СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННАЯ БИОЛОГИЯ, 2016, том 51, № 4, с. 516-523

Оценка токсических эффектов на модельных объектах

УДК 619:616-099:612.017:577.124.8:57.084.1 doi: 10.15389/agrobiology.2016.4.516rus

АДАПТАЦИОННО-КОМПЕНСАТОРНЫЕ РЕАКЦИИ НА РАННЕЙ СТАДИИ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ КРЫС ДЕЛЬТАМЕТРИНОМ

Т.В. ГЕРУНОВ[1], Е.А. ЧИГРИНСКИЙ[2], Ю.Н. ФЕДОРОВ[3], Л.К. ГЕРУНОВА[1], В.Д. КОНВАЙ[1]

Мировой рынок синтетических пиретроидов оценивается более чем в 2,5 млрд долларов и будет расти в ближайшие годы. Токсикологии пиретроидов посвящены многочисленные работы отечественных и зарубежных авторов, однако вопросы патогенеза острого отравления животных препаратами этой группы, принципы лабораторной диагностики на ранней стадии интоксикации и патогенетической терапии при отравлении требуют дальнейшего изучения. Дельтаметрин в течение многих лет с успехом используется в растениеводстве и животноводстве и представляет реальную угрозу отравления при нарушении регламентов применения. Тяжесть течения и исход отравления во многом определяются выраженностью функциональных нарушений эндокринной и иммунной систем. Целью настоящего исследования было определение динамики адаптационно-компенсаторных реакций на ранней стадии острой интоксикации животных дельтаметрином. В эксперименте использовали белых лабораторных крыс как признанную модель млекопитающих в биомедицинских исследованиях. Работа была выполнена на самцах крыс (масса 180-200 г), из которых сформировали 6 групп по 10-12 особей в каждой. Животные II, IV и VI групп были подвергнуты острой пероральной интоксикации дельтаметрином (Butox 50, «Intervet», Нидерланды) в дозе 43,5 мг/кг массы тела. Крысы I, III и V групп служили контролем. Крыс разных групп выводили из эксперимента последовательно: I и II — через 1 сут, III и IV — через 3 сут, V и VI — через 1 нед после начала опытов. В цельной крови крыс оценивали содержание глюкозы, в сыворотке — концентрацию инсулина и кортикостерона. Кусочки тимуса животных фиксировали в 4 % нейтральном растворе формальдегида, обезвоживали в спиртах с возрастающей концентрацией и уплотняли, заливая в парафин. Гистологические срезы толщиной 3-5 мкм получали на ротационном микротоме и окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Ван-Гизону. Для выявления тучных клеток срезы окрашивали основным коричневым по Шубичу. Проводили микрофотосъемку гистологических препаратов. В крови у крыс через 1 сут после острого отравления дельтаметрином наблюдалось повышение содержания кортикостерона, инсулина и глюкозы соответственно на 46,3 (p = 0,0001), 31,9 (p = 0,0139) и 25,6 % (p = 0,0052). На 3-и сут после отравления сохранялась высокая концентрация кортикостерона и глюкозы в крови на фоне снижения количества инсулина. На 7-е сут у животных наблюдались гипокортикостеронемия и гипогликемия, а содержание инсулина достигало контрольных значений. Содержание кортикостерона и глюкозы в сравнении с контролем было снижено соответственно на 17,3 (p = 0,0407) и 19,8 % (p = 0,0267). В тимусе у экспериментальных животных регистрировали уменьшение количества тимоцитов, активизацию апоптоза, увеличение числа тучных клеток с интенсификацией процессов дегрануляции, а также развитие гемодинамических нарушений. Через 1 нед после интоксикации отмечали частичное восстановление клеточности тимуса. В течение эксперимента не регистрировали гибели животных, что свидетельствует об эффективности адаптационно-компенсаторных механизмов у экспериментальных крыс, в том числе гипоталамо-гипофизарно-тимусной системы. Результаты наших исследований вносят вклад в понимание компенсаторно-приспособительных механизмов при экспериментальной интоксикации, что позволяет оценить функциональные резервы организма и разрабатывать способы фармакокоррекции при отравлениях.

Ключевые слова: пестициды, дельтаметрин, кортикостерон, инсулин, глюкоза, тимус, крысы, интоксикация.

