

ВЛИЯНИЕ НЕТОКСИЧНЫХ ДОЗ ГЕРБИЦИДА 2,4-ДА НА ДИНАМИКУ МАССЫ ТЕЛА ЖИВОТНЫХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Статья посвящена актуальной проблеме – оценке возможной роли гербицида 2,4-ДА (2,4-дихлорфенуксусной кислоты диметиламмониевой соли) в развитии избыточной массы тела при длительном поступлении низких доз вещества в организм лабораторных животных с питьевой водой. Данный гербицид представляет особый интерес, так как с одной стороны широко используется в сельском хозяйстве, а с другой – присущее ему сочетание таких уникальных качеств как химическая стабильность и высокая липофильность способствует его накоплению в объектах живой природы и задержке в организме.

Результаты проведенных исследований показали, что поступление в организм гербицида 2,4-ДА приводило к более быстрому увеличению массы тела, чем у контрольных животных. Одновременно с этим, в группе экспериментальных крыс отмечалось более значительное накопление жировой ткани, оцениваемое по такому критерию, как масса эпидидимального жира. В целом, результаты работы показали, что поступление в организм пестицида в дозах, которые на порядок ниже предельно-допустимых, указывают на то, что при оценке эффектов загрязнителей антропогенного происхождения, следует обращать не только на экологическую допустимость этих загрязнителей, но и на сам факт их наличия, даже в дозах, не обладающих токсическими эффектами.

Ключевые слова: гербицид, 2,4-дихлорфеноксуксусной кислоты диметиламмониевая соль, ожирение.

Согласно современным представлениям, распространенность ожирения, достигшее размеров эпидемии, как в развитых, так и развивающихся странах, может быть связано, наряду с другими причинами, с загрязнением окружающей среды [3, с. 185], [9, с. 635], [10, с. 159]. Вместе с тем, эти выводы основываются на популяционных исследованиях и сопоставлении объемов выбросов поллютантов в окружающую среду с увеличением числа лиц с избыточной массой тела [11, с. 93], [13, с. 779], [15, с. 37]. В тоже время, прямые данные о влиянии различных поллютантов на развитие избыточной массы тела и ожирения в настоящее время малочисленны и неоднозначны. Исходя из этого, нами было изучено влияние поступления с питьевой водой гербицида 2,4-дихлорфеноксуксусной кислоты диметиламмониевой соли (2,4-ДА) на динамику массы тела в эксперименте у растущих крыс. Данный гербицид представляет особый интерес, так как с одной стороны широко используется в сельском хозяйстве, а с другой – присущее ему сочетание таких уникальных качеств как химическая стабильность и высокая липофильность способствует его накоплению в объектах живой природы и задержке в организме [4, с. 365], [7, с. 233], [14].

Материалы и методы

Работа выполнена на 32 крысах-самцах линии Вистар начальной массой 130-140 граммов, полученных из питомника филиал «Столбовая» ГУ НЦБМТ РАМН. Животных после доставки акклиматизировали в течение 10 дней, после чего делили на 2 равные по численности и идентичные по массе группы. Животные 1-й группы служили контролем (n=16). Крысы этой группы содержались на стандартном пищевом рационе и потребляли бутилированную воду. У крыс 2-й группы (n=16) потребляемая вода содержала 2,4-ДА в концентрации, соответствующей 0,015 мг/л, что составляет 0,5 ПДК (1 ПДК равна 0,03 мг/л согласно СанПиН 2.1.4.1074-01 Питьевая вода). Все животные содержались в соответствии с «Правилами проведения работ и использования экспериментальных животных» и в условиях 12-часовой длительности светового дня (режим искусственного освещения) при температуре 22±2°C. Крысы имели неограниченный доступ к пище и питьевой воде. Контроль за количеством потребляемой питьевой воды и пищи осуществлялся путем ежедневного взвешивания кормушек и поилок. До начала эксперимента, а также каждые 7 дней проводилось взвешивание животных. Длительность экспери-

мента составила 6 недель. Математическая обработка результатов проведена с помощью программы Microsoft Excel. Результаты исследования представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль). Для оценки статистической значимости различий при сравнении двух, не связанных между собой групп, применялся непараметрический критерий Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение

Как показали результаты исследований, масса взятых в опыт животных, в течение периода акклиматизации, увеличилась примерно на 30 граммов, как в группе, которая в последующем служила контрольной, так и у животных, получавших в дальнейшем гербицид. Далее из материалов таблицы 1 следует, что масса животных контрольной группы продолжала увеличиваться в течение всего периода опытов, хотя еженедельный прирост массы имел тенденцию к снижению (табл. 1).

