

УДК 615.099-055

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ЭСТЕРАЗНОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ МЫШЕЙ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ 2-(О-КРЕЗИЛ)-4Н-1,3,2-БЕНЗОДИОКСОФОСФОРИН-2-ОКСИДОМ

Д.С. Прокофьева, В.И. Шмурак,
Е.А. Бодрякова, Н.Г. Войтенко

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

Проведено сравнительное исследование эстеразных профилей крови мышей обоего пола и действия на них различных доз 2-(о-крезил)-4Н-1,3,2-бензодиоксиафосфорин-2-оксида (СВDP) спустя 1 час после его подкожного введения животным. Меньшее количество эстераз в крови самцов сделало их более восприимчивыми к действию СВDP по сравнению с самками. Показано, что СВDP в равной степени ингибирует активность карбоксилэстеразы и бутирилхолинэстеразы в сыворотке крови мышей, как самцов, так и самок. Выявлены статистически значимые отличия в степени ингибирования ферментов между самцами и самками, поэтому не рекомендуется использовать смешанные группы животных при проведении исследований ингибиторов сериновых эстераз.

Ключевые слова: 2-(о-крезил)-4Н-1,3,2-бензодиоксиафосфорин-2-оксид, отравление, сериновые эстеразы, ингибитор, мышцы, гендерные отличия.

Введение. Известно, что традиционные лабораторные животные довольно сильно отличаются друг от друга по наличию и активности тех или иных эстераз [1-4]. Кроме того, видовые различия в структуре активных центров этих ферментов не изучены, в связи с чем, один и тот же ингибитор может по-разному действовать на разные виды грызунов. Помимо межвидовых различий существуют и внутривидовые отличия. К примеру, в исследовании J.G. Clement и N. Erhardt, проведенном *in vitro* на пулированной сыворотке крыс трех разных линий, было выявлено статистически значимые отличия в активностях КЭ и БХЭ [5]. Более того, оказалось, что значения ED_{50} , полученные при инкубировании 2-(о-крезил)-4Н-1,3,2-бензодиоксиафосфорин-2-оксида (СВDP), одного из известных ингибиторов карбоксилэстеразы (КЭ), с сыворотками разных линий крыс, не во всех случаях коррелируют с базальными активностями обоих ферментов. Так, значения ED_{50} у линий Sprague Dawley и Fischer, имеющих сопоставимую активность бути-

рилхолинэстеразы (БХЭ) и КЭ, отличаются в 5 раз. По результатам проведенного исследования [5] была выдвинута гипотеза о существовании различий в изоферментном составе КЭ у разных линий лабораторных животных на примере крыс. Тем не менее, на основании литературных данных [6-11] можно предположить, что на выраженность эффекта действия ингибитора по отношению к конкретной молекулярной мишени должно оказывать влияние общее количество мишеней для него в организме, в том случае, если не существует больших различий в их изоферментном составе. Для проверки гипотезы было решено взять животных одного вида, но разного пола, так как изоферментный состав их сериновых эстераз должен быть максимально близок, в то время как активность отдельных ферментов может отличаться [12]. Необходимо отметить, что подобные сравнения эстеразных профилей мышей разного пола в полном объеме в литературе не представлены, хотя гендерные сравнения значений некоторых показателей, таких как актив-

Прокофьева Дарья Станиславовна (Prokofieva Daria Stanislavovna), кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной токсикологии и экспериментальной терапии ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 188663, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, darja-p1@yandex.ru

Шмурак Владимир Игоревич (Shmurak Vladimir Igorevich), научный сотрудник лаборатории молекулярной токсикологии и экспериментальной терапии ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 188663, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, vladimir.shmurak@gmail.com

Бодрякова Елена Антоновна (Bodryakova Elena Antonovna), старший лаборант лаборатории молекулярной токсикологии и экспериментальной терапии ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 188663, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, bodalena@yandex.ru

Войтенко Наталья Геннадиевна (Voytenko Natal'ya Gennadijevna), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной токсикологии и экспериментальной терапии ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 188663, Ленинградская обл., Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, ngvoitenko@gmail.com

ность КЭ, БХЭ, ацетилхолинэстеразы (АХЭ) цельной крови [12] и параоксоназной активности можно встретить [13].