Мировой рынок синтетических пиретроидов оценивается более чем в 2,5 млрд долларов. В ближайшие годы он будет расти и к 2019 году превысит 3 млрд долларов (1). Препараты этой группы обладают высокой биологической активностью, позволяющей вести эффективную борьбу с насекомыми на разных стадиях их развития. Для теплокровных животных более токсичны вещества, содержащие циангруппу (2, 3).

Дельтаметрин — (S)-α-циано-3-феноксибензил(1R,3R)-3-(2,2-дибромвинил)-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат — в течение многих лет с успехом используется в растениеводстве и животноводстве. Этот моноизомер синтетических пиретроидов с выраженной токсичностью представляет

реальную угрозу отравления при нарушении регламентов применения. Несмотря на многочисленные исследования по токсикологии пиретроидов (4-6), вопросы патогенеза острого отравления препаратами этой группы, принципы лабораторной диагностики на ранней стадии интоксикации и патогенетической терапии при отравлении требуют глубокого экспериментального обоснования.

Развитие патологического процесса при экзогенных интоксикациях сопровождается изменением взаимосвязей адаптационно-компенсаторных механизмов. Тяжесть течения и исход отравления во многом определяются выраженностью функциональных нарушений эндокринной и иммунной систем (7, 8). Их своевременное выявление способствует совершенствованию качества диагностики, а также профилактике осложнений.

В настоящей работе мы выполнили биохимическую и гистологическую оценку влияния острой экспериментальной интоксикации дельтаметрином на эндокринную и иммунную систему крыс. Эти данные вносят вклад в понимание приспособительных механизмов и функциональных резервов организма у млекопитающих при пестицидном токсикозе, что необходимо для разработки способов его диагностики и фармакокоррекции.

Нашей целью было изучение динамики адаптационно-компенсаторных реакций на ранней стадии острой интоксикации дельтаметрином.

Методика. Эксперименты проводили на белых лабораторных крысах линии Wistar, которые считаются эталонными объектами в многочисленных биомедицинских исследованиях на млекопитающих (9). Из самцов крыс (масса 180-200 г) сформировали 6 групп. Животным II (n = 12), IV (n = 12) и VI (n = 12) групп через зонд в желудок вводили дельтаметрин в дозе 43,5 мг/кг массы тела ($^1/_2$ ЛД$_{50}$). Крысы I (n = 10), III (n = 10) и V (n = 10) групп (контроль) получали эквивалентный объем физиологического раствора. Крыс разных групп выводили из эксперимента последовательно: I и II — через 1 сут, III и IV — через 3 сут, V и VI — через 1 нед после начала опытов. В эти же сроки у животных брали кровь для исследования.

Применяли препаративную форму дельтаметрина Butox 50 («Intervet», Нидерланды). При проведении опытов соблюдались требования Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 года) (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimentation and other Scientific Purposes, № 123 of 18 March 1986, Strasbourg).

В цельной крови крыс оценивали содержание глюкозы при помощи унифицированного глюкозооксидазного метода, в сыворотке — концентрацию инсулина и кортикостерона. Количество инсулина определяли посредством твердофазного иммуноферментного анализа (ТФ-ИФА) «сэндвич»-методом, содержание кортикостерона — прямым конкурентным методом ИФА с иммобилизованными на твердую фазу антителами. Для иммуноферментного анализа использовали готовые наборы реагентов фирмы «Cusabio Biotech Co., Ltd» (Китай).

Кусочки тимуса животных, полученные после убоя, фиксировали в 4 % нейтральном растворе формальдегида, обезвоживали в спиртах с возрастающей концентрацией и уплотняли, заливая в парафин. Гистологические срезы толщиной 3-5 мкм получали на ротационном микротоме (CUT 4055, «SLEE Medical GmbH», Германия) и окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Ван-Гизону. Для выявления тучных клеток срезы окрашивали основным коричневым по Шубичу (10). Микрофотосъемку гистологических препаратов проводили на цифровом микроскопе Альтами БИО 1 («Альтами», Россия).

Данные обрабатывали в программе Statistica 6.0 («StatSoft, Inc.», США). Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильной широты (Q_1-Q_3). Межгрупповое сравнение выполняли при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. После однократного введения дельтаметрина в дозе 43,5 мг/кг массы тела у животных в опытных группах отмечали возбуждение и гиперсаливацию. В 1-е сут эксперимента аппетит у них отсутствовал, резко сократилось количество потребляемой воды. В дальнейшем выраженность клинического проявления интоксикации снижалась.

