

УДК: 543.544: 543.51:615.91

ИЗМЕНЕНИЯ ПРОФИЛЕЙ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ СУБЛЕТАЛЬНЫХ КОЛИЧЕСТВ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ ОТРАВЛЯЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

А.И. Уколов, Т.И. Орлова,
Е.И. Савельева, А.С. Радилов,
Н.В. Гончаров

ФГУП «Научно-исследовательский
институт гигиены, профпатологии и
экологии человека» ФМБА России,
188663 Ленинградская область,
Всеволожский район,
г.п. Кузьмолковский, Российская
Федерация

Впервые исследовано влияние зарина (GB), зомана (GD) и российского вещества Vx (RVX) без применения и с применением антидотных препаратов (карбоксим или карбоксим в смеси с атропином) на качественный и количественный состав свободных и этерифицированных жирных кислот (СЖК и ЭЖК, соответственно) плазмы крови. Введение крысам доз GB и GD на уровне $\frac{1}{2}DL_{50}$ вызывает уменьшение концентраций СЖК в плазме крови через 3 часа. Через 24 часа уровень СЖК возвращается к норме. Введение $2 \times 0.4DL_{50}$ RVX обуславливает повышенный уровень ЭЖК и СЖК в плазме крови в течение недели, в том числе обогащение полиненасыщенными кислотами фракции СЖК. Антидотная терапия нормализует динамику СЖК и ЭЖК, но не предотвращает изменения их уровней в первые часы. RVX в отличие от фосфорорганических пестицидов на уровне $\frac{1}{2}DL_{50}$ ингибирует ацетилхолинэстеразу (АХЭ), но не влияет на липидный обмен в первые 24 часа.

Ключевые слова: фосфорорганические соединения, зарин, зоман, RVX, жирные кислоты, плазма крови.

Введение. Механизм токсического действия фосфорорганических соединений (ФОС) обусловлен главным образом фосфорилированием серинового остатка в активном центре ацетилхолинэстеразы (АХЭ, КФ 3.1.1.7) и, соответственно, ингибировании этого фермента. АХЭ катализирует гидролиз нейротрансмиттера ацетилхолина с образованием холина и ацетата. Однако, помимо АХЭ, в человеческом организме присутствует более 1000 сериновых гидролаз и, по разным оценкам, около 50 из них являются мишенями для ФОС. ФОС имеют различный профиль ингибирования гидролаз [1]. Среди молекулярных мишеней ФОС - лизофосфолипаза (одно из тривиальных названий - нейротоксическая эстераза, КФ 3.1.1.5) [2,3], амидгидролаза жирных кислот (ФААН, КФ 3.5.1.99), моноацилглицерол липаза (MAGL, КФ 3.1.1.23) [4], лецитин-холестерол ацилтрансфераза (LCAT, КФ 2.3.1.43)

[5], арилэстераза (КФ 3.1.1.2), холестеролэстераза (KIAA1363, КФ 3.1.1.13), гормон-чувствительная липаза (КФ 3.1.1.79). Некоторые липазы участвуют в детоксификации ФОС in vivo; так, холестеролэстераза гидролизует хлорпирифос-оксон и параоксон до диалкилфосфатов [6].

ФОС могут влиять на метаболизм углеводов и липидов, обуславливая инсулинорезистентность [7,8] и нейродегенерацию [9]. В таблице 1 приведены некоторые примеры известных фактов, свидетельствующих о влиянии ФОС на метаболизм липидов.

Данные о влиянии ФОС на метаболизм липидов неоднозначны и трудно поддаются интерпретации. Перечисленные ФОС, за исключением GD и RVX, приводят к повышению уровня ТГ в плазме крови; повышают уровень ЛПВП у кроликов, но могут снижать его у крыс, изменения ЛПНП при этом противоположны; выявлено снижение

Уколов Антон Игоревич (Ukolov Anton Igorevich), кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории аналитической токсикологии ФГУП «НИИГПЭЧ» ФМБА России, 188663, Ленинградская область, AntonUkolov@gmail.com

Орлова Татьяна Игоревна (Orlova Tatyana Igorevna), научный сотрудник лаборатории аналитической токсикологии ФГУП «НИИГПЭЧ» ФМБА России, 188663, Ленинградская область, orlovatatianageph@mail.ru

Савельева Елена Игоревна (Savelieva Elena Igorevna), доктор химических наук, заведующий лабораторией аналитической токсикологии ФГУП «НИИГПЭЧ» ФМБА России, 188663, Ленинградская область, ESavelieva59@mail.ru

Радилов Андрей Станиславович (Radilov Andrey Stanislavovich), доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом токсикологии, заместитель директора по научной работе ФГУП «НИИГПЭЧ» ФМБА России, 188663, Ленинградская область, radilov@iiorphe.ru

Гончаров Николай Васильевич (Goncharov Nikolay Vasilievich), доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории аналитической токсикологии ФГУП «НИИГПЭЧ» ФМБА России, 188663, Ленинградская область, ngoncharov@gmail.com

уровня ФЛ, но уровень лизофосфатидилхолинов при этом повышается.

Исследование неспецифических физиолого-биохимических показателей, в том числе маркеров метаболизма липидов, позволит повысить надежность диагностики, получить дополнительные сведения о тяжести последствий и патогенезе отравления [17]. Целью настоящего исследования стало изучение взаимосвязи профиля жирных кислот крови крыс в течение 7 суток после острого отравления фосфорорганическими отравляющими веществами (ФОВ) на примере зарина, зомана и RVX, с применением и без применения антидотной терапии.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проводили на белых нелинейных крысах-самцах массой 180-230 г. Условия содержания экспериментальных животных соответствовали «Правилам лабораторной практики» (Приказ Минздравсоцразвития от 23.08.2010 N 708н). Для получения плазмы кровь, отобранную после декапитации крыс в пробирки с ЭДТА-К3, центрифугировали 15 мин при 4000g.

В первом эксперименте использовали 5 групп

животных. Трех группам вводили ФОВ, одна группа получала только антидот, контрольная группа получала равный объем физиологического раствора. GD, GB и RVX вводили подкожно (п/к) в дозах 90, 45 и 6 мкг/кг, соответственно ($1/2 DL_{50}$). Карбоксим (10 мг/кг) в смеси с атропином (30 мг/кг) [18] вводили внутримышечно сразу после отравления. Измерение показателей проводили через 3 и 24 часа. На каждую временную точку было взято 3 животных. Исследовали качественный и количественный состав СЖК плазмы крови крыс.

Во втором эксперименте использовали 3 группы животных. Первой группе двукратно вводили п/к RVX в дозах 4.8 мкг/кг ($2 \times 0.4 DL_{50}$) с интервалом 1 час, таким образом, введенная доза составила 9,6 мкг/кг. Второй группе после введения RVX, вводили карбоксим следующим образом: непосредственно перед употреблением содержимое одной ампулы разводили в физиологическом растворе (смешивали с 14 мл физиологического раствора и стерилизовали фильтрацией) и вводили внутримышечно (в/м) из расчета 100 мкл/100 г веса тела сразу после введения RVX. Контроль-