В качестве необратимого ингибитора сериновых эстераз мы выбрали СВDP. Имеющиеся в литературе данные о его ингибирующем действии *in vivo* по отношению к эстеразам разных видов многочисленны, датированы второй половиной 80-х годов XX века, но окончательно не систематизированы. Отсутствует информация о его влиянии на активность БХЭ и КЭ, основных ферментов сыворотки, взаимодействующих с ксенобиотиками, в рамках одного эксперимента *in vivo*. Кроме того, в подавляющем большинстве исследований 80-х годов 20 века активность КЭ оценивали с использованием субстрата трибутирина [8-10]. С течением времени его вытеснили другие субстраты: *p*-нитрофенилацетат (*p*-НФА) и α -нафтилацетат (α -НА) [7, 11, 14]. Ввиду того, что в доступных источниках отсутствуют какие-либо работы, посвященные сравнению результатов по определению активности КЭ с помощью всех трех субстратов с целью оценки их специфичности, сложно проводить сравнение между данными, полученными при использовании СВDP несколько десятилетий тому назад и новыми необратимыми ингибиторами КЭ, эффект которых оценивают по гидролизу *p*-НФА и α -НА.

Целью настоящего исследования являлось детальное изучение гендерных особенностей эстеразного профиля мышей и ингибирующего действия СВDP по отношению к основным эстеразам крови мышей.

Материалы и методы исследования. В работе были использованы самки и самцы белых аутбредных мышей массой 20-25 г. Перед началом эксперимента животные были распределены случайным образом по группам. Количество животных в группах составляло от 8 до 10 особей. Проведение токсикологического эксперимента было одобрено комитетом ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России по вопросам биоэтики. При работе были соблюдены требования по гуманному обращению с животными. Условия содержания экспериментальных животных соответствовали нормативному документу «Правила лабораторной практики в Российской Федерации (GLP)» (утв. Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации 23.08.2010 N 708).

СВDP синтезировали по методу, описанному в работе А.А. Nomeir и М.В. Abou-Donia в 1986 году [15]. Для проведения экспериментов готовили раствор СВDP в 5% этиловом спирте на пропиленгликоле, который вводили *p/k* в дозах 0,2, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 20 мг/кг. Контрольной группе вводили растворитель эквивалентного объема. Спустя 1 час животных выводили из эксперимента.

В работе были использованы традиционные спектрофотометрические методы анализа активности сериновых эстераз в сыворотке крови с не-

значительными модификациями. При определении активностей БХЭ в качестве субстрата использовали бутирилтиохолин. Для оценки активности КЭ использовали два субстрата: α -нафтилацетат (α -НА) и *p*-нитрофенилацетат (*p*-НФА). Активность АХЭ эритроцитов измеряли после двукратной их отмывки от белков плазмы, используя в качестве субстрата ацетилтиохолин. Тот же субстрат был использован для оценки холинэстеразной активности сыворотки крови. Оценку активности АХЭ сыворотки крови проводили в присутствии ингибитора БХЭ iso-OMPA, поскольку известно, что БХЭ способна активно гидролизовать ацетилтиохолин. Активность параоксоназы (ПОН) измеряли с помощью параоксона в присутствии 2мМ CaCl₂ в 0,1М буферном растворе Tris-HCl pH 8,0.