Результаты биохимических исследований свидетельствовали о развитии гиперкортикостеронемии на ранней стадии интоксикации. Концентрация кортикостерона в сыворотке крови через 1 сут после введения крысам дельтаметрина была на 46,3 % выше, чем в контрольной группе (табл.). Постепенно содержание гормона снижалось, и через 3 сут различия с контролем составляли 30,9 %. Усиленная секреция кортикостерона в течение 3 сут после интоксикации могла быть связана с нейротоксическим действием препарата. Гипоталамус реагирует на химический стресс выбросом кортиколиберина, что способствует усиленному синтезу и секреции адренокортикотропного гормона передней долей гипофиза (11). При этом повышается содержание кортикостерона в надпочечниках за счет активации 3-β-гидроксистероиддегидрогеназы (12), что ведет к развитию гиперкортикостеронемии и нарушению углеводного обмена.

Биохимические показатели крови у белых лабораторных крыс линии Wistar при острой интоксикации дельтаметрином

Срок	Группа	Кортикостерон, нмоль/л	Инсулин, нМЕ/мл	Глюкоза, ммоль/л
1-е сут	I (контроль)	417 (378-500)	457 (394-565)	6,73 (6,02-7,62)
	II	610 (577-711)	603 (486-700)	8,45 (7,57-10,8)
		$p_{[k1]} = 0,0001$	$p_{[k1]} = 0,0139$	$p_{[k1]} = 0,0052$
3-и сут	III (контроль)	395 (366-470)	484 (390-563)	6,35 (5,94-7,81)
		$p_{[k1]} = 0,6683$	$p_{[k1]} = 0,8429$	$p_{[k1]} = 0,8695$
	IV	517 (455-621)	329 (257-412)	8,56 (7,22-10,3)
		$p_{[k3]} = 0,0130$	$p_{[k3]} = 0,0048$	$p_{[k3]}=0,0412$
		$p_{[d1]} = 0,0612$	$p_{[d1]} = 0,0001$	$p_{[d1]}=0,6031$
7-е сут	V (контроль)	428 (368-502)	471 (375-571)	6,40 (5,96-7,81)
		$p_{[k1]} = 0,9741$	$p_{[k1]} = 0,9604$	$p_{[k1]}=0,9548$
		$p_{[k3]} = 0,7053$	$p_{[k3]} = 0,6792$	$p_{[k3]}=0,8201$
	VI	354 (288-410)	389 (294-468)	5,13 (4,29-6,30)
		$p_{[k7]} = 0,0407$	$p_{[k7]} = 0,1209$	$p_{[k7]} = 0,0267$
		$p_{[d1]} = 0,0002$	$p_{[d1]} = 0,0001$	$p_{[d1]} = 0,0001$
		$p_{[d3]} = 0,0001$	$p_{[d3]} = 0,1574$	$p_{[d3]} = 0,0001$

Примечание. Описание групп см. в разделе «Методика». Приведены значения Me(Q_1-Q_3), где Me — медиана, Q_1-Q_3 — интерквартильная широта; $p_{[k1]}$ — уровень значимости различий в сравнении с контролем через 24 ч, $p_{[k3]}$ — в сравнении с контролем через 3 сут, $p_{[k7]}$ — в сравнении с контролем через 7 сут, $p_{[d1]}$ — в сравнении с крысами из II опытной группы, $p_{[d3]}$ — в сравнении с крысами IV опытной группы.

Концентрация глюкозы в крови у крыс через 1 сут после введения дельтаметрина оказалась на 25,6 % выше аналогичного показателя в контроле. Содержание инсулина возросло на 31,9 %, что свидетельствовало о временной инсулинорезистентности, причиной которой могла быть высокая доступность липидов для окисления.