Таблица 1

Известные факты влияния ФОС на метаболизм липидов

ФОС	Доза (DL_{50}), способ введения, животные	Орган или образец	Эффект	Ссылка
Диазинон	128 мг/кг (300-400 мг/кг), в/ж, крысы	Плазма	24 часа: ОХ \approx , ФЛ \downarrow , ЛПВП-Х \downarrow , ЛПНП \uparrow , ТГ \uparrow	[10]
Малатион	400 мг/кг (5400-5700 мг/кг), в/ж, крысы	Плазма	ЛПВП \approx , ОХ \downarrow *, ЛПНП \uparrow , ТГ \uparrow	[11]
Хлорпирифос	50 мг/кг (95-270 мг/кг), п/к, крысы	Плазма	8-24 часа: ЛПВП \downarrow , ОХ \approx , ЛПНП \uparrow , ТГ \uparrow	[12]
Фенитротин	50 мг/кг (250-800 мг/кг), п/к, мыши	Плазма	ТГ \uparrow в 1,7 раз	[4]
Диметоат	0.04-0.36 мг/кг/день (180-330 мг/кг), в/ж, крысы	Плазма	Арахидоновая к-та \downarrow , сфингозины \downarrow , лизоФХ \uparrow	[13]
Дихлофос	12 мг/кг (25-80 мг/кг), в ДМСО в глаза, кролики	Сыворотка	ЛПВП \uparrow T $_{max}$ 4 ч; ЛПНП \downarrow T $_{min}$ 4 ч; ЛПОНП \approx , ТГ \uparrow , ЭЖК \uparrow T $_{max}$ 24 ч; СЖК \downarrow - тенденция	[14]
Хлорфенвинфос	0.3 мг/кг (9.6-39 мг/кг), в/ж, крысы, 14 дней подряд	Мозг	ТГ \uparrow на 73%, ФЛ \downarrow на 22%, СЖК \approx , ОХ \approx	[15]
Зоман	100 мкг/кг (90 мкг/кг), п/к, крысы	Мозг	СЖК \uparrow	[22]
	0.4 DL_{50} дважды с интервалом 1 час, п/к, крысы	Сыворотка	ТГ \approx	[16]
RVX	0.4 DL_{50} (12 мкг/кг), дважды с интервалом 1 час, п/к, крысы	Сыворотка	ТГ \approx	

Примечание: \uparrow - увеличение концентрации, \downarrow - уменьшение концентрации, \approx - изменений не выявлено, * - быстрое восстановление.

Сокращения: ФЛ - фосфолипиды, ОХ - общий холестерол, ЛПВП - липопротеины высокой плотности, ЛПНП - липопротеины низкой плотности, ТГ - триглицериды, ДГ - дилицериды, ЛПВП-Х - холестерол ЛПВП, ФХ - фосфатидилхолины, СЖК - свободные жирные кислоты.

ная группа получала равный объем физиологического раствора. Измерение показателей проводили через 3, 24, 72 часа и 1 неделю. На каждую временную точку было взято 6 животных. Измеряли качественный и количественный состав СЖК и ЭЖК плазмы крови крыс.

Определение СЖК и ЭЖК проводили двухстадийным методом, разработанным в НИИ ГПЭЧ [19,20]. Первая стадия – переэтерификация этерифицированных ЖК раствором метоксида калия в метаноле, вторая - экстрактивное алкилирование СЖК и измерение концентраций метиловых эфиров методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием. В работе использовали газовый хроматограф Agilent 7890A с тандемным масс-селективным детектором Agilent 7000 и капиллярной колонкой HP-5MS, 30 м × 250 мкм, толщина слоя фазы 0.25 мкм.

Анализ данных проводили методом PLS-DA, который является частным случаем метода главных компонент (англ. PCA – principal component analysis) [21]. С математической точки зрения метод главных компонент – это декомпозиция исходной двумерной матрицы X, т.е. представление ее в виде произведения двух двумерных матриц T и P, где T – матрица счетов, P – матрица нагрузок.

При анализе данных методом PCA особое внимание уделяется графикам счетов и нагрузок, которые несут в себе информацию о распределении данных. На графике счетов каждый образец изображается в координатах t_1 и t_2 (старшие главные компоненты ГК1 и ГК2) или в координатах младших компонент t_3 , t_4 и пр. Близость двух точек означает их схожесть, т.е. положительную корреляцию. Точки, расположенные под прямым углом, являются некоррелированными, а расположенные диаметрально противоположно – имеют отрицательную корреляцию. График нагрузок при этом используется для исследования роли переменных. На графике нагрузок каждый образец изображается в координатах p_1 и p_2 . Анализ графика нагрузок позволяет установить, какие переменные коррелируют друг с другом.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью прикладного пакета программ «STATISTICA» (версия 6.0, StatSoft Inc, 2001) и Microsoft Excel 2007 с дополнением Multibase 2014. В случае трех и более выборок различия по анализируемым показателям оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим попарным межгрупповым сравнением величин по критерию Фишера. Для выявления взаимосвязей между изучаемыми показателями вычисляли коэффициент корреляции Пирсона. Для всех видов анализа статистически значимыми по сравнению с контролем считали значения с $p < 0.05$. Резуль-

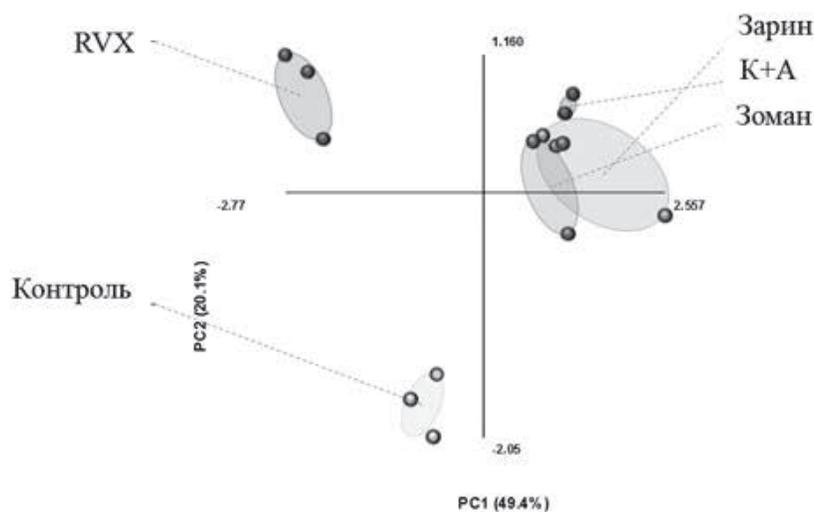


Рис. 1. График «счетов» старших главных компонент, иллюстрирующий различия между контрольной группой животных, группами, которым вводили GB, GD, RVX и группой которым вводили смесь карбоксима и атропина

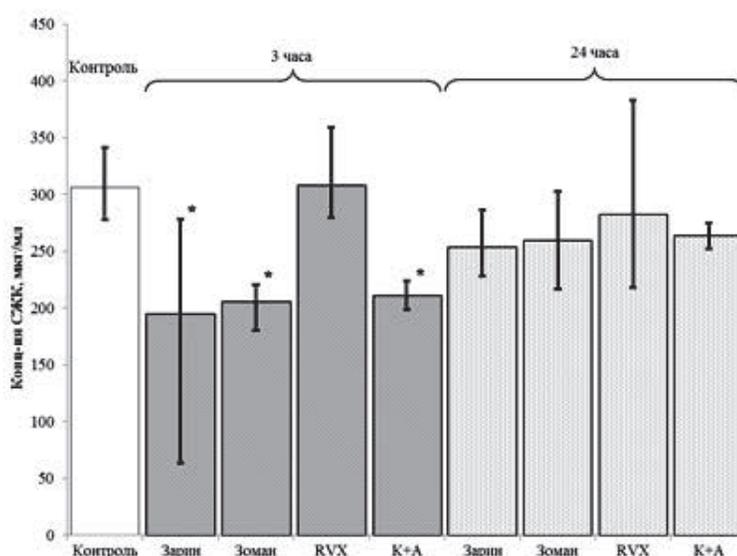


Рис. 2. Изменение суммарного содержания СЖК при введении крысам GB, GD, RVX в дозах на уровне $\frac{1}{2}DL_{50}$, а также смеси карбоксима с атропином (К+А)

таты представлены как медиана (5%; 95% перцентиль).

Результаты и обсуждение. На рисунке 1 показаны профили СЖК при введении зарина, зомана и RVX на уровне $\frac{1}{2} DL_{50}$ и смеси карбоксиа и атропина (К+А). Профиль СЖК через 3 часа после введения RVX заметно отличается от профиля контрольной группы и групп, которым вводили другие ФОВ или карбоксим в смеси с атропином.

Введение крысам GB или GD вызывает уменьшение концентраций СЖК в плазме крови через 3 часа на 42% и на 34%, соответственно ($p < 0.05$, рис. 2). Затем, через 24 часа уровень СЖК возвращается к норме. Результаты измерений суммированы в таблице 2.

