

УДК 577.352.465:616-099-0.36.1-092.9:547.395

Д. И. Маракушин, О. А. Наконечная, И. Г. Максимова  
Харьковский национальный медицинский университет

## ВЛИЯНИЕ ОКСИЭТИЛИРОВАННЫХ АЛКИЛФЕНОЛОВ НА ИОННЫЙ ОБМЕН ПРИ ПОДОСТРОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НА БЕЛЫХ КРЫС

*Изучено влияние оксиэтилированных алкилфенолов на ионный обмен в результате подострого воздействия на белых крыс. Наблюдается мембранная патология, изменения ионного обмена, которая лежит в основе ингибирования процессов биоэнергетики и тканевого дыхания.*

*Ключевые слова:* оксиэтилированные алкилфенолы, неололы, ионный обмен.

### ВВЕДЕНИЕ

В связи с непрерывным развитием различных отраслей промышленности, число новых химических веществ, обладающих поверхностно-активными свойствами, постоянно растет. Эти вещества в настоящее время занимают первое место в мире по объему и ассортименту выпускаемой продукции на их основе [2, 11] и являются самыми распространенными загрязнителями среды обитания человека. Многочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что, несмотря на свою невысокую токсичность в остром эксперименте, детергенты способны оказывать сложное воздействие на организм. Обладая свойствами поверхностно-активных веществ (ПАВ), они стимулируют резорбцию других химических соединений в желудочно-кишечном тракте, повышают содержание холестерина в крови, нарушают экскреторную функцию печени, изменяют водный и электролитный баланс организма [3]. Действуя на проницаемость биологических мембран и нарушая резорбцию различных веществ в организме, ПАВ создают реальные предпосылки потенцирующего усиления токсического действия смеси веществ, даже в тех случаях, когда эти соединения поступают в организм в недействующих дозах. В настоящее время проблема загрязнения окружающей среды детергентами вышла за рамки отдельных государств и приобрела статус глобальной экологической проблемы. Для ее решения необходимы усилия многих специалистов – экологов, гигиенистов, биологов, патофизиологов и др. В тоже время есть много-

численные научные данные, свидетельствующие о том, что активация свободнорадикальных процессов (СРП), перекисного окисления липидов (ПОЛ) и ингибирование антиоксидантной системы (АОС) являются ведущими патогенетическими механизмами структурно-метаболических нарушений при действии на организм детергентов [2, 3, 11]. По мнению многих авторов, достаточно информативными показателями при развитии патологических состояний являются динамические изменения содержания ионов металлов [2, 3, 11]. К настоящему времени выявлено много свидетельств того, что нарушения обмена микро- и макроэлементов связано как с их недостаточным поступлением в организм, так и с нарушением биохимических процессов, сопутствующих многим заболеваниям [11, 17]. В формировании нарушений ведущих функциональных систем организма особое место отводится микроэлементам, которые обеспечивают каталитическую активность многих ферментов [2, 3, 11]. К ним относятся ионы натрия, калия, кальция, магния, цинка, меди, железа, марганца и др. Ионы металлов играют важную роль в обмене веществ и энергии, обеспечивая процессы жизнедеятельности организмов. Их содержание внутри- и внеклеточно не является постоянной характеристикой, она динамически меняется в соответствии с изменением интенсивности метаболизма и функциональной активности тканей [2, 3, 7, 11, 18]. Ионы металлов выполняют широкий спектр различных функций в организме: структурную, транспортную, гормональную, энерготрансформирующую, кофакторную, регуляторную, детоксикационную, хемиосмотическую и др. [4, 5, 8, 12, 15, 16]. Ионы металлов

