

Abstract

Rezunenکو U.,
Kucheriavchenko M. *,
Zhukov V.,
Nikolaeva O.

*Kharkov National Medical University,
4, Ave. Lenina, Kharkov, 61022,
Ukraine*

THE EFFECT OF LAPROXIDE L-303 ON SOME HORMONAL EXCHANGE INDICES IN PROLONGED TOXIFICATION OF WHITE RATS

Introduction. Laproxides are classified as simple poly-ethers and are widely used in various fields of national economy as ingredients for manufacturing epoxide resin, varnishes, enamels, plastics, glues, photo-reagents, emulsifiers et cetera. Literature data show that in spite of slight toxicity, poly-ethers are capable of exerting negative impact on the body. This conditions critical need in assessment of their potential safety prognosis for homoithermic animals and humans basing on the evaluation of mechanisms resulting in the development of structural metabolic disorders and determination of integrative systems state necessary for the control of homeostatic function of the body, in which nervous, endocrine and immune systems play a key role.

The objective of the study was to investigate some hormonal exchange indices in subtoxic prolonged exposure of the body to epoxide-containing simple poly-ether L-303 and assessment of potential safety prognosis for homoithermic animals.

Materials and Methods. The trial was performed on mature white Wistar rats of both sexes weighing 180 - 200 g, which for 45 days were perorally administered Laproxide L-303 in doses of 1/100 and 1/1000 DL50. The substance was inserted as water solution with the employment of metallic tube in the morning on an empty stomach. The state of hormonal exchange in control and experiment group was assessed following the completion of acute trial. Radioimmunoassay technique with corresponding reagent sets was employed to evaluate the amount of progesterone, thyroxine, triiodothyronine, insulin, glucagon, prolactin, adrenocorticotrophic hormone, luteinizing and follicle-stimulating hormone, estradiole, testosterone, thyrotrophic, somatotrophic hormone, calcitonin and parathyrin. The study also involved evaluation of group E prostaglandins – PGE1, PGE2, PGE and group F prostaglandins – PGF2 α , 6-keto- PGF1 α and leukotriene B4 and C4 contents. Statistical processing of the study outcomes was carried out with the employment of Student-Fischer test.

Discussion. Evaluation of the obtained results is indicative of the fact that Laproxide L-303 in 1/100 DL50 triggers profound impairment of structural metabolic processes in endocrine system on all the levels of its structural functional organization: hypothalamus – hypophysis – adrenal and other glands of internal secretion, which can manifest in dysfunction of all kinds of metabolic exchange and energy. The dose of 1/100 DL50 results in significant stress of protection-adaptation mechanisms, which function is to maintain homeostatic function of the body. In this dose Laproxide L-303 stimulates both catabolic and anabolic processes with predominance of catabolism. Evaluation of hormone dynamics, as well as histohormones contents pro

vides evidence of polytropic character of Laproxide L-303 action, which is closely related to the development of membrane pathology. Investigations show that biological action of Laproxide L-303 is characterized by numerous structural metabolic disorders, as well as possibility to condition remote consequences, such as acceleration of body aging, immune deficiency, inhibition of generative function, atherogenesis, mutagenesis and so on.

Keywords: xenobiotics, laproxid, hormones contents, histohormones.

Corresponding author: * shevtsova_marina@ukr.net

Резюме

Резуценко Ю.К.,
Кучерявченко М.О.,
Жуков В.І.,
Ніколаєва О.В.

Харківський національний
медичний університет
пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022,
Україна

ВПЛИВ ЛАПРОКСИДУ Л-303 НА ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ ГОРМОНАЛЬНОГО ОБМІНУ В УМОВАХ ТРИВАЛОЇ ТОКСИФІКАЦІЇ БІЛИХ ЩУРІВ

