. м. н. С.П. Кречетов, В.М. Геращенко

Исследовано влияние воздействия ТХДД в дозах, близких к среднесмертельным, на протекание перекисного окисления липидов, состояние цитохром Р-450-содержащей ОСФ, обмен активных форм кислорода и глутатиона в печени лабораторных млекопитающих разных видов. Обосновывается, что причиной интенсификации перекисного окисления липидов при интоксикации ТХДД, может быть нарушение равновесия в продуцировании и утилизации активных форм кислорода цитохромом Р-450.

Образующийся в ряде технологий уничтожения химического оружия 2,3,7,8-тетрахлордибензо-п-диоксин (ТХДД, диоксин) является наиболее токсичным представителем полигалогенированных дибензо-п-диоксинов [1] и опасным загрязнителем окружающей среды [2]. Его действие на организм характеризуется широким спектром биохимических проявлений, включающих индукцию ряда ферментов (цитохром Р-450-содержащей оксидазы со смешанными функциями (ОСФ), ДТ-диафоразы, синтетазы δ -амино-левулиновой кислоты, УДФ-глюкуронилтрансферазы, глутатион-S-трансферазы), изменение показателей липидного и углеводного обменов [4, 5, 6, 7]. Среди причин необратимого повреждения клетки при интоксикации диоксином наибольший интерес представляют нарушения, обусловленные интенсификацией перекисного окисления липидов (ПОЛ). С одной стороны, интенсификация этого процесса действительно отмечается при введении ТХДД [6, 8, 9]. С другой стороны, наиболее выраженный биохимический сдвиг в организме происходит в системе цитохрома Р-450, функционирование которого, так же, как и связанной с ним НАДФ-Н-цитохром Р-450-редуктазы, сопровождается генерацией супероксиданиона и перекиси водорода [10, 11] - активных форм кислорода (АФК), способных инициировать ПОЛ [12].

В соответствии с изложенным исследованием состояния про- и антиоксидантных систем при интоксикации диоксином представляют собой перспективное направление в раскрытии

механизма токсического действия данного ксенобиотика. Имеющиеся литературные данные указывают на вовлечение указанных процессов не только в патогенез поражения [9, 13], но и, возможно, в формирование различий по чувствительности к ТХДД [8].

Опыты проводили на клинически здоровых половозрелых животных. В экспериментах использовали мышей гибридов (C57BL/6xDBA/2)F1 массой 20...24 г, крыс белых нелинейных массой 180...240 г, морских свинок нелинейных массой 400...500 г, кроликов породы шиншилла массой 2000...2500 г. В каждой экспериментальной группе соотношение самок и самцов было 1:1.

ТХДД и 3-метилхолантрен вводили в оливковом масле из расчета 1 мл раствора на кг массы тела. Доза ТХДД составляла для крыс $1,0 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$, для морских свинок - $0,001 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$, для кроликов $0,3 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$, для мышей - $0,2 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$, что соответствует $LD_{20} \dots LD_{80}$ (дозам, вероятность смертельного исхода при воздействии ТХДД в которых составляет 0,2...0,8) для данных видов и линий. Доза 3-метилхолантрена составляла $25 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{сутки}^{-1}$. Фенобарбитал вводили в физиологическом растворе из расчета 2 мл на кг массы тела в дозе $70 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{сутки}^{-1}$. Все индукторы вводили внутрибрюшинно. ТХДД вводили однократно, метилхолантрен - дважды с интервалом в сутки и забоем на третьи, а фенобарбитал - трижды с интервалом в сутки и забоем на четвертые.

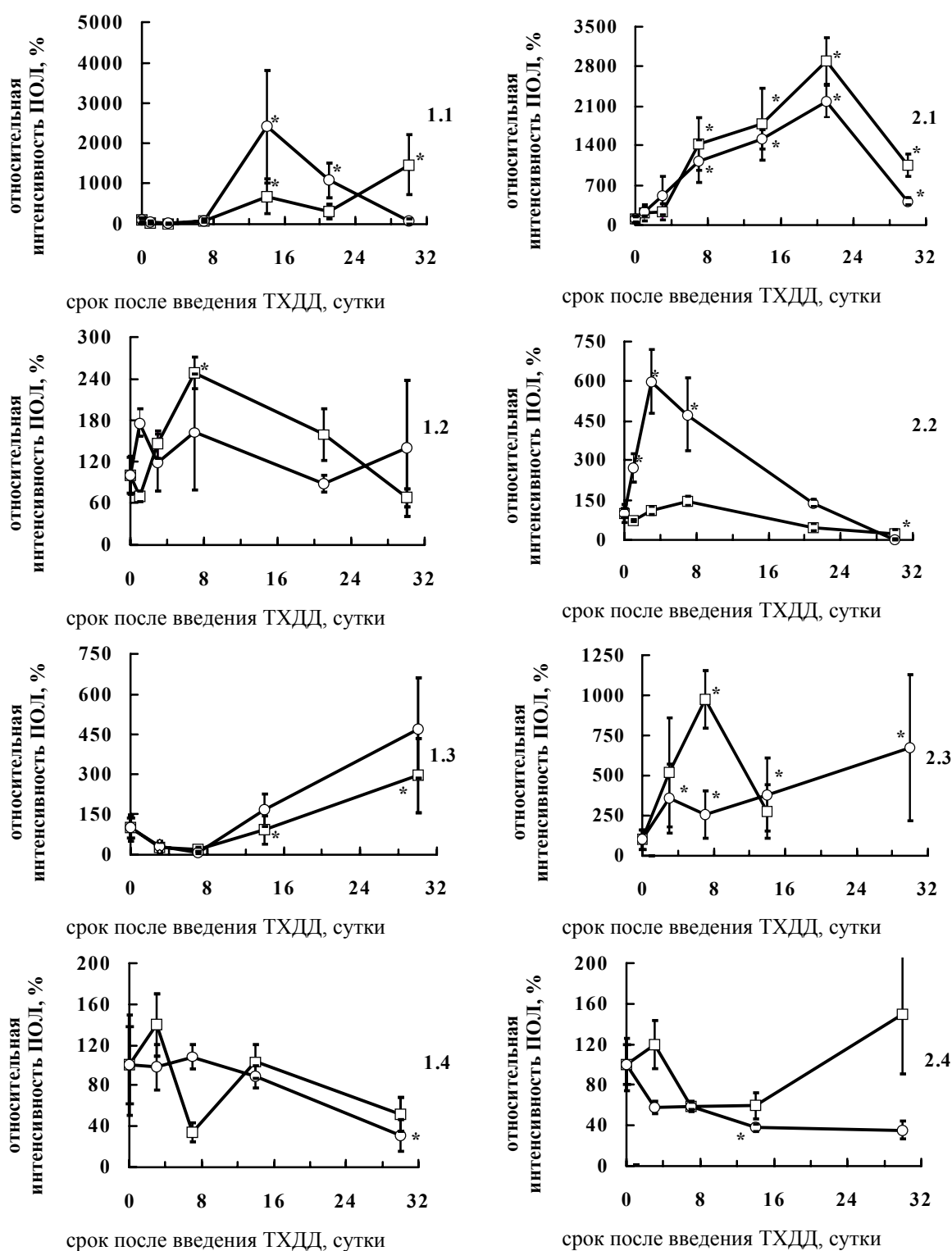


Рис. 1. Влияние воздействия ТХДД в среднесмертельной дозе на ПОЛ в печени млекопитающих. □ - аскорбат-зависимое ПОЛ, ○ - НАДФ·Н-зависимое ПОЛ. 1.* - в митохондриях, 2.* - в микросомах. *.1 - морская свинка, *.2 - крыса нелинейная, *.3 - кролик шиншила, *.4 - мышь (C57Bl/6xDBA/2)/F1. Данные представлены в виде средних ± ошибки средних, деленных на среднее в группе контроля влияния растворителя. Звездочкой помечены достоверные отличия от этого контроля (P < 0.05).