Глюкоза занимает далеко не главное место среди используемых для окисления митохондриями субстратов, в отличие от кетоновых тел, коротко- и длинноцепочечных жирных кислот (13). Гипергликемия сохранялась и спустя 3 сут после интоксикации (см табл.) за счет стимуляции глюкокортикоидами глюконеогенеза, а также расщепления запасов гликогена в печени и снижения интенсивности гликолиза (14). Однако содержание инсулина снижалось на 32,0 % по сравнению с аналогичным показателем в контроле. Причиной снижения концентрации инсулина в крови

на фоне стойкой гипергликемии могло быть нарушение функции β-клеток островков Лангерганса в поджелудочной железе. Дисфункция β-клеток, вероятно, стала результатом действия нескольких факторов. Первый из них — гиперлипидемия, вызванная повышением количества кортикостерона в крови у крыс после введения дельтаметрина. Высокое содержание жирных кислот в крови способствует их аккумулированию β-клетками, что ведет к усилению свободно-радикальных процессов, главным образом через активацию NO-синтазы, приводящих к гибели клеток по типу апоптоза (15). Второй фактор — гипергликемия. Механизмы ее неблагоприятных последствий хорошо изучены. Это избыточная продукция свободных радикалов, процессы гликирования и изменения в работе регуляторных белков (16). Кроме того, гипергликемия может снижать секреторную функцию β-клеток (17).

Через 1 нед после 1-кратного введения дельтаметрина у крыс развивалась гипокортикостеронемия (см. табл.). Это указывало на снижение секреции кортиколиберина и адренокортикотропного гормона центральными эндокринными железами, а также могло быть связано с дефицитом восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата и аскорбата, регистрируемым при активации свободно-радикальных процессов и перекисного окисления липидов в надпочечниках.

Важное значение имеет снижение активности 3-β-гидроксистероиддегидрогеназы в коре надпочечников (18). Этот фермент чувствителен к активации свободно-радикальных процессов и увеличению концентрации продуктов перекисного окисления липидов (19). Ранее нами и другими исследователями отмечалось развитие окислительного стресса у крыс при острой интоксикации дельтаметрином (20-24).

С развитием гипокортикостеронемии у крыс наблюдалось снижение содержания глюкозы в крови на 19,8 % относительно контроля, что было связано с замедлением реакций глюконеогенеза на фоне активации гликолиза с возможным истощением запасов гликогена в печени (25). Транзиторный характер гипергликемии способствовал нормализации секреции инсулина (см. табл.).

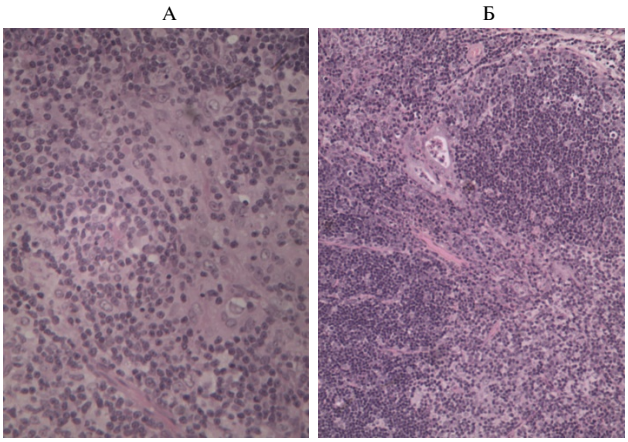
Взаимосвязь иммунной и эндокринной систем обусловливает не только непосредственное участие иммунной системы в стресс-реакциях, но и определяет влияние стресса на иммунную реактивность организма. В связи с этим мы провели гистологическое исследование центрального органа иммунной системы — тимуса у контрольных и опытных крыс.

Гистоструктура тимуса у контрольных крыс оказалась представлена отдельными дольками, разделенными септами из соединительной ткани, капсула образована неоформленной волокнистой соединительной тканью. В структуре каждой дольки были четко дифференцированы зоны коркового и мозгового веществ, граница между ними хорошо различима. В корковом веществе были отчетливо видны отдельные тимоциты, лимфобласты, эпителиальные клетки; в мозговом веществе плотность расположения клеточных элементов оказалась меньше, сосудистая сеть тимуса была умеренно наполнена кровью.