Експеримент було проведено на білих щурах популяції Вістар. Метою роботи було вивчення впливу Лапроксиду Л-303 в умовах субтоксичної тривалої дії на показники гормонального обміну. Аналіз отриманих результатів свідчить, що Лапроксид Л-303 у 1/100 ДЛ50 призводить до глибоких порушень структурно-метаболических процесів в ендокринній системі на всіх рівнях її структурно-функціональної організації: гіпоталамус – гіпофіз – наднирники та інші залози внутрішньої секреції, що може проявитися дисфункцією усіх видів обміну речовин і енергії. Доза 1/100 ДЛ50 приводить до значної напруги захисно-приспосувальних механізмів, які спрямовані на забезпечення гомеостатичної функції організму. У цій дозі Лапроксид Л-303 стимулює, як катаболічні, так і анаболічні процеси з перевершенням катаболізму. Аналіз динаміки гормонів, а також вміст гістогормонів свідчать про політропний характер дії Лапроксиду Л-303, який тісно поєднаний з розвитком мембранної патології. Дослідження вказують, що біологічній дії Лапроксиду Л-303 властиві багаточисельні структурно-метаболическі порушення, у тому числі і можливість формування віддалених наслідків: прискорення старіння організму, імунологічна недостатність, пригнічення генеративної функції, атерогенез, мутагенез та ін.

Ключові слова: ксенобіотики, Лапроксид, вміст гормонів, гістогормони.

Резюме

Резуценко Ю.К.,
Кучерявченко М.А. *,
Жуков В.І.,
Ніколаєва О.В.

Харьковский национальный медицинский университет
пр. Ленина, 4, г. Харьков, 61022,
Украина

ВЛИЯНИЕ ЛАПРОКСИДА Л-303 НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГОРМОНАЛЬНОГО ОБМЕНА В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТОКСИФИКАЦИИ БЕЛЫХ КРЫС

Експеримент был проведен на белых крысах популяции Вистар. Целью работы было изучение влияния Лапроксид Л-303 в условиях субтоксического длительного действия на показатели гормонального обмена. Анализ полученных результатов свидетельствует, что Лапроксид Л-303 в 1/100 ДЛ50 приводит к глубоким нарушениям структурно-метаболических процессов в эндокринной системе на



всех уровнях ее структурно-функциональной организации: гипоталамус – гипофиз – надпочечники и другие железы внутренней секреции, что может проявиться дисфункцией всех видов обмена веществ и энергии. Доза 1/100 ДЛ50 приводит к значительному напряжению защитно-приспособительных механизмов, которые направлены на обеспечение гомеостатической функции организма. В этой дозе Лапроксид Л-303 стимулирует, как катаболические, так и анаболические процессы с преобладанием катаболизма. Анализ динамики гормонов, а также содержание гистогормонов свидетельствует о политропном характере действия Лапроксида Л-303, который тесно связан с развитием мембранной патологии. Исследования показывают, что биологическому действию Лапроксида Л-303 свойственны многочисленные структурно-метаболические нарушения, в том числе и возможность формирования отдаленных последствий: ускорение старения организма, иммунологическая недостаточность, угнетение генеративной функции, атерогенез, мутагенез и др.

Ключевые слова: ксенобиотики, Лапроксид, содержание гормонов, гистогормоны.

Автор, відповідальний за листування: * shevtsova_marina@ukr.net

Вступ

Безперервний розвиток промисловості і об'єма хімічної продукції, що надходить до середовища мешкання людини, поєднано з формуванням екологічно обумовлених захворювань та патологічних станів [1, 2, 3, 4, 5]. В останні роки інтенсивного розвитку набула хімічна промисловість органічного синтезу, яка займає провідне місце по виробництву і асортименту випускаючої продукції у світі. Це в повній мірі відноситься і до синтезу таких сполук, як „Лапроксиди” [3]. Вони відносяться до класу простих полієфірів і знайшли широке застосування у різних галузях народного господарства для отримання на їх основі епоксидних смол, лаків, емалів, пластмас, клеїв, фотореагентів, емульгаторів та ін. Літературні дані свідчать, що не дивлячись на свою незначну токсичність, полієфіри здатні негативно впливати на організм. Наявність поверхнево-активних властивостей забезпечує їм особливий вплив на різні органи, системи і функції організму [5]. Так, при надходженні пероральним шляхом до організму, вони здатні стимулювати резорбцію хімічних речовин у шлунково-кишковому тракті, підвищувати вміст холестерину у крові, змінювати екскреторну функцію печінки, порушувати водний і електролітний баланс, активувати вільнорадикальні процеси та пригнічувати систему антиоксидантного захисту [1, 2, 3]. Дослідження свідчать, що незважаючи на велику кількість робіт присвячених вивченню різних аспектів

