

# СОСТОЯНИЕ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ СОЛЯМИ СТАБИЛЬНОГО СТРОНЦИЯ

Д.О. Ластков, Н.Ф. Иваницкая, Д.А. Судья

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

**РЕЗЮМЕ.** В настоящей статье сообщается о том, что острое отравление хлоридом стронция приводит к перестройке гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГНЧС), которая выражается в повышении кортикотропин-реализующей активности (КРФА) — активности гипоталамуса, гипофиза и снижении аскорбиновой кислоты в надпочечниках. Имеет место значительное накопление гистамина в митохондриях органов (головной мозг, сердце, печень, почки), повышается и содержание диаминооксидазы. Освобождаясь из гипофизарного стебля, гистамин участвует в образовании либеринов и, поступая в кровь, оказывает влияние на секрецию кортиколиберинов [1]. Такую реакцию системы следует рассматривать как активную, направленную на развитие в организме общего адаптационного синдрома. Особенности распределения стронция в организме, преимущественное накопление его в костной ткани определяют стронций как остеотропный элемент. Из костной ткани стронций вымывается током крови в сосудистое русло и становится длительно действующим токсикантом. Поскольку стабильный стронций имеет те же химические свойства, что и радиоактивный, то сфера экологического неблагополучия существенно расширяется. Влиянию ксенобиотика могут подвергаться обширные экосистемы. В результате хозяйственной деятельности человека — загрязнение мелиорантами, промышленными отходами производства солей стабильного стронция, накопления его солей в питьевой воде и продуктах сельского хозяйства могут развиваться различные заболевания. Поэтому, стабильный стронций следует рассматривать как серьезный повреждающий фактор, влияние которого имеет социально-медицинское значение.

**Ключевые слова:** стабильный стронций, интоксикация, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система.

В литературных источниках приводится много данных об экологическом неблагополучии при воздействии стронция и его солей на окружающую среду. В сообщении [1] с гигиенической точки зрения интерес представляет использование при химической мелиорации фосфогипса, в котором содержатся значительные количества стабильного стронция и это приводит к накоплению его в орошаемых черноземах Украины. Имеются сведения об экологическом неблагополучии в Балаково Саратовской области [2]. Авторы обращают внимание на то, что запасы фосфогипса (отходы химического производства) из огромных отвалов развеваются ветрами и попадают в почвенные воды и на сельскохозяйственные угодья. Есть указание, что повторное внесение в период пахоты и рекультивации (от 5 до 20 т/га фосфогипса), создает условия для поступления в почву стронция. Таким образом, критическое содержание стронция в почве за два цикла вполне реально и возможно поступление его в организм животных и человека с сельскохозяйственной продукцией.

О накоплении стронция в сельскохозяйственных культурах опубликовано много работ [3, 4]. В них сообщается о влиянии отходов промышленности и сельскохозяйственного производства на физико-химические свойства почв, в частности, о загрязнении их солями стронция и соотношении стронция и кальция в растениях. Также указывается на проникновение стронция в озимую рожь, бобовые, злаковые травы. По данным [5], при повышенном содержании в воде солей жесткости в некоторых районах Тульской области содержание солей стронция превышает в 6 раз предельно

допустимые концентрации (на 1 л приходится 30,5 мг стронция). В этих местах наблюдается длительное незаращение родничка у детей грудничкового возраста, костные заболевания у взрослых. Эндемические районы описаны также в Северной Корее, Северном Китае и Швеции. Достаточно убедительно [6, 7] описана роль стронция в пищевой цепи, в системе удобрения — почва — природные воды — растения — животные (человек). Следует отметить важную роль профилактики интоксикации солями стронция. Стронций — это ксенобиотик. Поступающие в организм различными путями его соли, накапливаются в зеленых растениях, злаковых и попадают в организм человека с хлебопродуктами. Через сено он накапливается в кормах коров и поступает в ткани — мясо. Молоко также является звеном в попадании стронция в организм человека. Попадая в водоемы, стронций поглощается ракообразными и, соответственно, накапливается в организме рыб.

Приведенная выше экотоксикологическая характеристика стабильного стронция обусловила наш интерес к изучению (в эксперименте) интоксикации его солями. На основании изученной нами литературы [8], представилось возможным выделить наиболее ранимые органы и системы, определить направление наших исследований. Мы посчитали важным изучение обмена некоторых медиаторов, в частности, гистамина, обратить внимание на связь его с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой [ГНЧС].

Известна взаимосвязь гистамина с углеводами. В свою очередь, уровень глюкозы в крови регулирует высвобождение гистамина из депо.

