

UDC 577

**Animal Response to the Hydroxyethylated Alkyl- and Isononylphenols Influence as an Allostatic Response to Toxic Load**<sup>1</sup>Svetlana A. Nakonechnaya<sup>2</sup>Vyacheslav N. Zovsky<sup>3</sup>Aleksandr V. Naglov<sup>1</sup> Kharkov National Medical University, Ukraine

61022, Kharkov, Lenin Avenue, 4

E-mail: svetmedic@yandex.ru

<sup>2</sup> Kharkov National Medical University, Ukraine

61022, Kharkov, Lenin Avenue, 4

Doctor of Biology, associate professor

<sup>3</sup> V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

61022, Kharkov, Svobody Sq. 4,

PhD (Biology), Institute of Biology, Senior Researcher

**Abstract.** The article studies the effect of neonols АФ 9-12 and АФС 9-6 КМ on animal response to the toxic load in experiments in Wistar albino rats. The explicit effect toxic agents on catecholamines dynamics and their precursors, as well as significant decrease in blood cell composition have been detected. Leukocytes are most susceptible to both grades of xenobiotics. Long-term introduced toxic doses 1/10 and 1/100 DL50k, elicit allostatic response including body functional state stabilization, starting from the 30s day.

**Keywords:** allostasis; heterostasis; toxic load; xenobiotics; Wistar rats.

**Актуальность темы.** Концепция гомеодинамической регуляции отражает динамические свойства регуляторных систем [1, 2]. Положение о гетеростазе и более широкая концепция аллостаза одинаковым образом регуляторные постоянные и обе подчеркивают, что регуляторные уровни могут быть скорее переменными, чем фиксированными [3]. Остается, однако, неясным могут ли отклонения от фиксированного функционального уровня универсальным образом репрезентировать аллоstaticкую адаптацию, связанную с переходом к новой постоянной [4]. В этой связи возникает необходимость развития представлений о аллостазе путем перехода к понятию аллодинамической регуляции.

Интенсивная деятельность человечества на современном этапе развития науки, технологии и техники привела к появлению в биосфере громадных масс химических веществ. Все они в разной степени обладают биологической активностью [5]. К недостаточно изученным соединениям, которые могут загрязнять водоемы, относятся неонолы – поверхностно-активные вещества, оксиэтилированные производные фенолов.

**Цель и задачи исследования.** Определение особенностей влияния новых неонолов ксенобиотического действия (оксиэтилированного алкилфенола (АФ 9-12) и карбоксиметилированного этоксилата натрия (АФС 9-6 КМ)) на животный организм. Для достижения поставленной цели решались следующие задачи: выявить особенности ответа животного организма на токсическую нагрузку неонолами АФ 9-12 и АФС 9-6 КМ; изучить характер действия органических синтетических производных фенолов на динамику катехоламинов крови и тканей у животных в подостром опыте; исследовать влияние оксиэтилированных производных фенолов на состояние окислительно-восстановительных процессов и антиоксидантной системы под действием ксенобиотиков неионогенного и анионного происхождения; оценить последствия пролонгированного влияния ксенобиотиков на теплокровный организм и возможности приспособительного ответа на выбранную токсическую нагрузку.

**Материалы и методы исследования.** В работе исследовались адаптационные возможности организма животных, включающие в себя динамику гематологических показателей под влиянием действия оксиэтилированных производных фенолов, активность метало- и стресс-ферментов. Длительность проведённых экспериментов составляла 1,5 месяца. В опытных и контрольных группах насчитывалось по 15 животных (белые крысы самцы) линии Вистар. Вещества в виде водных растворов вводились в желудок утром натощак с помощью зонда в течение 45 суток. В течение дня велось наблюдение за поведением и состоянием животных. Испытаны дозы 1/10, 1/100, 1/1000 DL<sub>50</sub>.