біологічної дії простих полієфірів, багаточисельні питання механізмів формування структурно-метаболических порушень залишаються не розкритими. Слід проте зазначити, що така група з класу простих полієфірів, як „Лапроксиди”, залишається зовсім не дослідженою в аспекті механізмів їх біологічної дії. Це обумовлює гостру потребу в складанні прогностичної характеристики потенційної їх безпеки для теплокровних тварин і людини на основі розкриття механізмів розвитку структурно-метаболических порушень і визначення стану інтегративних систем контролю гомеостатичної функції організму, ключова роль в якій належить нервовій, ендокринній та імунній системам.

Метою роботи було вивчення деяких показників гормонального обміну в умовах субтоксичної тривалої дії на організм епоксидвмісного простого полієфіру Л-303 і обговорення прогнозу потенційної безпеки для теплокровних тварин.

Матеріали та методи дослідження.

Програма дослідження передбачала проведення тривалого підгострого експерименту на статевозрілих білих щурах популяції Вістар масою 180 - 200 г, які на протязі 45 діб підлягали пероральному впливу Лапроксида Л-303 у дозах 1/100 і 1/1000 ДЛ50. Речовина у вигляді водного розчину водилась за допомогою металевого зонду вранці натщесерце. Вибір об'єкту дослідження було обумовлено відсутністю прогностичної характеристики потенційної безпеки ла-



проксида Л-303, великими обсягами виробництва та широким контактом з даним ксенобіотиком населення. Лапроксид Л-303 (тригліциділовий ефір поліоксіпропілентріола) відноситься до малотоксичних слабокумулятивних сполук, яким не властива статеві і видова чутливість. На основі гострої токсичності середньолетальна доза (ДЛ50) була встановлена на рівні 5,75 г/кг маси тварини [3]. По закінченню гострого експерименту вивчався стан гормонального обміну у контрольній та експериментальній групах. Дослідження виконувались на самцях і самицях при дотриманні біоетики та принципів „Європейської конвенції про захист тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” – Страсбург. Усього було використано 60 білих щурів (2 контрольні та 4 експериментальні групи, по 10 тварин у кожній).

Вивчення гормонального статусу у щурів виконувалося радіоімунологічними методами за допомогою відповідних наборів реагентів [6, 7]. Так, вміст прогестерону (ПГ), тироксину (Т4), трийодтироніну (Т3), інсуліну, глюкагону визначали використовуючи реактиви інституту біоорганічної хімії АН Білорусії; пролактину (ПЛ), адренкортикотропного гормону (АКТГ), лютеїнізуючого (ЛГ) і фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), естрадіолу (ЕД), тестостерону (ТС) – реактиви фірми Oris industrie S.A. (Фран-

ція); тиреотропного (ТТГ), соматотропного гормону (СТГ) – реактиви фірми Mallinckard Diagnostica (Германія); кальцитоніну (КТ) і паратирину (ПТ) – реактиви фірми Amersham (Великобританія).

Виключно важливу роль у стабілізації клітинних мембран відіграють простагландини та лейкотрієни (гістогормони). Для визначення простагландинів і лейкотрієнів використовувався радіоімунологічний метод. Простагландини групи Е – ПГЕ1, ПГЕ2, ПГЕ і групи F – ПГФ2 α , 6-кето- ПГФ1 α (простациклін) – визначали використовуючи діагностичні набори реактивів АНВНР ПГ-3Н для радіоімунологічного аналізу фірми Advanced magnetirs inc. (США), а вміст лейкотрієнів В4 і С4 визначали за допомогою наборів реактивів фірми Amersham (Великобританія).

Статистична обробка результатів дослідження здійснювалась з використанням критерію Стьюдента-Фішера.

Результати дослідження та їх обговорення.

Дані вивчення гормонального обміну експериментальних тварин, що піддавались токсифікації Лапроксидом Л-303, виявили суттєві його порушення під впливом 1/100 ДЛ50, як у самиць, так і у самців (табл. 1). Тригліциділовий ефір поліоксіпропілентріола у дозі 1/1000 ДЛ50 не впливав на обмін гормонів при тривалій токсифікації тварин.