Гипергликемия повышает чувствительность животных к анафилактическим агентам и усиливает действие экзогенного гистамина. Участие углеводов в высвобождении гистамина характеризуется двумя независимыми друг от друга сторонами: глюкоза, с одной стороны, является обязательной в процессе дегрануляции тучных клеток и освобождении гистамина, а с другой стороны, различные углеводы тормозят некоторые типы реакций тучных клеток, и последующее высвобождение гистамина связано с затратой энергии. При отсутствии кислорода энергия гликолиза обеспечивает высвобождение гистамина. Либерализаторами гистамина также являются соединения, обладающие большой молекулярной массой – полисахариды или другие вещества, в состав которых входят углеводы (декстраны, овомукоид и т. д.). Данный эффект обусловлен наличием рецепторов декстрана и родственных полисахаридов. В организме при недостаточности надпочечников замедляется разрушение гистамина в тканях. Эти наблюдения помогают понять связь между функцией надпочечников и депонированием гистамина в ряде тканей. Неспецифическое стрессорное состояние организма повышает образование индуцированного гистамина. Последнее не вызывает увеличения выделения корой надпочечников глюкокортикоидов, поддерживающих гомеостаз в малых сосудах. Большое значение придается биогенным аминам в регуляции ГГНС при экстремальных состояниях [8]. Гистамин также активизирует гипофизарно-надпочечниковую систему. Однако механизмы такого влияния недостаточно выяснены. Об уровне стимулирующего влияния гистамина могут свидетельствовать: интенсивный обмен и большое содержание гистамина в гипоталамусе, особенно в среднем возвышении.

**Цель.** Изучение в остром, подостром и хроническом эксперименте функционального состояния гипоталамо – гипофизарно – надпочечниковой системы и обмена гистамина в жизненно важных органах белых крыс.

**Материалы и методы.** Хронический эксперимент проводился на 34 нелинейных белых крысах. Хлорид стронция вводился в виде 2% раствора или (1/30 от ЛД<sub>50</sub>) в желудок крыс ежедневно в течение 120 суток и парентерально в дозе 112 мг /кг массы тела. За животными устанавливали наблюдение, оценивали их внешний вид и поведение, определяли состояние до начала опыта и в ходе эксперимента ежемесячно. В конце опыта изучали состояние ГГНС, а также обмен гистамина в жизненно важных органах (головной мозг, печень, сердце, почки).

В экспериментальной части работы исследования проводились с применением следую-

щих методик. Определение АКТГ в гипофизе животных производилось методом биологического тестирования [9]. Всего выполнено 87 исследований. Для суждения о функции гипоталамической области мозга мы исследовали кортикотропин-освобождающую активность экстрактов гипоталамической ткани. В основу был положен метод биологического тестирования. Свободный гистамин определяли флуориметрически при длине волны 365 нм. в модификации [10, 13]. Активность диаминооксидазы (ДАО) митохондрий определяли по убыли гистамина после инкубации суспензии митохондрий по методу Верлегольц в описании [11]. В суспензии митохондрий определяли общий белок по lowry [12]. Всего выполнено 120 исследований. Для оценки функциональной активности надпочечников учитывалась степень их гипертрофии, для чего вычисляли индекс веса надпочечников. Исследовалось также содержание аскорбиновой кислоты (АК) в надпочечниках. Всего произведено 424 исследования.

Хотя нами приведены методики таких изданий как [10, 11, 12], мы осуществляли исследования с учетом их современных модификаций.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Приступая к изучению токсического действия хлорида стронция, мы считали необходимым провести серию исследований на интактных крысах с целью выяснить естественные физиологические пределы колебаний показателей ГГНС, потребления кислорода и изменения в периферической крови. Нами изучены в остром эксперименте сравнительные данные активности гипоталамических экстрактов, содержание АКТГ в гипофизе и АК в надпочечниках и эти же показатели у контрольных крыс. Наблюдалось статистически значимое резкое повышение кортикотропин-реализующей активности (КРФ – активности) гипоталамических экстрактов (на 15%), уровня АКТГ в гипофизе (на 122%) и снижение на 32% концентрации АК в надпочечниках подопытных крыс в сравнении с контролем.

Резюмируя полученные данные, можно отметить, что острое отравление хлоридом стронция вызывает значительную перестройку ГГНС, которая выражается в повышении КРФ-активности гипоталамуса, гипофиза и снижении АК в надпочечниках. Такую реакцию этой системы, видимо, следует рассматривать как активную, направленную на развитие в организме общего адаптационного синдрома.

