



УДК 616-099-092.9:547.914:547.426.1:577.111.3

Д.І. Маракушин

Вплив оксигетильованих нонілфенолів та їх похідних на вміст тиреотропіну, тироксину та мелатоніну в сироватці крові щурів

Харківський національний медичний університет

Ключові слова: тиреотропін, тироксин, мелатонін, ксенобіотики.

Всебічне дослідження патофізіологічних механізмів дії ксенобіотиків є актуальною проблемою сучасної медицини. З метою визначення стану процесів нейроендокринної регуляції в щурів за умов тривалого впливу оксигетильованих нонілфенолів та їхніх похідних визначили вміст гормонів гіпофіза, щитоподібної залози, епіфіза. На 45 добу дії речовин у дозі 1/10 ДЛ50 у сироватці крові спостерігалось зниження рівня тироксину, мелатоніну на тлі підвищення тиреотропіну, що свідчить про формування напруженого адаптивного стану з початковими ознаками виснаження захисно-компенсаторних механізмів. Тривалий вплив речовин у дозі 1/10 ДЛ50 сприяє підвищенню вмісту тироксину на тлі зниження тиреотропіну та мелатоніну, що свідчить про формування стану організму, спрямованого на збереження стабільних параметрів гомеостазу. Порушення гормонального профілю є однією з патогенетичних ланок механізмів дії оксигетильованих нонілфенолів та їх похідних, що необхідно враховувати під час розроблення засобів їхньої корекції.

Влияние оксигетилированных нонилфенолов и их производных на содержание тиреотропина, тироксина и мелатонина в сыворотке крови крыс

Д.И. Маракушин

Всестороннее исследование патофизиологических механизмов действия ксенобиотиков является актуальной проблемой современной медицины. С целью определения состояния процессов нейроэндокринной регуляции у крыс в условиях длительного влияния оксигетилированных нонилфенолов и их производных было определено содержание гормонов гипофиза, щитовидной железы, эпифиза. На 45 сутки воздействия веществ в дозе 1/10 ДЛ50 в сыворотке крови наблюдается снижение уровня тироксина, мелатонина на фоне повышения тиреотропина, что свидетельствует о формировании напряженного адаптивного состояния с начальными признаками истощения защитно-компенсаторных механизмов. Длительное влияние веществ в дозе 1/10 ДЛ50 способствует повышению содержания тироксина на фоне снижения тиреотропина и мелатонина, что свидетельствует о формировании состояния организма, направленного на сохранение стабильных параметров гомеостаза. Нарушение гормонального профиля является одним из патогенетических звеньев механизмов действия оксигетилированных нонилфенолов и их производных, что необходимо учитывать при разработке способов их коррекции.

Ключевые слова: тиреотропин, тироксин, мелатонин, ксенобіотики.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 90–93

Influence of oxyethylized nonylphenols and their derivatives on content of thyrotropin, thyroxin and melatonin in the serum of rats blood

D.I. Marakushin

Aim. Research of pathophysiological mechanisms of xenobiotics action is one of priority tasks of modern medicine. With the purpose of determination of the neuroendocrine processes state, content of hormones of the hypophysis, thyroid gland, epiphysis was studied.

Methods and results. It is established, that on 45 day of the influence of compounds in dose 1/10 DL50 causes the decrease of thyroxin and melatonin content on a background the increase of thyrotropin level. That testifies formation of the tense adaptive state with the initial signs of exhaustion of protectively-compensatory mechanisms.

Conclusion. The long-term influence of compounds in dose 1/10 DL50 causes the increase of thyroxin on a background the decrease of thyrotropin and melatonin, that testifies about formation of the organism state, directed on the maintenance of homeostasis parameters. The disturbance of hormonal profile is one of the pathogenetic link of oxyethylized nonylphenols mechanisms of action, that is very important.

Key words: Thyrotropin, Thyroxin, Melatonin, Xenobiotics.

Zaporozhye medical journal 2014; №6 (87): 90–93

Робота виконана у рамках науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету «Вивчення механізмів біологічної дії простих полієфірів у зв'язку із проблемою охорони навколишнього середовища» (номер держреєстрації 0110U001812).