Увеличение секреции гормонов гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреналовой системы при остром отравлении животных снижало содержание лимфоидных клеток в тимусе. На гистологических препаратах тимуса крыс через 3 сут после введения дельтаметрина наблюдалось заметное обеднение долек органа тимоцитами (рис., А) с инверсией коркового и мозгового веществ, что затрудняло визуальное определение границы между ними. Это было характерно для всех долек тимуса и регистрировалось у всех жи-

вотных из опытных групп в течение 3 сут после интоксикации, различия заключались лишь в степени выраженности указанных изменений. Уменьшение числа тимоцитов сопровождалось интенсификацией апоптоза в органе с фрагментацией ядер клеток и образованием апоптотических телец. На развитие гемодинамических расстройств указывало скопление форменных элементов крови в просвете сосудов. Интоксикация животных дельтаметрином сопровождалась увеличением количества тучных клеток, расположенных преимущественно в междольковой соединительной ткани, вблизи кровеносных сосудов и значительно реже в паренхиме органа. У животных из опытных групп наблюдали интенсификацию процессов дегрануляции тучных клеток.

Отмеченные патоморфологические изменения в тимусе животных, подвергнутых действию дельтаметрина, свидетельствуют о снижении их иммунной реактивности в условиях гиперкортикостеронемии. Известно, что глюкокортикоиды обладают выраженным иммунодепрессивным действием, нарушают кооперацию клеток иммунной системы и индуцируют апоптоз тимоцитов (26, 27).



Гистологическая структура тимуса у белых лабораторных крыс линии Wistar после введения дельтаметрина в дозе 43,5 мг/кг: А — на 3-и сут, наблюдается уменьшение плотности тимоцитов в мозговом веществе (увеличение ×600), Б — на 7-е сут, клеточность тимуса частично восстановлена (увеличение ×300) (микроскоп Альтами БИО 1, «Альтами», Россия; окрашивание гематоксилином и эозином).

Снижение содержания кортикостерона через 1 нед после интоксикации сопровождалось частичным восстановлением клеточности тимуса у крыс (см. рис., Б). В течение эксперимента не отмечали гибели животных, что свидетельствовало об эффективности адаптационно-компенсаторных механизмов, в том числе гипоталамо-гипофизарно-тимусной системы (28), участвующей в торможении гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, которая доминирует при всех видах стресса.

Характер эндокринных и иммунных нарушений на ранней стадии острой интоксикации дельтаметрином указывал на высокую степень риска иммунодефицитных состояний в отдаленный постинтоксикационный период, что подтверждают многочисленные примеры органной патологии при воздействии пестицидов (29).

Таким образом, острая интоксикация крыс дельтаметрином сопровождается развитием гиперкортикостеронемии и гипергликемии на фоне инсулинорезистентности. В течение 3 сут содержание инсулина в сыворотке крови резко снижается и по мере уменьшения концентрации глюкозы и кортикостерона постепенно нормализуется, достигая контрольных значений через 1 нед после интоксикации. Об угнетении иммунной реактивности животных свидетельствует уменьшение числа лимфоидных клеток в тимусе и активизация процессов апоптоза. Возрастающая частота появления тучных клеток и процессы дегрануляции указывают на аллергизи-

рующее действие препарата. Результаты наших исследований вносят вклад в понимание компенсаторно-приспособительных механизмов при экспериментальной интоксикации и позволяют оценить функциональные резервы организма для разработки способов фармакокоррекции при отравлениях.