Уровень катехоламинов определяли в гомогенате печени по методу Slabo G. [6]. Определение уровней биогенных моноаминов после колоночной хроматографии осуществляли спектрофлуориметрически, содержание циклических нуклеотидов в плазме крови и органах белых крыс определяли радиоиммунологическим методом с использованием наборов реактивов фирмы «Amersham» (Великобритания) [7]. Динамика окислительно-восстановительных процессов изучалась по методическим рекомендациям для докторантов, аспирантов, магистров, исполнителей НИР [8]. Результаты исследований были статистически обработаны с помощью критерия Стьюдента-Фишера, критерия X<sup>2</sup> и Вильсона с использованием компьютерной программы BIOM9.

**Результаты и их обсуждение.** При действии веществ АФ 9-12 и АФС 9-6 КМ в испытываемой дозе 1/100 DL<sub>50</sub> в печени подопытных животных сравнительно с контрольной группой наблюдалось увеличение содержания норадреналина в 4,2 и в 6,2 раза, триптофана в 1,8 и в 1,6 раза, серотонина в 1,9 и в 1,8 раза. Напротив, при этих условиях наблюдалось снижение ДОФА в 1,7 и в 1,4 раза, дофамина в 2 и в 1,2 раза. Динамика содержания адреналина в печени практически не изменялась в обеих группах животных. Полученные результаты свидетельствуют о схожести действия ксенобиотиков на адренэргическую, дофаминэргическую и серотонинэргическую системы. Катехоламины, как и белковые гормоны, проявляют свой эффект через изменение содержания цАМФ в клетках-мишенях. При снижении синтеза цАМФ роль внутриклеточного сигнала может выполнять эквивалентное увеличение образования цГМФ [9]. Неонолы снижали содержание цАМФ в органах белых крыс. По данным действия АФ 9-12 в печени снижение в 2,2 раза, почках в 1,8 раза и селезенке в 1,2 раза пмоль/мг белка/мин. Неонол АФ 9-12 достоверно повышал содержание цАМФ в плазме крови в 1,4 раза. Снижение уровня цАМФ в органах экспериментальных животных сопровождалось повышением содержания этого вещества в плазме.

Результаты исследования свободно-радикальных процессов и перекисного окисления липидов в условиях данного токсикологического опыта позволяют судить о сходном характере действия изучаемых соединений, которое выражалось в накоплении диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в сыворотке крови экспериментальных животных.

#### **Накопление диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в сыворотке крови под влиянием неонолов в дозе 1/100 DL<sub>50</sub> (нмоль/мл)**

Вещество	Диеновые конъюгаты	Малоновый диальдегид
АФ 9-12	3,97±0,33*	1,52±0,11*
АФС 9-6 КМ	4,13±0,37*	1,86±0,16*
Контроль	2,67±0,32	0,94±0,12

Результаты исследования состояния механизмов антиоксидантной защиты обнаружили, что поверхностно-активные вещества – АФ 9-12 и АФС 9-6 КМ в той или иной степени снижали в организме в испытанных дозах содержание лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, глутатиона, SH-групп крови и увеличивали витамин С в печени и надпочечниках. В работе определялась активность ферментов каталазы, пероксидазы, глутатионпероксидазы, холинэстеразы. Во всех группах экспериментальных животных по сравнению с контролем в зависимости от дозы воздействия веществ в динамике наблюдения отмечалось изменение активности антиоксидантных ферментов. Они характеризовались как

повышением активности холинэстеразы, так и снижением активности каталазы и пероксидазы. Результаты показали, что на 45 сутки опыта АФ9-12 и АФС9-6КМ изменение активности АОФерментов выходило на плато, что говорит о затухании остроты изменений (рис. 1, 2). Нами это трактуется как аллостаз – «достижение стабильности через изменения» [10]. Анализ результатов исследований обнаружил, что более значимое влияние на состояние антиоксидантной системы оказывает неонол марки АФС9-6КМ. По результатам подострого опыта 1/10 DL<sub>50</sub> можно считать действующей, 1/100 -пороговой, 1/1000 –недействующей, исходя из влияния на белую и красную кровь.