В этой серии опытов мы также определяли обмен гистамина в головном мозге, сердце, печени и почках у крыс. У интактных крыс содержание гистамина (Г) и активности диа-

миноксидазы (ДАО) в этих органах соответствовали литературным данным. Острое отравление хлористым стронцием вызывало довольно значительное накопление количества гистамина в митохондриях органов. Так, в сравнении с интактными крысами наблюдалось увеличение его содержания в головном мозге почти в 5 раз, в сердце в 2,5 раза, в печени и почках в 2,7 раза. Активность ДАО также повышалась во всех изучаемых тканях. Из полученных данных видно, что между содержанием гистамина в головном мозге и активностью ГГНС имеется положительная коррелятивная связь. Усиление гипоталамической нейросекреции тесно связано с накоплением в головном мозге гистамина. По-видимому, гистамин вместе с другими биологически активными веществами участвует в образовании либеринов в гипоталамусе, а в гипофизарном стебле они освобождаются в кровеносное русло и влияют на секрецию кортиколиберина — центрального «пускового звена» всей системы гипоталамус-гипофиз — надпочечники.

Увеличение содержания гистамина в сердце, печени, надпочечниках, вероятно, обусловлено усиленным метаболизмом белков при интоксикации стронцием. Это может способствовать увеличению содержания аминокислот, в том числе и гистидина — главного источника гистамина, возбуждающего переднюю долю гипофиза. При ежедневном введении крысам-самцам хлорида стронция животные становились малоподвижными, отсутствовала прибавка в весе, нарастал лейкоцитоз, снижались ректальная температура и потребление кислорода. К концу опыта все эти изменения носили выраженный характер и значимо отличались от контроля.

Исследуя функции ГГНС, нами отмечено резкое снижение КРФ — активности экстрактов гипоталамуса, уровня АКТГ в гипофизе и АК в надпочечниках, которые значимо отличались от контрольных данных. Выявленные изменения, вероятно, не являются результатом усиленного выведения нейrogормонов, а скорее свидетельствуют о недостаточности процесса гормонообразования. Позволим себе высказать некоторые суждения о причинах и механизмах снижения реактивной способности ГГНС при интоксикации хлоридом стронция. Снижение КРФ — активности гипоталамических экстрактов связано, по-видимому, с угнетением синтеза КРФ, что привело к блокаде выведения АКТГ из гипофиза и снижению кортикальной активности надпочечников.

При гистохимических исследованиях гипоталамуса и нейрогипофиза крыс, подвергшихся действию токсических веществ типа свинцово-силикатных соединений [14], авторы наблюдали блокаду синтетических и эвакуационных процессов. Возможно, и в наших исследованиях, подострое отравление хлоридом стронция вызвало угнетение функции центральной нервной системы, гипоталамуса и поэтому не развивались полностью адаптационные реакции ГГНС.

При дальнейшем изучении влияния солей стронция нами проведена серия опытов с длительным парэнтеральным введением крысам малых доз хлорида стронция. Результаты показывают, что у таких животных прибавка массы тела к 30-ти суткам была достоверной ( $p < 0,02$ ). Выраженный лейкоцитоз наблюдался и к концу 30 суток исследования, в дальнейшем снижалось количество лейкоцитов в единице объема крови. В динамике эксперимента повышался уровень содержания гемоглобина и количество эритроцитов. Выраженных изменений общего состояния подопытных крыс не наблюдалось к 120 суткам.

При определении функционального состояния ГГНС у этих крыс обнаружено достоверное снижение КРФ гипоталамуса и уровня АК в надпочечниках (табл. 1)

При сопоставлении этих данных с подострым (30 суток,  $n = 10$ ) отравлением видна тенденция к нормализации функционального состояния адаптационной системы к 120 суткам исследования. Достоверные изменения имеются в центральном звене регуляции —

При сопоставлении этих данных с подострым (30 суток,  $n = 10$ ) отравлением видна тенденция к нормализации функционального состояния адаптационной системы к 120 суткам исследования. Достоверные изменения имеются в центральном звене регуляции —

При сопоставлении этих данных с подострым (30 суток,  $n = 10$ ) отравлением видна тенденция к нормализации функционального состояния адаптационной системы к 120 суткам исследования. Достоверные изменения имеются в центральном звене регуляции —

Таблица 1

**Показатели функционального состояния ГГНС у крыс при затравке в течении 120 суток малыми дозами хлорида стронция ( $\bar{\chi} \pm S^{\bar{x}}$ ),  $n = 34$**

Изучаемые показатели	Контроль,	Эксперимент,	P
КРФ гипоталамуса, г/л	$1,28 \pm 0,04$	$1,14 \pm 0,004$	$<0,01$
АКТГ гипофиза, МЕ	$6,7 \pm 0,6$	$6,1 \pm 0,4$	$<0,2$
АК, г/л	ЛН	$3,97 \pm 0,1$	$<0,05$
	ПН	$3,89 \pm 0,12$	$<0,05$

Примечание: ЛН — левый надпочечник  
ПН — правый надпочечник

гипоталамусе, очевидно, свидетельствующие об угнетении процессов эвакуации нейрогормонов и, как следствие, снижение выбросов АКТГ в кровь.

