

Состояние нейроэндокринной системы и ее функциональных резервов при хроническом воздействии на организм толуола в различные возрастные периоды

К.А. Фомина

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет», кафедра анатомии человека
Луганск, Украина

Приведены результаты экспериментально-го исследования эндокринного статуса белых крыс-самцов различного возраста после двухмесячного воздействия на их организм толуола в концентрации 500 мг/кг. Установлены закономерности и возрастные особенности динамики содержания гормонов. Достоверные отличия выявлены в уровнях адренокортикотропного, тиреотропного гормонов, трийодтиронина, тироксина.

Ключевые слова: толуол, сыворотка крови, гормоны, возрастные изменения.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение процессов адаптации организма к экзогенному влиянию экологически неблагоприятных физических факторов углубляет знания о фундаментальных особенностях живых систем и способствует решению комплекса прикладных задач современной медицинской науки в обычных и измененных условиях окружающей среды. Большие объемы производства и широкое применение эпоксидных смол требуют глубокого изучения их влияния на организм с последующей разработкой профилактических мероприятий по охране окружающей среды и здоровья рабочих соответствующих производств. Токсическое влияние толуола на организм – одна из важных экологических проблем [17]. Толуол используется в производстве красок, каучука, резины, в печатном и кожевенном производстве [11] и попадает в организм преимущественно ингаляционным путем. В связи с этим целью данной работы явилось

изучение возрастной динамики гормонального статуса белых крыс, подвергавшихся 60-дневному ингаляционному влиянию толуола.

Данная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований ГЗ «Луганский государственный медицинский университет» и является частью кафедральной темы «Морфогенез органов эндокринной, иммунной и костной систем под хроническим влиянием летучих компонентов эпоксидных смол» (регистрационный номер – 0109U004615).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальное исследование проведено на 36 белых беспородных крысах-самцах трех возрастных серий: I – неполовозрелые (с исходной массой 30-50 г и возрастом 4 нед. от рождения); II – репродуктивного возраста (130-150 г и 4 мес.); III – периода выраженных старческих изменений (300-330 г и 20 мес.). Животные были разделены на две группы: 1 группа – интактные; 2 группа – крысы, которые подвергались в течение 2 мес. 5 раз в неделю пятичасовой ингаляционной экспозиции парами толуола в концентрации 500 мг/кг (10 ПДК). По истечении эксперимента в Луганской диагностической лаборатории (зав. – д.мед.н. П.К.Бойченко) определяли содержание адренокортикотропного гормона (АКТГ), тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св.Т4), трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), с учетом индекса периферической конверсии общих тиреоидных гормонов (Т3/Т4), антитиреоглобулина (АТГ), соматотропного гормона (СТГ), лютропина (ЛГ), фоллитропина (ФСГ), пролактина (ПРЛ). Первичную статистическую обработку полученных резуль-

ТАБЛИЦА 1

Возрастная динамика гормонального состава сыворотки крови крыс после двухмесячного воздействия толуола (M±m; n=36)

Показатели	I	II	III
	3 мес.	6 мес.	22 мес.
АКТГ, пг/мл	91,53±0,47***	53,37±0,29***	61,10±0,09***
Св.Т4, пмоль/л	26,87±0,16*	21,93±0,07***	21,50±0,22***
ТТГ, мкМЕ/мл	0,005±0,0001***	0,005±0,0001***	0,008±0,0001***
Т4, нмоль/л	81,87±0,71***	67,73±0,07**	49,90±0,04***
Т3, нмоль/л	0,683±0,0005***	0,617±0,0012*	0,617±0,0009***
Т3/Т4, %	0,83±0,0079***	0,91±0,0008	1,24±0,0009***

Примечание: уровень достоверности различий в сравнении с группой контроля: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

татов проводили при помощи компьютерных статистических программ для Windows. Уровень достоверности различий определяли с вероятностью ошибки не более 5% (p<0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя эндокринный статус крыс различных возрастных периодов, подвергавшихся двухмесячному ингаляционному воздействию толуола, мы установили, что с возрастом гормональный состав сыворотки крови претерпевает функциональные изменения (табл. 1). У неполовозрелых крыс, подвергавшихся воздействию толуола, отмечается значительное увеличение базального уровня АКТГ в крови, а именно до 91,53±0,47 пг/мл, что больше контроля на 32,02% (p<0,001) (рис. 1). Можно предположить, что гиперсекреция АКТГ вызвана избыточной продукцией кортиколиберина гипоталамусом и впоследствии (по принципу прямой связи) приведет к вторичному повышению глюкокортикоидов. Как известно, глюкокортикоиды являются индукторами стресс-реакции в экстремальных состояниях, которые увеличивают выход свободных жирных кислот, регулируют активность ключевых ферментов глюконеогенеза, потенцируют эффект катехоламинов [10].