### Динамика активности каталазы

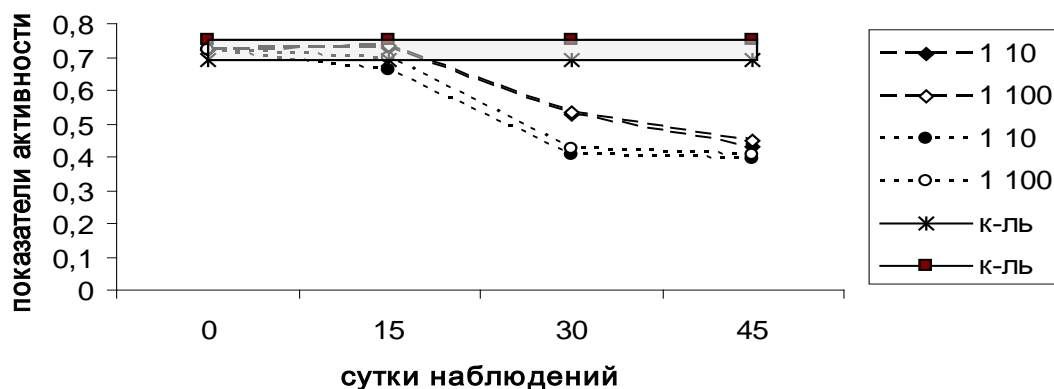


Рис. 1. Результаты биохимических исследований АОФ в действующих дозах неонов

### Динамика активности холинэстеразы

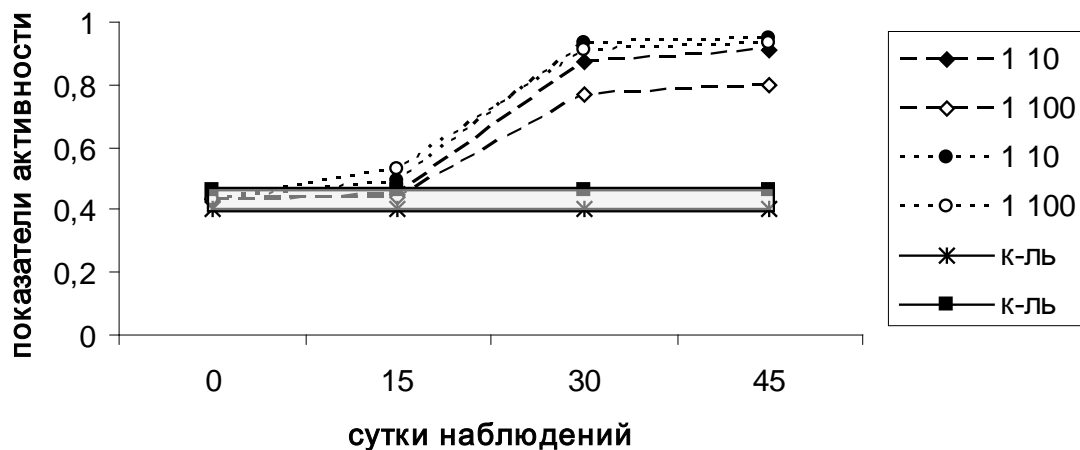


Рис. 2. Результаты биохимических исследований АОФ в действующих дозах неонов

Выраженность нарушений в динамике активности ферментов имеет тесную дозовую зависимость. Общими особенностями биологического действия испытуемых ксенобиотиков являлись нарушение окислительно-восстановительных процессов, биоэнергетики, окислительного фосфорилирования, которые при соответствующих условиях приводят к патологии жизненноважных органов, систем и функций организма.

**Выводы.** Данные вещества являются чужеродными химическими веществами и могут активно вмешиваться в течение нормальных процессов жизнедеятельности организма. При

этом биохимические механизмы токсичности представляют собой совокупность двух взаимосвязанных и взаимообусловленных процессов. С одной стороны, это молекулярные механизмы повреждающего действия, а с другой – процессы, связанные с компенсацией повреждающего действия, направленной на сохранение и поддержание гомеостаза.

Длительное введение неологов марок АФ 9-12 и АФС 9-6 КМ в действующих дозах 1/10 и 1/100 DL<sub>50</sub> вызывает аллостатический тип ответа в виде устойчивой стабилизации функционального состояния организма, начиная с 30 суток.