Таблиця 1

Вміст гормонів у сироватці крові білих щурів токсифікованих Лапроксидом Л-303 (самці)

Показники	Група тварин, ДЛ ₅₀ (M \pm m)		
	Контроль (n=10)	1/100 (n=10)	1/1000 (n=10)
ТТГ, (мкЕД / мл)	11,2 \pm 1,14	6,17 \pm 0,83*	12,5 \pm 1,27
Т ₃ , (мкЕД / мл)	0,86 \pm 0,12	1,94 \pm 0,16*	0,93 \pm 0,16
Т ₄ , (мкЕД / мл)	6,23 \pm 4,17	13,7 \pm 0,98*	60,8 \pm 5,24
Інсулін, (мкЕД / мл)	23,7 \pm 2,8	46,5 \pm 3,65*	42,6 \pm 3,57
АКТГ, (пкг / мл)	34,2 \pm 3,1	123,6 \pm 6,25*	33,85 \pm 4,2
КТ, (мкЕД / мл)	47,6 \pm 3,5	31,4 \pm 2,36*	45,4 \pm 3,6
Глюкагон, (нмоль / мл)	168,3 \pm 8,4	280,5 \pm 6,7*	179,6 \pm 6,84
СТГ, (нг / мл)	21,6 \pm 1,7	13,8 \pm 1,14*	22,3 \pm 1,82
ТС, (мкЕД / мл)	0,87 \pm 0,06	0,37 \pm 0,08*	0,92 \pm 0,08
ПТ, (мкЕД / мл)	12,4 \pm 0,97	32,3 \pm 1,63*	13,7 \pm 1,26
Глюкоза, (пкг / мл)	4,9 \pm 0,83	2,5 \pm 0,17*	4,8 \pm 0,72

Примітка: * різниця достовірна $p \leq 0,05$

Лапроксид Л-303 в 1/100 ДЛ50 знижував вміст у сироватці крові ТТГ, КТ, СТГ, ТС і вміст глюкози на фоні підвищення Т3, Т4, АКТГ,

глюкагону, ПТ. Так ТТГ знижувався на 44,91 %, КТ – на 34,04 %, СТГ – на 36,12 %, ТС – на 57,48 % і глюкоза – на 48,98 %. При цьому спостері-



галось підвищення рівнів Т3 на 175,58 %, Т4 – на 119,9 %, інсуліну – на 96,2 %, АКТГ – на 261,4 %, глюкогону – на 66,6 %, ПТ – на 160,48 %. Аналіз типових фізіологічних функцій оціночних показників свідчить, що ксенобіотик в 1/100 ДЛ50 здатний порушувати білковий, вуглеводний, ліпідний, мінеральний і енергетичний обмін на фоні значної напруги захисно-адаптаційних механізмів, які супроводжуються активацією, як катаболічних процесів, так і анаболічних синтезів. Проте, слід зазначити, що при дії 1/100 ДЛ50 суттєво перевершуються катаболічні процеси над відновлювальними синтезами. Це дає підставу судити про те, що тривала дія субтоксичної дози Лапроксиду здатна порушувати гомеостатичну функцію організму і формувати розвиток багатьох патологічних станів. Вони можуть бути пов'язані з дисфункцією щитоподібної залози, десинхронізацією ритмів і

кооперативної взаємодії гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи та ін. [8, 9, 10, 11].

Дослідження вмісту у сироватці крові статевих гормонів виявило суттєве зниження фолікулостимулюючого гормону, пролактину, лютеїнізуючого гормону, естрадіолу на фоні гіпоглікемії (табл. 2) під впливом Лапроксиду в 1/100 ДЛ50. Слід зазначити, що рівень прогестерону при токсифікації тварин не змінювався у порівнянні із групою контролю. Так, ФСГ знижувався на 53,58 %, ПЛ – на 27,79 %, ЛТ – на 52,88 %, ЕД – на 55,04 % і глюкоза – на 41,56 %. Ці дані, а також значне зниження тестостерону (табл. 1) вказують, що Лапроксид у 1/100 ДЛ50 здатний пригнічувати генеративну функцію, як самиць, так і самців. У 1/1000 ДЛ50 ксенобіотик не впливав на генеративну функцію.

