

Copyright © 2016 by Academic Publishing House *Researcher*



Published in the Russian Federation  
European Journal of Medicine. Series B  
Has been issued since 2014.  
ISSN: 2409-6296  
E-ISSN: 2413-7464  
Vol. 7, Is. 3, pp. 90-99, 2016

DOI: 10.13187/ejm.s.b.2016.7.90  
[www.ejournal27.com](http://www.ejournal27.com)



UDC [616-099:543.395]-092.9-07:616.15-076:5-078:577.115.3

### **Gormezis Effect of Cells Response on the Prolonged Influensation of Xenobiotics**

<sup>1</sup>Sergey A. Sherstyuk  
<sup>2</sup>Svetlana A. Nakonechna  
<sup>3</sup>Anna A. Shtonda

<sup>1-3</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

<sup>1</sup>Doctor of Medicine, Professor

E-mail: [anatomy@karazin.ua](mailto:anatomy@karazin.ua)

<sup>2</sup>PhD (Biology), assistant professor

E-mail: [svetmedic2015@yandex.ru](mailto:svetmedic2015@yandex.ru)

<sup>3</sup>E-mail: [nuta5209@yandex.ru](mailto:nuta5209@yandex.ru)

#### **Abstract**

This work has studied the cellular response of the animal in terms of prolongation of the experiment on white rats in the active, inactive and toxic doses by the action of xenobiotics domestic purposes at the cellular, subcellular and regulatory levels. Morphological changes have been detected in the number of blood cells in the dynamics of the experiment, the structural integrity and metabolic disorders phospholipids of cell membranes, a decrease in the level of cyclic nucleotides of organs of experimental animals and an increase of this substance in the blood plasma by the action of the stress modulator of the chemical nature.

**Keywords:** blood cell, phospholipids of cell membranes, cyclic nucleotides, xenobiotics, adaptive response, homeostasis, adaptation, Wistar rats.

#### **1. Введение**

Ведущее место в процессе адаптации к действию различных экстремальных факторов на животный организм занимают как специфические так и неспецифические реакции, направленные на повышение резистентности к неблагоприятным воздействиям [1, 2]. Часто низкие дозы токсинов или других стрессогенных факторов не только не наносят организму вреда, но и активируют адаптивные стресс-реакции, которые формируют устойчивость организма к высоким дозам этих же агентов [3]. Множество процессов, вызывающих гибель клеток, одновременно запускают аутофагию – цитопротекторный механизм, в основе которого лежит переваривание внутриклеточных структур, представляющих собой потенциальную опасность. Действие высоких доз подобных агентов вызывает изменения проницаемости внешних мембран митохондрий и гибель клеток. Низкие же дозы таких цитотоксических веществ, наоборот, способны запускать несколько механизмов гормезиса, которые увеличивают продолжительность жизни клеток и организма в целом [4]. Поверхностно-активные вещества бытового назначения могут рассматриваться, как вещества с двойным действием, потому что обладают определенными биологическими рисками и могут оказывать индивидуальное влияние на животный организм.

## 2. Материалы и методы

В работе исследовался клеточный ответ животного организма, включающий в себя динамику содержания клеток крови: лейкоцитов, эритроцитов; гемоглобина, определение лейкоцитарной формулы в динамике эксперимента (на 15-е, 30-е и 45-е сутки), а также после его завершения при забое животных; определение показателей фосфолипидов клеточных мембран, нейротрансмиттеров нуклеиновой природы – циклического АМФ и ГМФ. Длительность проведенных 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 соответствии с методическими рекомендациями Елизаровой [5]. В течение дня велось наблюдение за поведением и состоянием животных. Испытаны дозы 1/10, 1/100, 1/1000 DL<sub>50</sub>. Контрольная группа животных получала дистиллированную воду в соответствующем объеме: 1мл на 100 г веса.

