

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 613.777:632.954]-092.9

Карманова Д.С., Чеснокова Л.А., Красиков С.И.

ВЛИЯНИЕ МАЛЫХ ДОЗ ГЕРБИЦИДА 2,4-ДИХЛОРФЕНОКСИУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ НА МАССУ ТЕЛА ЖИВОТНЫХ ПРИ ДИЕТЕ С НОРМАЛЬНОЙ И ПОВЫШЕННОЙ КАЛОРИЙНОСТЬЮ

ГБОУ ВПО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, 460000, Оренбург

Изучали влияние 6-недельного поступления в организм малых доз гербицида 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (2,4-ДА) на массу тела животных. Показано, что потребление воды, содержащей гербицид в концентрации 0,5 ПДК, приводило к большему, чем в контроле, росту массы тела у экспериментальных крыс. Одновременно отмечалось увеличение массы эпидидимального жира и рост концентрации лептина. Данный эффект был более выражен у крыс, получавших 2,4-ДА, на фоне диеты с повышенной калорийностью. Полученные результаты, вероятно, связаны с дисрапторным действием гербицида, приводящем, в частности, к нарушению регуляторной функции щитовидной железы и инсулинорезистентности.

Ключевые слова: гербицид 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота; масса тела; адипокины.

Для цитирования: Карманова Д.С., Чеснокова Л.А., Красиков С.И. Влияние малых доз гербицида 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты на массу тела животных при диете с нормальной и повышенной калорийностью. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(3): 287-288. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-3-287-288>

Karmanova D. S., Chesnokova L. A., Krasikov S. I.

THE INFLUENCE OF SMALL DOSES OF THE HERBICIDE 2,4-DICHLOROPHENOXYACETIC ACID ON THE BODY WEIGHT OF ANIMALS UNDER THE DIET WITH NORMAL OR HIGH CALORIE

Orenburg State Medical University, Orenburg, 460000, Russian Federation

There was studied the effect of 6-weeks intake of small doses of the herbicide 2,4-DA on the body weight of animals. The consumption of water containing the herbicide in a concentration of 0.5 MPC was shown to have led to the greater gain of the body weight in experimental rats in comparison with the control. Simultaneously there was noted the gain of the mass of epididymal fat and increase in the concentration of leptin. This effect was more pronounced in rats treated with 2,4-DA, under the diet with high caloric content. The results obtained are likely to be associated with the disrupting action of the herbicide, leading, in particular, to the disturbance of the regulatory function of the thyroid gland and insulin resistance.

Key words: rats; the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid; body weight; adipokines.

For citation: Karmanova D. S., Chesnokova L. A., Krasikov S. I. The influence of small doses of the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid on the body weight of animals under the diet with normal or high caloric. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2017; 96(3): 287-288. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-3-287-288>

For correspondence: Daria S. Karmanova, MD, Assistant of the Department of Chemistry and Pharmaceutical Chemistry of the Orenburg State Medical University, Orenburg, 460000, Russian Federation. E-mail: daryakarmanova@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: 17 November 2015

Accepted: 13 May 2016

Введение

В последнее десятилетие значительно изменились взгляды на роль химических факторов окружающей среды в развитии ожирения [1]. Эти выводы основываются на популяционных исследованиях и сопоставлении объемов выбросов поллютантов в окружающую среду с увеличением числа лиц с избыточной массой тела [2]. Среди химических веществ, поступающих в окружающее пространство, важная роль принадлежит средствам, используемым в сельском хозяйстве. Широкое распространение в сельском хозяйстве пестицидов, в частности гербицидов, определяет возможность контаминации ими продуктов питания и попадания в организм человека [3]. Контроль за содержанием этих поллютантов в окружающей среде, основанный на применении предельно допустимых концентраций, как правило, исключает попадание гербицидов в организм человека и животного в токсических дозах, но не исключает их присутствия в концентрациях, которые находятся ниже ПДК [4]. В свою очередь отсутствие токсических эффектов при поступлении гербицидов в организм в малых дозах не дает оснований считать, что эти вещества не будут оказывать влияния на метаболические и физиологические процессы. В частности, в настоящее время показано, что действующие в малых дозах пестициды способны проявлять дисрапторное действие [5]. Подобное действие может в частности рассматриваться как одна из причин развития избыточной массы тела и ожирения. Однако прямых данных о роли пестицидов в этих процессах недостаточно, что и послужило поводом для настоящего исследования. В связи с этим целью настоящего исследования заключается, во-первых,

в изучении влияния низких доз одного из широко применяемых в сельском хозяйстве гербицидов – диметиламмониевой соли 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (2,4-ДА) на массу тела у животных в эксперименте, и, во-вторых, в изучении возможности потенцирования этим гербицидом развития избыточной массы тела при диете с повышенной калорийностью.