Данные подчинялись нормальному распределению, поэтому для дальнейшей обработки использовали двуххвостовой непарный тест Стьюдента (для сравнения базовых активностей ферментов у самок и самцов) и параметрический однофакторный дисперсионный анализ и тест Даннета (частный случай поправки Бонферрони для сравнения нескольких групп с контролем). Для оценки характера и степени совместного влияния двух факторов (дозы и пола животных) на исследуемые параметры применяли двухфакторный дисперсионный анализ. Критический уровень значимости (*P*) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Данные на рисунках представлены в виде «среднее±стандартное отклонение». Статистическую обработку данных проводили с использованием абсолютных значений активности ферментов. Для облегчения восприятия часть данных в таблицах представлена в относительных значениях: % от среднего значения величины в контрольной группе.

Результаты и обсуждение. Результаты оценки эстеразного профиля животных, использованных в работе, приведены в таблице 1. В ходе проведенных исследований было установлено, что активность сыворотки крови самок в 1,5 раза выше по сравнению с самцами при использовании в качестве субстратов бутирилтиохолина, *p*-НФА и ацетилтиохолина, что согласуется с данными Tuovinen с сотр. [12]. Выявленные отличия носят статистически значимый характер. Можно с уверенностью говорить о гендерных различиях в активности БХЭ сыворотки животных, поскольку субстрат бутирилтиохолин считается достаточно специфичным для данного фермента. В работе [2] с помощью нативного электрофореза в полиакриламидном геле показано, что бутирилтиохолин расщепляет только БХЭ плазмы мышши. Кроме того, известно, что в активность сыворотки крови по ацетилтиохолину вносят свой вклад главным образом две сериновые эстеразы: АХЭ и БХЭ. Так как мы установили, что активности АХЭ сыворотки крови самцов

и самок различаются незначительно, а активности по ацетилтихолину сильно и в такой же степени, что и активности по бутирилтихолину, то различие в активности сыворотки крови по ацетилтихолину также можно объяснить только существенными различиями в активностях БХЭ животных разного пола. Что касается впервые выявленных различий в данных, полученных для двух субстратов КЭ, наиболее часто используемых исследователями в настоящее время, то можно выдвинуть следующие предположения. С одной стороны известно, что БХЭ как и КЭ мышей способна гидролизовать как р-НФА так и α -НА, однако последний – в гораздо меньшей степени [1,2]. При сопоставлении данных, полученных двумя группами исследователей [1,2], можно утверждать, что вклад БХЭ в активность сыворотки крови мышей по обоим субстратам сопоставим и незначителен, поэтому активности сыворотки мышей разного пола по α -НА не различаются, а отличия в активностях по р-НФА нельзя объяснить влиянием на эту активность БХЭ. С другой стороны установлено, что в сыворотке мышей помимо КЭ и БХЭ присут-

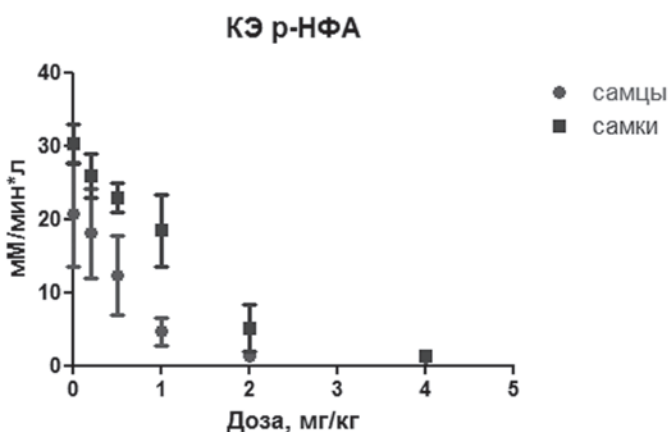


Рис. 1. Изменение активности карбоксилэстеразы (субстрат р-нирофенилацетат) в сыворотке крови самок и самцов мышей в зависимости от дозы CBDP.