Таблиця 2

Вплив Лапроксиду Л-303 на вміст статевих гормонів у сироватці крові (самиці)

Показники	Група тварин, ДЛ ₅₀ (М±m)		
	Контроль (n=10)	1/100 (n=10)	1/1000 (n=10)
ФСГ, (мЕд / мл)	29,62±1,74	13,75±1,24*	31,46±2,18
ПЛ, (мЕд / мл)	3248,6±67,25	2345,8±46,3*	3267,4±75,3
ЛТ, (мкЕд / мл)	5,73±0,64	2,7±0,36*	6,1±0,59
ЕД, (мкЕд / мл)	7,65±0,83	3,44±0,45*	7,38±0,65
ПГ, (нмоль / мл)	24,35±2,57	21,78±1,69*	23,42±2,36
Глюкоза (пкг / мл)	4,62±0,43	2,7±0,34*	4,47±0,58

Примітка:* різниця достовірна $p \leq 0,05$

Таблиця 3

Вплив Лапроксиду Л-303 на обмін простагландинів і лейкотрієнів

Показники	Група тварин, ДЛ ₅₀ (М±m)		
	Контроль (n=10)	1/100 (n=10)	1/1000 (n=10)
ПГЕ, (нмоль / мл)	245,6±18,3	748,4±21,6*	261,4±23,5
ПГЕ ₁ , (пкг / мл)	3268,4±60,7	4825,7±66,8*	3278,6±73,6
ПГЕ ₂ , (пкг / мл)	1675,3±43,4	2948,6±37,2*	1684,3±52,7
ПГФ _{2α} , (пкг / мл)	19,6±1,46	10,4±0,93*	21,3±1,72
6-кето- ПГФ _{1α} (простациклін), (пкг / мл)	5,8±0,63	15,3±1,16*	6,1±0,76
Лейкотрієн В ₄ , (пкг / мл)	18,7±1,54	35,8±3,27*	19,4±1,87
Лейкотрієн С ₄ , (пкг / мл)	580,3±27,5	395,7±20,4*	590,5±31,2

Примітка:* різниця достовірна $p \leq 0,05$

Важливим ланцюгом двоступеневої передачі гормональних впливів на функцію клітин виступають простагландини, тобто своєрідні гіс-

тогормони, які утворюються окремими скупченнями залозистих клітин у різних органах і тканинах. Вони виконують важливу функцію у



регуляції обміну циклічного-3',5'-аденозинмонофосфату (цАМФ) і циклічного-3',5'-гуанозинмонофосфату (цГМФ). цАМФ і цГМФ виконуючи функцію „вторинних месенджерів” активують цАМФ- і цГМФ-залежні протеїнкінази, приймають участь у синтезі і фосфорилуванні білків, впливаючи тим самим на внутрішньоклітинний обмін речовин та енергії, реалізуючи нейрогормональні ефекти на клітини [3, 5, 11].

Результати дослідження лейкотрієнів та простагландинів виявили підвищення у сироватці крові рівнів ПГЕ, ПГЕ1, ПГЕ2, 6-кето-ПГФ1α і лейкотрієнів В4 на фоні зниження концентрації ПГФ2α та лейкотрієна С4 (табл. 3). Аналіз динаміки простагландинів та лейкотрієнів свідчить про можливу активацію фосфоліпази А і моноо-

ксигенази. Такого роду метаболічні ефекти свідчать про мембранотропну дію Лапроксиду Л-303 та багаточисельні порушення метаболічних процесів під впливом 1/100 ДЛ50. Як відомо, основними біологічними ефектами простагландинів групи Е являється розширення гладеньких м'язів судин, бронхів, скорочення матки, пригнічення шлункової секреції, гіпотензивні ефекти, активація натрійуреза, запальні явища у тканинах, інгібіція агрегації тромбоцитів. Всі ці ефекти здатні виникати при тривалій токсифікації організму Лапроксидом. Для простагландинів групи F характерними є такі ефекти, як звуження судин, бронхів, скорочення матки, модуляція аденілатциклазної системи, антиліполіз [3, 5, 11].