Учитывая, что нарушение секреции АКТГ играет значительную роль в развитии эндокринных заболеваний, усиление его секреции может свидетельствовать о повышении адренотропной функции гипофиза, что сопровождается повышением кортизола в крови [6], либо значительный выброс АКТГ – это уже компенсаторная реакция организма, развивающаяся в результате ослабления глюкокортикоидной функции надпочечников. В результате нашего исследования повышение уровня АКТГ

в крови у молодых особей вероятнее всего свидетельствует о высокой степени напряженности гипоталамо-надпочечниковой системы, являющейся одной из основных в формировании адаптивных реакций организма на стрессовые воздействия. Содержание АКТГ у молодых крыс после 60-дневного воздействия толуола равнозначно с таковым у животных периода старческих изменений в контрольной группе (91,53±0,47 пг/мл против 92,73±0,11 пг/л).

С другой стороны, в стресс-реактивности ГНС выявлены возрастные отличия [7] – зарегистрированный в разные интервалы времени после начала стрессового воздействия подъем уровня гормонов у молодых животных существенно выше по сравнению со старыми животными. Поэтому, согласно нашим данным, в группах половозрелых и старых крыс, подвергавшихся влиянию толуола, наоборот, отмечается статистически достоверное (p<0,001) снижение уровня АКТГ в сыворотке крови на 26,39% и 34,11% соответственно. К.Г.Апрессова [1] предполагает, что монотонно низкая концентрация АКТГ объясняется нарушением обратной связи в регуляции гипофизом функциональной активности надпочечников или

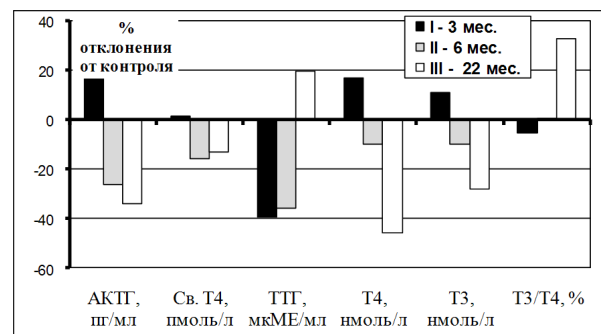


Рис. 1. Возрастные изменения эндокринного статуса крыс, подвергавшихся воздействию толуола.

возникновением другого парагипофизарного пути регуляции секреции кортикостероидов в случае повышения уровня кортизола в крови. По данным Т.О.Шенаевой и О.Г.Резникова [19], которые подвергали крыс-самцов трехмесячного возраста четырехчасовой экспозиции шума и вибрации в течение 1; 2,5 и 4 мес., происходит повышение функциональных резервов гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы и ее чувствительности к эндогенному тестостерону только в первый месяц эксперимента, а далее наблюдается нарастающее снижение гонадотропной активности гипофиза и блокирование обратной связи аркуатными ядрами и срединным возвышением гипоталамуса.

Гипоталамо-гипофизарная система играет важную роль в поддержании гомеостатического равновесия, синхронизации внешней и внутренней среды организма, является стресс-реализующей системой [10]. Поэтому изменения концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке крови являются интегральными показателями, которые свидетельствуют о тиреоидном статусе организма в целом. Проведя анализ полученных данных о содержании в сыворотке крови ТТГ, Т3, Т4 общего и св.Т4, с учетом индекса периферической конверсии тиреоидных гормонов (Т3/Т4), мы установили отдельные закономерности и возрастные особенности содержания данных гормонов, которые могут указывать на значительные достоверные изменения функциональной активности нейроэндокринной системы крыс различного возраста в условиях интоксикации толуолом.

Так, у неполовозрелых крыс после 60-дневного ингаляционного воздействия на их организм парами толуола отмечается достоверное ($p < 0,001$) повышение концентраций Т3 на 10,94% и Т4 на 17,18%, подтвержденное увеличением уровня св.Т4 на 1,64% ($p < 0,05$). Содержание ТТГ и соотношение Т3/Т4 достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем в контроле, на 39,33% и 5,29% соответственно. Уменьшение выброса ТТГ в кровь – это, видимо, стресс-реакция молодого организма, направленная на замедление гормонообразования в щитовидной железе. М.В.Власенко [4] отмечает, что у мальчиков-подростков процессы гормональной регуляции происходят быстрее, чем у девочек 12-15 лет. Данные изменения гормонального статуса крыс трехмесячного возраста, подвергавшихся воздействию толуола, сопоставимы с таковыми у животных, развивающимися в старческом возрасте (после 22 мес.) в обычных средовых условиях. Низкий уровень ТТГ и повышенные