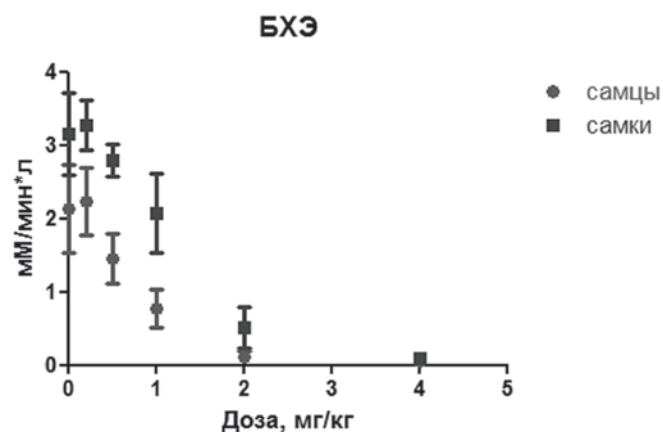


Рис. 2. Изменение активности бутирилхолинэстеразы в сыворотке крови самок и самцов мышей в зависимости от дозы CBDP.

ствуют еще как минимум 4 эстеразы, гидролизующие α -НА и β -НА, аналоги которых не были обнаружены в крови других исследованных видов [1,2]. Скорее всего, эти ферменты также будут проявлять гидролитическую активность по отношению к р-НФА. Возможно, их количество или активность у самок больше, чем у самцов. Для проверки этой гипотезы необходимо провести дополнительные эксперименты по исследованию способности эстераз сыворотки крови мышей обоего пола гидролитически расщеплять разные субстраты, используя нативный электрофорез в полиакриламидном геле. Также можно предположить, что субстрат α -НА гидролизуется меньшим количеством эстераз по сравнению с р-НФА, поэтому, возможно, он более специфичен. В любом случае, полученные результаты свидетельствуют о том, что р-НФА и α -НА нельзя рассматривать в качестве равноценных субстратов при проведении оценки активности КЭ, во всяком случае при выполнении исследований на мышах.

Не было выявлено существенных отличий в активности сыворотки по параоксонсу для самцов и самок в отличие от [13]. Возможно, это связано с различиями в пробоподготовке. Тем не менее, обнаружено интересное повышение параоксоназной активности вплоть до доз CBDP 1-2 мг/кг с последующим возвращением к контрольным значениям. Причем для самок это повышение выражено сильнее и носит статистически значимый характер (табл. 2 и 3).

Выявленное статистически значимое снижение активности АХЭ сыворотки мышей обоего пола по сравнению с контролем, начиная с дозы 2 мг/кг, и отсутствие подобной картины для АХЭ эритроцитов могут свидетельствовать о том, что это – две изоформы одного фермента.

Как и следовало ожидать, принимая во внимание разницу в отдельных составляющих эстеразного профиля самцов и самок, самцы оказались более восприимчивы к действию ингибитора по сравнению с самками. При одних и тех же дозах (1-2 мг/кг) ингибирование БХЭ и КЭ по сравнению с контрольными значениями у самцов выражено почти в 3 раза сильнее, чем у самок. Двухфакторный дисперсионный анализ показал, что пол животных, наряду с дозой CBDP, оказался статистически значимым для таких параметров, как активность БХЭ и активности сыворотки по отношению к ацетилтихолину и р-НФА. В качестве примера на рисунках 1 и 2 приведены данные изменения абсолютных значений этих показателей в зависимости от пола животных и дозы CBDP. Гендерные различия остальных показателей при увеличении дозы ингибитора выявлены не были, поскольку базовые активности этих ферментов у самок и самцов практически не отличаются. Данные, представленные в таблицах 2 и 3, позволяют говорить об отсутствии

Таблица 1

Эстеразный профиль крови самок и самцов мышей

Пол	Активность, мМ*мин ⁻¹						
	АХЭ сыв.	АХЭ эр.	Холинэст. акт-ть	БХЭ	КЭ (р-НФА)	КЭ (α-НА)	ПОН
самцы	0,86±0,14	1,1±0,2	2,5±0,5	2,1±0,6	20,6±7,0	10,9±1,4	0,25±0,05
самки	0,98±0,12	1,1±0,2	3,6±0,4***	3,2±0,6**	30,3±2,7**	10,7±0,7	0,22±0,04

Примечание: - статистически значимые отличия по результатам двухвостового теста Стьюдента (*- P<0.05, **- P<0.01, ***- P<0.0001).