Далее из материалов таблицы 1 следует, что масса животных контрольной группы продолжала увеличиваться в течение всего периода опытов, хотя еженедельный прирост массы имел тенденцию к снижению (табл. 1). В итоге, к концу опыта этот показатель вырос на 72% от исходного уровня.

У животных второй группы, потреблявших воду, содержащую 2,4-ДА, также происходило увеличение массы, однако это увеличение выразилось более выраженной динамикой. При этом наиболее выраженные различия, по сравнению с животными контрольной группы, были в первую и вторую недели эксперимента. В последующие периоды опыта прирост массы также был большим у крыс опытной группы, по сравнению с контролем, хотя и был менее выраженным, чем на первых этапах эксперимента.

В итоге, к концу эксперимента масса животных опытной группы увеличилась на 86% от исходного уровня, тогда как в контрольной группе это увеличение составило лишь 72%. Разница в весе у опытных и интактных животных при этом была 28 грамм, что составляло 10%.

По окончании эксперимента животных подвергали эвтаназии, после чего осуществляли взвешивание эпидидимального жира, отражающего общее содержание жировой ткани в организме [8, с. 61]. Из таблицы 2 видно, что у животных опытной группы масса жира выше на 33%, чем в контрольной. Эти данные позволяют предположить, что большее увеличение массы животных связано с большим накоплением в организме жира.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что поступление в

Таблица 1. Влияние 2,4-дихлорфеноксиуксунной кислоты диметиламмониевой соли на массу тела крыс (Me, 25-й и 75-й процентиль)

№ недели эксперимента	1 группа – контроль n = 16	2 группа – 2,4 – ДА n = 16	Достоверность различий
Исходная масса	169,5 [164,3;184,8]	172,0 [171,0;176,0]	$P_{1-2} > 0,05$
1-я	195,0 [187,3;216,3]	210,0 [206,0;213,5]	$P_{1-2} < 0,05$
2-я	219,0 [210,8;248,5]	240,0 [233,5;246,0]	$P_{1-2} < 0,05$
3-я	240,0 [229,3;278,0]	263,0 [260,5;271,5]	$P_{1-2} > 0,05$
4-я	261,5 [250,3;302,0]	286,0 [283,0;291,0]	$P_{1-2} > 0,05$
5-я	277,5 [259,0;314,3]	304,0 [298,0;307,0]	$P_{1-2} > 0,05$
6-я	292,0 [276,3;302,5]	320,0 [313,0;323,5]	$P_{1-2} < 0,05$

Таблица 2. Результаты контроля массы эпидидимального жира и потребляемого корма, (Ме, 25-й и 75-й процентиль)

Показатель	Масса корма						Масса эпидидимального жира
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	
1 группа – контроль n=16	181,0 [180,5;191,0]	200,0 [185,0;200,0]	190,0 [190,0;207,5]	210,0 [205,0;210,0]	190,0 [180,0;210,0]	210,0 [185,0;215,0]	4,8 [4,3;5,1]
2 группа – 2,4-ДА n=16	230,0 [220,0;230,0]	200,0 [200,0;220,0]	200,0 [200,0;205,0]	210,0 [210,0;210,0]	200,0 [185,0;205,0]	200,0 [200,0;205,0]	6,4 [4,8;6,8]
Достоверность различий	P1-2<0,05	P1-2>0,05	P1-2>0,05	P1-2>0,05	P1-2>0,05	P1-2>0,05	P1-2>0,05

организм гербицида 2,4-ДА приводило к более быстрому увеличению массы тела, чем у контрольных животных. Одновременно с этим, в группе экспериментальных крыс отмечалось более значительное накопление жировой ткани, оцениваемое по такому критерию, как масса эпидидимального жира. При этом следует подчеркнуть, что указанные различия наблюдались на фоне несколько меньшего потребления пищи в серии опытных животных, чем в контроле.

В основе указанных различий, как нам представляется, лежит более низкая скорость базового обмена. В свою очередь, одна из причин такого снижения основного обмена может быть связана с нарушением эндокринных влияний на процессы метаболизма, и прежде всего, гормонов щитовидной железы – трийодтиронина и тироксина на внутриклеточный обмен. В пользу этого предположения может свидетельствовать установленный факт, что введение в организм 2,4-ДА приводит к снижению уровня тиреоидных гормонов при хроническом поступлении в организм и нарушению их биосинтеза в щитовидной железе [1, с. 79], [2, с. 87].