Животных забивали декапитацией. Получение сыворотки крови и выделение фракций гомогената печени проводили по стандартным методикам [14].

Интенсивность ПОЛ в образцах

митохондрий и микросом оценивали по накоплению малонового диальдегида (МДА) при активации аскорбатом и восстановленным никотинамидадениндиклеотидфосфатом (НАДФ·Н) [15].

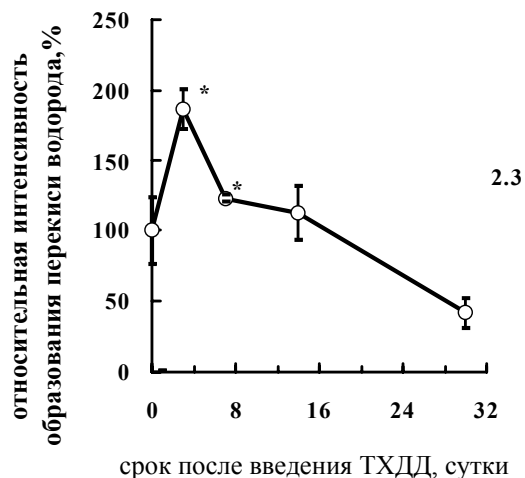
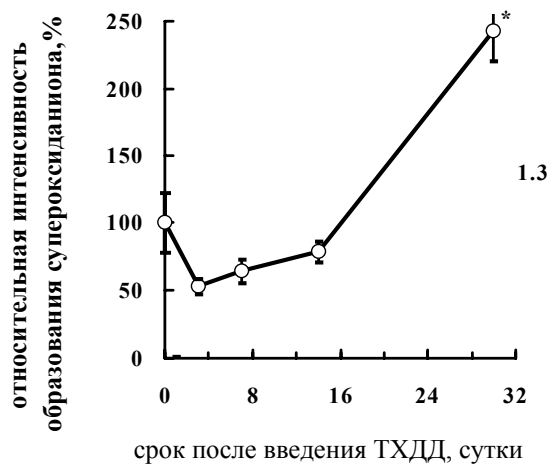
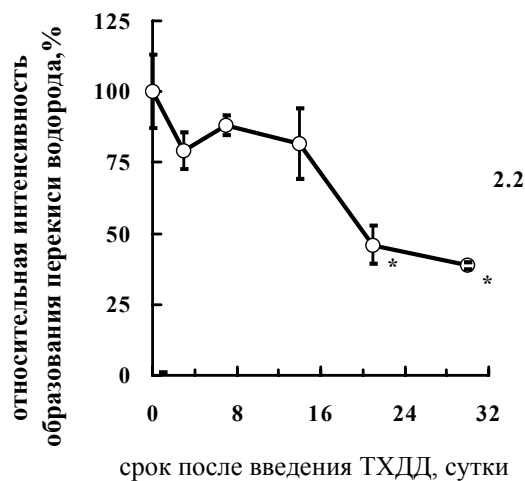
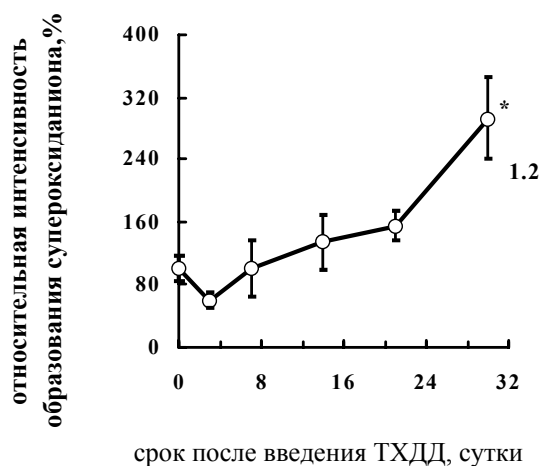
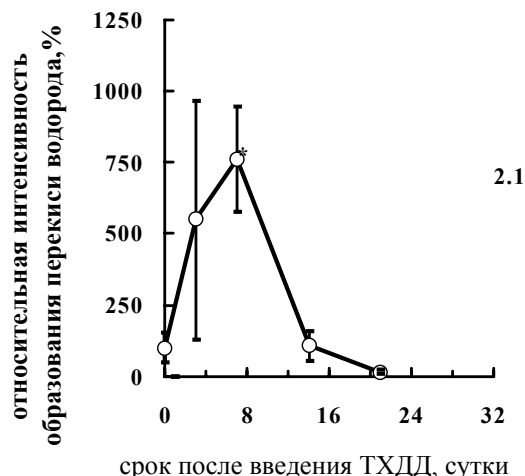
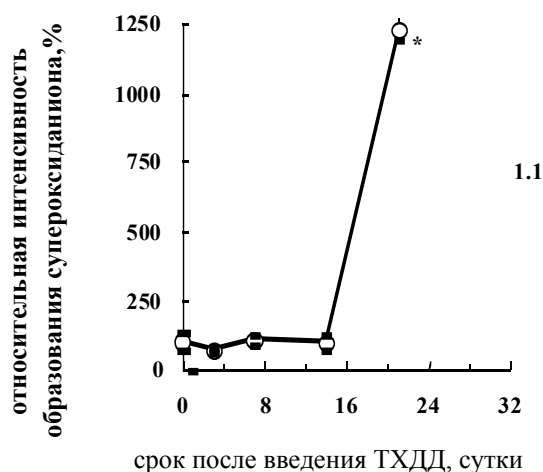


Рис. 2. Влияние воздействия ТХДД в среднесмертельной дозе на образование АФК в микросомах печени млекопитающих. *.1 - морская свинка, *.2 - крыса нелинейная, *.3 - мышь (C57Bl/6хDBA/2)/F1. Данные представлены так же, как на рис. 1.

Количество цитохрома Р-450 (КФ 1.14.15.6) в образцах микросом печени определяли по количеству комплекса восстановленного цитохрома с окисью углерода [16]. Активность цитохром Р450-редуктазы (КФ 1.6.2.3) измеряли по восстановлению цитохрома с [17]. Оценку активности гидроксилазы ароматических углеводородов (КФ 1.14.14.1) в микросомах проводили по образованию 3-оксибензпирена [18].

Генерация супероксиданиона микросомами печени оценивалась по восстановлению адреналина в адренохром [11]. Активность супероксиддисмутазы (КФ 1.15.1.1) характеризовали по ее способности ингибировать автоокисление адреналина в адренохром в щелочной среде

[19]. Образование перекиси водорода микросомами печени измеряли с помощью тиоцианатного метода [20].