В табл. 2 приведены соответствующие данные.

Изучение обмена гистамина в жизненно важных органах крыс при длительной загрузке их сравнительно малыми дозами хлорида стронция свидетельствует о нормализации его количества. Незначительное увеличение в сравнении с интактными животными статистически не значимо. Выраженное увеличение содержания гистамина наблюдалось только в печени ( $p < 0,05$ ). Сравнение с острым отравле-

нием показывает, что хроническая интоксикация стронцием сопровождается снижением количества гистамина во всех исследуемых органах за исключением печени, что представлено в табл. 3.

Результаты наших исследований показали, что между содержанием гистамина в головном мозге и активностью ГНС при загрузке хлоридом стронция имеется положительная коррелятивная связь, что может быть представлено следующей схемой.

Существенную роль в патогенезе интоксикации соединениями стронция играют и биологически активные вещества, в частности

Таблица 2

Сравнительные данные активности гипоталамических экстрактов, содержание АКТГ в гипофизе, АК в надпочечниках контрольных крыс и при различной длительности загрузки хлоридом стронция ( $\bar{x} \pm S^2$ )

Исследуемые показатели		Контроль,	30 суток	120 суток
КРФ гипоталамуса г/л		1,28 ± 0,04	0,78 ± 0,06 P<0,01	1,14 ± 0,04 P<0,001
АКТГ гипофиза МЕ		6,7 ± 0,6	3,4 ± 0,37 p<0,001	6,1 ± 0,4 p<0,001
АК, г/л	ЛН	3,97 ± 0,10	0,20 ± 0,09 P<0,001	3,65 ± 0,10 P<0,05
	ПН	3,89 ± 0,12	0,19 ± 0,08 P<0,001	3,56 ± 0,09 P<0,05