Экспериментальные манипуляции с лабораторными животными проводились в соответствии с «Общими принципами экспериментов на животных» и отвечали нормам «Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» (г. Страсбург, 1985 г.). Экспериментальная часть исследований предусматривала изучение физиологии крови и характера ответа животного организма на влияние неионогенного и ионогенного ксенобиотиков. Для взятия крови животных иммобилизовали: помещали в домики-станки. Забор крови производили из хвостовой вены. Подсчет эритроцитов и лейкоцитов производили в окрашенных мазках под микроскопом в счетной камере Горяева в 5-ти квадратах счетной сетки и пересчет на 1 мкл крови, исходя из объема квадратов и разведения крови: для эритроцитов (200) и для лейкоцитов (20) по общеизвестным методикам [6]. По окончании подострого опыта производилось определение фракций фосфолипидов в эритроцитах, которое осуществлялось методом двухмерной тонкослойной хроматографии на силикагеле по неорганическому фосфату [7]. Экстракция липидов производилась с использованием изосмотического раствора сахарозы, промывка средой выделения, не содержащей ЭДТА. Элюирование с силикагеля производилось промывкой в смеси хлороформ-метанол (2:1), разделение фосфолипидов на отдельные фракции с помощью системы растворителей: хлороформ – метанол – уксусная кислота – вода. Идентификация производилась по стандартным растворам и качественным универсальным обнаружителям. Результаты выражались в процентах от суммы в сравнении с контролем. Для изучения фосфолипидного состава эритроцитов определялись фосфатидилхолин (ФХ), сфингомиелин (СМ), фосфатидилсерин (ФС), лизофосфатидилхолин (ЛФХ) и фосфатидилэтанолламин (ФЭА).

Особенно значимы в обеспечении гомеостаза нейротрансмиттеры – циклический АМФ и ГМФ [8]. Известна тесная связь обмена цАМФ и цГМФ с внутриклеточным метаболизмом, тканевым дыханием и фосфорилированием [9]. В этой связи представляет интерес исследование активности нейромедиаторов и «вторичных мессенджеров» в условиях влияния на организм чужеродных веществ с целью выявления изменений энергетического обеспечения приспособительных реакций [10]. Оценка показателей системы биогенных аминов дает основание глубже понять патогенез клинических проявлений интоксикации [11, 12] в течение продолжительного эксперимента.

## 3. Результаты исследования и их обсуждение

По изменению морфологической картины периферической крови выявлено, что ксенобиотики в дозах 1/10 и 1/100 DL<sub>50</sub> изменяли содержание эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина в крови. На протяжении всего опыта наблюдалось достоверное снижение эритроцитов на 31 % и лейкоцитов на 50 % под действием обоих веществ в дозе 1/10 DL<sub>50</sub>. Причем % снижения содержания гематологических показателей к 45-м суткам уменьшался, что подтверждает наши рассуждения о невосприятии данного вида нагрузки к 45-м суткам эксперимента (табл. 1,2,3). Воздействие хронических стресс- факторов или неспособность организма восстановить гомеостаз после воздействия стресса наносят существенный ущерб способности животного организма восстанавливаться и обновляться после перенапряжения. При таких изменениях деятельность парасимпатической нервной системы ослаблена. Со временем, если не происходит чередующегося повторения реакции релаксации, в

организме накапливается напряжение и переутомление, которое постепенно сказывается на многих тканях и органах, что может вызвать развитие различных заболеваний.

Эритроцит – узкоспециализированная клетка крови. Наиболее важной функцией эритроцита является транспорт кислорода, благодаря находящемуся в нем кислородтранспортному белку – гемоглобину, отклонения от нормального содержания которого были менее значительны, чем отклонения в значениях по показателям эритроцитов (табл. 1).

**Таблица 1.** Динамика содержания эритроцитов у белых крыс в подостром опыте под воздействием неонолов АФ 9-12 и АФС 9-6 КМ ( $10^{12}/л$ ,  $M \pm m$ )

Вещество	Доза DL <sub>50</sub>	Фон	Сутки наблюдения		
			15	30	45
АФ9-12	1/10	4,8±0,2	3,3±0,1*	3,9±0,1*	3,7±0,2*
	1/100	4,7±0,3	4,3±0,2	4,2±0,2	4,1±0,3
	1/1000	4,7±0,2	4,5±0,3	4,3±0,3	4,1±0,25
АФС9-6КМ	1/10	4,4±0,2	3,9±0,1*	3,8±0,2*	3,7±0,2*
	1/100	4,5±0,2	4,7±0,2	4,5±0,2	4,3±0,3
	1/1000	4,7±0,2	4,5±0,3	4,4±0,3	4,2±0,3
Контроль	вода	4,7±0,3	4,5±0,3	4,6±0,4	4,4±0,24

Примечание: \* - различия достоверны,  $P < 0,05$

Гемоглобин – основной кислородпереносящий белок крови. В условиях данного эксперимента обнаружено снижение уровня гемоглобина, но в динамике исследования гемопоэз возобновляется. Стабилизация содержания гемоглобина наступает на 30 сутки эксперимента. Структура гемоглобина оказывает влияние и на устойчивость и на резистентность эритроцитов. Так, если происходит нормализация функций гемоглобина, то должны происходить идентичные изменения и в эритроцитарном цикле, что уже подтверждено нашими исследованиями (табл. 2).