Суммарное содержание глутатиона в гомогенате печени определяли с использованием реактива Элмана [21]. Активность глутатионредуктазы (КФ 1.6.4.2) определяли по убыли НАДФ·Н [22]. Глутатион-S-трансферазную активность (КФ 2.5.1.18) оценивали по катализируемому этим ферментом образованию конъюгата восстановленного глутатиона с 1-хлор-2,4-динитробензолом [23]. Определение белка во фракциях гомогената печени проводили по методу Лоури [24].

Содержание общих липидов, фосфолипидов, триглицеридов, холестерина и β-липопротеидов в сыворотке крови

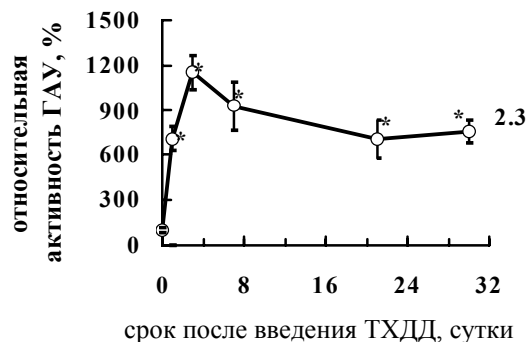
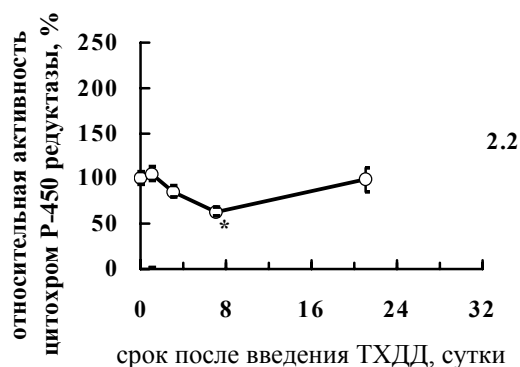
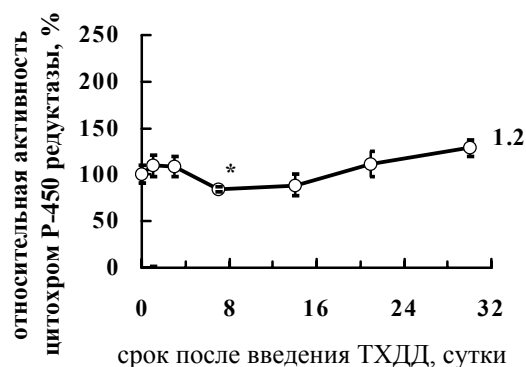
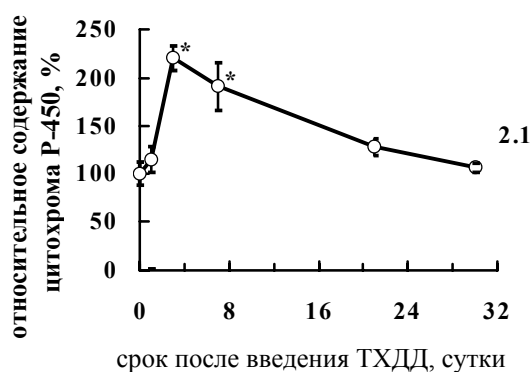


Рис. 3. Влияние воздействия ТХДД в среднесмертельной дозе на параметры функционирования цитохром Р-450-содержащей ОСФ и активность эпоксидгидратазы в микросомах печени млекопитающих. 1.* - морская свинка, 2.* - крыса нелинейная. Данные представлены так же, как на рис. 1.

измеряли с использованием стандартных клинико-лабораторных методик [25, 26, 27, 28, 29].

Приводимые данные получали на экспериментальных группах из 5...7 животных. Достоверность различий между результатами измерений оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента для непарных измерений.

Проведенные эксперименты показали, что у млекопитающих разных видов после введения ТХДД в дозах, близких к среднесмертельным, в печени наблюдается интенсификация ПОЛ (рис. 1). У крыс увеличение образования МДА имеет достоверную величину для НАДФН-зависимого ПОЛ на 1 сутки, и наиболее стабильное увеличение этого показателя наблюдается в микросомах, где оно достоверно на все сроки обследования. Для аскорбат-зависимого ПОЛ, как в микросомах, так и в митохондриях, интенсификация имеет менее выраженный характер. У морских свинок изменение накопления МДА в пробах более устойчиво. Начиная с 3...7 суток, наблюдается увеличение интенсивности НАДФН-зависимого и аскорбат-зависимого ПОЛ в микросомах. Несколько позднее, с 14 суток, эти же показатели увеличиваются в митохондриях. Аналогичные изменения имеют место и для кроликов, у которых в микросомах эта интенсификация заметна на 3 сутки, а в митохондриях - после 14 суток. У мышей (C57Bl/6×DBA/2)F1 не отмечалось существенных изменений ПОЛ при введении ТХДД. Лишь на 3 сутки имела место более высокая интенсивность образования МДА в системе с аскорбатом, как в микросомах, так и в митохондриях.

Оценка продуцирования АФК, как важнейшего прооксидантного фактора клетки, выявила (рис. 2), что при интоксикации ТХДД у всех исследованных биообъектов в микросомах печени на 3 сутки наблюдается некоторое снижение образования супероксиданиона, затем, начиная с 14 суток, сменяющееся увеличением, сохраняющимся, по крайней мере, в течение еще 2...3 недель. Изменение выхода перекиси водорода характеризуется обратными тенденциями. Так, у крыс и морских свинок имеет место

существенное снижение этого показателя в микросомах печени на 21...30 сутки после введения ТХДД, а у морских свинок и мышей наблюдается его повышение на 3...7 сутки.

Результаты исследований состояния компонентов цитохром Р-450-содержащей ОСФ при действии ТХДД (рис. 3 и табл. 1) показали, что имеют место незначительные изменения активности цитохром Р-450-редуктазы при существенных изменениях состояния цитохрома Р-450, выражающихся в изменениях его спектральных характеристик, росте абсолютного содержания цитохрома и бензпиренгидроксилазной активности. Спектральный сдвиг в дифференциальном спектре поглощения восстановленного комплекса цитохрома Р-450 с окисью углерода выражается в смещении расположенного около 450 нм максимума в коротковолновую область (табл. 1), что наиболее характерно для индукторов метилхолантренового типа [30]. Указанное смещение спектра может отражать возрастание пероксидазных свойств у индуцируемых форм цитохрома, поскольку максимумы поглощения восстановленных комплексов с окисью углерода у каталазы и пероксидаз лежат в еще более коротковолновой области, около 420 нм.

Таблица 1
Влияние стандартных индукторов и ТХДД на положение максимума в дифференциальном спектре поглощения восстановленного комплекса цитохрома Р-450 с окисью углерода в микросомах печени крыс

| Группа животных | Положение максимума, нм |
|-----------------------------------|-------------------------|
| Интактная | 450,4 ± 0,1 |
| Индуцированная фенобарбиталом | 449,9 ± 0,2* |
| Индуцированная 3-метилхолантреном | 449,0 ± 0,1* |
| Индуцированная ТХДД | 447,9 ± 0,1* |

Примечание. Результаты представлены в виде среднее ± ошибка среднего. * - отличия от интактных животных достоверны (P<0.05). Животных, которым вводили ТХДД, забивали на 3 сутки. Положения максимумов в спектрах поглощения у животных, которым вводили растворители, совпадают с положениями максимумов у интактных животных.