Известно [22], что зоман вызывает судороги, которые сопровождаются повышенным катаболизмом фосфолипидов в мозгу крыс с образованием холина и СЖК. Судороги, вызванные иными причинами, например, гипоксией, бихукуллином (антагонист ГАМКА-рецепторов) или обратимым ингибитором холинэстеразы неостигмином [14], также приводят к увеличению концентраций СЖК (особенно арахидоновой кислоты) и диацилглицеридов в мозгу, вследствие активации фосфолипазы А2 [23], причем введение антиконвульсантов после отравления зоманом предотвращает увеличение концентраций СЖК в мозгу, но не предотвращает ингибирование АСhE [24].

С другой стороны, ФОС подавляют действие липопротеинлипаз и холестеролэстеразы (КФ 3.1.1.13) [25], что должно приводить именно к уменьшению концентраций СЖК.

Антидотная терапия с помощью одновременного введения реактиватора холинэстеразы карбоксиа и антагониста мускариновых рецепторов атропина [18] не оказывает влияния на профиль изменения концентраций СЖК после отравления ФОВ (рис. 3): наблюдается снижение концентраций СЖК через 3 часа и восстановление через 24 часа.

Интересно отметить, что введение карбоксиа с атропином крысам без введения ФОВ оказывает идентичное влияние на уровень СЖК (рис. 2). Известно, что атропин предотвращает активацию бета-клеток поджелудочной железы и выброс инсулина в ответ на действие глюкозы [26]. При этом подавляется абсорбция глюкозы в кишечнике, т.е. повышение уровня глюкозы

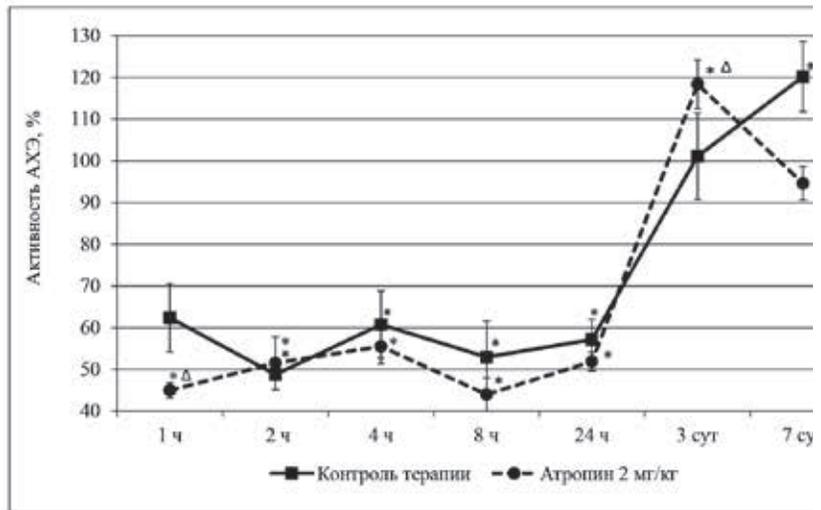


Рис. 3. Изменение суммарного содержания СЖК при введении крысам доз GB, GD, RVX на уровне $\frac{1}{2} DL_{50}$, с последующим введением карбоксиа и атропина

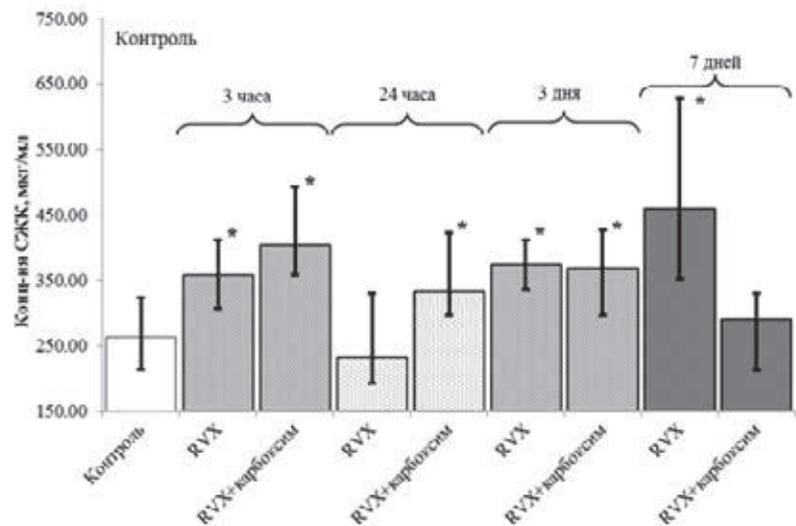


Рис. 4. Изменение суммарного содержания СЖК при введении крысам доз RVX на уровне $2 \times 0.4 DL_{50}$, а также с последующим введением карбоксиа

крови компенсируется системными механизмами. С другой стороны, атропин повышает чувствительность к инсулину [27], что может быть обусловлено также системными эффектами, но центрального действия, поскольку он легко проникает через гемато-энцефалический барьер и действует на М1 и М3 рецепторы ствола мозга, миндалевидного тела, гиппокампа и коры мозга [28]. Кроме того, возможно местное действие атропина на вагальные афференты желудочно-кишечного тракта, регулирующие потребление и всасывание пищи [29].

RVX проявляет иное действие на концентрации СЖК в плазме крови в первые часы после отравления. Введение RVX в дозе $\frac{1}{2}$ DL₅₀ (рис. 2) вообще не оказывает влияния на концентрации СЖК в течение суток после отравления, а введение 2×0.4 DL₅₀ RVX (рис. 4) вызывает их значимое увеличение на 35% через 3 часа. Введение карбокси-ма в смеси с атропином после воздействия RVX в дозе $\frac{1}{2}$ DL₅₀ приводит к снижению и последующему восстановлению СЖК (рис. 4). Введение реактиватора карбокси-ма после двукратного введения RVX в дозе 0.4 DL₅₀ приводит к увеличению концентраций СЖК через 3 часа с последующей нормализацией через сутки. Известно, что карбоксим, как и многие другие реактиваторы, не проникает через гематоэнцефалический барьер и, следовательно, не может реактивировать АХЭ мозга [30].

Таким образом, можно предположить, что влияние различных ФОВ и атропина на уровень и профиль СЖК в первые сутки после отравления обусловлено главным образом системными эффектами нейрогуморального характера [31].

В плазме крови крыс подвергшихся воздействию карбокси-ма уровень СЖК выше в период 3-24 часа (рис. 4) по сравнению с крысами получавшими только RVX. Однако на 7-е сутки после отравления уровень СЖК при использовании карбокси-ма снижается до нормальных значений.

Отравление RVX в дозе 2×0.4 DL₅₀ характеризуется и более длительным воздействием на метаболизм липидов (рис. 4): через 24 часа после отравления происходит временный спад концентрации СЖК практически до исходного уровня, однако уже через 7 дней концентрации СЖК превышают значения определенные в контрольной группе на 81%. При таком увеличении концентрации СЖК могут проявлять т.н. липотоксичность и обуславливать инсулинорезистентность [32]. Повышенная концентрация СЖК в плазме приводит к нарушению секреции инсулина [15]: в течение короткого времени экспонирования СЖК (несколько часов) глюкозо-зависимая секреция инсулина увеличивается, тогда, как при хроническом воздействии СЖК секреция инсулина снижается [33]. Избыточная аккумуляция внутримышечных метаболитов СЖК, таких как ацил-КоА, церамид и диацилглицеролы может приводить к избыточной активации различных ферментных систем [34]. Терапия карбоксимом предотвращает увеличение СЖК спустя 7 суток после отравления (рис. 4): в период 0-72 часа уровень СЖК повышен, однако затем через 7 дней снижается до нормы. Разница в динамике СЖК при отравлении RVX без применения и с применением реактиватора может быть обусловлена различным балансом молекулярных и системных эффектов. Ингибирование АХЭ эритроцитов и нейромышечных синапсов

