

УДК: УДК 611.36.611.018. 614.9-616

ВОЗДЕЙСТВИЕ ЭКОТОКСИКАНТОВ НА ЖИВОЙ ОРГАНИЗМ**Очилов К.Р.**

Бухарский государственный
медицинский институт имени
Абу Али ибн Сино.
Бухара. Узбекистан.

kam.r@inbox.ru**Резюме,**

В свете вышеизложенного приобретает изучение механизма токсического действия того или иного ксенобиотика, а также их сочетания, что предусматривает исследование их эффектов на структурное состояние клеток различных тканей и их мембранных компонентов.

В результате масштабных реформ, осуществленных за годы независимости, в нашей стране достигнуты определенные успехи в предотвращении токсического воздействия пестицидов и солей тяжелых металлов на организм человека и животных.

Ключевые слова: *фосфорорганических и хлорорганических пестицидов, морфометрических и ультраструктурных параметров печени и гепатоцитов, бутилкаптакс, дронпа и соли свинца.*

Актуальность

Экотоксикантом называют токсичное и устойчивое в условиях окружающей среды вещество, способное накапливаться в организмах до опасных уровней концентраций [9, 5]. Чужеродные для организмов химические вещества, не входящие в естественный биотический круговорот, называют ксенобиотиками [3].

Ксенобиотики это чужеродные для организмов соединения (промышленные загрязнения, пестициды, препараты бытовой химии, лекарственные средства соли тяжелых металлов и т. п.). Ксенобиотики, попадая в организмы значительных количествах, могут воздействовать на генетический аппарат и вызывать их гибель. [1, 3, 5].

В результате хозяйственной деятельности человека в биосфере циркулирует большое число различных, чужеродных для человека и животных, ксенобиотиков, многие из которых имеют исключительно высокую токсичность. Из органических соединений - загрязнителей выделены "приоритетные", то есть те из них, которые представляют наибольшую опасность для человека сейчас и в будущем [2, 8].

Активная работа промышленных предприятий, приводит к большому поступлению в окружающую среду тяжелых металлов, которые затем могут привести к оседанию токсикантов и на поверхности земли, в очень близком расстоянии от источника загрязнения [6,10]. Концентрация металлов на близких территориях, которые прилегают к промышленным предприятиям, значительно превышает предельно допустимую концентрацию.

В настоящее время в мире зарегистрировано более 1500 видов пестицидов, применение которых в сельском хозяйстве приводило к массовой гибели птиц и животных [7].

Экотоксиканты поглощаются живыми организмами и перемещаясь по пищевым цепям, увеличивая во много раз свои концентрации, оказывают вредное воздействие на природные экосистемы, живые организмы и человека [4, 9]. В последние десятилетия все в большей степени признается тот факт, что успех в области охраны и укрепления здоровья населения во многом зависит от социальных и экономических факторов, также условий и состояния окружающей среды, в которых живет нынешнее и будет жить будущее поколение людей.

Цель исследования. Изучение морфометрических и ультраструктурных параметров печени и гепатоцитов при действии солей тяжелых металлов и некоторых дефолиантов при отдельном и совместном применении.

Материалы и методы исследования

Для выявления действия ряда токсикантов на морфометрические параметры клеток печени и на ультраструктуру структурных компонентов гепатоцитов были проведены эксперименты на 144 белых крыс-самцов линии

Вистар, массой не менее 120 г. В зависимости от используемых токсических веществ, все животные были разделены на шесть основных групп (табл. 2.1).

При проведении экспериментов основывались на положениях Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации от 1964 г., дополненной в 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002, 2004, 2008, 2013 гг.

Забои животных осуществлялись методом мгновенной декапитации в сроки от 3 до 24 часов после введения препаратов или их смеси.

Группа I – контрольная. Крысам контрольной группы металлическим зондом внутрижелудочно вводили дистиллированную воду в объеме 0,5 мл.

Группа II (действие солей тяжелых металлов):

1) раствор $CdSO_4$ в концентрации 5 мг/мл и дозе 0,4 мл/100 г массы животного, однократно, внутрижелудочно;

2) раствор $Pb(CH_3COO)_2$ в концентрации 10 мг/мл и дозе 0,6 мл/100 г массы животного, однократно, внутрижелудочно.

Группа III. (действие пестицидов):

1) бутилкаптакс в дозе 0,13 г/100 г массы животного, однократно, внутрижелудочно;

2) дропс в дозе 0,4 г/100 г массы животного, однократно, внутрижелудочно.