Выявленные изменения состояния антиоксидантных систем указывают на то, что при действии ТХДД в среднесмертельных дозах у крыс и морских свинок наблюда-

ется интенсификация обмена глутатиона (рис. 4). Так, у обоих видов повышается активность глутатионредуктазы в цитозоле. Достоверное отклонение активно-

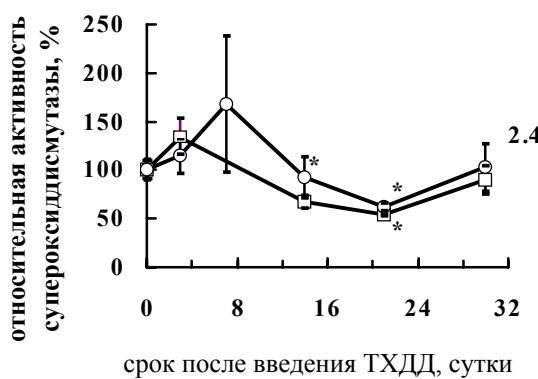
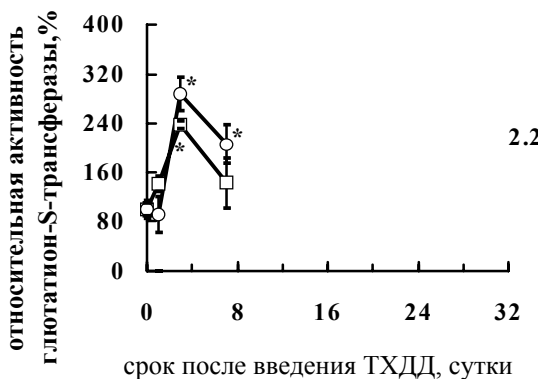
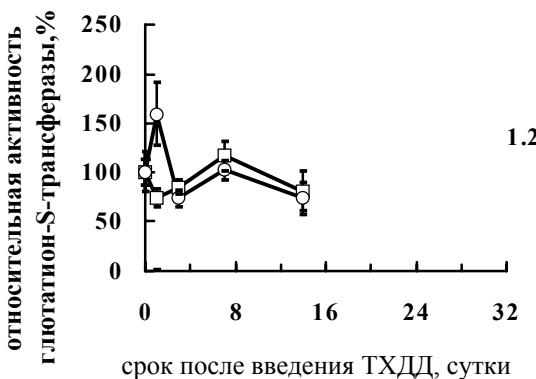
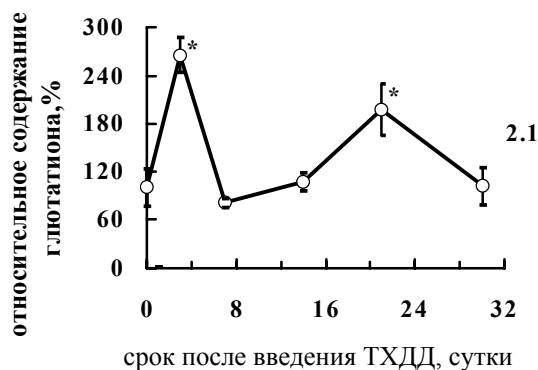
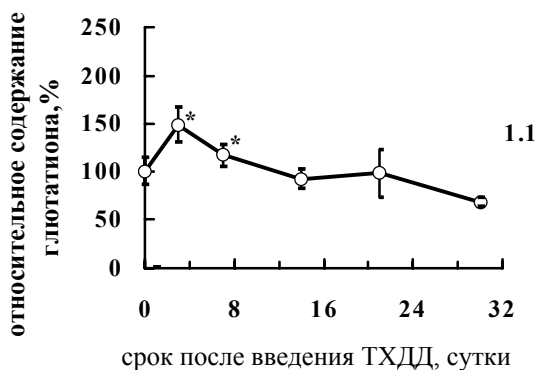


Рис. 4. Влияние воздействия ТХДД в среднесмертельной дозе на антиоксидантные показатели в печени млекопитающих. 1.* - морская свинка, 2.* - крыса нелинейная. *.2 и *.3 - в микросомах (□) и цитозоле (○), *.4 - в митохондриях (□) и цитозоле (○). Данные представлены так же, как на рис. 1.

сти этого фермента от контроля в данной фракции зарегистрировано на 7 сутки интоксикации у крыс и с 1 по 3 сутки у морских свинок. Однако активность глутатионредуктазы, связанная с микросомами, существенно повышается только у крыс. Достоверное изменение в последнем случае

имеет место с 1 суток и до конца эксперимента. Связанная с микросомами активность глутатионредуктазы у морских свинок практически не меняется.

Не меняется у данного вида и активность глутатион-S-трансферазы в обеих использованных фракциях, тогда как