обуславливает гиперстимуляцию клеток поджелудочной железы ацетилхолином [35], который, воздействуя на бета-клетки поджелудочной железы, способствует выбросу инсулина, т.е. возникает порочный круг: поджелудочная железа реагирует на повышенный уровень глюкозы и ацетилхолина, а ЦНС реагирует на кажущийся недостаток глюкозы при фактическом ее избытке. Тем не менее, повышенный выброс инсулина способствует утилизации глюкозы в других тканях (главным образом в мышцах). Инсулин также индуцирует активность липопротеинлипазы эндотелия (КФ 3.1.1.34) и расщепление ТГ, поступающих из печени и кишечника в виде липопротеиновых комплексов. Первичное нарастание концентраций СЖК сменяется их снижением, очевидно, вследствие КоА-зависимого окисления жирных кислот (ацил-КоА-дегидрогеназа и оксиацил-КоА-дегидрогеназа). Наконец, действие инсулина и глюкозы на нейроны центра насыщения гипоталамуса - одна из возможных причин отказа от приема пищи [36]. Последующий рост уровня СЖК в крови животных с 1 по 7 сутки без применения оксимной терапии может быть обусловлен нарастанием уровня и активности панкреатической липазы (триацилглицеролацилгидролаза, КФ 3.1.1.3) в крови в результате развивающегося острого панкреатита [37-39]. Более высокий уровень СЖК в первые сутки в группе с применением оксимной терапии возможно объясняется тем, что, несмотря на реактивацию АХЭ и, как результат, менее выраженную холинергическую стимуляцию клеток поджелудочной железы, липопротеинлипазы также реактивируются карбоксимом, что обуславливает их высокую активность в первые сутки после отравления RVX и снижение активности до нормы через неделю после отравления (острый панкреатит, очевидно, не развивается). Отсутствие подобного эффекта при отравлении животных GB и GD возможно объясняется более быстрым старением образующихся аддуктов, большим молярным количеством этих ФОВ по сравнению с RVX при эквитоксических дозах, наконец, ингибирующим эффектом самих оксимов [40]. При интерпретации полученных данных следует иметь в виду, что оксимы, наряду с АХЭ, реактивируют и карбоксилэстеразы (КЭ) которые имеют широкую субстратную специфичность и, помимо ксенобиотиков, гидролизуют эндобиотики, в том числе эфиры холестерина и триацилглицериды. При этом грызуны отличаются высокой активностью КЭ в плазме крови [41,42].

Концентрации ЭЖК при введении RVX увеличиваются на 30% через 7 дней относительно контрольной группы (рис. 5). Стоит отметить, что показатель ЭЖК - это валовое количество этерифицированных жирных кислот, входящих в различные соединения в виде ацильных групп, поэто-

му невозможно точно установить их фракционный состав. Однако, как было отмечено ранее, изменений уровня ТГ при введении 2×0.4 DL₅₀ RVX не выявлено [16], следовательно, прирост концентраций ЭЖК происходит за счет других классов липидов крови. Это могут быть эфиры холестерина, т.к. известно, что активность лецитин-холестеролацилтрансферазы (КФ 2.3.1.43) практически не снижается при отравлении ФОС [43], тогда как уровень общего холестерина может повышаться [16,44].

Введение карбоксима сразу после RVX (рис. 5) предотвращает накопление ЭЖК через неделю после отравления, однако через сутки повышение более выражено (приблизительно на 20%). Поскольку около 75% лецитин-холестеролацилтрансферазы находится в составе ЛПВП, а 25% - в составе апоВ-частиц [45], мы полагаем, что обнаруженные отличия в уровне ЭЖК могут быть обусловлены разным соотношением липопротеидов крови. В результате, следует принимать во внимание уровень стресса и активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси [46].

Для характеристики качественного изменения профилей ЖК можно использовать соответствующие индексы [47]: SFAF – суммарное количество насыщенных ЖК, PUFAF – суммарное количество полиненасыщенных ЖК, USIF – индекс неопределенности (вычисляется по формуле 1), OFAF – суммарное количество нечетных ЖК, а также P/SF (формула 2). Индекс P/S равен доли полиненасыщенных жирных кислот в общем содержании свободных или этерифицированных ЖК. Нижний индекс F – указывает на фракцию свободных ЖК, а E – на фракцию этерифицированных ЖК.

$$USI = \sum FA_i \times DB_i \quad (1)$$

где FA – концентрация i-той ЖК в мкг/мл;

DB – число двойных связей C=C в молекуле i-той ЖК.

$$P/S_{F(E)} = \frac{PUFA_{F(E)}}{F(E)FA} \quad (2)$$

где F(E)FA – суммарная концентрация свободных или этерифицированных жирных кислот в мкг/мл;

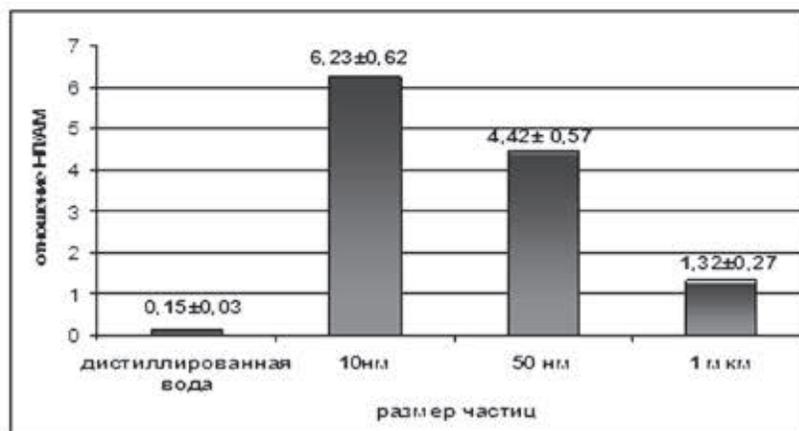


Рис. 5. Изменение суммарного содержания ЭЖК при введении крысам доз RVX на уровне 2×0.4 DL₅₀, а также с последующим введением карбоксима

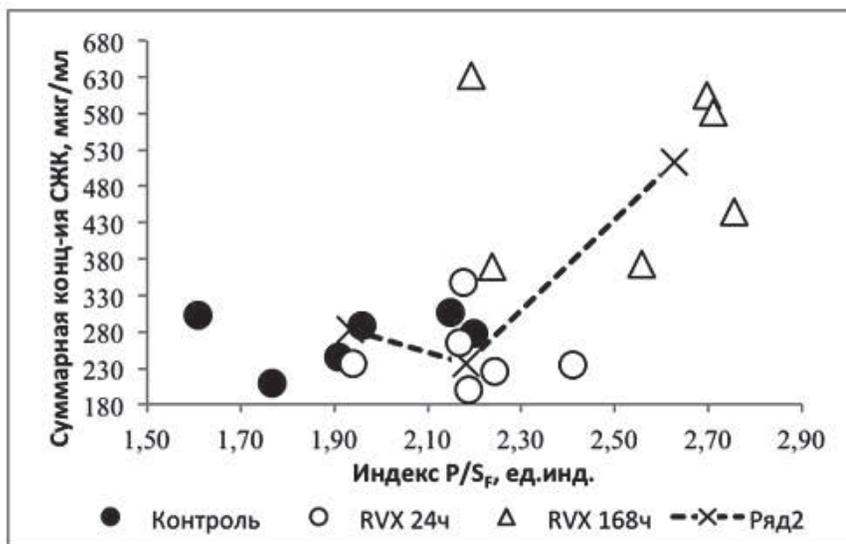


Рис. 6. Изменение профилей СЖК после введения 2×0.4 50 RVX в координатах (индекс P/SF; суммарная концентрация СЖК). Пунктирной линией соединены точки соответствующие медианам групп.

PUFA_{F(E)} – суммарная концентрация свободных или этерифицированных полиненасыщенных жирных кислот.

Большая часть таких показателей коррелирует с общим изменением СЖК и ЭЖК, однако, доля свободных нечетных ЖК (OFAF) возрастает при отравлении зоманом и заринном, наряду с этим возрастает соотношение P/SF, то есть увеличивается доля ПНЖК в составе СЖК крови. Стоит отметить, что суммарное количество ПНЖК падает согласно общему изменению СЖК, однако доля их возрастает. То есть в первую очередь происходит утилизация насыщенных четных СЖК. Данная зависимость сохраняется и при изолированном введении карбоксима с атропином.