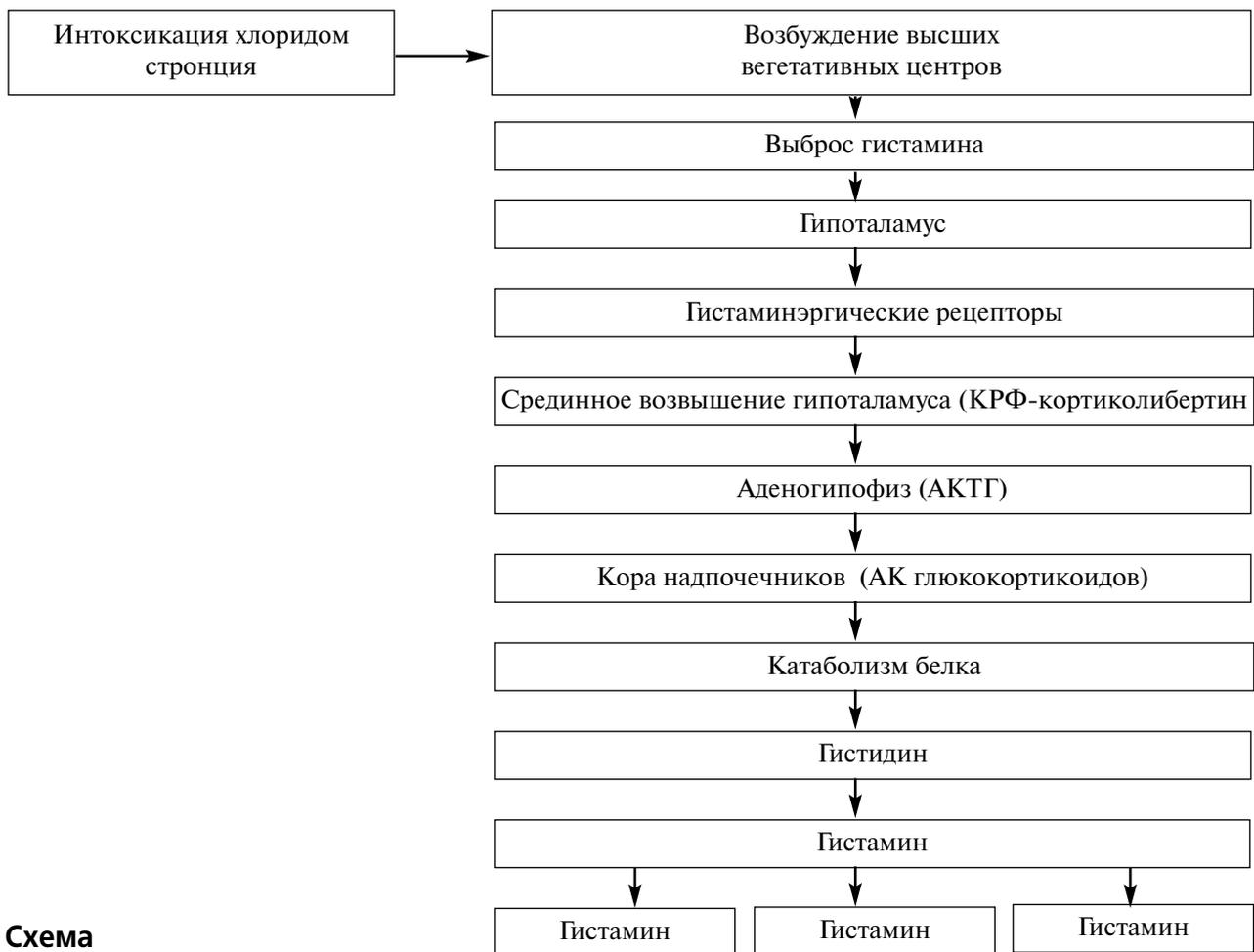
Примечание: ЛН — левый надпочечник

ПН — правый надпочечник

Таблица 3

Распределение гистамина и активации диаминооксидазы в различных органах у интактных крыс при остром и хроническом введении малых доз хлорида стронция

Эксперимент	$\bar{X}$ $\bar{Sx}$ $N, P$	Головной мозг		Сердце		Печень		Почки	
		Г	ДАО	Г	ДАО	Г	ДАО	Г	ДАО
Интактные крысы	$\bar{X}$	44,2	17249	83,5	1685,7	46,6	1387,9	119,0	10802,2
	$\bar{Sx}$	1,0	25,0	8,2	29,5	8,04	213,5	3,7	17,3
	$N$	8	10	8	7	7	7	9	9
Острое отравление	$\bar{X}$	218,9	3054,1	200,7	2097,6	126,7	1560,6	341,7	3566,1
	$\bar{Sx}$	27,4	67,0	43,2	108,3	10,4	49,8	14,3	117,8
	$P$	<0,001	<0,001	>0,1	<0,01	<0,01	>0,2	<0,01	<0,001
Хроническое отравление	$\bar{X}$	97,36	2226,1	88,8	1734,9	96,33	1461,7	130,1	1856,9
	$\bar{Sx}$	30,52	423,3	20,47	215,3	25,6	53,57	34,18	298,8
	$P_1$	>0,01	>0,2	>0,05	>0,5	>0,05	>0,5	>0,5	>0,5
	$P_2$	>0,05	>0,1	>0,05	>0,5	>0,2	>0,2	<0,01	<0,01
	$N$	6	5	6	6	6	6	5	4



**Схема**

гистамин, который выделяется в кровь в повышенном количестве. Происходит усиление гипоталамической нейросекреции (наряду с угнетением синтеза КРФ, блокадой выведения АКТГ из гипофиза, происходит и недостаточное гормонообразование в надпочечниках). Мы полагаем, что значительная роль состоит не только в токсическом действии солей стронция на организм, но и следует обратить внимание на, так называемое, конкурентное действие иона стронция.

Оно предопределяется физико-химическим сходством стронция с другими элементами II группы Периодической системы Д.И. Менделеева, в первую очередь, с магнием и кальцием. Есть основания полагать, что возникающая конкурентная зависимость в развитии ионных процессов между стронцием, с одной стороны, и кальцием, магнием, с другой, — важный пусковой механизм в патогенезе интоксикации. Способность стронция вытеснять кальций из кости с последующим нарушением обмена кальция в скелете лежит в основе патогенеза костной патологии при воздействии соединений стронция. Большая подвижность ионов стронция, чем ионов кальция, определяет и более быстрое проникновение

его в osteoаппатит. Еще одним подтверждением подобных конкурентных взаимоотношений может служить и, так называемая, урвская болезнь. Она развивается на фоне избытка стронция в воде и в продуктах питания при относительной недостаточности кальция, а также нарушений соотношения магний-кальций, фосфор-кальций. Под действием стронция из кости вытесняются не только ионы кальция, но и магния, что приводит к развитию «стронциевого рахита» с рядом характерных изменений.