Группа IV. Сочетанное введение солей свинца и кадмия - растворы солей в концентрации по 2 мг/мл и дозе смеси 0,5 мл/100 г массы животного, однократно, внутрижелудочно;

Группа V. Сочетанное введение дропса и соли свинца;

Группа VI. Сочетанное введение бутилкаптакса и соли свинца.

Перед забоем измеряли массу крыс, затем, после вскрытия брюшной полости, извлекали печень и измеряли массу органа.

Для оптической микроскопии кусочки ткани печени, взятые из правой доли, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. После промывки и дегидратации в спиртах возрастающей концентрации, кусочки заливались

парафином и готовились срезы толщиной 5-7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Срезы исследовали морфометрически, с помощью окуляр-микрометра DN-107T/ Модель NLCD-307B (Novel, Китай) измеряли размеры гепатоцитов, объём ядер гепатоцитов, диаметр центральных вен, диаметр артериолы, венулы и желчного протока в области триады. Также измеряли размеры эпителиальных клеток желчных протоков. Изучали соотношение гепатоцитов с двумя ядрами по отношению к гепатоцитам с одним ядром.

Результаты и их обсуждение

В сельском хозяйстве нет фактора, более тесно связанного с проблемой охраны природы, особенно охраны здоровья человека, чем химизация отрасли. Вопросы безопасного обращения пестицидов, агрохимикатов и химиотерапевтических средств чрезвычайно важны. Способность их к циркуляции в объектах окружающей среды (вода, почва) и их наличие в сельскохозяйственной продукции обуславливает возможность хронического неблагоприятного воздействия на живой организм [Предельно допустимые концентрации].

К тому же немало действующих веществ пестицидов и агрохимикатов, обладают способностью к материальной биологической кумуляции – накоплению в биосредах человека.

В результате действия гербицидов на промежуточный метаболизм нарушаются процессы распада и образования низкомолекулярных органических соединений, необходимых для нового синтеза; действие на вторичный метаболизм выражается в нарушении синтеза различных специфических компонентов растительных клеток типа алкалоидов, пектинов, кумаринов, антоцианина, танинов и т.д. Важно отметить возможность прямого и косвенного контакта гербицидов с эндогенными регуляторами роста, таких как фитогормоны (ауксины, гибберелены, цитокинины, абсцизины и этилен) и

негормональными физиологически активными веществами (витамины, фенольные соединения).

Гербицидное действие соединений может сопровождаться изменением их молекулярной структурой. Производные арилоксиуксусных кислот (2, 4-Д, 2М-4Х), бензойной кислоты (бифенокс), арилоксифеноксипропионовых кислот (бензоилпропэтил), галлоидалкановых кислот (бидизин), мочевины и др. превращаются и передвигаются по растению в форме кислот и конъюгированных с сахарами соединений [2,3;]. Обнаружено, что некоторые гербициды амипрофосметил, оризалин, трифлуралин, а также фунгициды каптан и дихлофлуанид реализуют свое воздействие через гомеостаз Ca^{2+} клетки, индуцируя $2H^{+}/Ca^{2+}$ - обмен Мх [Hertel С., 1981]. При этом нарушается перераспределение ионов Ca^{2+} между Мх и цитоплазмой клетки. Показано, что эти гербициды индуцируют $2H^{+}/Ca^{2+}$ -обмен Мх.

Способность соединения проникать через мембрану большой степени зависит от его липофильности. Более того, в ряде случаев отмечается прямая корреляция активности пестицида от его липофильности [1.8;]. Проникновение пестицидов через мембрану и их встраивание в мембрану приводит к изменениям структуры функции и мембран.

[1979] показали, что через 5 часов внутрибрюшинного введения крысам гербицидного соединения N- (фосфометил)-глицина, наблюдалось заметное ингибирование энергозависимого фосфат-индуцированного набухания изолированных Мх печени. При этом дыхательный контроль снижается и одновременно увеличивается АТФазная активность Мх печени. Этот пестицид снимает ингибированные окисления, вызванный олигомицином. Авторы делают заключение, что это фосфорорганическое соединение проявляет свойства разобшителя динитрофенольного типа.