Таблица 2

Результаты измерений концентраций СЖК и ЭЖК в плазме крови крыс при воздействии различных ФОВ и антидотной терапии

Группа	Время отбора проб, ч	Сумма СЖК, мкг/мл	Сумма ЭЖК, мкг/мл	P/S _F , ед.инд.	P/S _E , ед.инд.
Контроль (1 серия)	фон	306.5 (277.5;341.9)	-	1.89 (1.71; 2.11)	-
Зарин ½DL ₅₀	3	195.0* (63.8; 278.3)	-	2.46* (0.80; 3.51)	-
	24	253.8 (228.1; 286.6)	-	2.18 (1.96; 2.46)	-
Зоман ½DL ₅₀	3	206.0* (180.8; 220.7)	-	2.62* (2.30; 2.81)	-
	24	259.5 (217.0; 302.7)	-	2.42* (2.02; 2.82)	-
RVX ½DL ₅₀	3	308.6 (279.6;358.8)	-	2.02 (1.83; 2.34)	-
	24	282.6 (218.0; 383.2)	-	1.65 (1.27; 2.23)	-
Зарин ½DL ₅₀ + карбоксим и атропин	3	187.6* (176.5; 199.4)	-	3.06* (2.88; 3.25)	-
	24	284.0 (260.8; 306.3)	-	1.96 (1.80; 2.11)	-
Зоман ½DL ₅₀ + карбоксим и атропин	3	244.4* (231.0; 257.7)	-	2.57* (2.43; 2.71)	-
	24	374.9 (354.7; 395.2)	-	2.92* (2.76; 3.08)	-
RVX ½DL ₅₀ + карбоксим и атропин	3	237.8* (189.5; 284.3)	-	2.21* (1.76; 2.64)	-
	24	269.9 (239.6; 412.9)	-	1.57 (1.39; 2.40)	-
карбоксим и атропин	3	211.3* (198.4; 224.3)	-	2.85* (2.68; 3.02)	-
	24	263.9 (252.6; 275.2)	-	2.07 (1.98; 2.16)	-
Контроль (2 серия)	фон	263.3 (213.3; 322.8)	1156.0 (987.0; 1567.5)	1.93 (1.65; 2.19)	3.13 (3.06; 3.30)
RVX 2×0.4 DL ₅₀	3	358.3* (307.5; 411.8)	1235.0 (1101.4; 1532.3)	2.52* (2.28; 2.63)	3.31 (3.14; 3.50)
	24	231.4 (193.0; 330.3)	1325.8* (1152.8;1470.4)	2.18* (2.00; 2.37)	3.26 (3.08; 3.52)
	72	374.5* (335.8; 411.5)	1262.4 (1038.3;1769.1)	2.61* (2.45; 2.70)	3.24 (3.15; 3.60)
	168	459.6* (351.7; 628.9)	1585.2* (1102.7;2159.0)	2.63* (2.21; 2.75)	3.32 (3.14; 3.78)
RVX 2×0.4 DL ₅₀ + Карбоксим	3	407.9* (278.8; 505.9)	1250.0 (1125.7;1546.7)	2.68* (2.05; 2.88)	3.20 (3.09; 3.41)
	24	334.2* (295.7; 440.0)	1589.4* (1362.6;1937.6)	2.61* (2.29; 2.85)	3.75* (3.55; 4.01)
	72	363.3* (295.7; 427.1)	1278.7 (909.5;1821.5)	2.49* (2.34; 2.55)	2.95 (2.88; 3.27)
	168	270.4 (208.1; 339.5)	1257.9 (966.3;1623.3)	2.41* (2.27; 2.72)	3.24 (3.16; 3.36)

Примечание: * - достоверные различия по сравнению с контрольной группой (p < 0.05).

В пользу необходимости вычисления индекса P/SF, как независимой переменной, говорит и тот факт, что все возможные индексы: SFAF, PUFAF, USIF, OFAF в нашем эксперименте показали достоверную корреляцию (критерий корреляции Пирсона, $p < 0.05$) с общим содержанием СЖК, в отличие от индекса P/SF.

Введение $\frac{1}{2}DL_{50}$ RVX не вызывает изменения индекса P/SF, в то же время $2 \times 0.4 DL_{50}$ RVX приводит к увеличению на 30% P/SF через 3 часа. Тенденции к снижению в течение 7 дней не выявлено. На рисунке 6 приведен график иллюстрирующий изменения профилей СЖК после введения RVX в дозе $2 \times 0.4 DL_{50}$ в координатах (индекс P/SF; суммарная концентрация СЖК), через 7 дней индекс P/SF выше на 37% от контрольной группы, СЖК выше на 80%. При этом терапия Карбоксимом не влияет на увеличение индекса P/SF – доля ПНЖК среди СЖК остается выше в течение 7 дней.

Введение RVX в дозе $2 \times 0.4 DL_{50}$, равно как и последующая терапия карбоксимом, не оказывает влияния на индекс P/SE – этерифицированных форм ЖК. Таким образом, индекс P/SF является более чувствительным маркером тяжести интоксикации ФОС по сравнению с P/SE.

Заключение. Впервые описано воздействие ФОВ на профиль СЖК плазмы крови. Показано, что влияние RVX на профиль ЖК отличается от влияния зарина и зомана в эквитоксичных дозах. Вместе с тем, действие RVX на липидный обмен отличается от действия значительно менее токсичных фосфорорганических пестицидов: выявлены признаки гиперлипидемии, а именно увеличение числа этерифицированных (на 30%) и свободных форм жирных кислот (на 81%) в плазме крови через неделю после отравления. Такое значительное повышение уровней СЖК в крови в поздние сроки после отравления может служить одной из причин развития гипергликемии, инсулинорезистентности и метаболического синдрома. RVX в дозе $\frac{1}{2}DL_{50}$ ингибирует АХЭ, но не влияет на липидный обмен в первые 24 часа. Уве-

личение дозы RVX до $2 \times 0.4 DL_{50}$ приводит к нарушениям липидного обмена.

Сравнение изменений профилей СЖК при отравлении ФОС с последующей антидотной терапией и без нее демонстрирует, что антидотная терапия карбоксимом способна купировать отставленные последствия отравления, связанные с нарушениями метаболизма липидов, но не эффекты ФОВ в первые часы после отравления.

Помимо общего изменения концентраций СЖК, измерение профилей позволяет характеризовать качественное изменение липидного состава крови: при отравлении зоманом и заринном в первую очередь из крови утилизируются насыщенные ЖК, а при отравлении RVX происходит обогащение фракции СЖК полиненасыщенными ЖК. Терапия отравлений RVX карбоксимом позволяет нормализовать концентрации СЖК и ЭЖК в плазме крови, однако такая антидотная терапия не оказывает влияния на повышенное содержание свободных полиненасыщенных ЖК.

Вполне возможно, что возникновение хронической профессиональной патологии у лиц работавших ранее на производстве химического оружия [48], связано именно с нарушениями липидного обмена, характерными для RVX. Полинейропатия проявляется в разрушении мембран и демиелинизации нервных волокон, чего не наблюдается при воздействии зарина и зомана.