Так как ион магния необходим для активации щелочной фосфатазы (костной, печеночной, кишечной), то еще одним из проявлений конкурентного действия стронция могут быть нарушения соответствующих ферментных систем. Также одним из путей ингибирующего воздействия на фосфатазы является воздействие иона стронция через ион цинка в результате вытеснения последнего из ряда соединений. Снижение количества иона цинка приводит к уменьшению активности фосфатаз, в частности кишечной и костной. Ион стронция, являясь антагонистом цинка, вытесняет его из соединений с белком, тормозит у животных процессы протеолиза, понижает обмен белка,

снижает активность фосфатазы и холинэстеразы, вызывает повышение активности каталазы и в значительных дозах снижает активность карбонгидразы, вплоть до ее инактивации. В результате снижения активности карбонгидразы возникает цепь последующих изменений: нарушение газообмена в органах наиболее чувствительных к недостатку кислорода (в сердце и центральной нервной системе).

По данным [15], ведущая роль в обезвреживании продуктов перекисного окисления липидов принадлежит антиоксидантной системе организма, которая может оказывать гепатопротекторное, нефропротекторное и антитоксическое действие при отравлении различными ксенобиотиками. Из выше приведенного ясно, что хлорид стронция является ксенобиотиком и только защитные возможности организма позволяют развиваться процессам адаптации. Токсичность ионов непреходящих металлов приводит к образованию комплексов с аминокислотами и другими биомолекулами, в частности [16] сообщает, что наиболее распространенные токсиканты — ртуть, кадмий, свинец при поступлении в организм стимулируют окислительный стресс и конкурируют с цинком, марганцем, медью, железом, а также кальцием. Интоксикация тяжелыми металлами способна развивать поражение печени, почек и вызывать канцерогенез [17, 18, 19, 20, 21]. Возможно, это относится и к

стронцию и вызывает нарушение функции многих белков и ферментов. Особенность распределения стронция в организме, преимущественное накопление его в костной ткани, определяет стронций как остеотропный элемент. Из костной решетки стронций вымывается током крови в сосудистое русло и становится длительно действующим токсикантом.

#### Выводы

1. Интоксикация солями стронция в остром, подостром и хроническом эксперименте приводит к перестройке ГГНС. При хронической интоксикации развивается общий адаптационный синдром.

2. Механизм развития интоксикации связан с прямым токсическим действием иона стронция на органы и ткани, а также при развитии интоксикации возникает конкурентная зависимость между ионами стронция и кальция в биологических системах.

3. Отмечается экологическое неблагополучие в связи с распространением в природе солей стронция. Являясь ксенобиотиками и, поступая в организм, они накапливаются в костной решетке, где образуют прочные комплексы. Поэтому стронций—ион медленно выводится из организма, длительно поддерживая интоксикацию.