Морфологические и цитологические эффекты ряда гербицидов на процессы морфогенеза клеток осуществляются за счет взаимодействия с системой микротрубочек. Очевидно, ингибированные сборки/разборки

микротрубочек является результатом изменения уровня Ca^{2+} в цитоплазме через взаимодействие с системой Ca^{2+} - помпы митохондриальных мембран, поскольку ионы Ca^{2+} играют ведущую роль в регуляции полимеризации/диполимеризации микротрубочек. В основном, эффект при этом реализуется через ослабленные поглощения Ca^{2+} . Так, иоксинил может влиять на поглощение Ca^{2+} косвенно, поскольку он подавляет систему генерации энергии, с другой стороны которая эффективно индуцирует $2H^{+}/Ca^{2+}$ -обмен Мх, не разобщая ОФ.

Для развития токсического эффекта инсектицид должен проникнуть в животный или растительный организм. Во многом реализация эффекта обусловлено физико-химическими особенностями соединения. Так, вещества даже высокоактивные, но ионизированные практически нетоксичны по отношению к подавляющему большинству членистоногих.

Одним из факторов, обеспечивающих проникновение и специфическое распределение пестицида клетки, является взаимодействием его с мембранными липоидами. Чем более липотропное вещество, тем легче оно проникает через клеточные и внутриклеточные мембраны, влияя на функциональное состояние субклеточных структур. Немало важным фактором является и то, с какими липоидами мембран преимущественно связывается инсектицид.

показано, что разные по химической природы пестициды обнаруживаются в максимальных количествах в составе различных липидных фракций. В частности, ДДТ – высоко гидрофобное соединение, в наибольших количествах обнаруживается во фракции эфиров холестерина, γ – ГХЦГ – в триглицеридах, а Севин менее гидрофобен, максимальные количества его обнаруживаются в фосфолипидах.

В основе нейротоксичности хлорофоса и других пестицидов лежат изменения таких важных компонентов нейрональных мембран, как ганглиозидов, цереброзидо и холестерина [8]. В основе взаимодействия пестицида с липидом, очевидно, лежит образование адсорбционных связей.

Изучение взаимодействия ДДТ с нервными мембранами кальмара показало, что препарат аккумулируется в плазматической мембране нервных волокон. При этом он ингибирует калиевую проницаемость и задерживает открывание натриевых каналов в аксонах кальмара.

Обнаружено, что хлорфенвиомфос и его аналоги подавляют потребление кислорода в состоянии V3 в Мх мозга крысы, однако, в концентрации 25-75 мкМ, эти соединения не влияют на скорость дыхания Мх состоянии V4 при использовании сукцината в качестве субстрата окисления [2,10]. Кроме того, не изменяется активность сукцинатдегидрогеназы и цитохром – с – оксидазы.

При изучении влияния паратиона, малотиона и диметоата на дыхание Мх печени крыс показано, что данные препараты при концентрации свыше 26 мкг/мл существенно угнетают скорость дыхания Мх, активированного в присутствии 2,4 – ДНФ, однако и без добавки разбавителя обнаруживается аналогичный угнетающий эффект.

Одним из проявлений активности пестицидов является воздействие их на ферментные системы биомембран. ДДТ в концентрации 53 мкМ подавляет *invitro* Mg²⁺ - и Na⁺, K⁺ - АТФазу печени, слизистой оболочки кишечника, клоакального пузыря и почек черепах. В результате непосредственного воздействия токутиона и его метаболитов изменяется активность микросомальных ферментов крыс [4,6.]. Ряд хлорорганических инсектицидов и карбамантов снижает активность ферментов пентозофосфатного цикла.

Следует отметить, что влияние инсектицидов на большинство ферментов неспецифично. Однако ингибированные холинэстеразы является характерным для инсектицидов, особенно фосфорорганических и карбонатных соединений.

Вместе с тем, в механизме действия ряда ксенобиотиков важная роль наряду с непосредственным действием препарата принадлежит опосредованному влиянию на метаболические процессы через изменение уровня гормонов, метаболитов и других биологически активных веществ. Так, у насекомых, отравленных малотионом, существенно повышается содержание

цГМФ [2, 5]. Поскольку цГМФ играет важную роль в механизме действия гормонов, автор придает установленному им факту патогенетическую значение в процессе интоксикации насекомых фосфорорганическими соединениями.

В организме млекопитающих отдельные группы инсектицидов проявляют направленное действие вследствие различной избирательной локализации. Так, метилнитрофос вызывает резкое понижение уровня АТФ и гликогена в грудных мышцах и печени кур. Токсическое действие на репродуктивные функции обнаружено для синтетического пиретроида амбуша, линдана и других пестицидов [4, 6, 8].