Дослідження патофізіологічних механізмів дії ксенобіотиків, розроблення науково обґрунтованих діагностичних програм і виявлення об'єктивних прогностичних критеріїв перебігу патологічних процесів стає одним із пріоритетних завдань сучасної медицини [1-3]. До поширених ксенобіотиків відносяться оксигетильовані нонілфеноли (ОЕНФ) та їхні похідні - натрієві солі карбоксиметилатів оксигетильованих ізононілфенолів (КМ-ОЕНФ), що за фізико-хімічними властивостями та особливостями будови

молекул належать до іоногенних детергентів. Ці речовини характеризуються доволі значними об'ємами синтезу, широким використанням у різних галузях народного господарства (як основа промислового випуску пластмас, поліуретанів, мийних засобів, емульгаторів, антикорозійних препаратів, гідравлічних та охолоджувальних речовин тощо), надходженням до джерел питного водопостачання, а отже можливим впливом на організм людини [4, 5]. Значне хімічне навантаження організму може призвести до розла-



дів основних його регуляторних систем, сприяти масовому зростанню захворюваності, генетичним порушенням та іншим змінам [6, 7]. За даними більшості дослідників, на екологічну нестабільність передусім реагують центральна нервова, ендокринна та імунна системи, викликаючи спектр функціональних розладів, порушення обміну речовин і запуск механізмів формування патологічного процесу [8, 9]. Стан процесів нейроендокринної регуляції при тривалому впливі ОЕНФ та їхніх похідних вивчено недостатньо, а саме їх урахування є необхідним для всебічного розкриття патофізіологічних механізмів дії та засобів їх корекції.

Мета роботи

Визначення в сироватці крові щурів вмісту гормонів гіпофіза, щитоподібної залози та епіфіза – тиреотропіну, тироксину та мелатоніну за умов тривалого перорального впливу окситильованих нонілфенолів та їхніх похідних у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50.

Матеріали і методи дослідження

У роботі використали зразки речовин із регламентованими фізико-хімічними характеристиками: ОЕНФ із числом окситильованих груп 6,12 (ОЕНФ_{6,12}) і КМ-ОЕНФ із числом окситильованих груп 4,6 (КМ-ОЕНФ_{4,6}). Експерименти здійснили на статевозрілих щурах-самцях лінії WAG, масою 180-220 г. Утримання та маніпуляції над тваринами виконувались відповідно до основних принципів у сфері біоетики. Тварин піддавали пероральній затравці за допомогою зонда водними розчинами речовин щоденно одноразово протягом 45 діб у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50. Середньолетальні дози (ДЛ50) становили для ОЕНФ₆ – 4,2 г/кг; ОЕНФ₁₂ – 3,4 г/кг; КМ-ОЕНФ₄ – 6,1 г/кг; КМ-ОЕНФ₆ – 2,2 г/кг маси тіла. Тваринам контрольної групи вводили відповідні об'єми питної води. Дослідження показників проводили через 45 діб після початку експерименту. У кожній групі було 15 тварин. Забій проводили шляхом декапітації, попередньо анестезу-

ючи тіопенталом натрію. Вміст мелатоніну, тиреотропіну, тироксину в сироватці крові щурів визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою діагностичних тест-систем «Melatonin ELISA» (ФРН), «ТироидИФА-ТТГ», «ТироидИФА-тетрайодтиронин» (Російська Федерація) та аналізатора імуноферментного Stat Fax 303 Plus. Концентрацію гормонів у пробах розраховували після вимірювання оптичної щільності розчинів на основі калібрувальних кривих. Статистичний аналіз даних здійснили з використанням комп'ютерного пакета прикладних програм для обробки статистичної інформації Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., США). Первинне статистичне опрацювання даних починали з перевірки припущення про відповідність вибірок закону гаусівського розподілу, застосовуючи критерій Шапіро-Вілка. Додатково правильність позитивного висновку щодо нормальності розподілу вибірок контролювали за допомогою коефіцієнтів асиметрії та ексцесу. Кількісні ознаки, що мали нормальний розподіл, описували параметричними характеристиками - середнім значенням показника (M) і середнім квадратичним відхиленням (s); у разі відсутності нормального розподілу непараметричними - медіаною (Me) та інтерквартильним розмахом. Для порівняння двох нормальних розподілів застосовували t-критерій Стьюдента. Якщо принаймні один із розподілів не був нормальним, то для порівняння незалежних вибірок застосовували критерій Манна-Уїтні. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Результати свідчили: всі речовини, що досліджували, окрім КМ-ОЕНФ₄, у дозі 1/10 ДЛ50 сприяють статистично значущому ($p < 0,011$), порівнюючи з контролем, зростанню в середньому в 1,4 раза рівня тиреотропіну (табл. 1). Дія речовин у дозі 1/100 ДЛ50, навпаки, призводила до зниження ($p < 0,001$) вмісту цього показника в середньому в 1,7 раза.