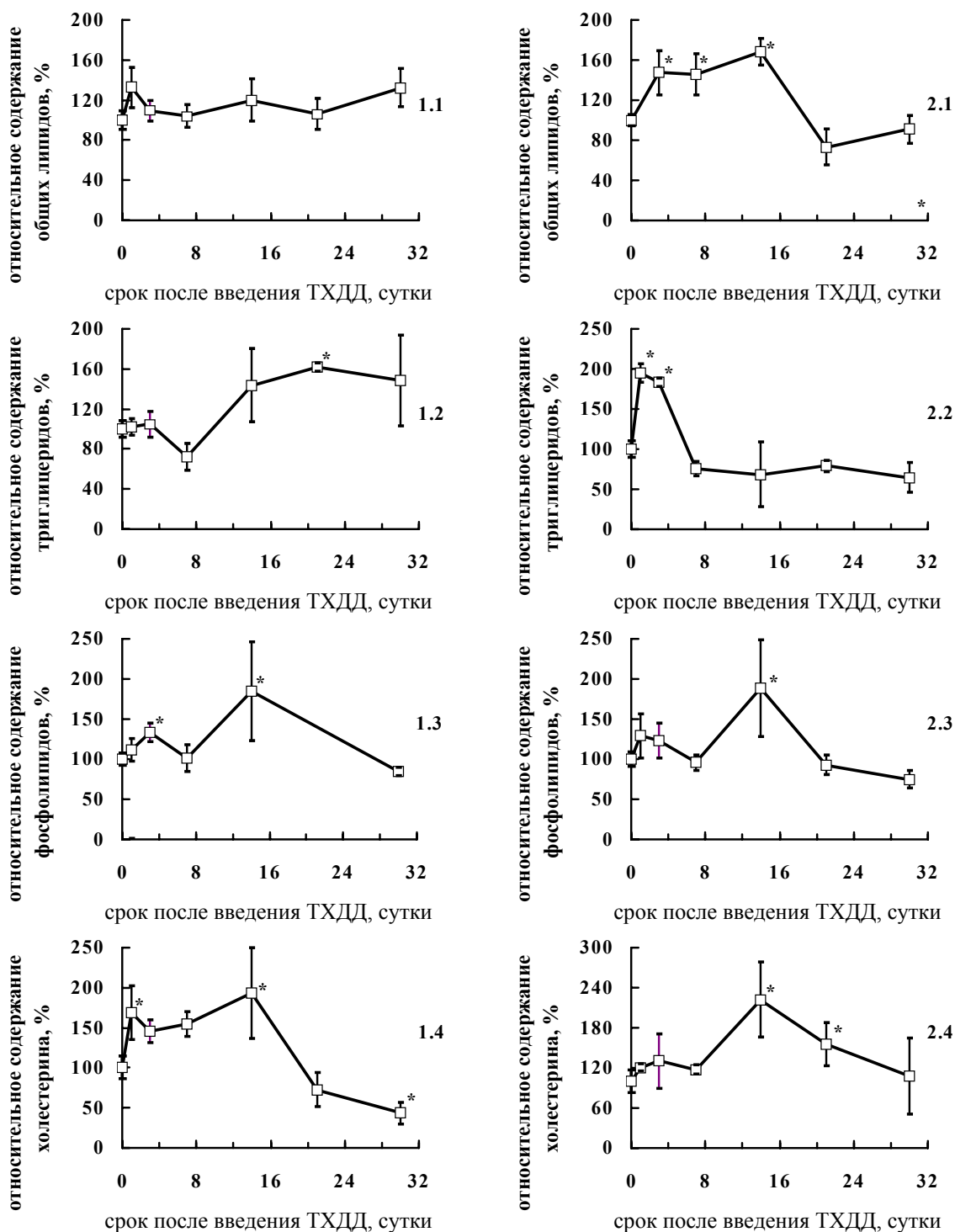


Рис. 5. Влияние воздействия ТХДД в среднесмертельной дозе на показатели липидного обмена в сыворотке крови млекопитающих. 1.* - морская свинка, 2.* - крыса нелинейная. Данные представлены так же, как на рис. 1.

у крыс наблюдается существенное повышение активности этого фермента в обеих фракциях на 3...7 сутки. Таким образом, изменения исследуемых показателей указывают на интенсификацию метаболизма глутатиона при интоксикации ТХДД. Интенсифицируются при интоксикации ТХДД и процессы биосинтеза глутатиона, поскольку у обоих видов было зарегистрировано увеличение его содержания печени к 3 суткам в 2,5-3,0 раза. В дальнейшем, к 30 суткам значение этого биохимического показателя возвратилось к норме.

Наблюдающиеся при интоксикации ТХДД изменения активности СОД существенно различаются у крыс и морских свинок (рис. 4). У первых динамика характеризуется снижением, достигающим достоверной величины на 22 сутки от момента введения ТХДД, как в митохондриях, так и в цитозоле. У вторых, наоборот, имеет место увеличение активности СОД, наиболее резко выраженное в митохондриях на 7 сутки.

Описанные особенности изменения активности фермента защиты от супероксиданиона на фоне увеличения продуцирования этой АФК в микросомах при интоксикации ТХДД возможно отражают то, что системы защиты от АФК у крыс рассчитаны на противостояние высокой интенсивности их продуцирования в норме и работают с запасом, позволяющим без прироста активности СОД инактивировать весь образующийся супероксиданион даже в условиях его повышенной генерации. В свою очередь, морские свинки имеют существенно более низкий уровень продуцирования АФК в норме и, соответственно, более низкий уровень активности ферментов защиты. В таких условиях у них, по-видимому, сформировался механизм индукции СОД при повышении генерации супероксиданиона, в отличие от крыс, у которых способность к индукции этого фермента, если и есть, то выражена слабо.

Вовлечение субстратов и ферментов липидного обмена в биохимический сдвиг, развивающийся в организме при попадании в него диоксина, в частности, мощная индукция Р-450-содержащей ОСФ и активация ПОЛ, приводят к существенным изменениям показателей липидного обмена в сыворотке крови морских свинок и крыс (рис. 5). Наиболее заметны эти изменения у

последнего вида, токсическое действие ТХДД на особей которого характеризуется выраженным поражением печени по типу жировой дистрофии [31]. В сыворотке крови крыс наблюдается увеличение всех исследуемых показателей. Уже на 1...3 сутки регистрируется повышение общего содержания липидов и триглицеридов, позднее, на 14 сутки, достоверно возрастает содержание холестерина и фосфолипидов. Полная нормализация сывороточных липидных показателей крыс происходит к 30 суткам. Согласно полученным данным, интоксикация ТХДД сопровождается у этого вида также и β -липопротеидемией (рис. 6), которая регистрируется, начиная с 7 суток после введения яда.

Морские свинки, поражение которых диоксином не сопровождается заметными дистрофическими изменениями в печени, характеризуются и менее выраженной липидемией (рис. 5). У них также наблюдается некоторое увеличение содержания в сыворотке триглицеридов, но несколько позднее, чем у крыс: на 20...30 сутки после введения ТХДД. Повышение содержания холестерина регистрируется у данного вида в течение первых двух недель, а затем значение этого показателя приближается к норме и даже становится ниже контроля на 30 сутки. Изменения, сходные с описанными для холестерина, имеют место и по содержанию в крови фосфолипидов. Однако все отмеченные изменения липидных показателей в сыворотке крови морских свинок после введения диоксина происходят на фоне отсутствия достоверных отклонений в общем содержании липидов.



Рис. 6. Влияние воздействия ТХДД в среднесмертельной дозе на содержание β -липопротеидов в сыворотке крови нелинейных крыс. Данные представлены так же, как на рис. 1.

Согласно приведенным результатам является прооксидантным. Это отражает экспериментальных исследований, вы- как наблюдаемая активация ПОЛ, так и зываемый ТХДД биохимический сдвиг ряд косвенных признаков, к которым