Другая причина, заслуживающего не меньшего внимания, может заключаться в том, что как показано в ряде работ, хроническое поступление в организм хлорорганических пестицидов приводит к развитию инсулинрезистентности, которая, как известно, является одной из причин усиления синтеза триацилглицерина в жировой ткани [5, с. 575], [6, с. 5], [12, с. 2859]. В пользу этого предположения свидетельствует факт увеличения эпидидимального жира, который является одним из критериев инсулинрезистентности [8, с. 61].

Безусловно, для окончательного решения вопроса о механизме описываемых эффектов требуется непосредственное определение уровня как гормонов щитовидной железы и инсулина, так и других регуляторов метаболизма. В целом, результаты работы показали, что поступление в организм пестицида в дозах, которые на порядок ниже предельно-допустимых, указывают на то, что при оценке эффектов загрязнителей антропогенного происхождения, следует обращать не только на экологическую допустимость этих загрязнителей, но и на сам факт их наличия, даже в дозах, не обладающих токсическими эффектами.

10.02.2015

Список литературы:

1. Камиллов Ф.Х. Патохимия токсического действия хлорорганических и ароматических соединений / Ф.Х. Камиллов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2007. – Т. 2, № 6. – С. 76-80.
2. Шакирова Г.Р. Морфофункциональное состояние щитовидной железы при воздействии гербицида 2,4-ДА и последующей коррекции токоферолом и миелопидом / Г.Р. Шакирова, А.В. Имашев, Н.А. Муфазалова // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 3. – С. 87.
3. Baillie-Hamilton, P. F. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic / P. F. Baillie-Hamilton // J. Altern. Complement. Med. – 2002. – Vol. 8(2). – p. 185-192.
4. V. Bukowska. Toxicity of 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid – Molecular Mechanisms. Polish J. of Environ. Stud. Vol. 15, No. 3 (2006), 365-374. 5.
5. Bornfeldt, K. E. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis / K. E. Bornfeldt, I. Tabas // Cell Metab. – 2011. – Vol. 14(5). – p. 575-85.
6. Duk-Hee Lee, Michael W. Steffes, Andreas Sjodin, Richard S. Jones, et al. (2011). Low Dose Organochlorine Pesticides and Polychlorinated Biphenyls Predict Obesity, Dyslipidemia, and Insulin Resistance among People Free of Diabetes. PLoS ONE. -2011.- 6(1). p.1-9.
7. Garabrant D. Review of 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid (2,4-D). Epidemiology // Critical Reviews in Toxicology. 2002. – 32(4). p.233-257.
8. Joosten, HF, Van Der Kroon, PH. Enlargement of epididymal adipocytes in relation to hyperinsulinemia in obese hyperglycemic mice (ob/ob). Metabolism 1974. 23:59-66.
9. Kopelman, P. G. Obesity as a medical problem / P. G. Kopelman // Nature. – 2000. – Vol. 404. – p. 635-43.
10. Pijl, H. Obesity: evolution of a symptom of affluence / H. Pijl // Neth. J. Med. – 2011. – Vol. 69(4). – p. 159-66.
11. Prentice, A. M. The emerging epidemic of obesity in developing countries / A. M. Prentice // Int. J. Epidemiol. – 2006. – Vol. 35(1). – p. 93-9.
12. Roden, M. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans / M. Roden, T. B. Price, G. Perseghin, K. F. Petersen, D. L. Rothman, G. W. Cline, G. I. Shulman // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 97(12). – p. 2859-65.
13. Thayer K.A., Heindel J.J., Bucher J.R., Gallo M.A. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a national toxicology program workshop review // Environ Health Perspect 2012; 120:779–789.
14. WHO, 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid (2,4-D), Guidelines for Drinking-Water Quality, second ed., Geneva, 1998.
15. Woods, S. C. Central control of body weight and appetite / S. C. Woods, D. A. D'Alessio // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93(11 Suppl 1). – p. 37-50.

Сведения об авторах:

Карманова Дарья Сергеевна, ассистент кафедры химии и фармацевтической химии
Оренбургского государственного медицинского университета

Чеснокова Лариса Анатольевна, доцент кафедры химии и фармацевтической химии
Оренбургского государственного медицинского университета, кандидат биологических наук,
e-mail: chesnokovalarisa@mail.ru

Красиков Сергей Иванович, заведующий кафедрой химии и фармацевтической химии
Оренбургского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор,
e-mail: ks_oren@mail.ru

460000, г. Оренбург, пр-т Парковый, 7, e-mail: daryakarmanova@mail.ru.