Измерение профилей свободных и этерифицированных форм ЖК является важным инструментом для определения нарушений липидного обмена, а полученные данные позволяют более полно охарактеризовать состояние тканей и органов в период острой интоксикации ФОВ и в отдаленные сроки после отравления. Для выяснения предполагаемых механизмов токсикодинамических эффектов, связанных с нарушением липидного обмена, необходимо комплексное биохимическое исследование, включающее определение гормонального и цитокинового профиля, уровня и соотношения апопротеинов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Casida J.E., Nomura D.K., Vose S.C., Fujioka K. Organophosphate-sensitive lipases modulate brain lysophospholipids, ether lipids and endocannabinoids. *Chemico-Biological Interactions*. 2008; 175: 355-364.
2. Lotti M., Moretto A. Organophosphate-induced delayed polyneuropathy. *Toxicol. Rev.* 2005; 24: 37-49.
3. Androutsopoulos V. P., Hernandez A. F., Liesivuori J., Tsatsakis A. M. A mechanistic overview of health associated effects of low levels of organochlorine and organophosphorous pesticides. *Toxicology*. 2013; 307: 89-94.
4. Suzuki H., Ito Y., Noro Y., Koketsu M., Kamijima M., Tomizawa M. Organophosphate agents induce plasma hypertriglyceridemia in mouse via single or dual inhibition of the endocannabinoid hydrolyzing enzyme(s). *Toxicology Letters*. 2014; 225: 153-157.
5. Nakagawa M., Uchiyama M. Effect of organophosphate pesticides on lecithin-cholesterol acyltransferase in human plasma. *Biochemical Pharmacology*. 1974; 23 (11): 1641-1645.
6. Nomura D.K., Fujioka K., Issa R.S., Ward A.M., Cravatt B.F., Casida J.E. Dual roles of brain serine hydrolase KIAA1363 in ether lipid metabolism and organophosphate detoxification. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2008; 228: 42-48.
7. Kamath V., Rajini P.S. Altered glucose homeostasis and oxidative impairment in pancreas of rat subjected to dimethoate intoxication. *Toxicology*. 2007; 231: 137-146.
8. Karami-Mohajeri S., Abdollahi M. Toxic influence of organophosphate, carbamate and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins and carbohydrates: a systematic review. *Hum. Exp. Toxicol.* 2011; 30: 1119-1140.
9. Quistad G.B., Barlow C., Winrow C.J., Sparks S.E., Casida J.E. Evidence that mouse brain neuropathy target esterase is a lysophospholipase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2003; 100: 7983-7987.
10. Nagi A.I., El-Gamal A.B. Effect of Diazinon, an Organophosphate Insecticide, on Plasma Lipid Constituents in Experimental Animals. *J Biochem Mol Biol.* 2003; 36 (5): 499-504.
11. Lasram M.M., Annabi A.B., Elj N.E., Selmi S., Kamoun A., El-Fazaa S., Gharbi N. Metabolic disorders of acute exposure to malathion in adult Wistar rats. *J Hazardous Materials*. 2009; 163: 1052-1055.
12. Acker C.I., Nogueira C.W. Chlorpyrifos acute exposure induces hyperglycemia and hyperlipidemia in rats. *Chemosphere*. 2012; 89 (5):

602–608.

13. Feng Z., Sun X., Yang J., Hao D., Du L. Metabonomics analysis of urine and plasma from rats given long-term and low-dose dimethoate by ultra-performance liquid chromatography-mass spectrometry. *Chemico-Biological Interactions*. 2012; 199: 143–153.

14. Ryhnen R., Herranen J., Korhonen K., Penttil I., Polvilampi M., Puhakainen E. Relationship between serum lipids, lipoproteins and pseudocholinesterase during organophosphate poisoning in rabbits. *Int. J. Biochem*. 1984; 16 (6): 687–690.

15. Roszczenko A., Rogalska J., Moniuszko-Jakoniuk J., Brzoska M. The effect of exposure to chlorfenvinphos on lipid metabolism and apoptotic and necrotic cells death in the brain of rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2013; 65: 531–539.

16. Шмурак В.И., Курдюков И.Д., Надеев А.Д., Войтенко Н.Г., Глашкина Л.М., Гончаров Н.В. Биохимические маркеры интоксикации фосфорорганическими отравляющими веществами. *Токс. вестн.* 2012; 4: 30–34.

17. Войтенко Н.Г., Прокофьева Д.С., Гончаров Н.В. Проблемы диагностики при интоксикации фосфорорганическими соединениями. *Токс. вестн.* 2013; 5: 2–6.

18. Петров А.Н., Софронов Г.А., Нечипоренко С.П., Сомин И.Н. Антитоты фосфорорганических отравляющих веществ. *Рос. хим. ж.* 2004; 48 (2): 110–116.

19. Уколов А.И., Орлова Т.И., Савельева Е.И., Радилов А.С. Хромато-масс-спектрометрическое определение свободных жирных кислот в плазме крови и моче с использованием экстрактивного алкилирования. *Журн. анал. химии*. 2015; в печати.

20. Орлова Т.И., Уколов А.И., Савельева Е.И., Радилов А.С. Определение свободных и этерифицированных жирных кислот в плазме крови методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием. *Аналитика и контроль*. 2015; в печати.

21. Word S., Esbensen K., Geladi P. Principal Component Analysis. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. 1987; 2: 37–52.

22. Flynn C.J., Wecker L. Concomitant Increases in the Levels of Choline and Free Fatty Acids in Rat Brain: Evidence Supporting the Seizure-Induced Hydrolysis of Phosphatidylcholine. *J. Neurochem*. 1987; 48 (4): 1178–1185.

23. Rihn L.L., Visioli F., de Turco E.B., Kreisman N.R., Bazan N.G. Free fatty acid and diacylglycerol levels are related to cerebral O2 during seizures. The role of neurotransmitters in brain injury. Ed.: M.Globus, W.D. Dietrich. Plenum Press. New York. 19P. 247–252.

24. Flynn C.J., Wecker L. Concomitant Increases in the Levels of Choline and Free Fatty Acids in Rat Brain: Evidence Supporting the Seizure-Induced Hydrolysis of Phosphatidylcholine. *J. Neurochem*. 1987; 48 (4): 1178–1185.

25. Brodt-Eppley J., White P., Jenkins S., Hui D.Y. Plasma cholesterol esterase level is a determinant for an atherogenic lipoprotein profile in normolipidemic human subjects. *Biochim Biophys Acta*. 1995; 1272 (2): 69–72.

26. Fischer U., Hommel H., Freyre E.J., Fiedler H. The mechanism of insulin secretion following oral glucose administration. Inhibition of the early reflectoric phase of plasma insulin increase through atropine. *Endokrinologie*. 1975; 65 (1): 91–102.

27. Svensson M.K., Jansson P.A., Persson A.L., Sjöstrand M., Eriksson J.W. Atropine improves insulin sensitivity in both lean and abdominally obese subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011; 96 (11): E1843–E1847.

28. Cortes R., Probst A., Palacios J.M. Quantitative light microscopic autoradiographic localization of cholinergic muscarinic receptors in the human brain: forebrain. *Neuroscience*. 1987; 20: 65–107.

29. Cummings D.E., Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest*. 2007; 117: P. 13–23.

30. Shih T.M., Skovira J.W., O'Donnell J.C., McDonough J.H. In vivo reactivation by oximes of inhibited blood, brain and peripheral tissue cholinesterase activity following exposure to nerve agents in guinea pigs. *Chem. Biol. Interact*. 2010; 187 (1–3): P. 207–214.

31. Кузнецов С.В., Гончаров Н.В.,

Глашкина Л.М. Изменение параметров функционирования сердечно-сосудистой и дыхательной систем у крыс разного возраста под воздействием малых доз ингибитора холинэстераз фосфакола // *Ж-л эволюционной биохимии и физиологии*. 2005; 41 (2): 160–167.

32. Randle P.J., Garland P.B., Newsholme E.A., Hales C.N. The glucose fatty acidcycle in obesity and maturity onset diabetes mellitus. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 1965; 131: 324–333.

33. Kashemsant N., Bucurescu S., Fatehi-Hassanabad Z., Harper M.E., Chan C.B. Impairment of proinsulin processing in b-cells exposed to saturated free fatty acid is dependent on uncoupling protein-2 expression. *Can. J. Diabetes*. 2012; 36: 228–236.

34. Krebs M., Roden M. Molecular mechanisms of lipid-induced insulin resistance in muscle, liver and vasculature. *Diabetes Obes. Metab*. 2005; 7: 621–632.

35. Duttaray A., Zimlik C.L., Gautam D., Cui Y., Mears D., Wess J. Muscarinic stimulation of pancreatic insulin and glucagon release is abolished in m3 muscarinic acetylcholine receptor-deficient mice. *Diabetes*. 2004; 53 (7): 1714–1720.

36. Brüning J.C., Gautam D., Burks D.J., Gillette J., Schubert M., Orban P.C., Klein R., Krone W., Müller-Wieland D., Kahn C.R. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science*. 2000; 289 (5487): 2122–2125.