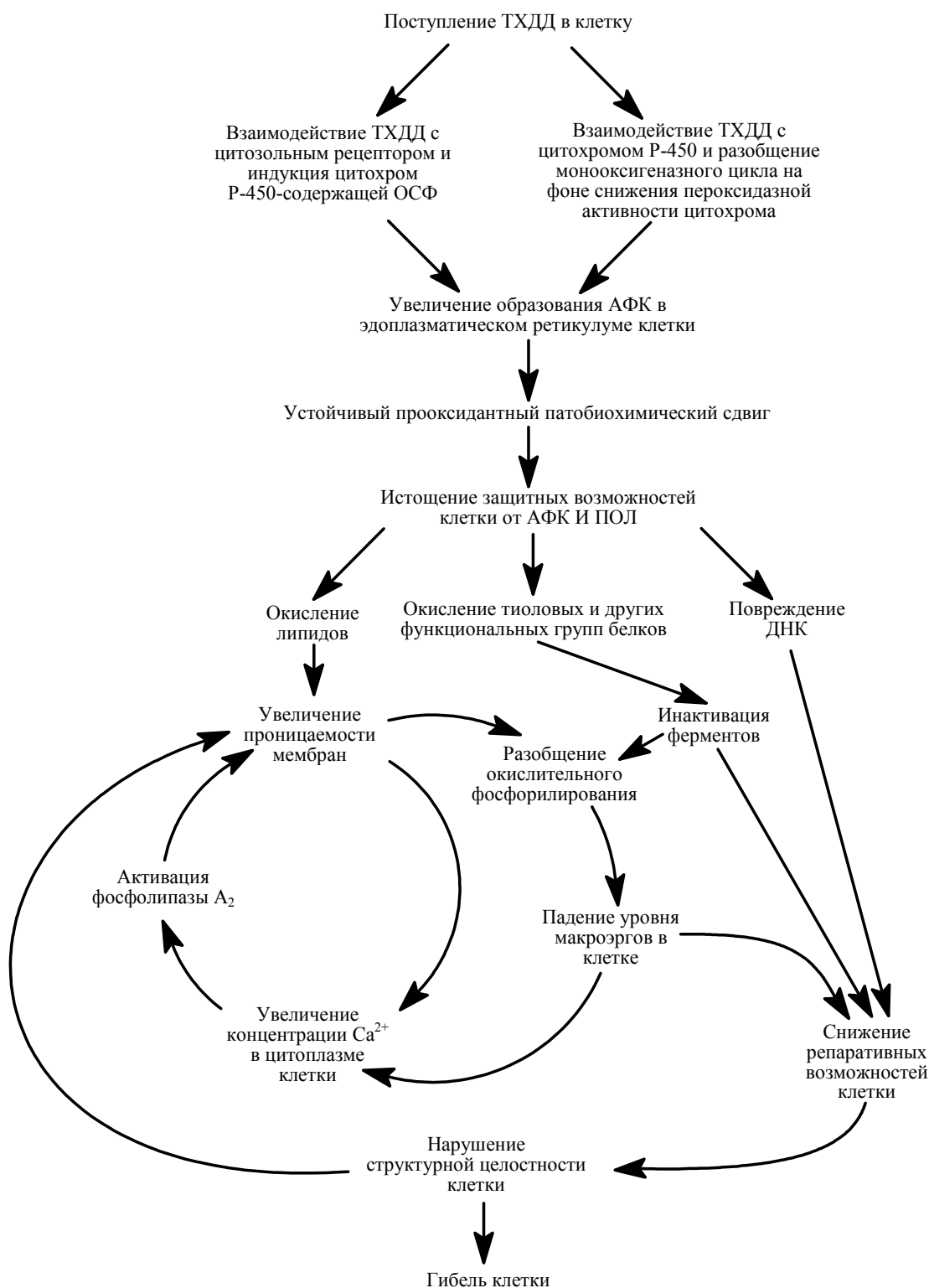


Рис. 7. Схема патобиохимического механизма повреждающего действия ТХДД на клетку

относятся стимуляция обмена глутатиона, повышение активности СОД, сходство выявленных изменений показателей липидного обмена в сыворотке крови с наблюдаемыми при интоксикации четыреххлористым углеродом и гиповитаминозе Е [32]. Механизм интенсификации ПОЛ заключается, вероятно всего, в разбалансе образования АФК цитохром Р-450-содержащей ОСФ и инактивации как самих АФК, так и продуктов инициируемых ими свободнорадикальных реакций, в том числе продуктов ПОЛ. На рис. 7 приводится схема возможного биохимического механизма повреждающего действия диоксина на клетку, ориентированная на ключевую роль ПОЛ. Согласно этой схеме, окисление липидов и тиоловых групп белков при повышенной интенсивности ПОЛ приводят к повышению проницаемости мембран и инактивации ряда ферментов с последующим снижением эффективности окислительного фосфорилирования и падению уровня макроэргов в клетке. Повышение проницаемости мембран, как и падение уровня макроэргов, способствует накоплению в плазме ионов Са²⁺ за счет его выхода из митохондриальных депо и диффузии из внеклеточной среды вследствие снижения эффективности кальциевых насосов цитоплазматической мембраны. Это, в свою очередь, создает условия для активации кальций-зависимой фосфолипазы А₂ наружной мембраны митохондрий [33]. Обусловленное повышением активности фосфолипазы А₂ накопление лизофосфолипидов имеет последствия, сходные с последствиями интенсификации ПОЛ: увеличение проницаемости мембран. Поскольку нарастающая деэнергизация клетки и снижение ее репаративных возможностей также приводит к нарушению целостности мембран, то в результате создаются условия для их самоувеличивающихся повреждений, в результате которых клетка теряет структурную целостность и, в конце концов, гибнет.

Сделанный при анализе экспериментальных данных вывод об увеличении продуцирования активных форм кислорода и снижении пероксидазной активности при воздействии ТХДД как неметаболизируемого липофильного нелетучего субстрата хорошо согласуется с современными представлениями о функционировании цитохром Р-450-содержащей ОСФ. Так, на рис. 8 представлен общепринятый

механизм окисления субстрата данной монооксигеназой [34]. Согласно приведенной схеме наряду с включением кислорода в молекулу субстрата имеет место разобщение монооксигеназного цикла [10, 34], приводящее к образованию с заметным выходом супероксиданиона или перекиси водорода в результате распада промежуточных комплексов цитохром Р-450-субстрат-кислород разных степеней восстановления. Высвобождающийся при этом фермент-субстратный комплекс опять восстанавливается цитохром Р-450-редуктазой и взаимодействует с кислородом в монооксигенажном цикле. Показано также, что кроме образования АФК разобщение монооксигеназного цикла может сопровождаться четырех-электронным восстановлением с образованием воды без окисления субстрата [10].

Описанное разобщение монооксигеназного цикла является причиной регистрируемого образования АФК в микросомах печени при окислении как экзогенных, так и эндогенных субстратов. В то же время известные ферменты, катализирующие реакции утилизации супероксиданиона и перекиси водорода: СОД, каталаза, разные пероксидазы, являются цитоплазматическими и не функционируют непосредственно в мембранах эндоплазматического ретикулума. Поэтому образованию АФК цитохром Р-450-содержащей ОСФ в непосредственной близости к ней, на первый взгляд, противостоят лишь жирорастворимые антиоксиданты типа α -токоферола, не обеспечивающие высокоэффективной защиты от ПОЛ [9, 15]. Однако необходимую защиту может обеспечить невосстановленный редуктазой цитохром Р-450, который в таком состоянии функционирует как пероксидаза и утилизирует перекись водорода, а также другие гидроперекиси [34, 35]. В литературе включение кислорода в молекулу субстрата цитохромом Р-450 по типу пероксидазной реакции получило название шунтирования монооксигеназного цикла [34]. С положением об антиоксидантной роли свободного цитохрома Р-450 согласуется то, что наличие у него пероксидазной активности сопровождается его содержанием в мембранах эндоплазматического ретикулума, более чем на порядок превышающим содержание НАДФ·Н-цитохром Р-450-редуктазы [34]. В таких

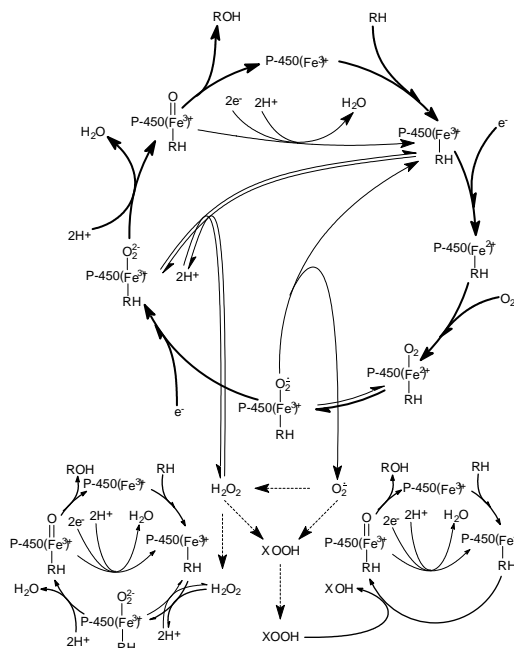


Рис. 8. Схема функционирования цитохром P-450 содержащей ОСФ в присутствии окисляемого субстрата - RH

условиях основная масса цитохрома должна функционировать как пероксидаза (малые циклы на рис. 8) и обеспечивать высокую эффективность инактивации перекиси водорода и липоперекисей в микросомальных мембранах, предохраняя их от повреждения в условиях интенсивного образования АФК в монооксигеназном цикле.