Висновки

1. Лапроксид Л-303 у 1/100 ДЛ50 призводить до глибоких порушень структурно-метаболічних процесів в ендокринній системі на всіх рівнях її структурно-функціональної організації: гіпоталамус – гіпофіз – наднирники та інші залози внутрішньої секреції (підшлункова, щитоподібна, пара щитоподібна, статеві залози та ін.), що може проявитися дисфункцією усіх видів обміну речовин і енергії – білкового, вуглеводного, ліпідного, мінерального та енергетичного обміну.

2. Доза 1/100 ДЛ50 Лапроксиду Л-303 приводить до значної напруги захисно-приспосувальних механізмів, які спрямовані на забезпечення гомеостатичної функції організму.

3. У 1/100 ДЛ50 Лапроксид Л-303 стимулює, як катаболічні, так і анаболічні процеси з перевершенням катаболізму.

4. Аналіз динаміки гормонів центральних і периферичних ендокринних залоз, а також вміст гістогормонів свідчать про політропний характер дії Лапроксиду Л-303, який тісно поєднаний з розвитком мембранної патології.

5. Дослідження вказують, що біологічній дії Лапроксиду Л-303 властиві багаточисельні структурно-метаболічні порушення, у тому числі і можливість формування віддалених наслідків: прискорення старіння організму, імунологічна недостатність, пригнічення генеративної функції, атерогенез, мутагенез та ін.

References (список літератури)

1. Tsyganenko A.Ya. Scientific bases of the substantiation of potential danger prognosis of detergents in connection with regulation in water of reservoirs / A.Ya. Tsyganenko, V.I. Zhukov, N.G. Sherban [etc.]. – Belgorod, 2001. – 442p.
2. Zhukov V.I. Environmentally-hygienical description of superficially-active substances as contaminants of reservoirs / V.I. Zhukov, V.V. Myasoedov, S.A. Stetsenko [etc.].- Kharkov: «Tornado», 2000. – 180p.
3. Zhukov V.I. Simple and macrocyclic ethers: scientific bases of water objects protection / V.I. Zhukov, L.D. Popova, O.V. Zaytseva [etc.].- Kharkov: «Tornado», 2000. – 438p.
4. Tsyganenko A.Ya. Environmentally-hygienical description of detergents on the basis of al-

kylphenols, isononylphenols and secondary spirit fractions C₁₀₋₂₀ as contaminants of reservoirs / A.Ya. Tsyganenko, L.G. Shapoval, V.N. Zovskiy [etc.].- Belgorod, 2001. – 177p.

5. Sherban N.G. Biochemical mechanisms of radiomimetic effects superficially- active substances / N.G. Sherban, V.I. Zhukov, V.V. Myasoedov [etc.]. – Kharkov: «Rarities of Ukraine», 2012. – 118p.
6. Robu A.I. Stress and hypothalamic hormones /A.I. Robu. - Kishinev: «Shtiintsa», 1989. – 220 p.
7. Rozen V.B. Receptors and steroid hormones / V.B. Rozen, A.N. Smirnov. – Moscow .- MSU, 1981. – 310p.



8. Sarkisova D.S. Structural bases of adaptation and compensation of the disturbed functions / D.S. Sarkisova. - Moscow: Medicine, 1987. – 343p.
9. Zhukov V.I. Detergents – modulator of radiomimetic effects / V.I. Zhukov, V.V. Myasoedov, Yu.A. Kozin [etc.]. – Belgorod, 2000. – 374p.
10. Kucherenko N.E. Molecular mechanisms of the hormonal regulation of metabolism / N.E. Kucherenko, Ya.L. Germanyuk, A.N. Vasilev. – Kiev: Higher school, 1986. – 248p.
11. Zhukov V.I. Fluorides: biological role and mechanism of action / V.I. Zhukov, O.V. Zaytseva, V.I. Piven – Belgorod, 2006. – 220p.

(received 05.12.2014, published online 30.03.2015)

(отримано 05.12.2014, опубліковано 30.03.2015)