Таким образом, из вышерассмотренных данных литературы, видно многостороннее проявление токсических эффектов соединений с инсектицидной направленностью как на организм насекомого, так и млекопитающих и растительные клетки. Пока трудно более или менее однозначно определить последовательность процессов, ведущих к реализации токсического эффекта. Думается, что более детальное изучение механизма действия соединений на клеточном и субклеточном уровнях способны решить эту проблему.

Действие дефолиантов на растительном организме сказывается и на протекающем в нем метаболизме углеводов. Нарушение углеводного обмена, может быть связано с изменением энергетической эффективности процессов дыхания и фотосинтеза, выражающемся в снижении уровня АТФ, дефицит которого препятствует как передвижению, так и превращению сахаров. Несмотря на высокую дефолирующую активность бутифоса, и его применение в хлопководстве в Республике Узбекистана в настоящее время прекращено ввиду высокой токсичности в отношении теплокровных. Эти аспекты действия бутифоса на физиологические и биохимические процессы, протекающие в организме человека и животных, будет проанализированы нами в ряде последующих разделов. Здесь же мы рассмотрим свойства некоторых других дефолиантов, являющихся перспективными для использования в хлопководстве ввиду их меньшей токсичности.

Мембраноповреждающие и цитотоксические эффекты многих ксенобиотиков связаны с ПОЛ. В качестве иллюстрации этого положения можно привести данные [4]: дефолианты дропп и бутилкаптакс нарушают ультраструктуру гепатоцитов, индуцируют НАДФ.Н- и аскорбат-зависимый ПОЛ. Взаимосвязь индукции ксенобиотиками процессов ПОЛ с модификацией функциональных показателей мембран обсуждается в монографии А.К.Мирахмедова и соавт. [1,8]. Дефолианты бутифос, бутилкаптакс, хлорат магния, дропп, этилен продуцирующие соединения в значительной мере модифицируют протекание важнейших физиолого-биохимических процессов в растительном организме.

ВЫВОДЫ

Таким образом, представленные в настоящем разделе литературные данные свидетельствуют о разностороннем эффекте пестицидов на структурно-функциональное состояние тканей и клеток, как растительного, так животного организма. Очевидно, выяснение механизма биологического и токсического действия соединений различной направленности будет способствовать созданию препаратов с минимально-отрицательным воздействием на организм человека и животных.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Абакумова О.Ю., Куценко Н.Г., Троенкина Л.Б., Мазаев В.Т., Гуляев В.А., Бродский Р.А., Хутиев Ц.С., Каримова М.К. Влияние хронической интоксикации бутифосом на синтез белка и нуклеиновых кислот в различных органах крыс и активность холинэстеразы крови // Вопросы мед.химии.- 1990. - Т.36. - № 4. - С.41-45.
2. Акиншина Н.Г. Биоэнергетические нарушения в митохондриях печени при интоксикации и возможные способы коррекции. Автореферат дисс.на соис.уч.ст.канд.биол.наук. - Ташкент. - 2001. - 24 с.

3. Арефьева А. С. Современные представления о влиянии соединений ртути на клеточном и системном уровне (обзор // Экология человека. - 2010. - № 8. – С.35.
4. Белан С. Р., Грапов А. Ф., Мельникова Г. М. Новые пестициды: Справочник. Издательский дом «Грааль». - М. - 2001 г. - 196 с.
5. Бусверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени //Росс. журн гастроэнтерологии, колопроктологии. - 2002. - №4. - С.21-25.
6. Губина О.А. Биологические эффекты кадмия при хроническом поступлении в организм крыс с питьевой водой // Токсикологический вестник. - 2007. - №4. - С.23-26.
7. Джаббарова Г.Т. Первичная токсикологическая характеристика и кумулятивные свойства геметрела// Мед.журнал Узб. -1991.-№2. - С.48-50.
8. Жапаркулова Н.И. Содержание гормонов в крови лактирующих крыс при интоксикации солями тяжелых металлов и их коррекция // Естественные и математические науки в современном мире. - 2015. - №35. С. 77-84.
9. Застенская И.А. Изучение влияния полихлорированных бифенилов и тяжелых металлов на показатели иммунной системы в эксперименте // Токсикологический вестник. - 2014. - № 2. - С.28-31.
- 10.Иваченко Л.Е. Изучение устойчивости растений сои к гербицидам на основе использования современных физиологических и биохимических методов // Журнал Дальневосточный аграрный вестник. -2012. - №3. - С.15-17