Попадание в организм ксенобиотика типа ТХДД, обладающего сродством к цитохрому P-450 и устойчивого к окислению, приводит к тому, что цитохром P-450-содержащая ОСФ начинает функционировать в режиме разобщенного монооксигеназного цикла (рис. 9). В этом случае выход активных форм кислорода может повышаться, как за счет интенсификации цикла [10], так и в силу выпадения внедрения кислорода в субстрат. Одновременно, по-видимому, имеет место пониженная способность комплекса цитохром P-450-ТХДД к утилизации перекиси водорода и других перекисей. Последнее позволяет объяснить наблюдаемую картину изменений выхода АФК в динамике интоксикации ТХДД. В частности, с этим согласуется повышение выхода перекиси в начале интоксикации в условиях максимальной концентрации ТХДД и минимального содержания цитохрома P-450. Затем, по мере выведения индуктора из организма и

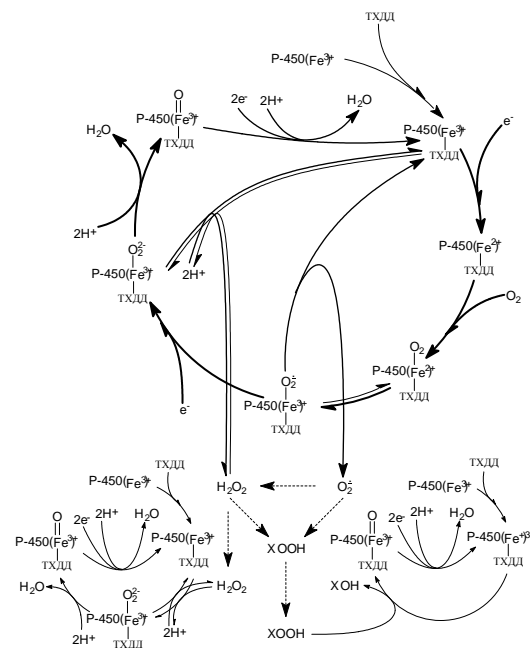


Рис. 9. Схема функционирования цитохром P-450 содержащей ОСФ в присутствии практически неокисляемого субстрата - ТХДД

увеличения содержания активного цитохрома P-450, пероксидазная активность возрастает, что приводит не только к восстановлению нормального уровня выхода перекиси, как у мышей, но и его снижению ниже нормы, как у крыс и морских свинок, при повышенной генерации супероксиданиона, достоверно регистрируемой у крыс и мышей.

В рамках излагаемой схемы, построенной на разобщении монооксигеназного цикла, приводящего к интенсификации суммарного выхода АФК, отдельного объяснения требует снижение выхода супероксиданиона в начале интоксикации. Возможное объяснение данного факта может заключаться в том, что высокой устойчивостью обладает не только комплекс ТХДД с цитохромом P-450, но и комплекс этого ксенобиотика с оксидцитохромом. В результате имеющее место разобщение протекает, главным образом, с образованием двух- и четырехэлектронновосстановленного кислорода при некотором уменьшении выхода одноэлектронновосстановленного.

Рост содержания цитохрома P-450 и отдельных его форм при незначительных изменениях активности цитохром P-450-редуктазы также хорошо вписывается в объяснение наблюдаемых изменений выхода перекиси и супероксиданиона при

действию диоксина с привлечением данных о пероксидазной активности цитохрома. Существенное повышение при индукции содержания цитохрома в микросомальных мембранах без соответствующих изменений содержания редуктазы приводит к тому, что большая часть его молекул способна функционировать только как пероксидаза и неспособна к генерации АФК. Не исключено, что описанное различие в изменениях содержания компонентов цитохром Р-450-содержащей ОСФ отражает эволюционно сформировавшийся механизм защиты мембран эндоплазматического ретикула от прооксидантного действия субстратов микросомального окисления.

В отличие от ТХДД достаточно высокая интенсивность метаболизма стандартных индукторов 3-метилхолантрена и фенобарбитала [36, 37], по-видимому, приводит к тому, что пероксидазная активность цитохрома не бывает подавлена в течение длительного времени. В результате в клетке не только не происходит интенсификации ПОЛ, но даже наблюдается пониженная скорость этого процесса в микросомах после введения указанных веществ *in vivo* [3]. Предложенный механизм повышения сопротивляемости организма интенсификации ПОЛ за счет индукции биосинтеза цитохрома Р-450 может объяснить снижение токсичности ТХДД при введении его однократно на фоне предварительных инъекций фенобарбитала, 3-метилхолантрена и малых доз самого диоксина [38]. Повышение же чувствительности к этому яду при действии хлорида кобальта, снижающего содержание цитохрома Р-450 в печени, может быть следствием пониженной устойчивости клетки и активации ПОЛ из-за снижения защитных функций данного гемопротейда [38].

Список литературы

1. The comparative toxicity of chlorinated dibenzo-p-dioxins in mice and guinea pigs/E.E. Mc Connell, J.A. Moore, J.K. Haseman et al//Toxicology and Applied Pharmacology.-1978.-Vol.44,№2.-P.335-356.
2. Young A.L. Long-term studies on the persistence and movement of TCDD in the natural ecosystem//Human and Environmental Risks Chlorinated Dioxins and Related Compounds/Edited by E. Tucker, A.L.Young and A.P. Gray.-New York and London, Plenum Press, 1982.-P.173-190.
3. Ляхович В.В., Цырлов И.Б. Индукция ферментов метаболизма ксенобиотиков.-Новосибирск:Наука,1981.-241с.
4. Hematologic and clinical chemistry effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in laboratory animals/J.G. Link, J.G. Vos, J.A. Moore et al// Environmental Health Perspectives.-1973.-Vol.5.-P.111-118.
5. Matsumura F. Biochemical aspects of action mechanisms of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related chemical in animals// Pharmacological Therapeutics.-1983.-Vol.19, №2.-P.195-209.
6. Stohs S.J., Hassan M.Q., Murray W.J. Lipid peroxidation as a possible cause of TCDD toxicity//Biochemical Biophysical Research Communication.-1983.-Vol.11, №3.-P.854-859.
7. Thyroid status and teromogenesis in rats treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin/Potter C.L., Moore R.W., Inborn S.L.et al//Toxicology and Applied Pharmacology.-1986.-Vol.84, №1.-P.45-55.
8. Hassan M.Q., Stohs S.J., Murray W.J. Comparative ability of TCDD to induce lipid peroxidation in rats, guinea pigs and syrian golden hamsters//Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology.-1983.-Vol.31,№6.-P.649-651.
9. Stohs S.J., Hassan M.Q., Murray W.J. Effect of BHA, d- α -tocoferol and retinol acetate on TCDD-mediated changes in lipid peroxidation, glutathion peroxidase activity and survival//Xenobiotica.-1984.-Vol.14, №7.-P.533-537.
10. Жуков А.А., Арчаков А.И. Стехиометрия реакций микросомального окисления. Распределение редокс-эквивалентов между моно-оксигеназными и оксидазными реакциями, катализируемыми цитохромом Р-450//Биохимия.-1985.-Т.50,№12.-С.1939-1941.
11. Aust E.D., Roering D.L., Pederson T.C. Evidence for Superoxide Generation by NADH-cytochrome C Reductase of Rat Liver Microsomes//Biochemical and Biophysical Research Communication.-1972.-Vol.47,№5.-P.1133-1137.
12. Kappus H., Sies H. Toxic drugs effects associated with oxygen metabolism: redox cycling and lipid peroxidation//Experimentia.-1981.-Vol.37,№12.-P.1233-1241.
13. Волков В.С., Боев В.М. Состояние свободнорадикального окисления