Авторы благодарят сотрудников Омской областной ветеринарной лаборатории за содействие в проведении экспериментов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pyrethroids market by type (Bifenthrin, Deltamethrin, Permethrin, Cypermethrin, Cyfluthrin, and Lambda-cyhalothrin), by crop type (cereals & grains, oilseeds & pulses, and fruits & vegetables) & by region — global trends & forecasts to 2019. MarketsandMarkets, 2015. Режим доступа: http://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/pyrethroids-pesticide-market-170901303.html. Дата обращения: 06.05.2016.
2. Shafer T.J., Meyer D.A., Crofton K.M. Developmental neurotoxicity of pyrethroids insecticides: critical review and future research needs. Environ. Health Perspect., 2005, 113: 123-136 (doi: 10.1289/ehp.7254).
3. Moser V.C., Stewart N., Freeborn D.L., Crooks J., MacMillan D.K., Hedge J.M., Wood C.E., McMahen R.L., Strynar M.J., Herr D.W. Assessment of serum biomarkers in rats after exposure to pesticides of different chemical classes. Toxicol. Appl. Pharmacol., 2015, 282(2): 161-174 (doi: 10.1016/j.taap.2014.11.016).
4. Eraslan G., Bilgili A., Essiz D., Akdogan M., Sahindokuyucu F. The effects of deltamethrin on some serum biochemical parameters in mice. Pestic. Biochem. Phys., 2007, 87(2): 123-130.
5. Sharma P., Singh R., Jan M. Dose-dependent effect of deltamethrin in testis, liver, and kidney of Wistar rats. Toxicol. Int., 2014, 21(2): 131-139 (doi: 10.4103/0971-6580.139789).
6. Nwozo S., Akpodono E., Oyinloye B. Plasma, erythrocyte membrane bound enzymes and tissue histopathology in male Wistar rats exposed to common insecticides. J. Pestic. Sci., 2015, 40(1): 13-18 (doi: 10.1584/jpestics.D14-065).
7. Медицинская токсикология: национальное руководство /Под ред. Е.А. Лужникова. М., 2012.
8. Земсков А.М., Земсков В.М., Золоедов В.И., Бжозовский Е.Е. Ассоциативное участие различных систем организма в развитии патологии. Успехи современной биологии, 2003, 123(2): 138-146.
9. Sengupta P. The laboratory rat: relating its age with human's. Int. J. Prev. Med., 2013, 4(6): 624-630.
10. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия /Пер. с англ., под ред. В.В. Португалова. М., 1969.
11. Биохимия /Под ред. Е.С. Северина. М., 2015.
12. Chandra A.K., Ghosh R., Chatterjee A., Sarkar M. Amelioration of vanadium-induced testicular toxicity and adrenocortical hyperactivity by vitamin E acetate in rats. Mol. Cell. Biochem., 2007, 306(1): 189-200 (doi: 10.1007/s11010-007-9569-4).
13. Титов В.Н. Гипогликемическая активность гиполипидемических препаратов. Клиническая медицина, 2014, 5: 18-28.
14. Гончаров Н.П., Колесникова Д.С. Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое проявление. М., 2002.
15. Dupre J. Regulation of the secretions of the pancreas. Ann. Rev. Med., 1970, 21: 299-316.
16. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes, 2005, 54(6): 1615-1625 (doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615).
17. Boden G., Cheung P., Stein T.P., Kresge K., Mozzoli M. FFA cause hepatic insulin resistance by inhibiting insulin suppression of glycogenolysis. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2002, 283(1): E12-E19 (doi: 10.1152/ajpendo.00429.2001).
18. Martel C., Melner M.H., Gagne D., Simard J., Labrie F. Widespread tissue distribution of steroid sulfatase, 3β-hydroxysteroid dehydrogenase/Δ^5-Δ^4isomerase(3β-HSD), 17β-HSD5α-reductase and aromatase activities in the rhesus monkey. Mol. Cell. Endocrinol., 1994, 104(1): 103-111 (doi: 10.1016/0303-7207(94)90056-6).
19. Aitken R.J., Roman S.D. Molecular mechanisms in spermatogenesis. Newcastle, Landes Bioscience and Springer Sciense + Business media, 2008.
20. Chigrinski E.A., Conway V.D., Metrinskiy Y.Y. Ascorbate level in reproductive organs of male rats in acute deltamethrin intoxication. European Journal of Natural History, 2014, 4: 30.
21. Chigrinski E.A., Conway V.D., Gerunova L.K., Gerunov T.V. Glutathione-related enzyme activity in rats' testes and epididymis at an acute intoxication with a synthetic pyrethroid deltamethrin. International Journal of Pharma and Bio Sciences, 2015, 6(4): B340-B344.
22. Герунов Т.В., Чигринский Е.А., Герунов В.И., Конвай В.Д. Морфобио-