уровни Т4, Т3 свидетельствуют о развитии гипертиреоза [13, 18] и гипофизарного или гипоталамического гипотиреоза [14]. Учитывая тот факт, что при повреждении венстромедиальных ядер (ВМЯ) и латеральной гипоталамической области (ЛГО) гипоталамуса на фоне увеличения массы тела происходит снижение концентрации ТТГ (при повреждении ВМЯ) и рост концентрации АКТГ (при повреждении ЛГО) [8], можно предположить, что у крыс ювенильного возраста влияние толуола приводит к изменениям в нейроэндокринной системе на уровне гипоталамуса.

Таким образом, у крыс, которые ежедневно дышали парами толуола в концентрации, в 10 раз превышающей предельно допустимую, в период их активного роста и становления морфофункциональной активности (с 1 по 3 мес. жизни) происходит массивный выброс в кровь кортикотропина (ответная реакция организма на мощное стрессовое воздействие) и тиреоидных гормонов вследствие повреждения тироцитов и фолликулов, что подтверждается увеличением размеров и повышением плотности щитовидной железы, а также уменьшением выброса в кровь тиреотропина.

У половозрелых крыс двухмесячного воздействия толуола привело к снижению также тиреотропной функции гипофиза и активности щитовидной железы. В сравнении с контрольной группой уровень ТТГ ниже на 35,84% ($p < 0,001$), Т3 – на 9,88% ($p < 0,05$), Т4 – на 10,05% ($p < 0,01$), св.Т4 – на 15,96% ($p < 0,001$). Соотношение Т3/Т4 в сравнении с контролем не изменилось (0,91%), что указывает на равнозначное снижение обеих фракций тиреоидных гормонов. Такое снижение показателей гипофизарно-тиреоидной системы указывает на угнетение секреции и продукции ТТГ гипофизом, а также на снижение продукции гормонов щитовидной железой. Аналогичные данные получены Е.С.Барышевой в эксперименте на крысах-самцах массой 100-250 г, которым в ежедневный рацион на фоне дефицита йода, селена и цинка добавляли кадмий и свинец [3]. Низкая концентрация ТТГ в совокупности с пониженным уровнем тиреоидных гормонов вероятнее всего объясняется нарушением обратной связи в регуляции гипофизом функциональной активности щитовидной железы. Несоответствие уровней ТТГ и Т4, Т3 свидетельствует о нечувствительности тиреотропоцитов гипофиза к изменениям в системе тиреоидных гормонов [18]. Выявленные признаки дезинтеграции гипофизарно-тиреоидной системы могут ука-

зывать на нарушения как процессов транспорта тиреоидных гормонов, так и их взаимодействия с клеткой [2]. Зафиксированный гормональный дисбаланс между периферическим звеном и центральными регулирующими структурами может свидетельствовать о развитии лабораторных признаков первичного гипотиреоза и признаков поражения структур мозга – гипоталамо-гипофизарных центров, вследствие чего могут возникнуть признаки вторичного или третичного гипотиреоза. Отдельные авторы [14] указывают, что больные с низким св.Т4 и низким уровнем ТТГ в крови имеют вторичный гипотиреоз с поражением гипоталамуса или гипофиза. Сходные изменения в гипофизарно-тиреоидной системе (снижение ТТГ, Т4, Т3) свидетельствуют о функциональном гипотиреозе и развиваются у животных в ответ на тяжелую травму, в наибольшей степени выраженные у крыс с шоковым смертельным типом посттравматической реакции [9].

У старых крыс выявлены достоверные отличия в сравнении с контрольной группой по всем лабораторным показателям с $p < 0,001$. Зарегистрировано снижение концентраций основных тиреоидных гормонов щитовидной железы (Т4 на 46,02% и Т3 на 28,16%) и уровня св.Т4 на 13,07%. Тиреотропная функция гипофиза при этом усиливается – уровень ТТГ выше контроля на 19,51%. Повышение индекса Т3/Т4 на 32,96% в сравнении с интактными животными указывает на смещение спектра гормонов в сторону трийодтиронина, что обеспечивает усиление эффекторных тиреоидных влияний на клетки-мишени и ускорение элиминации гормонов из кровеносного русла. Сходные изменения (совокупность сниженного Т4, Т3, повышенного ТТГ и нарушения индекса Т3/Т4) наблюдаются при первичном субклиническом лабораторном гипотиреозе [13-15, 18] и подтверждают развитие экспериментального гипотиреоза [5, 9, 12]. Известно, что при первичном гипотиреозе сохраняется реакция гипофиза на тиролиберин. Однако, несмотря на избыточное количество ТТГ, который дополнительно продуцируется гипофизом по принципу обратной связи, щитовидная железа оказывается неспособной секретировать необходимое количество тиреоидных гормонов. Полученные изменения, возможно, вызваны тем, что механизм действия толуола заключается в блокировании органификации йода в щитовидной железе, что приводит к дефициту тиреоидных гормонов, компенсаторному повышению секреции ТТГ гипофизом и, как следствие, росту щитовидной