Таблица 2

Влияние острого отравления СВDP на эстеразный профиль крови самок мышей через 1 час после п/к введения

Доза, мг/кг	Активность, % от К						
	АХЭ сыв.	АХЭ эр.	Холинэст. акт-ть	БХЭ	КЭ (р-НФА)	КЭ (α-НА)	ПОН
0,2	107±13	117±7	102±10†	104±11†	86±10†	90±5	119±30
0,5	104±11	114±13	92±7†	88±7†	76±7 *†	81±3 ***	118±20
1	97±18	102±13	70±16 ***†	66±17 ***†	61±16 ***†*	78±13 ***†	142±29 **
2	76±10 **	108±27	32±7 ***	16±9 ***	17±11 ***	27±15 ***	134±25 *
4	65±12 ***	106±19	19±3 ***	2,7±1,4 ***	4,6±1,8 ***	7,2±3,1 ***	111±18
8	60±7 ***	84±8	16±3 ***	1,2±0,6 ***	2,5±0,9 ***	4,9±1,9 ***	94±35

Таблица 3

Влияние острого отравления СВDP на эстеразный профиль крови самцов мышей через 1 час после п/к введения

Доза, мг/кг	Активность, % от К						
	АХЭ сыв.	АХЭ эр.	Холинэст. активность	БХЭ	КЭ (р-НФА)	КЭ (α-НА)	ПОН
0,2	113±18	115±12	106±15†	105±22†	88±29†	95±21	105±25
0,5	114±15	122±14	93±15†	74±19 **†	61±23 ***†	75±22 *	117±30
1	93±25	106±18	56±14 ***†	36±12 ***†	22±9 ***†	37±12 ***†	117±31
2	75±19 *	109±24	27±7 ***	5,4±3,6 ***	6,3±1,7 ***	8,5±3,3 ***	122±31
4	84±26 *	120±25	26±8 ***	2,5±2,3 ***	5,9±1,3 ***	7,8±3,3 ***	106±32
20	51±10 **	-	18±3 ***	0,7±0,1 ***	5,5±0,5 ***	-	-

Примечание:* - статистически значимые отличия между контрольными и экспериментальными группами по результатам теста Dunnett или теста Стьюдента (*- P<0.05, **- P<0.01, ***- P<0.0001, ****- P<0.0001).† - статистически значимые отличия между показателями у самцов и самок для каждой дозы по результатам двухфакторного дисперсионного анализа, который проводили с использованием абсолютных значений активности ферментов. Величины активностей представлены в процентном отношении к контрольным значениям, (n =8)

избирательности CBDP по отношению к БХЭ и КЭ, поскольку относительные активности этих ферментов имеют идентичный характер снижения при повышении дозы ингибитора.

Заключение. В ходе детального сравнения активностей основных эстераз крови мышшей обоего пола было установлено, что значительная часть исследованных ферментов отличается большей активностью в крови самок по сравнению с самцами. Выявленные отличия в активностях ферментов носят статистически значимый характер, в связи с чем,