химическая оценка повреждения почек у крыс при острой интоксикации дельтаметрином. Вестник АПК Ставрополья, 2015, S1: 44-48.
23. Abdel-Daim M.M., El-Ghoneimy A. Synergistic protective effects of ceftriaxone and ascorbic acid against subacute deltamethrin-induced nephrotoxicity in rats. Renal Failure, 2015, 37(2): 297-304 (doi: 10.3109/0886022X.2014.983017).
24. Xu M.Y., Wang P., Sun Y.J., Wang H.P., Liang Y.J., Zhu L., Wu Y.J. Redox status in liver of rats following subchronic exposure to the combination of low dose dichlorvos and deltamethrin. Pestic. Biochem. Physiol., 2015, 124: 60-65 (doi: 10.1016/j.pestbp.2015.04.005).
25. Герунова Л.К., Герунов В.И., Довгань Н.Б., Козина А.Ю. Инсектициды адонис и суми-альфа: микст- и монотоксичность (экспериментальные исследования). Омск, 2008.
26. Калинина М.Н., Кетлинский С.А., Оковитый С.В., Шуленин С.Н. Заболевания иммунной системы. М., 2008.
27. Литвинова Л.С., Селедцов В.И., Шуплецова В.В., Гуцол А.А., Анищенко Е.С. Стероидная регуляция иммунной памяти. Вестник Российского государственного университета им. И. Канта, 2011, 1: 77-86.
28. Киселева Н.М., Иноземцев А.Н. Возможная роль тимуса в работе стресс-лимитирующей системы. Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2010, 2: 13-20.
29. Герунов Т.В., Редькин Ю.В., Герунова Л.К. Иммунотоксичность пестицидов: роль в патологии животных и человека. Успехи современной биологии, 2011, 131(5): 474-482.

[1]ФГБОУ ВО Омский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина,
644122 Россия, г. Омск, Институтская площадь, 1,
e-mail: vsed@mail.ru, gerliud@mail.ru, vdconway@bk.ru;
[2]ГБОУ ВПО Омский государственный медицинский университет Минздрава России,
644043 Россия, г. Омск, ул. Ленина, 12,
e-mail: chigrinski@list.ru;
[3]ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности,
141142 Россия, Московская обл., Щелковский р-н,
пос. Биокомбината, 17,
e-mail: fun181@mail.ru

Поступила в редакцию 23 мая 2016 года

Sel'skokhozyaistvennaya biologiya [*Agricultural Biology*], 2016, V. 51, № 4, pp. 516-523

ADAPTIVE AND COMPENSATORY RESPONSES IN RATS AT THE EARLY STAGES OF AN ACUTE INTOXICATION WITH DELTAMETHRIN

T.V. Gerunov[1], E.A. Chigrinskii[2], Yu.N. Fedorov[3], L.K. Gerunova[1], V.D. Konvai[1]

[1]*P.A. Stolypin Omsk State Agricultural University,* 1, Institutskaya pl., Omsk, 644008 Russia, e-mail vsed@mail.ru;
[2]*Omsk State Medical University,* Russian Federation Ministry of Health, 12, ul. Lenina, Omsk, 644043 Russia, e-mail chigrinski@list.ru;
[3]*All-Russian Research and Technological Institute of Biological Industry,* Federal Agency of Scientific Organizations, 17, pos. Biokombinata, Shchelkovskii Region, Moscow Province, 141142 Russia, e-mail fun181@mail.ru
Acknowledgements:
The authors thank the staff of the Omsk Regional Veterinary Laboratory for assistance in the experiments
Received May 23, 2016 doi: 10.15389/agrobiology.2016.4.516eng

Abstract

The world market of synthetic pyrethroids is estimated more than at 2.5 bn. dollars and will grow in the next years. Numerous works of domestic and foreign authors are devoted to toxicology of pyrethroids, however the issues related to pathogenesis of an acute poisoning of animals with pesticides of that group as well as the principles of laboratory diagnostics at an early stage of intoxication and pathogenetic therapy at poisoning warrant further investigations. For many years deltamethrin has been successfully used in plant growing as well as in animal husbandry creating a poisoning hazard in case of violation of treatment regulations. Morbidity and clinical outcome depend largely on severity of functional endocrine and immune systems disorders. The purpose of the study was to determine dynamics of adaptive and compensatory reactions in animals at an early stage of an acute intoxication with deltamethrin. In experiment white laboratory rats as an established mammal model in biomedical research were used. The experiment was performed on male rats (weight of 180-200 gr) arranged in 6 groups (of 10-12 rats each). Animals from groups II, IV and VI have been subjected to an acute peroral intoxication with deltamethrin (Butox 50, Intervet, Netherlands) in a dose of 43.5