железы. Резкое снижение концентрации тиреоидных гормонов и компенсаторное усиление продукции ТТГ при сохраненной реакции гипофиза на тиролиберин свидетельствуют о сохранении чувствительности тиреотропоцитов гипофиза к снижению уровня тиреоидных гормонов в крови и указывают на снижение функциональной активности щитовидной железы, являясь биохимическими признаками транзиторного гипотиреоза с нарушением в большей степени его тканевого звена [16].

Концентрации АТГ, СТГ, ЛГ, ФСГ и ПРЛ в экспериментальных группах во все возрастные периоды не отличаются от аналогичных лабораторных показателей в контрольных группах.

ВЫВОДЫ

1. Анализ полученных результатов выявил сложные взаимоотношения между гипоталамусом, гипофизом и щитовидной железой при хроническом влиянии на организм толуола.
2. У неполовозрелых крыс концентрация Т4 и Т3 повышена, что указывает на неполное истощение резерва тиреоидных гормонов в молодом организме в условиях эксперимента.
3. У половозрелых крыс сниженная продукция Т4 и Т3 не сопровождается пропорциональным повышением уровня ТТГ.
4. У старых крыс наблюдается снижение тиреоидных гормонов, более выраженное в отношении тироксина.
5. Толуол, как неблагоприятный токсический фактор промышленных производств, вызывает структурно-функциональные перестройки во всех звеньях нейроэндокринной системы, что приводит к нарушению неспецифических механизмов нейроэндокринной регуляции адаптации организма.

В перспективе дальнейших исследований планируем определить возможности тиотриазолина в качестве корректора неблагоприятного ингаляционного воздействия толуола на организм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апресова К.Г. Состояние гипофизарно-надпочечниковой системы у беременных с артериальной гипотензией / К.Г.Апресова // Запорожский мед. журнал. – 2007. – №2 (41). – С. 61-63.
2. Афанасьева Н.І. Особливості тиреоїдного гомеостазу при захворюваннях щитовидної залози у сучасних радіаційно-екологічних умовах України / Н.І.Афанасьєва // УРЖ. – 1998. – №6. – С. 354-357.
3. Барышева Е.С. Роль микроэлементов в функциональном и структурном гомеостазе щитовидной