© Д. И. Маракушин, О. А. Наконечная,  
И. Г. Максимова, 2013

входят в основные биохимические метаболические системы – ферменты, гормоны, витамины, рецепторы, нуклеиновые кислоты, рибосомы, хроматиновый надмолекулярный комплекс. Это и определяет их исключительную роль в обеспечении различных физиологических и биохимических процессов – оплодотворения, митоза, созревания клеток, перехода от пролиферации к состоянию покоя, транспорта аминокислот через мембраны, проведения нервных импульсов и др. [6, 9, 13, 14]. Исследования показывают, что дефицит ионов металлов, а также избыточное их поступление в организм, приводят к нарушению обменных процессов и развитию патологических состояний. Учитывая выше сказанное, актуальным являлось изучение ионного обмена у белых крыс в условиях подострого токсикологического эксперимента под воздействием новой группы детергентов и обоснование их прогностической роли в развитии метаболических нарушений.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектами исследования была выбрана новая группа детергентов на основе оксиэтилированных алкилфенолов, имеющих товарное название «неонолы» марок АФ 9-6, АФ 9-10, АФ 9-12 с регламентированными физико-химическими свойствами. На основании параметров острой токсичности неонолы относятся к умеренно токсичным соединениям (3 класс опасности), обладающие выраженными кумулятивными свойствами [2, 11]. Обмен ионов металлов изучался в условиях подострого опыта на половозрелых белых крысах популяции WAG (массой 185-210 г.). Животным ежедневно до кормления внутрижелудочно с помощью металлического зонда вводили водные растворы «неонолов» в дозах 1/10, 1/100, 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> на протяжении 45 суток. Среднесмертельные дозы (ДЛ<sub>50</sub>) для «неонолов» АФ 9-6, АФ 9-10 и АФ 9-12 составили соответственно 4,2; 4,3 и 3,4 г/кг массы животного. Контрольной группе животных вводили соответствующие объемы питьевой воды. В каждую из групп (опытная и контрольная) было включено по 8-10 животных. Всего в подостром эксперименте было использовано 80 белых крыс при соблюдении закона Украины «Про захист тварин від жорстокого поводження» от 21.02.06 №3477-IV и «Загальноетичних принципів експериментів на тваринах», утвержденных Первым национальным конгрессом по биоэтике (г. Киев, 2001). Программа исследований предусматривала определение в сыворотке крови и эритроцитах содержания калия, натрия, кальция, магния, цинка, меди, железа, фосфора и марганца атомно-абсорбционным методом [10].

Для проведения анализа образцы проб подвергались предварительному озолению и экстрагированию по Е. А. Лойко [10] и Г. О. Бабенко [1]. Полученные экстракты после озоления подавали в прибор и определяли поглощение света атомами анализируемого элемента, находящегося в газобразном состоянии. Испарение анализируемых ионов осуществлялось в пламени газовой горелки. По степени поглощения света (с определенной длиной волны) анализируемым элементом регистрировали наличие количества ионов металлов, которые сравнивали с эталонными образцами. Статистическая обработка полученных результатов исследования выполнена с использованием методов вариационной статистики и оценкой достоверности отличий по Стьюденту-Фишеру.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований показали, что «неонолы» в условиях подострого опыта под влиянием 1/10 ДЛ<sub>50</sub> значительно изменяли содержание металлов в сыворотке крови белых крыс. Доза 1/100 ДЛ<sub>50</sub> вызывала незначительные нарушения обмена ионов металлов, а 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> была недействующей на показатели ионного обмена. Динамическая направленность обмена ионов в сыворотке крови характеризовалась снижением Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> и повышением K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, P<sup>5+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>. Так, исследуемые «неонолы» в дозе 1/10 ДЛ<sub>50</sub> приводили к снижению Na<sup>+</sup> в сыворотке крови на 16,8 %; 18,6 % и 22,3 %, ионов кальция на 33,4 %; 23,9 % и 38,1 % соответственно при воздействии АФ 9-6, АФ 9-10 и АФ 9-12 (табл. 1). На фоне снижения Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup> отмечалось повышение концентрации в сыворотке крови калия на 65,6 %; 50,1 % и 72,2 %, магния – на 197,8 %; 208,1 % и 240,4 %, фосфора – на 15,7 %; 31,5 %; и 42,1 %, железа – на 100,4 %; 57,8 % и 109,8 %, цинка – на 44,4 %; 28,9 % и 53,6 %, меди – на 121,2 %; 89,1 % и 118,1 %, марганца – на 86,3 %; 73,9 % и 117,8 %, соответственно при влиянии «неонолов» АФ 9-6, АФ 9-10 и АФ 9-12. Наиболее высокие уровни в сыворотке крови были присущи ионам магния, железа, меди, марганца. Следует отметить, что повышение уровня ионов металлов в сыворотке крови может быть обусловлено, во-первых, нарушением структурно-функциональной организации соединительной ткани и ее матрикса, цитоплазматических мембран клеток, внутриклеточных органелл, сложных надмолекулярных метаболических комплексов (энергетических и синтетических); рибосом, хроматина, ДНК, РНК, ферментов и др., во-вторых, снижением процессов, связанных с использованием их для синтетических нужд клеточного аппарата [2, 6, 11, 13].