37. Lee H.S. Acute pancreatitis and organophosphate poisoning. A case report and review. *Singapore Med. J*. 1989; 30: 599–601.

38. Ahmed A, Begum I, Aquil N, Atif S, Hussain T, Vohra E. Hyperamylasemia and acute pancreatitis following organophosphate poisoning. *Pak. J. Med. Sci*. 2009; 25: 957–961.

39. Sumathi M.E., Kumar S.H., Shashidhar K.N., Takkalaki N. Prognostic significance of various biochemical parameters in acute organophosphorus poisoning. *Toxicol. Int*. 2014; 21 (2): 167–171.

40. Lorke D.E., Petroianu G.A. Minireview: does in-vitro testing of

oximes help predict their in-vivo action after paraoxon exposure? *J. Appl. Toxicol*. 2009; 29 (6): 459–469.

41. Xie S., Borazjani A., Hatfield M.J., Edwards CC, Potter PM, Ross MK. Inactivation of lipid glyceryl ester metabolism in human THP1 monocytes/macrophages by activated organophosphorus insecticides: role of carboxylesterases 1 and Chem. Res. Toxicol. 2010; 23 (12): 1890–1904.

42. Курдюков И.Д., Шмурак В.И., Надеев А.Д., Войтенко Н.Г., Прокофьева Д.С., Гончаров Н.В. «Эстеразный статус» организма при воздействии токсических веществ и фармпрепаратов. *Токс. Вестн.* 2012; 6: 6–13.

43. Ryhänen R., Herranen J., Korhonen K., Penttil I., Polvilampi M., Puhakainen E. Relationship between serum lipids, lipoproteins and pseudocholinesterase during organophosphate poisoning in rabbits. *Int J Biochem*. 1984; 16 (6): 687–690.

44. Roszczenko A., Rogalska J., Moniuszko-Jakoniuk J., Brzoska M.M. The effect of exposure to chlorfenvinphos on lipid metabolism and apoptotic and necrotic cells death in the brain of rats. *Exp Toxicol Pathol*. 2013; 65 (5): 531–539.

45. Kontush A., Chapman M.J. High-Density Lipoproteins: Structure, Metabolism, Function and Therapeutics. Wiley, 20648 pp.

46. Djurhuus C.B., Gravholt C.H., Nielsen S., Pedersen S.B., Møller N., Schmitz O. Additive effects of cortisol and growth hormone on regional and systemic lipolysis in humans. *Am J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2004; 286 (3): E488–E494.

47. Fukushima T., Holo N., Isobe K., Shiwaku K., Yamane Y. Effects of organophosphorous compounds on fatty acid compositions and oxidative phosphorylation system in the brain of rats // *Exp. Toxic. Pathology*. 1997; 49 (5): 381–386

48. Янно Л. В., Мусийчук Ю. И. Острые отравления веществами нервно-паралитического действия и их отдаленные последствия. *Медицина труда и промышл. экология*. 1997; 6: 5–7.

REFERENCES:

1. Casida J.E., Nomura D.K., Vose S.C., Fujioka K. Organophosphate-sensitive lipases modulate brain lysophospholipids, ether lipids and endocannabinoids. *Chemico-Biological Interactions*. 2008; 175: 355–364.

2. Lotti M., Moretto A. Organophosphate-induced delayed polyneuropathy. *Toxicol. Rev*. 2005; 24: 37–49.

3. Androustopoulos V. P., Hernandez A. F., Liesivuori J., Tsatsakis A. M. A mechanistic overview of health associated effects of low levels of organochlorine and organophosphorus pesticides. *Toxicology*. 2013; 307: 89–94.

4. Suzuki H., Ito Y., Noro Y., Koketsu M., Kamijima M., Tomizawa M. Organophosphate agents induce plasma hypertriglyceridemia in mouse via single or dual inhibition of the endocannabinoid hydrolyzing enzyme(s). *Toxicology Letters*. 2014; 225: 153–157.

5. Nakagawa M., Uchiyama M. Effect of organophosphate pesticides on lecithin-cholesterol acyltransferase in human

plasma. *Biochemical Pharmacology*. 1974; 23 (11): 1641–1645.

6. Nomura D.K., Fujioka K., Issa R.S., Ward A.M., Cravatt B.F., Casida J.E. Dual roles of brain serine hydrolase KIAA1363 in ether lipid metabolism and organophosphate detoxification. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2008; 228: 42–48.

7. Kamath V., Rajini P.S. Altered glucose homeostasis and oxidative impairment in pancreas of rat subjected to dimethoate intoxication. *Toxicology*. 2007; 231: 137–146.

8. Karimi-Mohajeri S., Abdollahi M. Toxic influence of organophosphate, carbamate and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins and carbohydrates: a systematic review. *Hum. Exp. Toxicol*. 2011; 30: 1119–1140.

9. Quistad G.B., Barlow C., Winrow C.J., Sparks S.E., Casida J.E. Evidence that mouse brain neuropathy target esterase is a lysophospholipase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. 2003; 100: 7983–7987.

10. Nagi A.I., El-Gamal A.B. Effect

of Diazinon, an Organophosphate Insecticide, on Plasma Lipid Constituents in Experimental Animals. *J Biochem Mol Biol*. 2003; 36 (5): 499–504.

11. Lasram M.M., Annabi A.B., Elj N.E., Selmi S., Kamoun A., El-Fazaa S., Gharbi N. Metabolic disorders of acute exposure to malathion in adult Wistar rats. *J Hazardous Materials*. 2009; 163: 1052–1055.

12. Acker C.I., Nogueira C.W. Chlorpyrifos acute exposure induces hyperglycemia and hyperlipidemia in rats. *Chemosphere*. 2012; 89 (5): 602–608.

13. Feng Z., Sun X., Yang J., Hao D., Du L. Metabonomics analysis of urine and plasma from rats given long-term and low-dose dimethoate by ultra-performance liquid chromatography-mass spectrometry. *Chemico-Biological Interactions*. 2012; 199: 143–153.

14. Ryhnen R., Herranen J., Korhonen K., Penttil I., Polvilampi M., Puhakainen E. Relationship between serum lipids, lipoproteins and pseudocholinesterase

during organophosphate poisoning in rabbits. *Int. J. Biochem*. 1984; 16 (6): 687–690.

15. Roszczenko A., Rogalska J., Moniuszko-Jakoniuk J., Brzoska M. The effect of exposure to chlorfenvinphos on lipid metabolism and apoptotic and necrotic cells death in the brain of rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2013; 65: 531–539.

16. Shmurak V.I., Kurdykov I.D., Nadeev A.D., Voytenko N.G., Glashkina L.M., Goncharov N.V. Biochemical markers of organophosphorus warfare agents intoxication. *Toxicologicheskij vestnik*. 2012; 4: 30–34 (in Russian).

17. Voytenko N.G., Prokofieva D.S., Goncharov N.V. Problems in diagnostic of organophosphorus warfare agents intoxication. *Toxicologicheskij vestnik*. 2013; 5: 2–6 (in Russian).

18. Petrov A.N., Sofronov G.A., Nечипоренко С.П., Сомин И.Н. Antidotes of organophosphorus warfare agents. *Rossiyskiy khimicheskiy zhurnal*. 2004; 48 (2): 110–116 (in Russian).