Материал и методы

Работа выполнена на 32 крысах-самцах линии Вистар с начальной массой тела 130–140 г, полученных из питомника «Столбовая» ГУ НЦБМТ РАМН. Животных после доставки в виварий акклиматизировали в течение 10 дней, после чего делили на 4 равные по численности и идентичные по массе тела группы. Животные 1-й группы служили контролем ($n = 8$). Крысы этой группы содержались на стандартной диете (СТД), состоящей из гранулированного корма с общей калорийностью 270 ккал/100 г (ЗАО «Оренбургский комбикормовый завод») и потребляли бутилированную воду. У крыс 2-й группы ($n = 8$) потребляемая вода содержала 2,4-ДА в концентрации 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). Животным 3-й группы ($n = 8$), употреблявшим чистую бутилированную воду, к рациону добавляли 1 г маргарина, что повышало энергетическую ценность диеты примерно на 10%. Крысы 4-й группы ($n = 8$) потребляли воду с содержанием 2,4-ДА в концентрации, соответствующей 0,5 ПДК, и содержались на диете с добавлением 1 г жира. 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 °С. Животные имели неограниченный доступ к пище и питьевой воде с целью моделирования условий, приближенных к естественным. Контроль за количеством потребляемой питьевой воды и

Для корреспонденции: Карманова Дарья Сергеевна, ассистент кафедры химии и фармацевтической химии Оренбургского государственного медицинского университета, 460000, Оренбург. E-mail: daryakarmanova@mail.ru

Таблица 1

Влияние 2,4-ДА на массу тела лабораторных животных в условиях диеты с нормальной и повышенной калорийностью (Ме, 25-й и 75-й процентиля)

Группа	Масса тела						
	исходная	1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя	4-я неделя	5-я неделя	6-я неделя
1-я, контроль (n = 8)	170,0 [164,3; 184,8]	195,0 [187,3; 216,3]	219,0 [210,8; 248,5]	240,0 [229,3; 278,0]	262,0 [250,3; 302,0]	278,0 [259,0; 314,3]	303,0 [276,3; 333,8]
2-я, 2,4-ДА (n = 8)	172,0 [170,5; 176,0]	210,0 [206,0; 213,5]	240,0 [233,5; 246,0]	263,0 [260,5; 271,5]	286,0 [283,0; 291,0]	304,0 [298,0; 307,0]	320,0 [313,0; 323,5]
3-я, ДПК (n = 8)	172,0 [163,0; 179,0]	209,0 [200,0; 211,0]	232,0 [225,0; 237,5]	255,0 [247,0; 266,5]	275,0 [267,5; 282,5]	290,0 [278,0; 294,0]	312,0 [303,0; 315,5]
4-я, 2,4-ДА + ДПК (n = 8)	174,0 [176,5; 192,5]	214,5 [216,3; 240,8]	245,0 [244,0; 272,8]	269,5 [274,3; 300,5]	304,0 [303,5; 330,8]	321,0 [321,0; 349,0]	345,5 [343,8; 363,8]
Достоверность различий:							
p_{1-2}	0,297622	0,203018	0,183234	0,247161	0,354540	0,417888	0,562834
p_{1-3}	0,561276	0,438579	0,518605	0,562834	0,524079	0,728454	0,643429
p_{1-4}	0,143236	0,019173	0,033790	0,078984	0,015721	0,015721	0,008416
p_{2-4}	0,074036	0,028352	0,061819	0,034756	0,005766	0,005766	0,005766

пищи осуществляли путем ежедневного взвешивания потребленного корма и воды. До начала эксперимента, а также каждые 7 дней проводили взвешивание животных. Длительность эксперимента составила 6 нед. По окончании эксперимента животные были подвергнуты эвтаназии путем пересечения магистральных сосудов шеи. Кровь собирали в одноразовые пластиковые пробирки и центрифугировали при скорости 3000 оборотов в течение 10 мин. В сыворотке крови определяли содержание лептина методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов реактивов R&D Systems (Quantikine Leptin for Rat, USA). Цифровой материал обрабатывали методами вариационной статистики с использованием пакета программ «Microsoft Excel». Для оценки статистической значимости различий при сравнении двух не связанных между собой групп применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия оценивали как достоверные при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 отражена динамика массы тела животных всех групп в процессе эксперимента. Видно, что масса животных контрольной группы увеличивалась, начиная с первой недели опытов, и к его окончанию выросла в 1,78 раза по сравнению с исходным уровнем.

Далее видно, что у животных второй группы, употреблявших воду с содержанием 2,4-ДА, отмечался более значительный прирост массы тела на всех сроках эксперимента. В итоге через шесть недель опыта масса тела крыс этой группы была в 1,86 раза выше исходного уровня и отличалась от конечной массы контрольных животных на 17 г. Таким образом, потребление животными с водой 2,4-ДА приводило к более быстрому набору массы тела, чем в контроле.

Как установлено далее, повышение энергетической ценности пищевого рациона на 10% за счет добавления жиров само по себе не оказывало значительного влияния на динамику массы тела. В то же время указанная диета оказывала весьма существенный прирост массы тела в динамике всего эксперимента на фоне потребления с питьевой водой гербицида. В итоге конечная масса тела у крыс этой группы была в 2 раза выше исходного уровня, на 14% выше массы тела контрольных животных и на 8% выше массы тела крыс, получавших 2,4-ДА на фоне стандартной диеты в соответствующие сроки опыта.