Такое суждение могло натолкнуть на мысль о невысвобождении гемоглобина из эритроцитов, а о простой гибели красных кровяных телец, т.е. укорочении времени их жизни и обосновании увеличения коэффициентов массы печени и селезенки, в которых осаждаются и разрушаются «старые» эритроциты. В виду вышеизложенного можно предположить истощение данных форменных элементов крови в связи с ускоренными процессами в их жизненном цикле в условиях действия модуляторов стресса. Кроме того, изменения состава эритроцитов у групп животных, получавших дозу 1/10, имели достоверные отличия от контроля, а у групп животных, получавших дозу 1/100, изменения были недостоверны. Данный факт объясняется нами как гормезисный эффект, когда низкие дозы вредных агентов инициируют адаптивную стресс-реакцию, обеспечивающую формирование устойчивости клеток к высоким дозам этих же веществ.

**Таблица 2.** Динамика концентрации гемоглобина в крови белых крыс в подостром опыте при воздействии неонолов (ммоль/л, М ± m )

Вещество	Доза, DL <sub>50</sub>	Фон	Сутки наблюдения		
			наблюдения		
			15	30	45
АФ9-12	1/10	8,82±0,40	7,18±0,26*	6,18±0,26*	6,0±0,40*
	1/100	9,15±0,22	8,69±0,43	7,15±0,25*	6,92±0,31*
	1/1000	9,40±0,57	9,40±0,47	9,67±0,40	8,8±0,33*
АФС9-6КМ	1/10	8,80±0,49	7,50±0,27*	6,80±0,25*	6,6±0,50*
	1/100	8,80±0,17	7,20±0,37*	8,73±0,75	8,2±0,26*
	1/1000	9,47±0,58	9,67±0,43	9,80±0,39	9,8±0,42
Контроль	вода	9,47±0,63	9,53±0,45	9,73±0,36	9,7±0,29

Примечание: \* - различия достоверны, P < 0,05

В случае влияния модуляторов стресса в данной работе нами было обнаружено снижение лейкоцитов во всех группах подопытных животных к 15-м суткам эксперимента и уменьшение данного проявления к 30-м суткам. К 45-м же суткам эксперимента данный показатель остается на том же уровне, а значит в циркулирующей крови лейкоцитов мало, что, по нашему мнению, может говорить о стабилизации активности белых клеток крови по обезвреживанию чужеродных веществ в виде поверхностно-активных веществ (табл. 3).

**Таблица 3.** Динамика содержания лейкоцитов у белых крыс в подостром опыте при воздействии неонолов АФ 9-12 и АФС 9-6 КМ (10<sup>3</sup>/мкл, М ± m )

Вещество	Доза DL <sub>50</sub>	Фон	Сутки наблюдения		
			наблюдения		
			15	30	45
АФ9-12	1/10	8,4±0,3	6,1±0,3*	4,6±0,2*	4,2±0,3*
	1/100	8,4±0,3	7,5±0,5	7,7±0,3	7,3±0,3*
	1/1000	8,8±0,5	8,03±0,3	8,4±0,5	8,5±0,2
АФС9-6КМ	1/10	8,5±0,4	5,3±0,4*	4,9±0,2*	4,2±0,2*
	1/100	8,6±0,6	7,8±0,4	7,6±0,4	7,5±0,2*
	1/1000	8,6±0,6	8,3±0,3	8,5±0,5	8,8±0,2
Контроль	вода	8,7±0,6	8,3±0,3	8,4±0,5	8,5±0,23

Примечание: \* - различия достоверны. P < 0,05

По характеру изменения содержания лейкоцитов можно проследить дозозависимость. В дозе 1/10 DL<sub>50</sub> изменение показателя достоверные, в дозе 1/100 DL<sub>50</sub> – недостоверные, в дозе 1/1000 DL<sub>50</sub> показатели практически не отличаются от контроля.