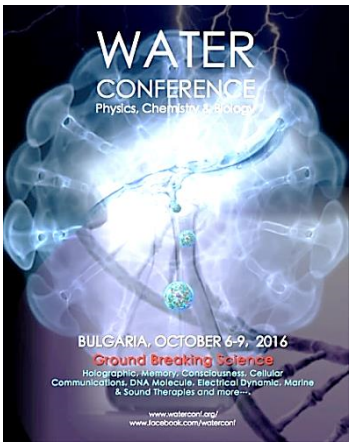
mg/kg of body weight. Rats of groups I, III and V served as control. Rats from different groups were put out of the experiment sequentially: I and II — in a day; III and IV — in three days; V and VI — in a week after the beginning of the experiment. Glucose content was estimated in whole blood of rats, and concentration of insulin and corticosterone was assayed in blood serum. Pieces of animal timus were fixed in 4 % neutral formaldehyde, dehydrated in alcohols with the increasing concentration and embedded into paraffin. Histologic sections at 3-5 microns in thickness were made with the rotational microtome and stained with haematoxylin and eosin, and also according to Van-Giezon. For identification of mast cells the histologic sections were stained with Bismarck brown to Shubich. Increase in blood corticosterone, insulin and glucose levels by 46.3 ($p = 0.0001$), 31.9 ($p = 0.0139$) and 25.6 % ($p = 0.0052$), respectively, was found in a day after poisoning with deltamethrin. On day 3 after poisoning the blood concentration of corticosterone and glucose in rats remained high along with a decrease in insulin content. Hypocorticosteronemia and hypoglycemia were observed on day 7 after poisoning, with the insulin level close to control values. Corticosterone and glucose content has been reduced by 17.3 ($p = 0.0407$) and 19.8 % ($p = 0.0267$), respectively, compared to control. Photomicrographs showed a reduction in the number of thymocytes, activation of apoptosis, an increase in quantity of mastocytes along with an intensification of degranulation as well as development of haemodynamic disorders in thymus when poisoning rats. In a week after intoxication the thymocytes level was partially restored. No animal died during experiment which evidences the efficiency of adaptation and compensatory mechanisms in experimental rats, including hypothalamic-pituitary thymic system. Results of our researches make a contribution to understanding compensatory and adaptive mechanisms under experimental intoxication, and allow estimating functional capabilities of body systems when developing pharmacological correction at poisonings.

Keywords: pesticides, deltamethrin, corticosterone, insulin, glucose, thymus, rats, intoxication.

Научные собрания

PHYSICS, CHEMISTRY AND BIOLOGY OF WATER

(6-9 October, 2016, Bulgaria)



На конференции, которая проводится ежегодно, начиная с 2005 года, участники и гости имеют уникальную возможность представить и обсудить разнообразные актуальные проблемы физики, химии и биологии воды на междисциплинарном уровне. Наиболее известные ученые, которые представят свои доклады на конференции, — лауреат Нобелевской премии Luc Montagnier, Gerald Pollack PhD, д-р Константин Коротков, д-р Владимир Воейков, Dr. Bernd Kröplin, Dr. Elmar C. Fuchs и многие другие.

Тематика конференции затрагивает разнообразные, в том числе новаторские направления исследований, связанных с водой, — голографические свойства, память, сознание, роль в межклеточных взаимодействиях, молекулярные состояния ДНК, электродинамика, талассотерапия и др.

Основатель и председатель конференции — Dr. Gerald Pollack, профессор биоинженерии Университета штата Вашингтон (University of Washington), главный редактор журнала The Water, исполнительный директор Institute for Venture Science, автор восьми книг и более 300 статей. Широкий круг его научных интересов включает вопросы от социальной и когнитивной нейробиологии и клеточной биологии до взаимодействия биологических поверхностей с водными растворами.

Конференция будет проходить в The Government Congress Center в Софии, в Болгарии, привлекающей своими замечательными пейзажами. Более подробную информацию можно найти в брошюре, которая размещена на сайте конференции (http://www.waterconf.org/venue/).

В задачи организаторов конференции также входит расширение инновационных способов привлечения внимания к исследованиям воды и водных ресурсов, которые становятся все более многопрофильными. Для распространения этих знаний будет организована онлайн-трансляция конференции в Youtube, Facebook и др. Формат будет включать трансляцию презентаций с последующим кратким интервью. Мы просим поддержать нас в организации этой захватывающей инициативы, чтобы конференция по проблемам воды стала доступна для более широкой аудитории.

Контакты и информация:
https://issuu.com /waterconference/docs/water_conference_2016_7_11/1?e=18032812/37136117