Таблица 2

Влияние 2,4-ДА на массу эпидидимального жира и уровень лептина в сыворотке крови при различных видах диет (Ме, 25-й и 75-й процентиля)

Группа	Масса эпидидимального жира, г	Лептин, нг/мл
1-я, контроль (n = 8)	4,65 [4,3; 5,1]	2,52 [1,40; 3,50]
2-я 2,4-ДА (n = 8)	5,56 [4,8; 6,8]	3,55 [2,20; 3,68]
3-я, ДПК (n = 8)	5,03 [4,3; 6,6]	3,90 [2,85; 4,32]
4-я, 2,4-ДА + ДПК (n = 8)	6,30 [5,9; 6,4]	4,66 [3,45; 5,66]
Достоверность различий:		
p_{1-2}	0,624743	0,627635
p_{1-3}	0,168476	0,052110
p_{1-4}	0,015067	0,051608

В табл. 2 представлены данные о влиянии гербицида на массу эпидидимального жира и концентрацию лептина в сыворотке крови при стандартной и гиперкалорийной диетах. Видно, что у животных, получавших 2,4-ДА, масса эпидидимального жира и концентрация лептина были выше на 20 и 40% соответственно, чем у интактных животных. Далее из табл. 2 видно, что поступление гербицида на фоне диеты с повышенной калорийностью приводило к увеличению массы эпидидимального жира у животных этой группы на 35%, а уровень лептина возрос на 85% по сравнению с интактными животными. Поскольку известно, что масса эпидидимального жира, так же как и уровень лептина, отражают общее содержание жировой ткани в организме, можно считать,

что 2,4-ДА обладает адипогенным действием, которое реализуется как при стандартной диете, но особенно выражено при диете с умеренно повышенной калорийностью.

Заключение

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что в течение 6 нед поступление в организм 2,4-ДА в дозе, не превышающей 0,5 ПДК, приводило, во-первых, к более быстрому, чем в контроле, увеличению массы тела животных, во-вторых, к увеличению содержания в организме крыс жировой ткани, оцениваемому по содержанию эпидидимального жира [6] и уровню лептина в сыворотке крови. Поскольку животные опытной и контрольной групп содержались в одинаковых условиях и имели одинаковый доступ к пище, есть основание считать, что в основе адипогенного действия 2,4-ДА лежит снижение чувствительности к липолитическим факторам и, напротив, стимулирование процессов биосинтеза липидов. Такое развитие процессов, на наш взгляд, может быть связано со снижением функции щитовидной железы и уменьшением уровня тиреоидных гормонов, возникающих под действием 2,4-ДА [7], а также быть следствием инсулинорезистентности, которое, как показано в ряде работ [8], закономерно возникает при контаминации организма различными гербицидами. Эти предположения в полной мере подтверждаются различными изменениями в массе тела при одинаково увеличенной энергетической ценности рациона животных.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература (п.п. 1–6, 8 см. References)

7. Шакирова Г.Р., Имашев А.В., Муфазалова Н.А. Морфофункциональное состояние щитовидной железы при воздействии гербицида 2,4-ДА и последующей коррекции токоферолом и миелипидом. *Успехи современной естественная наука*. 2006; (3): 87.

References

- Casals-Casas C., Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu. Rev. Physiol.* 2011; 73: 135–62.
- Woods S.C., D'Alessio D.A. Central control of body weight and appetite. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93(11 Suppl. 1): S37–50.
- Chinalia F.A., Regali-Selegin M.H., Correa E.M. 2,4-D Toxicity; Cause, Effect and Control. *Terr. Aquat. Environ. Toxicol.* 2007; 1(2): 24–33.
- WHO. *2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid (2,4-D). Guidelines for Drinking-Water Quality*. 2nd ed. Geneva; 1998.
- Welshons W.V., Thayer K.A., Judy B.M., Taylor J.A., Curran E.M., vom Saal F.S. 2003. Large effects from small exposures. I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity. *Environ. Health Perspect.* 111(8): 994–1000.
- Joosten H.F., van der Kroon P.H. Enlargement of epididymal adipocytes in relation to hyperinsulinemia in obese hyperglycemic mice (*ob/ob*). *Metabolism*. 1974. 23(1): 59–66.
- Shakirova G.R., Imashev A.V., Mufazalova N.A. Morphofunctional status of the thyroid gland under the influence of the herbicide 2,4-DA and subsequent correction tocoferol and mielipid. *Uspeski sovremenno estestvoznaniya*. 2006; (3): 87. (in Russian).
- Roden M., Price T.B., Perseghin G., Petersen K.F., Rothman D.L., Cline G.W. et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J. Clin. Invest.* 1996; 97(12): 2859–65.

Поступила 17.11.15
Принята к печати 13.05.16