**Изменение гемопоэза** в той или иной степени является почти постоянным спутником влияния чужеродных агентов на животный организм. Часто они носят специфический характер. Исследование периферической крови в динамике эксперимента позволяет улавливать ранние сдвиги гемопоэза. Образование кровяных клеток, по необходимости подвергается сложному контролю, при котором количество клеток каждого типа регулируется индивидуально, в соответствии с меняющимися потребностями. Для контроля за состоянием здоровья лабораторных животных достаточно клинического анализа периферической крови, куда входит определение количества гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы [5]. Лейкоцитарная формула

зависит от вида животного, возраста, пола, конституции; у животных одного вида могут быть различия в зависимости от породы, характера кормления и других факторов. В клинической картине лейкоцитарная формула имеет большое значение, так как при любых изменениях в организме процентное содержание одних видов клеток крови увеличивается за счёт уменьшения в той или иной степени других [13]. По данным лейкоцитарной формулы можно судить о изменениях, появившихся при воздействии различных факторов на организм. Лейкоцитарная формула в нашем эксперименте определялась по окончании затравки на 45-е сутки, когда пик снижения стал выравниваться. И тем не менее воздействие ПАВ АФС 9-6 КМ дало достоверные результаты повышения содержания сегментоядерных нейтрофилов в дозах 1/10 и 1/100 на 36 % и 37 %. Лимфоциты и моноциты остаются в пределах небольшого снижения, что не дает достоверных результатов (табл. 4).

**Таблица 4.** Лейкоцитарная формула крови белых крыс в подостром опыте при воздействии модуляторов стресса на 45-е сутки (% , М ± m)

Вещество	Доза DL <sub>50</sub>	Нейтрофилы		Лимфоциты	Моноциты	Эозинофилы
		сегментоядерные	палочкоядерные			
АФ9-12	1/10	13,55±2,33	1,36±0,21	78,45±2,39	5,00±1,45	1,55±0,40
	1/100	15,54±2,11	1,69±0,33	75,69±2,85	6,00±1,09	1,23±0,36
	1/1000	14,00±2,05	0,80±0,38	77,20±2,01	5,00±0,46	1,20±0,27
АФС9-6КМ	1/10	19,52±1,65*	1,20±0,39	73,70±2,15	4,80±0,65	0,80±0,32
	1/100	19,70±1,58*	2,33±0,30	73,20±1,83	4,67±0,56	1,33±0,39
	1/1000	14,07±2,06	1,80±0,43	76,87±2,02	5,00±0,55	1,20±0,31
Контроль	вода	14,33±2,55	1,81±0,31	77,73±2,12	5,00±0,31	1,20±0,31

Примечание. \* - различия достоверны, P < 0,05

Нейтрофилы – высокоспециализированные клетки крови. Если нейтрофилы сегментоядерные понижены и при этом развиваются анемические признаки, эти изменения свидетельствуют об остром лейкозе, дефиците фолиевой кислоты, либо витамина В<sub>12</sub>. Понижается уровень лейкоцитов в крови и при многих заболеваниях, даже если просто возрастают физические нагрузки, или организм находится в возбужденном состоянии, наступает переохлаждение либо появляется болевой синдром, в крови могут быть нейтрофилы сегментоядерные понижены. В нашем случае повышение данного типа нейтрофилов говорит об активации данных клеток крови на восстановление гемопоэза. Итак: на клеточном уровне показано, что исследованные ксенобиотики существенно изменяют клеточный состав крови в полулетальной дозе за счет ингибирования эритроидного на 31 % и лимфоидного на 51 % роста гемопоэза. Но после 30-х на 45-е сутки кроветворение имеет тенденцию к восстановлению. Поскольку лейкоциты являются высокоспециализированными клетками иммунной системы, которые формируют приспособительный ответ на действие внешнего фактора, то можно предположить, что эти клетки принимают участие в формировании гормезисного эффекта.

Таким образом, ПАВ АФ9-12 и АФС9-6КМ в определенных дозах оказывали влияние на клеточную пролиферацию. В 1/10, 1/100 DL<sub>50</sub> они снижали содержание эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, не изменяли содержание ретикулоцитов. Обнаруженные колебания вместе с тем не выходили за пределы физиологической нормы для данного вида животных, что свидетельствует о включении молекулярных сигнальных каскадов, связывающих клеточный стресс с гибелью клетки, а также механизмы разобщения, запускаемые при блокировании процесса апоптоза.