4. Воздействие солей стронция на организм может приводить к развитию заболеваний и иметь социально-медицинское значение.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балюк С.А. Агрохімія, ґрунтоводство міжвідомчий тематичний збірник № 75 / С.А. Балюк, А.А. Чаукова –Харків ННЦ «ІГА імені Соколовського», 2011.–144с.
2. Лопатовская О.Г. Мелиорация почв. Засоление почвы / О.Г. Лопатовская, А.А. Сугаченко// Изд-во Иркутского Гос.Ун-та. 2010.–101с.
3. Литвинович А.В. Накопление стабильного стронция сельскохозяйственными культурами при известковании дерново-подзолистых почв конверсионным мелом / А.В. Литвинович. – Агрохимия, 2000, №9, с 80–88.
4. Ермохин Ю.И. Влияние удобрений на содержание и соотношение кальция и стронция в почве и растениях / Ю.И. Ермохин, А.Ф. Иванов. Агрохимический вестник. – 2004, №4, С. 18–20.
5. Петелин А.А. Влияние агрохимических средств на содержание свинца, кадмия и стронция в системах почва–растение. Автореф. дисс. канд. биол. наук //Москва М.ГУ – 2000., 24с.
6. Никифорова М.В. Концентрация никеля, меди и стабильного стронция в лизиметрических водах при загрязнении ими дерново-подзолистой почвы разной степени удобрённости./ М.В. Никифорова, К.Ю. Ксенофонтова, Н.В. Карпова. Агрохимия. – 2006, № 11. С. 52–58.
7. Литвинович А.В. Стронций в системе удобрения (мелиоранты)– природные воды – растения – животные (человек) / А.В. Литвинович, А.В. Лаврищев. – Агрохимия. – 2008. – № 5. – С.73–86.
8. Судья Д.А. Проблема токсичної дії солей стабільного стронцію на організм (огляд літератури). / Д.А. Судья, Д.О. Ластков. Сучасні проблеми токсикології. – 2013. – №3. – С.62
9. Ельський В.Н. Участие гистамина в активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при стрессе / В.Н. Ельський. // Физиол.журн. СССР.–1976.– Т.62, № 9. – С.1386–1389.
10. Долгополова Т.В. Динамика массы тела, головного мозга, гипофиза и надпочечных желез при хронической алкогольной интоксикации у крыс с различной толерантностью к алкоголю / Т.В. Долгополова, А.Г. Кварацхелия, С.Н. Семенов. // Вестник новых медицинских технологий. – Тула, 2011.0Т.18. – № 2.– С.140–141.
11. Вайсфельд И.Л. Система гистамина – диаминооксидаза – гистаминпексия при некоторых физиологических и патологических состояниях организма: Автореф. дисс. докт.биол.наук.–М.1969.
12. Lowry O.H. Protein measurement with the folin phenol reagent / O.H Lowry, N.J Rosenbrough, A.L Farr, R.J Randall //J.biol.Chem.–1961.Vol.193, №1, P. 265–275.
13. Штыков С.Н. Экспрессивный способ подготовки пищевых объектов для флуорометрического определения гистамина / С.Н. Штыков, Г.М. Белолипецкая, Д.А.Ларионова. Изв.вузов.Химия и хим.технология. – 2004. – Т.47, вып. С. 123–127.
14. Гульянц Э.С. Реакция гипоталамической нейросекреторной системы при действии некоторых свинцово–силикатных соединений / Э.С. Гульянц, П.А. Хван //Гигиена труда и профзаболеваний.–1974.–№10.–С.55–57.
15. Саноцкий И.В. Разработка новой селен – органической биологической добавки (БАД) как паллиативной меры

- защиты при химических воздействиях / И.В. Саночкин // Прикладная токсикология – 2010. – Т. 1 – №2 – С.10–13.
16. Влияние композиции "ДАФС– 25 + Полизон" на функциональное состояние печени / И.Р. Кильметова, П.В. Толмачев, Б.П. Струнин [и др.] / Вестник Ветеринарии – 2012 – Т. 60. – № 1. – С.70–72.
17. *Flora. G* Toxicity of lead : a review with recent updates / G. Flora, D. Gupta, A. Tiwari Biochimie – 2002 – V.84. P. 131–141.
18. Sakamoto M. A review of mercury toxicity with special reference to methylmercury / in Environmental Chemistry and Toxicology of Mercury / K. Murata, A. Kakita, M.Sasaki // G Liu Y. Cai and N. O'Driscoll. Eds, John Wiley & Sons, New York, NY, USA, 2011. – P. 501–516.
19. *Matovic V.* Cadmium toxicity revisited: focus on oxidative stress induction and interactions with zinc and magnesium./ V. Matovic, A. Buha, Z. Bulat / Archives of industrial hygiene and toxicology. – 2011 – V.62– P. 65–76.
20. *Bernhot R.A.* Mercury toxicity and treatment: a review of the literature / R.A. Bernhot // Journal of environmental and Public Health. – 2012. – V. 2012.– Article ID 460508.– P.10.
21. *Ciesillski T.* Cadmium exposure and neurodevelopment outcomes in N.S children / T.Ciesillski, J. Weuve, D. Bellinger. // Environmental health perspectives – 21012. – V.120.– P.758–763.