- липидов у белых крыс при хроническом воздействии диоксина//Гигиена и санитария.-1998.-№5.-С.54-57.
14. Fowler B.A., Lucier J.W., Hayes A.W. Organells as Tools in Toxicology/Edited by A.W. Hayes.-New York, Raven Press,1982.-P.635-658.
 15. Владимирова Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.:Наука,1972.-252с.
 16. Omura T., Sato R. The Carbon Monoxide-binding Pigment of Liver Microsomes. II. Solubilization, Purification and Properties//The Journal of Biological Chemistry.-1964.-Vol.239,№7.-P.2379-2385.
 17. Phillips A.H., Langdon R.C. Hepatic triphosphopyridine nucleotide-cytochrome C reductase isolation, characterization, and kinetic studies//The Journal of Biological Chemistry.-1962.-Vol.237,№8.-P.2652.
 18. Aryl Hydrocarbon Hydroxylase in Rat Brain Mitochondria: Properties of and Effect of Inhibitors and Inducers of Enzyme Aktivity/M. Das, P.K. Seth, R. Dixit et al//Archives of Biochemistry and Biophysics.-1982.-Vol.217,№1.-P.205-215.
 19. Misra H.P., Fridovich J. The role of superoxide anion in the autooxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase//Journal of Biological Chemistry.-1972.-Vol.247,№10.-P.3170-3175.
 20. Hydrogen Peroxide in Hepatic Microsomes/ A.G. Hildebrandt, L. Roots, M. Tjoe et al//Methods in Enzymology/Edited by S.Fleisher, L.Packer.-New York, Academic Press,1978.-Vol.52.-P.342-350.
 21. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl Groups//Archives of Biochemistry and Biophysics.-1959.-Vol.82,№1.-P.70-77.
 22. Ланкин В.З., Гуревич С.М. Ингибирование перекисления липидов и детоксикация липоперекисей защитными ферментативными системами (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза) при экспериментальном злокачественном росте//Доклады Академии Наук СССР.-1976.-Т.226,№3.-С.705-708.
 23. Habig W.H., Pabst M.J., Jacoby W.B. Glutathion-S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation//The Journal of Biological Chemistry.-1974.-Vol.249,№25.-P.7130-7139.
 24. Protein measurement with the Folin-phenol reagent/O.H. Lowry, N.J.Rosenbrough, A.L. Farr et al//Journal of Biological Chemistry.-1951.-Vol.193,№1.-P.265-275.
 26. Zolner N., Kirsch K. Uber die quantitave Bestimmung von Lipoiden (micromethode mittels die vieles naturlischen Lipoiden allen Bekannten plasmolipoiden) gemeinsamen sulfophosphovanilin-reaction//Zeitschrift fur die gesamte experimentelle Medicin.-1962.-Vol.135, №6.-P.545-561.
 26. Zilversmit D.B., Davis A.K. Microdetermination of plasma phospholipids by trichloroacetic acid precipitation//The Journal of Laboratory and Clinical Medicine.-1950.-Vol.35.-P.155-160.
 27. Bucolo G., David H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes//Clinical Chemistry.-1973.-v.19, №5.-P.476-482.
 28. Improved reagent for the enzymatic determination of serum cholesterol/Siedel G., Schlumberger H., Klose S. et al//The Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry.-1981.-Vol.19, №8.-P.838-839.
 29. Watson D. A simple method for the determination of serum cholesterol//Clinica Chimica Acta.-1960.-Vol.5, №5.-P.637-643.
 30. Мишина Д.В., Мишин В.М., Ляхович В.В. Индукция цитохрома P-448 в микросомах печени мышей инбредных линий после введения ксенобиотиков МХ-типа//Биохимия.-1986.-Т.51,№5.-С.719-728.
 31. Pathologic effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in laboratory animals/Gupta B.N., Vos S.G., Moore S.A. et al//Environmental Health Perspective.-1973.-Vol.52,№2.-P.125-140.
 32. Reynolds E.C. Comparison of the acute toxic effects of CCl₄, CHCl₃, ethanol, diethylether, thioacetamide (TA) and dimethylnitrosamine (DMNA)//Federationg Proceedings.-1965.-Vol.24,№2, part 1.-P.166.
 33. Relation of mitochondrial phospholipase A₂ activity to mitochondrial swelling/Weite M., Scherhof G.L., Boshouverst F.M.G. et al//The Journal of Lipid Research.-1969.-Vol.10,№5.-P.599-608.
 34. Арчаков А.И. Оксигеназы биологических мембран. (37 Баховское чтение).-М.:Наука,1982.-56с.
 35. Nordbrom G.D., White R.E., Coon M.J. Studies of hydroperoxide-dependent substrate hydroxylation by purified liver microsomal cytochrome P-450//Archives of Biochemistry and Biophysics.-Vo.175.-P.524-533.
 36. Freudenthal R.I., Carrol F.I. Metabolism of certain commonly used barbiturates//Drug Metabolism and Disposition.-1973.-Vol.2.-P.2655-2678.

-
37. Stoming T.A., Bornstein W., Bresnick E. The metabolism of 3-methylcholanthrene by rat liver microsomes- a reinvestigation//Biochemical and Biophysical Research Communications. -1977.-Vol.79,№4.-P.461-469. Pharmacology.-1978.-Vol.45,№2.-P.513-519.
38. Beatty P.W., Vaughn W.K., Neal R.A. Effect of alteration of rat hepatic mixed-function oxidase (MFO) activity on the toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)//Toxicology and Applied ***Abstract.*** *Influence of TCDD in lethal doses on lipid peroxidation, cytochrome P-450 containing monooxygenase functions, metabolism of active oxygen species and glutathion in liver of laboratory animals was studied. It was proposed that intensification of lipid peroxidation after TCDD treatment is due to imbalance in production and utilisation of active oxygen species.*