Из всего сказанного следует, что низкие дозы отравляющих веществ не наносят организму существенного вреда, но и активируют адаптивные стресс-реакции, формирующие устойчивость организма к высоким дозам этих же агентов. По результатам

подострого опыта 1/10 DL<sub>50</sub> можно считать действующей, 1/100 – пороговой, 1/1000 – недействующей, исходя из влияния на физиологию крови.

**Оценка регуляторных систем организма:** изучение влияния ксенобиотиков на фосфолипидный состав эритроцитов. Как показали результаты исследований, отмечалось изменение соотношения фосфолипидных фракций мембран эритроцитов. Так, у группы животных, подвергавшихся воздействию АФС 9-6 КМ и АФ 9-12 наблюдалось повышение сфингомиелина в 1,1 раз, лизофосфатидилхолина в 2,05 раз (табл. 5). Вместе с тем наблюдали уменьшение относительного количества фосфотидилсерина в мембранах эритроцитов на 27,7 %. Вещества не влияли на динамику процентного содержания фосфатидилэтаноламина и фосфатидилхолина.

**Таблица 5.** Фосфолипидный состав эритроцитов у экспериментальных животных под влиянием ПАВ в дозе 1/100 DL<sub>50</sub> на 45-е сутки воздействия

Вещество	Фракции фосфолипидов (в % от суммы)				
	ФЭА	ФХ	СМ	ФС	ЛФХ
АФ9-12	22,0 ± 1,3	47,7 ± 1,4	15,2 ± 1,1	8,1 ± 0,9*	7,1 ± 0,4*
АФС9-6КМ	23,8 ± 1,9	44,2 ± 2,4	15,5 ± 0,9	9,4 ± 0,7	7,8 ± 0,5*
Дист. вода	22,5 ± 1,5	48,5 ± 1,9	13,8 ± 0,9	11,2 ± 1,1	3,8 ± 0,9

Примечание. \* - различия достоверны по отношению к контролю, P < 0,05

При развитии невосприятости к данному виду стресса в условиях пролонгированного действия стресс-фактора начинают проявляться специфические черты [14], выражающиеся в морфофункциональных перестройках, возникающих в тех системах, которые непосредственно реагируют на воздействующий агент. Результатом этих преобразований являются новые функциональные возможности измененной структуры. Системой, поврежденной данным стрессорным фактором являются лизоформы мембранных липидов. Модуляторы стресса во всех случаях значительно повышали содержание в эритроцитах лизоформ фосфолипидов. Это указывает, что исследуемые вещества ускоряют свободнорадикальное окисление липидов в результате накопления достаточных концентраций токсичных реакционно-способных соединений (продукты ПОЛ), обладающих мембраноповреждающим действием, тем самым активируют пластические ресурсы клеточных мембран заинтересованной физиологической структуры.

Следует отметить, что изменения структуры мембранного матрикса в условиях данного эксперимента было обнаружено только относительно одной формы липидного окружения. Данные результаты подтверждают локализацию процесса и специфичность влияния ксенобиотиков.

Сходные по характеру изменения обнаруживались среди фракций фосфолипидов печени (табл. 6).

**Таблица 6.** Фосфолипидный состав гепатоцитов у экспериментальных животных под влиянием ПАВ в дозе 1/100 DL<sub>50</sub> на 45-е сутки воздействия

Вещ-во	Фракции фосфолипидов (в % от суммы)							
	ФЭА	ФХ	СМ	ФС	ЛФЭА	ЛФХ	ФИ	КЛ
АФ 9-12	23,1±0,9	37,6±1,7	15,8±1,5	7,6±0,9	1,4±0,2	3,1±0,4*	10,9±0,7*	0,54±0,04
АФС 9-6 КМ	21,9±2,4	40,9±3,7	14,3±1,8	10,0±0,9	2,9±0,7	4,7±0,6*	5,9±0,4*	0,52±0,02

Вода	23,3±2,1	39,3±3,1	16,0±0,9	9,0±1,2	1,3±0,6	1,0±0,4	7,7±0,9	0,51±0,04
------	----------	----------	----------	---------	---------	---------	---------	-----------

Примечание. \* - различия достоверны по отношению к контролю,  $P < 0,05$

Обнаруживалось увеличение удельного веса фракции фосфатидилинозитола под действием АФ 9-12 в 1,4 раза и уменьшение под действием АФС 9-6 КМ в 1,3 раза; в то же время наблюдалось снижение удельного веса фракции фосфатидилсерина под действием АФ 9-12 в 1,18 раз и повышение под действием АФС 9-6 КМ в 1,11 раз. В значительной степени увеличивался удельный вес лизофосфатидилхолина в 4,7 раза и лизофосфатидилэтаноламина в 2,2 раза под действием неолола АФС 9-6 КМ. Повышение у опытных групп животных лизоформ фосфолипидов печени может повлечь за собой изменение функциональных характеристик мембран, в частности активности мембраносвязанных ферментов, рецепторных, надмолекулярных и канальных белковых комплексов, что может быть одним из патогенетических механизмов в реализации негативных эффектов ксенобиотиков, используемых в работе.