при проведении исследований ингибиторов эстераз следует использовать животных только одного пола. Тем не менее, никаких ограничений по выбору пола животных в ходе проведенного исследования на основании полученных данных не может быть установлено. Полученные результаты еще раз показывают, что при поиске и характеристике новых ингибиторов сериновых эстераз нужно изучать их влияние на как можно больший спектр ферментов, что позволит в дальнейшем лучше охарактеризовать их специфичность и видовые различия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Li B., Sedlacek M., Manoharan I., Boopathy R., Duysen E.G., Masson P., Lockridge O. Butyrylcholinesterase, paraoxonase, and albumin esterase, but not carboxylesterase, are present in human plasma. *Biochem. Pharmacol.* 2005; 70(11):1673-84.
- Bahar F.G., Ohura K., Ogihara T., Imai T. Species Difference of Esterase Expression and Hydrolase Activity in Plasma. *J. Pharm. Sci.* 2012; 101(10):3979-88.
- Berry L.M., Wollenberg L., Zhao Z. Esterase activities in the blood, liver and intestine of several preclinical species and humans. *Drug Metab. Lett.* 2009; 3(2):70-77.
- Bełtowski J., Wójcicka G., Marciniak A. Species- and substrate-specific stimulation of human plasma paraoxonase 1 (PON1) activity by high chloride concentration. *Acta Biochim. Pol.* 2002; 49(4):927-936.
- Clement J.G., Erhardt N. Serum carboxylesterase activity in various strains of rats: sensitivity to inhibition by CBDP (2-/o-cresyl/4H:1.3:2-benzodioxaphosphorin-2-oxide). *Arch. Toxicol.* 1990; 64(5): 414-416.
- Duysen E.G., Koentgen F., Williams G.R., Timperley C.M., Schopfer L.M., Cerasoli D.M., Lockridge O. Production of ES1 plasma carboxylesterase knockout mice for toxicity studies. *Chem. Res. Toxicol.* 2011; 24(11): 1891-1898.
- Garrett T.L., Rapp C.M., Grubbs R.D., Schlager J.J., Lucot J.B. A murine model for sarin exposure using the carboxylesterase inhibitor CBDP. *Neurotoxicology.* 2010; 31(5):502-8.
- Maxwell D.M., Brecht K.M., Lenz D.E., O'Neill B.L. Effect of carboxylesterase inhibition on carbamate protection against soman toxicity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988; 246(3):986-991.
- Clement J.G. Importance of aliesterase as a detoxification mechanism for soman (Pinacolyl methylphosphonofluoridate) in mice. *Biochem. Pharmacol.* 1984; 33(23):3807-3811.
- Jokanović M. Role of carboxylesterase in soman, sarin and tabun poisoning in rats. *Pharmacol. Toxicol.* 1989;65(3):181-184.
- Yang Z.P., Dettbarn W-D. Prevention of Tolerance to the Organophosphorus Anticholinesterase Paraoxon with Carboxylesterase Inhibitors. *Biochemical. Pharmacology.* 1998; 55(9): 1419-1426.
- Tuovinen K., Kaliste-Korhonen E., Hänninen O. Gender differences in activities of mouse esterase and sensitivities to DFP and sarin toxicity. *Gen. Pharmacol.* 1997; 29(3): 333-5.
- Wehner J.M., Murphy-Erdosh C., Smolen A., Smolen T.N. Genetic variation in paraoxonase activity and sensitivity to diisopropylphosphofluoridate in inbred mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1987;28(2):317-20.
- Djeridane A., Yousfi M., Nadjemi B., Maamri S., Djireb F., Stocker P. Phenolic extracts from various Algerian plants as strong inhibitors of porcine liver carboxylesterase. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2006; 21(6):719-26.
- Nomeir A.A., Abou-Donia M.B. Studies on the metabolism of neurotoxic tri-o-cresyl phosphate. *Toxicology.* 1986; 38: 1-13.
- Li B., Sedlacek M., Manoharan I., Boopathy R., Duysen E.G., Masson P., Lockridge O. Butyrylcholinesterase, paraoxonase, and albumin esterase, but not carboxylesterase, are present in human plasma. *Biochem. Pharmacol.* 2005; 70(11):1673-84.
- Bahar F.G., Ohura K., Ogihara T., Imai T. Species Difference of Esterase Expression and Hydrolase Activity in Plasma. *J. Pharm. Sci.* 2012; 101(10):3979-88.