#### СТАН ГИПОТАЛАМО– ГИПОФІЗАРНО– НАДНИРКОВОЇ СИСТЕМИ ЗА ІНТОКСИКАЦІЇ СОЛЯМИ СТАБІЛЬНОГО СТРОНЦІЮ

Д.О.Ластков, Н.Ф. Іваницька, Д.А. Судья

**РЕЗЮМЕ.** У цій статті повідомляється про те, що гостре отруєння хлоридом стронцію призводить до перебудови ГГНС, яка виражається у підвищенні кортикотропін-реалізуючої активності (КРФ) – активності гіпоталамуса, гіпофіза і зниженні аскорбінової кислоти (АК) в надниркових залозах. Має місце значне накопичення гістаміну в мітохондріях органів (головний мозок, серце, печінка, нирки), підвищується і вміст діаміноксидази. Звільняючись з гіпофізарного стебла, гістамін бере участь в утворенні ліберинів і надійшовши в кров, впливає на секрецію кортиколіберинів. Таку реакцію системи слід розглядати як активну, спрямовану на розвиток загального адаптаційного синдрому. Встановлено, що підгострий дослід виявив пригнічення функцій як центральної нервової системи, так і гіпоталамуса. Це призвело до порушення адаптаційних процесів. За хронічної інтоксикації солями стабільного стронцію відзначено зниження кількості гістаміну в усіх органах, крім печінки. Зниження гістаміну в головному мозку вказує на зв'язок його з активністю всієї системи, тобто наступає блокада синтезу КРФ, блокада виходу АКТГ з гіпофіза, що призводить до порушення утворення гормону в надниркових залозах. Має місце розвиток адаптаційних процесів в гіпоталамо–гіпофізарно–наднирковій системі.

Ключові слова: стабільний стронцій, інтоксикація, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система.

#### HYPOTHALAMUS – PITUITARY – ADRENAL (HPA) SYSTEM STATUS AT INTOXICATION BY STABLE STRONTIUM SALTS.

D.O.Lastkov, N.F.Ivaniitsky, D.A.Sudya

**SUMMARY. Goal.** The goal of the research was experimenting functional statues of the Hypothalamus – Pituitary – Adrenal system (HPA), in acute, sub acute and chronic conditions, so as histamine metabolism in white laboratory rat's vital systems.

**Methods.** An acute and chronic experiment had been conducted on rats, when the acute experiment took 30 days and the chronic experiment was 120 days. Chloride strontium salt was inserted orally with a catheter. Studies of histamine metabolism in vital organs such as – the brain, liver, heart and lungs had been conducted as well. Free histamine was detected by Fluorescence spectroscopy with a modification by T.V Dolgoplova & co–authors.2011.

Research of ACTH and CRF was determined by biological testing methods with taking in consideration E.B Skobelskaya's recommendations.1964.

DAO mitochondrial activity was measured by histamine decreasing levels after mitochondrial suspension incubation by Verleholtz's method as seen in the descriptions of I.L Weisfeld. In the mitochondrial suspension total protein levels were detected by Lowry method. Levels of Ascorbic acid were detected in the adrenal gland.

**Results and Discussion.** In the current article it is shown that acute intoxication by strontium chloride leads to reconstruction of the Hypothalamus – Pituitary – Adrenal axis. It is presented in rising of CRF activity in the hypothalamus and pituitary gland, but on the other hand decreasing activity of ascorbic acid in adrenal gland. Significant histamine accumulation is noted in mitochondrias of different organs.(the brain, heart, liver and kidneys),rising in Diaminoxidase levels is present as well. As histamine releases from the hypophysis it takes part in formation of releasing hormones, reaching the blood stream it influences Corticotrophin–releasing hormone secretion. This kind of reaction should be considered active and directed towards development of general adaptation syndrome. During chronic intoxication by stable strontium salts there is a decrease in histamine levels in all tested organs besides the liver. Decrease of histamine in the brain indicates the connection to the system's functionality that is the beginning of CRF synthesis blockage as well as ACTH releasing blockage from the hypophysis, which leads to disorders in hormone formation in the adrenal gland. General adaptation processes are activated in the Hypothalamus – Pituitary – Adrenal system. Due to the toxic influence of strontium ions in the chronic experiment, we've developed an intoxication scheme.

The revealed information contributed for assuming the intoxication mechanism caused by stable strontium salts. Two main paths can be determined:

1. Toxic effect by strontium ions
2. Competitive relations between Calcium ions, and Strontium ions.

#### Conclusions

1. Strontium salts intoxication in acute, sub acute and chronic experiment leads to reconstruction and deformation in the Hypothalamus – Pituitary – Adrenal system (HPA).In chronic intoxication General adaptation processes are activated in the organism.

2. The intoxication mechanism is directly connected to the influence of strontium ions on the organs and tissues, during the development of intoxication, competitive dependence takes place between strontium ions and calcium in biological systems.

3. Ecological unfavorable situation develops due to strontium salt distribution in nature. Being a xenobiotic it invades organisms and accumulates in the bone marrow where it forms solid connections, that is the main reason that strontium ions withdraws slowly from the organism, maintaining much longer intoxication.

4. Strontium salts that influence the organism can lead to development of serious diseases, which has socio–medical significance.

Надійшла до редакції 21.05.2014