Таблиця 1

Вміст тиреотропіну, тироксину та мелатоніну в сироватці крові щурів на 45 добу впливу окситильованих нонілфенолів та їхніх похідних (n=15; Me [25%; 75%] або M±s)

Показник	ОЕНФ ₆	ОЕНФ ₁₂	КМ-ОЕНФ ₆	КМ-ОЕНФ ₄	Контроль
доза 1/10 ДЛ50					
Тиреотропін, нмоль/л	21,4 [17,7; 25,6] p=0,011	26,3±5,71 p<0,001	29,1 [25,0; 33,5] p<0,001	23,2 [18,5; 30,8] p=0,3	17,7±4,64
Тироксин, нмоль/л	71,1±19,72 p<0,001	51,4±12,71 p<0,001	43,7±11,81 p<0,001	84,5±17,82 p<0,001	97 [72; 110]
Мелатонін, нг/л	12,3 [9,3; 14,6] p=0,004	10,4 [8,4; 13,0] p<0,001	9,3 [8,0; 11,4] p<0,001	12,5 [10,4; 14,2] p=0,015	15,0 [13,6; 17,8]
доза 1/100 ДЛ50					
Тиреотропін, нмоль/л	10,8±2,02 p<0,001	9,4±2,22 p<0,001	10,9 [9,0; 13,2] p<0,001	11,1±2,42 p<0,001	17,7±4,64
Тироксин, нмоль/л	119 [98; 132] p=0,003	133 [123; 153] p<0,001	167,0±22,51 p<0,001	110,3±21,62 p=0,011	97 [72; 110]
Мелатонін, нг/л	13,5 [10,3; 16,0] p=0,26	13,2±2,84 p=0,044	11,7±2,71 p=0,003	14,7±3,40 p=0,44	15,0 [13,6; 17,8]

Примітка: p – рівень значущості в порівнянні з контролем.



При цьому рівень сироваткового тироксину за дії 1/10 ДЛ50 вірогідно знижувався ($p < 0,001$): найбільш виразно для КМ-ОЕНФ₆ (майже вдвічі), найменш для КМ-ОЕНФ₄ (лише в 1,2 раза). Протилежна динаміка змін стосовно тироксину виявилася у випадку дії дози 1/100 ДЛ50. КМ-ОЕНФ₆, ОЕНФ₁₂, ОЕНФ₆ та КМ-ОЕНФ₄ статистично значуще щодо контрольної групи тварин збільшували рівень цього гормону в 1,7 ($p < 0,001$); 1,4 ($p < 0,001$); 1,2 ($p = 0,003$) та 1,1 ($p = 0,011$) раза відповідно.

Виявлене збільшення вмісту тиреотропіну при впливі дози 1/10 ДЛ50 можна пов'язати зі зменшенням секреції тироксину за механізмом негативного зворотного зв'язку. Аналогічно можна пояснити падіння рівня тиреотропіну на 45 добу експерименту при дії речовин у дозі 1/100 ДЛ50 на тлі гіперпродукції щитоподібної залозою тироксину. Але в цілому спостережувані зміни вмісту тиреотропіну і тироксину свідчать про формування дисфункції щитоподібної залози, десинхронізацію ритмів гіпофізарно-тиреоїдного ланцюга, що призводить до порушення систем управління гомеостатичної функції організму за умов негативної дії досліджуваних ОЕНФ та їхніх похідних.