19. Ukolov A.I., Orlova T.I., Savelieva E.I., Radilov A.S. GC-MS determination of free fatty acids in plasma and urine using extractive alkylation. Zhurnal analiticheskoi khimii. 2015; article in press (in Russian).
20. Orlova T.I., Ukolov A.I., Savelieva E.I., Radilov A.S. GC-MS quantification of free and esterified fatty acids in blood plasma. Analitika i kontrol. 2015; article in press (in Russian).
21. Word S., Esbensen K., Geladi P. Principal Component Analysis. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems. 1987; 2: 37-52.
22. Flynn C.J., Wecker L. Concomitant Increases in the Levels of Choline and Free Fatty Acids in Rat Brain: Evidence Supporting the Seizure-Induced Hydrolysis of Phosphatidylcholine. J. Neurochem. 1987; 48 (4): 1178-1185.
23. Rihn L.L., Visioli F., de Turco E.B., Kreisman N.R., Bazan N.G. Free fatty acid and diacylglycerol levels are related to cerebral O2 during seizures. The role of neurotransmitters in brain injury. Ed.: M.Globus, W.D. Dietrich. Plenum Press. New York. 19P. 247-252.
24. Flynn C.J., Wecker L. Concomitant Increases in the Levels of Choline and Free Fatty Acids in Rat Brain: Evidence Supporting the Seizure-Induced Hydrolysis of Phosphatidylcholine. J. Neurochem. 1987; 48 (4): 1178-1185.
25. Brodt-Eppley J., White P., Jenkins S., Hui D.Y. Plasma cholesterol esterase level is a determinant for an atherogenic lipoprotein profile in normolipidemic human subjects. Biochim Biophys Acta. 1995; 1272 (2): 69-72.
26. Fischer U., Hommel H., Freyse E.J., Fiedler H. The mechanism of insulin secretion following oral glucose administration. Inhibition of the early reflector phase of plasma insulin increase through atropine. Endokrinologie. 1975; 65 (1): 91-102.
27. Svensson M.K., Jansson P.A., Persson A.L., Sjöstrand M., Eriksson J.W. Atropine improves insulin sensitivity in both lean and abdominally obese subjects. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011; 96 (11): E1843-E1847.
28. Cortes R., Probst A., Palacios J.M. Quantitative light microscopic autoradiographic localization of cholinergic muscarinic receptors in the human brain: forebrain. Neuroscience. 1987; 20: 65-107.
29. Cummings D.E., Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. J Clin Invest. 2007; 117: P. 13-23.
30. Shih T.M., Skovira J.W., O'Donnell J.C., McDonough J.H. In vivo reactivation by oximes of inhibited blood, brain and peripheral tissue cholinesterase activity following exposure to nerve agents in guinea pigs. Chem. Biol. Interact. 2010; 187 (1-3): P. 207-214.
31. Kuznetsov S.V., Goncharov N.V., Glashkina L.M. Changing parameters functioning of the cardiovascular and respiratory systems in rats of different ages under the influence of small doses of phosphacol - cholinesterase inhibitor. Zhurnal Evolutsionnoy biokhimi i fiziologii. 2005; 41 (2): 160-167 (in Russian).
32. Randle P.J., Garland P.B., Newsholme E.A., Hales C.N. The glucose fatty acid cycle in obesity and maturity onset diabetes mellitus. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1965; 131: 324-333.
33. Kashemsant N., Bucurescu S., Fatehi-Hassanabad Z., Harper M.E., Chan C.B. Impairment of proinsulin processing in b-cells exposed to saturated free fatty acid is dependent on uncoupling protein-2 expression. Can. J. Diabetes. 2012; 36: 228-236.
34. Krebs M., Roden M. Molecular mechanisms of lipid-induced insulin resistance in muscle, liver and vasculature. Diabetes Obes. Metab. 2005; 7: 621-632.
35. Duttaray A., Zimlik C.L., Gautam D., Cui Y., Mears D., Wess J. Muscarinic stimulation of pancreatic insulin and glucagon release is abolished in m3 muscarinic acetylcholine receptor-deficient mice. Diabetes. 2004; 53 (7): 1714-1720.
36. Brüning J.C., Gautam D., Burks D.J., Gillette J., Schubert M., Orban P.C., Klein R., Krone W., Müller-Wieland D., Kahn C.R. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. Science. 2000; 289 (5487): 2122-2125.
37. Lee H.S. Acute pancreatitis and organophosphate poisoning. A case report and review. Singapore Med. J. 1989; 30: 599-601.
38. Ahmed A, Begum I, Aquil N, Atif S, Hussain T, Vohra E. Hyperamylasemia and acute pancreatitis following organophosphate poisoning. Pak. J. Med. Sci. 2009; 25: 957-961.
39. Sumathi M.E., Kumar S.H., Shashidhar K.N., Takkalaki N. Prognostic significance of various biochemical parameters in acute organophosphorus poisoning. Toxicol. Int. 2014; 21 (2): 167-171.
40. Lorke D.E., Petroianu G.A. Minireview: does in-vitro testing of oximes help predict their in-vivo action after paraoxon exposure? J. Appl. Toxicol. 2009; 29 (6): 459-469.
41. Xie S., Borazjani A., Hatfield M.J., Edwards CC, Potter PM, Ross MK. Inactivation of lipid glyceryl ester metabolism in human THP1 monocytes/macrophages by activated organophosphorus insecticides: role of carboxylesterases 1 and Chem. Res. Toxicol. 2010; 23 (12): 1890-1904.
42. Kurdykov I.D., Shmurak V.I., Nadeev A.D., Voytenko N.G., Prokofieva D.S., Goncharov N.V. "Esterase status" of the body when exposed to toxic substances and pharmaceuticals. Toksikologicheskii vestnik. 2012; 6: 6-13 (in Russian).
43. Ryhänen R., Herranen J., Korhonen K., Penttilä I., Polvilampi M., Puhakainen E. Relationship between serum lipids, lipoproteins and pseudocholinesterase during organophosphate poisoning in rabbits. Int J Biochem. 1984; 16 (6): 687-690.
44. Roszczenko A., Rogalska J., Moniuszko-Jakoniuk J., Brzóska M.M. The effect of exposure to chlorfenvinphos on lipid metabolism and apoptotic and necrotic cells death in the brain of rats. Exp Toxicol Pathol. 2013; 65 (5): 531-539.
45. Kontush A., Chapman M.J. High-Density Lipoproteins: Structure, Metabolism, Function and Therapeutics. Wiley, 20648 pp.
46. Djurhuus C.B., Gravholt C.H., Nielsen S., Pedersen S.B., Møller N., Schmitz O. Additive effects of cortisol and growth hormone on regional and systemic lipolysis in humans. Am J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2004; 286 (3): E488-E494.
47. Fukushima T., Holo N., Isobe K., Shiwaku K., Yamane Y. Effects of organophosphorus compounds on fatty acid compositions and oxidative phosphorylation system in the brain of rats // Exp. Toxic. Pathology. 1997; 49 (5): 381-386
48. Yanno L.V., Musiychuk Y.I. Acute poisoning with nerve agents substances and their long-term effects. Meditsyna truda i promyshlennaya ekologiya. 1997; 6: 5-7 (in Russian).

A.I. Ukolov, T.I. Orlova, E.I. Savel'eva, A.S. Radilov, N.V. Goncharov

CHANGES IN PROFILES OF BLOOD PLASMA FATTY ACIDS IN RATS CAUSED BY ADMINISTRATION OF SUB-LETHAL AMOUNTS OF ORGANOPHOSPHOROUS TOXIC AGENTS

Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Federal Medical Biological Agency, 188663 Settlement Kuzmolovsky, Vsevolozhsky District, Leningrad Region, Russian Federation

For the first time an investigation was conducted into the influence of sarin (GB), soman (GD) and Russian substance Vx (RVX) with and without application of antidotal preparations (carboxin and carboxin mixed with atropine) on the qualitative and quantitative composition of free and etherified fatty acids at the level of $\frac{1}{2} LD_{50}$ (FFA and EFA correspondingly) in the blood plasma. Administration of GB and GD doses at the level of $\frac{1}{2} LD_{50}$ to rats causes a decrease of FFA in blood plasma after 3 hours. 24 hours later the FFA returns to the normal level. Administration of $2 \times 0.4 LD_{50}$ RVX conditions an elevated level of FFA and EFA in the blood plasma throughout a week including enrichment of the FFA fraction with polyunsaturated acids. Antidotal therapy normalizes the FFA and EFA dynamics but does not prevent changes in their levels over first hours. Unlike organophosphorous pesticides, RVX at the level of $\frac{1}{2} LD_{50}$ inhibits acetyl cholinesterase but does not affect lipid exchange over first 24 hours.

Keywords: organophosphorous compounds, sarin, soman, RVX, fatty acids, blood plasma

Материал поступил в редакцию 05.02.2015 г.