Известно, что в начале процесса адаптации, когда организм еще не способен отреагировать адекватной специфической формой приспособительной реакции, тогда включаются неспецифические механизмы, среди которых важная роль принадлежит биогенным моноаминам, их предшественникам, а также циклическим нуклеотидам, которые принимают участие в процессах синаптической сигнальной передачи. [15, 16].

Секретированный нейромедиатор взаимодействует с соответствующим синаптическим рецептором, изменяя активность связанной с ним аденилатциклазы, это приводит к увеличению цАМФ в постсинаптической области [17], при этом активируются фосфорилирование и дефосфорилирование различных белков. Баланс активности аденилатциклазы, гуанилатциклазы, цАМФ, цГМФ, фосфодиэстеразы, ионов  $Ca^{2+}$  служит механизмом внутриклеточного метаболизма. Наиболее распространенными путями нейромедиаторного контроля внутриклеточных процессов следует считать сопряжение работы соответствующих рецепторов с механизмами канальцевой проницаемости и регуляции аденилатциклазы. Содержание цАМФ снижалось на 2,2 % под действием АФ 9-12 и на 2,5 % под действием АФС 9-6 КМ в дозе 1/100  $DL_{50}$  на 45-е сутки опыта, что является отображением реакции организма на воздействие экзогенных факторов разной химической природы. Также, как и в системе аденилатциклаза – цАМФ, содержание цГМФ должно коррелировать с уровнем активности гуанилатциклазы в случае нормы, у подопытных же групп животных, подвергавшихся влиянию АФ 9-12, содержание аденилатциклазы было несколько повышенным при уменьшенном количестве цАМФ. Таким образом, неололы 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. Неолол АФ 9-12 достоверно повышал содержание цАМФ в плазме крови в 1,4 раза (табл. 7). Снижение уровня цАМФ в органах экспериментальных животных сопровождалось повышением содержания этого вещества в плазме.

**Таблица 7.** Содержание цАМФ в органах и тканях белых крыс под влиянием ксенобиотиков (45-е сутки, доза 1/100  $DL_{50}$ , пмоль/г белка)

Вещество	Плазма	Печень	Почки	Селезенка
Неолол АФ 9-12	164,51±21,10*	78,25 ± 5,75*	117,83±20,14*	123,74±18,89*
Неолол АФС 9-6 КМ	174,38 ± 20,11*	67,52 ± 1,55*	110,82 ± 10,08*	68,03 ± 2,21*
Контроль	115,13 ± 12,46	170,12±12,06	210,35 ± 17,04	188,24 ± 14,85

Примечание. \* - различия достоверны по отношению к контролю,  $P < 0,05$

#### 4. Заключение

Исследование ответа животного организма на хроническое воздействие ксенобиотиков фенольного происхождения АФ 9-12 и АФС 9-6КМ позволили обнаружить нарушения

гемодинамики, изменения структуры мембранного матрикса, снижение уровня цАМФ в органах экспериментальных животных. В динамике пролонгированного воздействия производных фенола на животный организм мы проследили формирование клеточного ответа на действие малых доз стрессорного фактора и пришли к выводу, что организм включает адаптационную реакцию на стресс к 45-м суткам. В процессе эксперимента ни одно животное не умерло. Этот факт подчеркивает, что организм справляется с данным видом нагрузки экзогенного фактора окружающей среды.