- железы (клинико-экспериментальное исследование) / Е.С.Барышева // Межд. эндокринол. журн. – 2010. – №7 (31). – С. 15-25.
4. Власенко М.В. Тиреоидний статус у підлітків із дифузним нетоксичним зобом / М.В.Власенко // Пробл. ендокрин. патол. – 2008. – №1. – С. 47-51.
 5. Воронич-Семченко Н.М. Морфологічні особливості ЦНС щурів з експериментальним гіпотиреозом на тлі йододефіциту та за умов корекції / Н.М.Воронич-Семченко, С.Б.Герашенко, І.В.Ємельяненко // Галицький лікар. вісник. – 2008. – Т.15. – №1. – С. 9-11.
 6. Гончаров Н.П. Стероидогенез в коре надпочечников и секреция надпочечниковых андрогенов при болезни и синдроме Иценко-Кушинга / Н.П.Гончаров, Г.С.Колесникова, Т.Н.Тодуа [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 2007. – Т.53. – №1. – С. 26-29.
 7. Гончарова Н.Д. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система и ферменты глутатионзависимой антиоксидантной системы при стрессе и старении / Н.Д.Гончарова, А.В.Шмалий, В.Ю.Маренин, С.А.Смелкова // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 2007. – Т.144. – №11. – С. 574-577.
 8. Дубилей Т.А. Возрастные функциональные изменения эмоциональных зон гипоталамуса как возможные предпосылки эндокринной патологии и снижения жизнеспособности стареющих крыс / Т.А.Дубилей, Ю.Е.Рушкевич // Пробл. старения и долголетия. – 2010. – Т.19. – №3. – С. 229.
 9. Крюк Ю.Я. Влияние мексидола на показатели гипоталамо-тиреоидной системы при тяжелой механической травме, сочетанной с гипотиреозом в эксперименте / Ю.Я.Крюк, А.В.Махнева, С.Е.Золотухин [и др.] // Загальна патол. та патол. фізіол. – 2010. – Т.5. – №4. – С. 17-22.
 10. Малюкова Н.Г. Влияние гипоталамо-гипофизно-надпочечниковой системы на показатели углеводного и липидного обмена при ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности / Н.Г.Малюкова // Львів. мед. часопис. – 2006. – Т.12. – №2. – С. 28-32.
 11. Мусеридзе Д.П. Нарушение морфогенеза корковых и подкорковых структур двигательной системы крыс на ранних этапах постнатального развития после интоксикации толуолом и коррекция этих нарушений с помощью антиоксиданта // Д.П.Мусеридзе, И.К.Сванидзе, Е.В.Дидимова [и др.] // Современные проблемы токсикологии. – 2010. – №2-3. – С. 29-32.
 12. Пастер І.П. Вплив загального рентгенівського опромінення у дозі 4,3 Гр на щитовидну залозу щурів у нормі та гіпотиреозі / І.П.Пастер, Є.М.Горбань, М.В.Небожина // УРЖ. – 1998. – №6. – С. 306-308.
 13. Полянський І.Ю. Віддалені результати оперативного лікування хворих на тиреотоксичні форми зоба / І.Ю.Полянський, Я.В.Гирла // Клін. та експерим. патол. – 2010. – Т.9. – №3 (33). – С. 78-82.
 14. Славнов В.Н. Гормональная диагностика заболеваний эндокринной системы / В.Н.Славнов // Лаб. диагностика. – 1999. – №3. – С. 67-71.
 15. Татарчук Т.Ф. Тиреоидный гомеостаз и репродуктивное здоровье женщины / Т.Ф.Татарчук, Ю.В.Давыдова, Н.Ю.Касьянчук // Міжнарод. ендокринол. журнал. – 2007. – №3. – С. 66-70.
 16. Тодоріко Л.Д. Роль функціонального стану щитоподібної залози, тиреотропної функції гіпофіза та кортизолу в розвитку анемічного синдрому при хронічних обструктивних захворюваннях легень у хворих літнього та старечого віку / Л.Д.Тодоріко // Гал. лік. вісн. – 2008. – Т.15. – №2. – С. 71-74.
 17. Фомина К.А. Особенности нейроэндокринной системы в условиях воздействия толуола / К.А.Фомина // Мат. VI Межд. науч. конф. студентов и молодых ученых «Сьогодення та майбутнє медицини»: зб. наук. пр. – Вінниця, 2009. – С. 76-77.
 18. Шабалин А.В. Щитовидная железа: гериатрические аспекты / А.В.Шабалин, Ю.А.Курова, О.Д.Рымар [и др.] // Клин. геронтология. – 2004. – Т.10. – №1. – С. 27-32.
 19. Шенаєва Т.О. Стан системи гіпоталамус-гіпофіз-гонади та її функціональних резервів при тривалій дії вібрації і шуму / Т.О.Шенаєва, О.Г.Резніков // Фізіол. журн. – 2003. – Т.49. – №4. – С. 56-62.
- К.О.Фомина. Стан нейроендокринної системи та її функціональних резервів під хронічним впливом на організм толуолу в різні вікові періоди. Луганськ, Україна.**
- Ключові слова:** толуол, щури, сироватка крові, гормони, вікові зміни.
- Наведено результати експериментального дослідження ендокринного статусу білих щурів-самців різного віку після двохмісячного впливу на їх організм толуолу в концентрації 500 мг/кг. Встановлено закономірності та вікові особливості динаміки вмісту гормонів. Вірогідні відмінності визначені в рівнях адренотропічного, тиреотропічного гормонів, трийодтироніну, тироксину.*
- К.А.Fomina. The state of the neuroendocrine system and its functional reserves during chronic influence of toluene on organism at different age groups. Lugansk, Ukraine.**
- Key words:** toluene, rats, serum of blood, hormones, age changes.
- The results of experimental researches of endocrine status of the white male-rats of different age groups after influence of toluene on organism during 2 months in concentration 500 mg/kg were showed. The separate regularities and age features of hormones level dynamics were found out. Reliable differences in the levels of adrenocorticotropin, thyrotropin, triiodothyronine, thyroxin have been revealed.*

Надійшла до редакції 16.01.2011 р.