**СОДЕРЖАНИЕ ИОНОВ МЕТАЛЛОВ  
В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БЕЛЫХ КРЫС, ПОДВЕРГАВШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ  
1/10 ДЛ<sub>50</sub> В УСЛОВИЯХ ПОДОСТРОГО ОПЫТА**

Биогенные элементы	Группа наблюдения, М±m			
	Контроль	АФ 9-6	АФ 9-10	АФ 9-12
K <sup>+</sup> (ммоль/л)	3,2±0,21	5,3±0,60*	4,8±0,70*	5,6±0,40*
Na <sup>+</sup> (ммоль/л)	157,4±4,30	130,7±3,50*	128,2±4,70*	122,4±5,40*
Ca <sup>2+</sup> (ммоль/л)	2,1±0,16	1,4±0,12*	1,6±0,13*	1,3±0,15*
Mg <sup>2+</sup> (ммоль/л)	0,94±0,07	2,8±0,17*	2,9±0,20*	3,2±0,25*
P <sup>5+</sup> (ммоль/л)	1,9±0,17	2,2±0,18*	2,5±0,22*	2,7±0,23*
Fe <sup>2+</sup> (мкмоль/л)	22,3±1,40	44,7±3,20*	35,2±3,40*	46,8±3,50*
Zn <sup>2+</sup> (мкмоль/л)	25,2±1,80	36,4±2,40*	32,5±1,70*	38,7±4,20*
Cu <sup>2+</sup> (мкмоль/л)	17,4±1,30	38,5±3,70*	32,9±2,60*	37,6±3,10*
Mn <sup>2+</sup> (мкмоль/л)	14,6±1,10	27,2±1,80*	25,4±2,10*	31,8±2,90*

Примечания: \* различия достоверны, p<0,05.

Некоторые исследователи убедительно показали, что снижение концентрации ионов натрия и кальция в сыворотке крови может быть связано с усилением процессов выведения их из организма или повышением необходимости использования для анаболических целей [5, 11, 15, 16]. Учитывая, в первую очередь, кофакторную, регуляторную, структурную, транспортную и энергетическую функцию ионов Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, P<sup>5+</sup> и Mn<sup>2+</sup>, а также установленную динамику их содержания в сыворотке крови, можно предположить, что при воздействии «неонолов», на первый план будут выступать структурные изменения различных мембран, нарушения окислительно-восстановительных процессов, биоэнергетики и тканевого дыхания. Были выявлены достаточно высокие уровни содержания K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup> на фоне снижения Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup>, что может свидетельствовать также о нарушении кислотно-основного баланса у крыс под влиянием «неонолов». Определение содержания ионов металлов в эритроцитах выявило в большинстве случаев противоположную направленность показателей по сравнению с сывороткой крови. Динамика содержания ионов характеризовалась повышением в эритроцитах натрия и снижением калия, кальция, магния, фосфора, железа, цинка, меди и марганца (табл. 2). Анализ результатов исследования показал снижение под воздействием неонолов АФ 9-6, АФ 9-10, АФ 9-12/10 ДЛ<sub>50</sub> калия – на 38,1 %; 32,2 % и 48,7 %, кальция – на 42,9 %; 33,4 % и 48,8 %, магния – на 36,3 %; 29,3 % и 35,4 %, фосфора – на 45,6 %; 31,1 % и 48,9 %, железа – на 35,1 %; 28,5 % и 39,8 %, цинка – на 23,5 %; 13,4 % и 25,3 %, меди – на 53,5 %; 36,9 % и 57,8 %, марганца – на 35,8 %; 12,9 % и 42,5 % соответственно. Следует отметить, что все нео-