#### **Примечания:**

1. Kinnunen M.L. Allostatic Load in Relation to Psychosocial Stressors and Health / M.L. Kinnunen // Juvaskyla: University of Juvaskyla. 2005. 59 p.

2. Korte S.M. A new animal welfare concept based on allostasis / S.M. Korte, B. Olivier, J.M. Koolhaas // Physiology and Behavior. 2007. V. 92. P. 422–428.

3. Romero L.M. The reactive scope model – A new model integrating homeostasis, allostasis, and stress / L.M. Romero, M.J. Dickens, N.E. Cyr // Hormones and Behavior. 2009. V. 55. P. 375–389.

4. Sterling P. Principles of allostasis: optimal design, predictive regulation, pathophysiology and rational therapeutics / Peter Sterling. – Cambridge University Press. 2004. 36 p.

5. Щербань Н.Г. Структурно-функциональное состояние мембран в оценке гомеостаза в условиях воздействия на организм ксенобиотиков / Н.Г. Щербань // Экспериментальна і клінічна медицина. 2006. № 3. С. 70–75.

6. Slabo G. Modified screening method for rapid simultaneous determination of dopamine, noradrenaline and serotonin in the same brain region / G. Slabo, G.L. Kovacs, G.A. Telegly // Acta Physiol. Hung. 1983. V. 61. № 1–2. P. 51–57.

7. Цыганенко А.Я. Системы биогенных моноаминов и циклических нуклеотидов у животных с индуцированной синтетическими детергентами иммуносупрессией / А.Я. Цыганенко // Эксп. і клін. мед. 2001. № 1. С. 18–20.

8. Лабораторные методики для изучения состояния антиоксидантной системы организма и уровня перекисного окисления липидов / Н.Г. Щербань, Т.В. Горбач, Н.Р. Гусева и др. – Метод. рекомендации для докторантов, аспирантов, магистров, исполнителей НИР. Харьков. 2004. 36 с.

9. The cAMP binding domain ancient signaling module / H.M. Berman, L.F. Eyck et al. // PNAS. 2005. V. 102. P.45–50.

10. Ewen B.S. Protective and Damaging Effects of the Mediators of stress and Adaptation: Allostasis and Allostatic Load / Bruce S. McEwen // Allostasis, Homeostasis, and Costs of Physiological Adaptation. 2004. P. 65–98.

УДК 577

### **Реакция животного организма на воздействие оксиэтилированных алкил- и изононилфенолов как аллостатический тип ответа на токсическую нагрузку**

<sup>1</sup> Светлана Анатольевна Наконечная

<sup>2</sup> Вячеслав Николаевич Зовский

<sup>3</sup> Александр Владимирович Наглов

<sup>1</sup> Харьковский национальный медицинский университет, Украина  
61022, г. Харьков, пр. Ленина, 4  
E-mail: svetmedic@yandex.ru

<sup>2</sup> Харьковский национальный медицинский университет, Украина  
61022, г. Харьков, пр. Ленина, 4  
Доктор биологических наук, доцент

<sup>3</sup> Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина, Украина  
61022, г. Харьков, пл. Свободы, 4  
Кандидат биологических наук, ст.науч.сотрудник НИИ биологии

**Аннотация.** В работе изучено влияние неонов марок АФ 9-12 и АФС 9-6 КМ на особенности ответа животного организма на токсическую нагрузку в условиях подострого эксперимента на белых крысах популяции Вистар. Обнаружено выраженное действие токсикантов на динамику катехоламинов и их предшественников, а также существенное уменьшение клеточного состава крови. Наиболее чувствительной системой для обеих марок ксенобиотиков являются лейкоциты. Действующие дозы, определенные на уровнях 1/10 и 1/100 DL50, вызывают при длительном введении аллостатический тип ответа в виде устойчивой стабилизации функционального состояния организма, начиная с 30 суток.

**Ключевые слова:** аллостаз; гетеростаз; токсическая нагрузка; ксенобиотики; крысы популяции Вистар.