Таким образом, в результате длительного эксперимента (45 суток) выявлена стойкая стабилизация интегральных физиологических функций, после хронического воздействия ПАВ. Доказано, что низкие дозы исследованных ксенобиотиков могут активировать адаптивные стресс-реакции, которые формируют устойчивость организма при их хроническом воздействии. На клеточном уровне показано изменение соотношения форменных элементов крови после действия полублетальной дозы за счет ингибирования эритроидного на 31 % и лимфоидного на 51 % роста гемопоэза. Наблюдаемый гормезисный эффект (невосприимчивость к данному виду нагрузки ксенобиотиками) к 45-м суткам эксперимента формируется за счет нового восстановленного пула лейкоцитов, обеспечивающих иммунофизиологическую резистентность (элиминацию поврежденных клеток). На субклеточном уровне выявлено нестабильное увеличение концентрации липидных фракций мембран эритроцитов и гепатоцитов к 45-м суткам эксперимента, что свидетельствует о наличии некоторой декструкции мембран, и в частности, изменении активности мембраносвязанных ферментов, рецепторных, надмолекулярных и канальных белковых комплексов. На регуляторном уровне определено снижение уровня цАМФ в органах экспериментальных животных.

#### Примечания

1. Громашевская Л.Л. Метаболічна інтоксикація у патогенезі та діагностиці патологічних процесів // Лабораторна діагностика. 2006. № 1 (35). С. 3-12.
2. Давтян Т.К., Аванесян Л.А. О взаимоотношении иммунного и адаптивного ответов // Успехи современной биологии. 2001. Т. 121, №3. С. 275—286.
3. Martins I., Galluzzi L., Kroemer G. Hormesis, cell death and aging // Aging. 2011. V. 3, № 8. P. 813—817.
4. Kouda K., Iki M. Beneficial effects of mild stress (hormetic effects): dietary restriction and health // J Physiol Anthropol. 2010. V. 29. P. 127—32.
5. Елизарова О.Н., Жидкова Л.В., Кочеткова Т.А. Пособие по токсикологии для лаборантов. М: Медицина, 1974. 168 с.
6. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. М: Медицина, 1987. 368 с.
7. Прохорова М.И. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под ред. проф. М.И. Прохоровой. Л.: Издательство ленинградского университета, 1982. 272 с.
8. Berman H.M., Eysck L.F. et al. The cAMP binding domain ancient signaling module // PNAS. 2005. V. 102. P. 45—50.
9. Диденко С.Н., Якушев В.С. Циклические нуклеотиды в коре больших полушарий головного мозга у иммунизированных животных, перенёсших эмоциональный стресс // Экспериментальна фізіологія і біохімія. 2006. №3. С. 7-10.
10. Филаретова Л.П. Стресс в физиологических исследованиях // Физиологический журнал. 2010. Т. 96, №9. С. 924—935.
11. Остроносова Н.С., Воложин А.И. Изменение содержания биологической активности аминов в плазме и клетках крови при бронхиальной астме // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2005. № 4. С. 11—13.
12. Шимків О.Д., Ткачук С.С. Вікові особливості гуморальної церебральної реакції циклічних нуклеотидів на каротинну ішемію // Експериментальна і клінічна медицина. 2003. № 2. С. 79-81.
13. Севериновская О.В. Клітинний склад й антиоксидантні властивості крові щурів при моделюванні екологічного навантаження на організм // Вісник проблем біології і медицини. 2006. Вип. 1. С. 42—49.

14. Агаджанян Н.А., Труханов И., Шендеров Б.А. Этюды об адаптации и путях сохранения здоровья. АМ.: Сирин, 2002. 156 с.
15. Стеценко С.О. Система нейромедиаторных аминокислот за умов впливу нонілбензолів // Гигиена населенных мест. 2004. Вып. 44. С. 631–636.
16. Федоров В.И. Классификация управляющих систем организма. Дополнение к теории функциональной системы П.К. Анохина // Успехи современной биологии. 2000. Т. 120, №1. С. 3-11.
17. Slabo G., Kovacs G.L., Telegly G.A. Modified screening method for rapid simultaneous determination of dopamine, noradrenaline and serotonin in the same brain region // Acta Physiol. Hung. 2005. V. 61, № 1-2. P. 51–57.