нолы значительно повышали уровень натрия в эритроцитах: «неонол» АФ 9-6 увеличивал Na<sup>+</sup> в эритроцитах на 173,2%, «неонол» АФ 9-10 – на 250 % и АФ 9-12 – на 217 % по сравнению с группой контроля. Значительное повышение Na<sup>+</sup> под влиянием «неонолов» на фоне снижения K<sup>+</sup> в эритроцитах может указывать на нарушение структурно-метаболической активности плазматической мембраны и Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> – зависимых АТФаз [4, 13, 15, 16]. Понижение концентрации ионов Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, P<sup>5+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup> и Mn<sup>2+</sup> в эритроцитах может указывать на то, что в этих безъядерных клетках ингибированы окислительно-восстановительные процессы, которые сопряжены с подавлением биоэнергетики, восстановительных синтезов, нарушением транспортной функции субстратов через плазматическую мембрану и способностью клеток доставлять кислород к периферическим органам и тканям. Дисфункция обмена ионов Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, способна привести к нарушению кислотно-щелочного равновесия, которое на фоне развития мембранной патологии и снижения железа, меди в эритроцитах может сопровождаться гипохромной анемией [6, 11, 12]. Заслуживают серьезного внимания результаты содержания ионов Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> в эритроцитах. Многие авторы убедительно показали, что при некоторых заболеваниях наблюдается внутриклеточное повышение ионов Na<sup>+</sup> и снижение ионов K<sup>+</sup>, при этом даже незначительное увеличение концентрации Na<sup>+</sup> усиливает синтез ДНК, РНК и белков [15, 16].

Наряду с этим было установлено, что прямое блокирование Na-каналов во внешних мембранах и прекращение поступления ионов Na<sup>+</sup> в клетки приводит к подавлению процессов инициации синтеза ДНК, РНК и белков. Данные опубликованных к настоящему времени работ

**СОДЕРЖАНИЕ ИОНОВ МЕТАЛЛОВ В ЭРИТРОЦИТАХ КРОВИ БЕЛЫХ КРЫС, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ «НЕОНОЛОВ»**

Биогенные элементы	Группа наблюдения, M±m			
	Контроль	АФ 9-6	АФ 9-10	АФ 9-12
K <sup>+</sup> (ммоль/л)	90,7±4,50	56,2±4,80*	61,5±3,70*	53,8±2,90*
Na <sup>+</sup> (ммоль/л)	5,6±0,70	15,3±1,40*	19,6±1,2*	17,8±1,60*
Ca <sup>2+</sup> (ммоль/л)	0,84±0,06	0,48±0,03*	0,56±0,04*	0,43±0,05*
Mg <sup>2+</sup> (ммоль/л)	3,25±0,18	2,05±0,13*	2,30±0,16*	2,10±0,14*
P <sup>5+</sup> (ммоль/л)	39,7±2,40	21,6±1,50*	27,4±1,80*	20,3±1,40*
Fe <sup>2+</sup> (мкмоль/л)	238,2±15,30	154,5±7,80*	170,4±10,30*	143,6±6,50*
Zn <sup>2+</sup> (мкмоль/л)	158,6±7,20	121,3±6,10*	137,4±7,20*	118,6±5,80*
Cu <sup>2+</sup> (мкмоль/л)	43,4±3,70	20,2±1,80*	27,4±2,30*	18,3±1,60*
Mn <sup>2+</sup> (мкмоль/л)	17,9±1,30	11,5±1,20*	15,6±1,40*	10,3±1,10*

Примечания: \* различия достоверные, p<0,05.