- Berry L.M., Wollenberg L., Zhao Z. Esterase activities in the blood, liver and intestine of several preclinical species and humans. *Drug Metab. Lett.* 2009; 3(2):70-77.
- Bełtowski J., Wójcicka G., Marciniak A. Species- and substrate-specific stimulation of human plasma paraoxonase 1 (PON1) activity by high chloride concentration. *Acta Biochim. Pol.* 2002; 49(4):927-936.
- Clement J.G., Erhardt N. Serum carboxylesterase activity in various strains of rats: sensitivity to inhibition by CBDP (2-/o-cresyl/4H:1.3:2-benzodioxaphosphorin-2-oxide). *Arch. Toxicol.* 1990; 64(5): 414-416.
- Duysen E.G., Koentgen F., Williams G.R., Timperley C.M., Schopfer L.M., Cerasoli D.M., Lockridge O. Production of ES1 plasma carboxylesterase knockout mice for toxicity studies. *Chem. Res. Toxicol.* 2011; 24(11): 1891-1898.
- Garrett T.L., Rapp C.M., Grubbs R.D., Schlager J.J., Lucot J.B. A murine model for sarin exposure using the carboxylesterase inhibitor CBDP. *Neurotoxicology.* 2010; 31(5):502-8.
- Maxwell D.M., Brecht K.M., Lenz D.E., O'Neill B.L. Effect of carboxylesterase inhibition on carbamate protection against soman toxicity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988; 246(3):986-991.
- Clement J.G. Importance of aliesterase as a detoxification mechanism for soman (Pinacolyl methylphosphonofluoridate) in mice. *Biochem. Pharmacol.* 1984; 33(23):3807-3811.
- Jokanović M. Role of carboxylesterase in soman, sarin and tabun poisoning in rats. *Pharmacol. Toxicol.* 1989;65(3):181-184.
- Yang Z.P., Dettbarn W-D. Prevention of Tolerance to the Organophosphorus Anticholinesterase Paraoxon with Carboxylesterase Inhibitors. *Biochemical. Pharmacology.* 1998; 55(9): 1419-1426.
- Tuovinen K., Kaliste-Korhonen E., Hänninen O. Gender differences in activities of mouse esterase and sensitivities to DFP and sarin toxicity. *Gen. Pharmacol.* 1997; 29(3): 333-5.
- Wehner J.M., Murphy-Erdosh C., Smolen A., Smolen T.N. Genetic variation in paraoxonase activity and sensitivity to diisopropylphosphofluoridate in inbred mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1987; 28(2):317-20.
- Djeridane A., Yousfi M., Nadjemi B., Maamri S., Djireb F., Stocker P. Phenolic extracts from various Algerian plants as strong inhibitors of porcine liver carboxylesterase. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2006; 21(6):719-26.
- Nomeir A.A., Abou-Donia M.B. Studies on the metabolism of neurotoxic tri-o-cresyl phosphate. *Toxicology.* 1986; 38: 1-13.

D.S. Prokofieva, V.I. Shmurak, E.A. Bodryakova, N.G. Voitenko

GENDER SPECIFIC CHANGES IN MOUSE BLOOD ESTERASE PROFILE AT THE ACUTE INTOXICATION BY 2-(O-CRESYL)-4H-1,3,2-BENZODIOXAPHOSPHORIN-2-OXIDE

Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Federal Medical Biological Agency of Russia, 188663, Saint Petersburg, Russian Federation

A comparative investigation of the esterase profiles of blood of mice of both genders exposed to various doses of 2-(o-cresyl)-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxide (CBDP) was made an hour after its percutaneous injection to animals. A lesser amount of esterase in males blood made them more susceptible to CBDP action as compared to females. It was shown that CBDP equally inhibits the activity of carboxyl esterase and butyryl choline esterase in blood serum of both male and female mice. Statistically significant differences in inhibition degree of enzymes between males and females were found out and therefore it is not recommended to use mixed groups of animals when performing testing of serine esterase inhibitors.

Keywords: 2-(o-cresyl)-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxide, poisoning, serine esterase, inhibitor, mice, gender differences.

Переработанный материал поступил в редакцию 23.09.2016 г.