### References

1. Gromashevskaya L.L. Metabolichna intoksikatsiya u patogenezi ta diagnostitsi patologichnikh protsesiv // Laboratorna diagnostika. 2006. № 1 (35). С. 3-12.
2. Davtyan T.K., Avanesyan L.A. O vzaimootnoshenii immunnogo i adaptivnogo otvetov // Uspekhi sovremennoi biologii. 2001. T. 121, №3. S. 275–286.
3. Martins I., Galluzzi L., Kroemer G. Hormesis, cell death and aging // Aging. 2011. V. 3, № 8. p. 813–817.
4. Kouda K., Iki M. Beneficial effects of mild stress (hormetic effects): dietary restriction and health // J Physiol Anthropol. 2010. V. 29. p. 127–32.
5. Elizarova O.N., Zhidkova L.V., Kochetkova T.A. Posobie po toksikologii dlya laborantov. M: Meditsina, 1974. 168 s.
6. Men'shikov V.V. Laboratornye metody issledovaniya v klinike. M: Meditsina, 1987. 368 s.
7. Prokhorova M.I. Metody biokhimicheskikh issledovaniy (lipidnyi i energeticheskii obmen) / Pod red. prof. M.I. Prokhorovoi. L.: Izdatel'stvo leningradskogo universiteta, 1982. 272 s.
8. Berman H.M., Eyck L.F. et al. The cAMP binding domain ancient signaling module // PNAS. 2005. V. 102. P. 45–50.
9. Didenko S.N., Yakushev V.S. Tsiklicheskie nukleotidy v kore bol'shikh polusharii golovnoy mozga u immunizirovannykh zhivotnykh, perenesshikh emotsional'nyi stress // Eksperimental'na fiziologiya i biokhimiya. 2006. №3. S. 7-10.
10. Filaretova L.P. Stress v fiziologicheskikh issledovaniyakh // Fiziologicheskii zhurnal. 2010. T. 96, №9. S. 924–935.
11. Ostronosova N.S., Volozhin A.I. Izmenenie sodержaniya biologicheskoi aktivnosti aminov v plazme i kletkakh krovi pri bronkhial'noi astme // Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. 2005. № 4. S. 11–13.
12. Shimkiv O.D., Tkachuk S.S. Vikovi osoblivosti gumoral'noi tserebral'noi reaktsii tsiklichnikh nukleotidiv na karotinnu ishemiyu // Eksperimental'na i klinichna meditsina. 2003. № 2. S. 79-81.
13. Severinovskaya O.V. Klitinnii sklad i antioksidantni vlastivosti krovi shchuriv pri modelyuvanni ekologichnogo navantazhennya na organizm // Visnik problem biologii i meditsini. 2006. Vip. 1. S. 42–49.
14. Agadzhanian N.A., Trukhanov I., Shenderov B.A. Etyudy ob adaptatsii i putyakh sokhraneniya zdorov'ya. АМ.: Sirin, 2002. 156 s.
15. Stetsenko S.O. Sistema neiromediatornikh aminokislot za umov vplivu nonilbenzoliv // Gigiena naseleennykh mest. 2004. Vyp. 44. S. 631–636.
16. Fedorov V.I. Klassifikatsiya upravlyayushchikh sistem organizma. Dopolnenie k teorii funktsional'noi sistemy P.K. Anokhina // Uspekhi sovremennoi biologii. 2000. T. 120, №1. S. 3-11.
17. Slabo G., Kovacs G.L., Telegly G.A. Modified screening method for rapid simultaneous determination of dopamine, noradrenaline and serotonin in the same brain region // Acta Physiol. Hung. 2005. V. 61, № 1-2. p. 51–57.

УДК: [616-099:543.395]-092.9-07:616.15-076:5-078:577.115.3

### **Гормезисный эффект клеточного ответа на пролонгированное действие ксенобиотиков**

<sup>1</sup> Сергей Алексеевич Шерстюк

<sup>2</sup> Светлана Анатольевна Наконечная

<sup>3</sup> Анна Александровна Штонда

<sup>1-3</sup> Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, Украина  
61022 г. Харьков, пл. Свободы, 6

<sup>1</sup> Доктор медицинских наук, профессор

E-mail: anatomy@karazin.ua

<sup>2</sup> Кандидат биологических наук, доцент

E-mail: svetmedic2015@yandex.ru

<sup>3</sup> E-mail: nuta5209@yandex.ru

**Аннотация.** В работе изучен клеточный ответ животного организма в условиях пролонгированного эксперимента на белых крысах в недействующей, действующей и токсической дозах при действии ксенобиотиков бытового назначения на клеточном, субклеточном и регуляторном уровнях. Установлены морфологические изменения численности клеток крови в динамике эксперимента, структурно-метаболические нарушения целостности фосфолипидов клеточных мембран, снижение уровня циклических нуклеотидов в органах экспериментальных животных и увеличение этого вещества в плазме крови под действием модуляторов стресса химической природы.

**Ключевые слова:** клетки крови, фосфолипиды клеточных мембран, циклические нуклеотиды, ксенобиотики, приспособительные реакции, гомеостаз, адаптация, крысы линии Вистар.