однозначно свидетельствуют о том, что в хромосомах имеются локусы, активация и репрессия которых происходит при строго определенных соотношениях моновалентных катионов Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> и обусловлена изменением этого соотношения в ядрах [7, 8]. Результаты натрий-калиевого обмена обнаружили увеличение K<sup>+</sup> и снижение Na<sup>+</sup> в сыворотке крови, тогда как в эритроцитах направленность их обмена было противоположной – K<sup>+</sup> в эритроцитах снижался, а Na<sup>+</sup> повышался. Динамика моновалентных катионов может указывать на мембранную патологию и ингибирование активности фермента Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> - АТФазы, который обеспечивает градиент концентрации ионов на мембране эритроцитов и других видов клеток. Исследователями было установлено, что ионы Ca<sup>2+</sup> и Na<sup>+</sup> запускают ранние метаболические сдвиги в клетке, контролируют уровень биосинтеза и активности ферментов, белков, процессы оплодотворения и раннего эмбриогенеза, обеспечивают активный транспорт веществ, тканевое дыхание, сокращение мышечной ткани, участвуют в функционировании свертывающей и антисвертывающей системы крови, выполняют регуляторную, гормональную и структурную функцию [1, 8, 10].

**ВЫВОДЫ**

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что в условиях подострого воздействия «неонолов» наблюдается мембранная патология и глубокие изменения ионного обмена, которые могут лежать в основе ингибирования процессов биоэнергетики и тканевого дыхания. Это требует необходимости осуществления мембраннопротекторной коррекции и нормализации ионного гомеостаза. Нарушения ионного обмена моновалентных катионов Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> создают благоприятные метаболические ус-

ловия для индукции опухолевого роста и могут быть прогностическим показателем усиления процессов дифференцировки и пролиферации тканей при задержке катионов Na<sup>+</sup> в организме и повышении экскреции ионов K<sup>+</sup> с мочой. Во всех случаях «неонолы» в 1/1000 ДЛ<sub>50</sub> не влияли на ионный обмен.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ**

1. Бабенко Г.О. Визначення мікроелементів і металоферментів у клінічних лабораторіях. – К.: Здоров'я. – 1968. – 136 с.
2. Жуков В.И. Медико-биологические аспекты проблемы охраны водных объектов от загрязнения поверхностно-активными веществами / В.И. Жуков, Р.И. Кратенко, Ю.К. Резуненко [и др.]. – Х.: Торнадо, 2000. – 394 с.
3. Жуков В.И. Биологическая активность детергентов – производных нонилбензолов в связи с проблемой охраны водных объектов / В. И. Жуков, С. А. Стеценко, В. И. Пивень [и др.]. – Белгород: «Белвитамины», 2000. – 237 с
4. Иежица И.Н. Калий-магниевый гомеостаз: физиология, патофизиология, клинические последствия дефицита и особенности фармакологической коффеции / И.Н. Иежица, А.А. Спасов // Успех физиологических наук. – 2008. – Т. 39, № 1. – С. 23-41.
5. Клиническое значение дисбаланса микроэлементов / Н. А. Мухин, Л. В.Козловская, Г. К. Барашков [и др.] // Микроэлементы в медицине. – 2005. – Т. 8, Вып. 1 – С. 42-45.
6. Коломийцева М. Г. Микроэлементы в медицине / М. Г. Коломийцева, Р. Д. Габович. – М.: Медицина, 1970. – 375 с.
7. Кравцов А. В. Механизмы регуляции векторных ферментов биомембран / А. В. Крав-