У групах тварин, яким тривалий час перорально вводили ОЕНФ та їхні похідні в дозі 1/10 ДЛ50, відзначалося статистично значуще щодо контролю зниження рівня сироваткового мелатоніну: для КМ-ОЕНФ₆ та ОЕНФ₁₂ відповідно в 1,6 і 1,4 раза ($p < 0,001$), для ОЕНФ₆ та КМ-ОЕНФ₄ – в середньому в 1,2 раза ($p = 0,004$ та $p = 0,015$) (табл. 1). Така ж динаміка змін вмісту мелатоніну, але менш виразна, характерна і для дози 1/100 ДЛ50. Виявлене зниження секреції мелатоніну за умов тривалого впливу досліджуваних ОЕНФ та їхніх

похідних у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50 є причиною порушення численних його ефектів, зокрема діяльності біоритмів організму, антиоксидантного захисту, імуномодуючого впливу, а також фізіологічних процесів, що пов'язані з діяльністю епіфіза, зокрема адаптаційних [10].

Висновки

1. У механізмі тривалої дії оксигетильованих нонілфенолів та їхніх похідних – натрієвих солей карбоксиметилатів оксигетильованих ізононілфенолів у дозах 1/10 і 1/100 ДЛ50 на організм щурів істотною ланкою є негативний вплив на процеси нейроендокринної регуляції, що підтверджується розбалансуванням гормонального профілю сироватки крові.

2. Тривала інтоксикація організму щурів оксигетильованими нонілфенолами та їхніх похідними у дозі 1/10 ДЛ50 викликає зниження вмісту тироксину, мелатоніну на тлі підвищення рівня тиреотропіну, що свідчить про формування напруженого адаптивного стану з початковими ознаками виснаження захисно-компенсаторних механізмів.

3. Тривала дія речовин, котрі досліджувалися, у дозі 1/100 ДЛ50 супроводжується підвищенням вмісту в сироватці крові щурів тироксину на тлі зниження тиреотропіну та мелатоніну, що свідчить про формування стану організму, більш спрямованого на збереження стабільних параметрів гомеостазу.

Перспективи подальших досліджень полягають у проведенні комплексу досліджень, що спрямовані на обґрунтування патофізіологічних механізмів дії оксигетильованих нонілфенолів та їхніх похідних, зокрема оцінювання активності моноамінергічних нейромедіаторних систем головного мозку.

Список літератури

1. Аманжол І.А. Реакция организма на воздействие вредных производственных факторов: оценка профессионального риска / И.А. Аманжол, З.Т. Мухаметжанова, Д.С. Абитаев. – Lambert Academic Publishing, 2013. – 116 с.
2. Белозерова С.М. Особенности формирования заболеваемости в условиях индустриального труда и новых технологий / С.М. Белозерова // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – №3. – С. 3–19.
3. Ксенобіотики: накопичення, детоксикація та виведення з живих організмів / Б.О. Цудзевич, О.Б. Столяр, І.В. Калініна, В.Г. Юкало. – Тернопіль: Видавництво ТНТУ ім. І. Пулюя, 2012. – 384 с.
4. Детергенти сучасності: технологія виробництва, екологія, економіка використання / В.А. Бурлака, Г.Б. Руденко, І.Г. Грабар, А.Д. Біба. – Житомир: ЖДТУ, 2004. – 745 с.
5. Научные основы обоснования прогноза потенциальной опасности детергентов в связи с регламентацией в воде водоемов / А.Я. Цыганенко, В.И. Жуков, Н.Г. Щербань, В.И. Евдокимов и др. – Белгород, 2001. – 442 с.
6. Гнатейко О.З. Екогенетичні аспекти патології людини, спричиненої впливом шкідливих факторів зовнішнього середовища / О.З. Гнатейко, Н.С. Лук'яненко // Здоров'я ребенка. – 2007. – №6 (9). – С. 15–24.
7. Капранов С.В. Принципиальная схема влияния факторов среды жизнедеятельности на организм человека / С.В. Капранов // Доклілля та здоров'я. – 2011. – №2. – С. 23–26.
8. Афанасьева А.И. Стрессы: эндокринная регуляция и фармакологическая коррекция / А.И. Афанасьева. – Барнаул: Изд-во АГАУ, 2008. – 127 с.