- цов, И. Р. Алексеенко. – К. : Наукова думка, 1990. – 160 с.
8. Кудрин А.В. Микроэлементы и кальций в регуляции апоптоза / А. В. Кудрин // УСБ. – 1998. – № 5. – С. 17-21.
  9. Кутина А. В. Катионы в сыворотке крови человека / А. В. Кутина, А. А. Кузнецова, Ю. В. Наточин // Успехи физиологических наук. 2005. – Т. 35. – № 3. – С. 3-32.
  10. Лойко Е. А. Спектрохимическое определение микроэлементов в сыворотке и мочи / Е. А. Лойко // Лаб. Дело. – 1976. – № 7. – С. 403-406.
  11. Научные основы обоснования прогноза потенциальной опасности детергентов в связи с регламентацией в воде водоемов / А. Я. Цыганенко, В. И. Жуков, Н. Г. Щербань [и др.]. – Белгород, 2001. – 422 с.
  12. Общая патология гипомикроэлементов / А. А. Жаворонкова, А. М. Михалев, Л. В. Кактурекый [и др.] // Архив патологии. – 1997. – Т. 59, № 2. – С. 8-11.
  13. Панченко Л. Ф. Клиническая биохимия микроэлементов / Л. Ф. Панченко, И. В. Маев, Н. Н. Туревич. – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. – 2000. – 363 с.
  14. Романенко В. Д. Физиология кальциевого обмена / В. Д. Романенко. – К. : Наукова думка, 1975. – 170 с.
  15. Скальный А. В. Биоэлементы в медицине / А. В. Скальный, И. А. Рудаков. – М. : Изд-во «Мир». – 2004. – 272 с.
  16. Скальный А. В. Физические элементы в физиологии и экологии человека / А. В. Скальный. – М. : ОНИКС 21 век.: «Мир» 2004. – 216 с.
  17. Эколого-гигиеническая характеристика азотсодержащих поверхностно-активных веществ как загрязнителей водоемов / В. И. Жуков, В. В. Мясоедов, С. А. Стеценко [и др.]. – Х. : «Торнадо», 2000. – 180 с.
  18. Эколого-гигиеническая характеристика детергентов на основе алкилфенолов, изононилфенолов и вторичных спиртовых фракций C<sub>10-20</sub> как загрязнителей водоемов / А. Я. Цыганенко, Л. Г. Шаповал, В. Н. Зовский [и др.]. – Белгород: «Белвитамины», 2000. – 170 с.

### УДК 577.352.465:616-099-0.36.1-092.9:547.395

Д. І. Маракушин, О. А. Наконечна, І. Г. Максимова

#### ВПЛИВ ОКСИЕТИЛЬОВАНИХ АЛКІЛФЕНОЛІВ НА ІОННИЙ ОБМІН ЗА УМОВ ПІДГОСТРОЇ ДІЇ НА БІЛИХ ЩУРАХ

Вивчено вплив оксиетильованих алкілфенолів на іонний обмін за умов підгострої дії на білих щурах. Спостерігається мембранна патологія та зміни іонного обміну, які лежать в основі інгібування процесів біоенергетики та тканинного дихання.

**Ключові слова:** оксиетильовані алкілфеноли, неаноли, іонний обмін.

### UDC 577.352.465:616-099-0.36.1-092.9:547.395

D. I. Marakushin, O. A. Nakonechnaya, I. G. Maksimova

#### THE INFLUENCE OF OXYETHYLIZED ALKYLPHENOLS ON IONIC EXCHANGE IN CONDITION OF SUBACUTE INFLUENCE ON THE WHITE RATS

It has been studied the influence of oxyethylized alkylphenols on ionic exchange in condition of the subacute influence on the white rats. It was established membrane pathology and changes of ionic exchange, which are the base of inhibition of bioenergetic processes and tissue respiration.

**Key words:** oxyethylized alkylphenols, neonols, ionic exchange.

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. А. Барбюса, б. 3 а, кв. 31  
Тел. (050) 632-63-87

Надійшла до редакції:

19.03.2013