9. Татаркин А.А. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в системе межклеточной функциональной многоуровневой регуляции гомеостаза / А.А. Татаркин, Н.Д. Татаркина, Б.Г. Андрюков // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2010. – Т. 43. – №3. – С. 13–17.
10. Анисимов В.Н. Мелатонин в норме и патологии / В.Н. Анисимов. – М.: Медпрактика, 2004. – 308 с.

References

1. Amanzhol, I. A., Muhametzhanova, Z. T., & Abitaev, D. S. (2013) *Reakciya organizma na vozdejstvie vrednykh proizvodstvennykh faktorov: ocenka professional'nogo riska [Reaction of an organism on the influence of industrial factors]*. Lambert Academic Publishing. [in Russian].
2. Belozerova, S. M. (2011) *Osobennosti formirovaniya zaboljevaimosti v usloviyakh industrial'nogo truda i novykh tekhnologii [Features of morbidity forming in the conditions of industrial labour and new technologies]*. *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya*, 3, 13–19. [in Russian].
3. Tsudzevych, B. O., Stoliar, O. B., Kalinina, I. V., & Yukalo, V. G. (2012) *Ksenobiotyky: nakopychennia, detoksykatsiia ta vyvedennia z zhvyvykh orhanizmiv [Xenobiotics: an accumulation, detoxication and elimination from living organisms]*. Ternopil: Vydavnytstvo TNTU im. I. Puluya. [in Ukrainian].
4. Burlaka, V. A., Rudenko, G. B., Grabar, I. G., & Biba, A. D. (2004) *Detergenty suchasnosti: tekhnologiiia vyrobnytstva, ekologiiia, ekonomika vykorystannia [Detergents of modernity: technology of production, ecology, economy of the use]*. Zhytomyr: ZDTU. [in Ukrainian].



5. Cyganenko, A. Ya., Zhukov, V. I., Scherban', N. G., & Evdokimov, V. I. (2001) *Nauchnye osnovy obosnovaniya prognoza opasnosti detergentov v svyazi s reglamentaciej v vode vodoemov* [Scientific bases of ground of prognosis of detergents potential danger in connection with regulation in water of reservoirs]. Belgorod. [in Russian].
6. Hnateiko, O. Z., & Lukianenko, N. S. (2007) Ekohenetychni aspekty patolohii liudyny, sprychynenoi vplyvom shkidlyvykh faktoriv zovnishnoho seredovysha [Ecogenetic aspects of human pathology, caused influence of harmful factors of external environment]. *Zdorov'e rebenka*, 6(9), 15-24. [in Ukrainian].
7. Kapranov, S. V. (2011) Principial'naya skhema vliyaniya faktorov sredy zhiznedeyatel'nosti na organism cheloveka [Principle chart of the influence of environmental factors on human organism]. *Dovkillia ta zdorov'ia*, 2, 23–26. [in Ukrainian].
8. Afanas'eva, A. I. (2008) *Stressy: e'ndokrinnaya regulyaciya i farmakologicheskaya korrekciya* [Stresses: endocrinological regulation and pharmacologic correction]. Barnaul: AGAU. [in Russian].
9. Tatarkin, A. A., Tatarkina, N. D., & Andryukov, B. G. (2010) Nejroimmunoendokrinnye vzaimodejstviya v sisteme mezhkletочноj funkcional'noj mnogourovnevoj regulyacii gomeostasa [Neuroimmuneendocrinic interactions in the system of intercellular functional multilevel regulation of homeostasis]. *Zdorov'e. Medicinskaya ekologiya. Nauka*, 43(3), 13–17. [in Russian].
10. Anisimov, V. N. (2004) *Melatonin v norme i patologii* [Melatonin in norm and pathology]. Moscow: Medpraktika. [in Russian].

Відомості про автора:

Маракушин Д. І., к. мед. н., доцент, зав. каф. фізіології, Харківський національний медичний університет, E-mail: dmarakushin@ukr.net.

Поступила в редакцію 21.10.2014 г.