

А. С. КАЗАРЯН, М. С. ГИЖЛАРЯН, А. С. КАНАЯН

ТОКСИЧНОСТЬ ТЕТРАХЛОРБУТАДИЕНА В ПОДОСТРЫХ ОПЫТАХ

При повторном введении через дыхательные пути установлена выраженная токсичность и политропность тетрахлорбутадиена. Способность накопления тетрахлорбутадиена в организме при введении через желудок сильно выражена.

Проведенные нами однократные опыты с тетрахлорбутадиеном выявили его довольно выраженную токсичность при всех возможных на производстве путях введения [1]. Перспективность применения классических композиций на основе политрихлорбутадиена и отсутствие сведений о токсичности тетрахлорбутадиена в низких концентрациях выдвинули вопрос о необходимости изучения его действия в условиях повторного поступления в организм животных.

Материал и методика. Действие паров 1,1,2,3-тетрахлорбутадиена 1,3. (ТехБД) изучалось на белых крысах в концентрации на уровне $110,0 \pm 7,0$ мг/м³ (контроль хромотографический). Под опытом находились 20 половозрелых беспородных белых крыс обоего пола при 20 контрольных. Животные затрагивались в 750-литровой камере динамическим способом, 4 часа в день, 5 дней в неделю, в течение 2-х месяцев. Показания брались через неделю после затравки и в дальнейшем через каждый месяц. Статистическая обработка полученных данных производилась по критерию t—Стьюдента-Фишера (по [2]). Для оценки изменений в органах животных, затравленных ТехБД, применялись некоторые интегральные и специфические показатели.

В качестве интегральных тестов мы избрали общее состояние животных, динамику веса, работоспособность (плавание), потребление кислорода и весовые коэффициенты внутренних органов [3].

Для оценки функционального состояния печени применялась проба с определением гиппуровой кислоты после нагрузки бензоипнокислым натрием [4], бромсульфалеиновая проба [5]; определялось также количество холестерина, общего белка и его фракции [6].

Функция почек оценивалась по количеству суточной мочи, удельному весу ее и по количеству хлоридов в моче [7]. О состоянии периферической крови судили по количеству эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина и по лейкоцитарной формуле [8]. Функции надпочечников изучались по эозинопенической реакции после стрессорного воздействия АКГ (проба Торна) [9], а центральной нервной системы—по суммационно-пороговому показателю [10].

Для выявления кумулятивного эффекта ТехБД использовался метод Кагана [11] и Лима с соавт. [12]. В опыт были взяты 3 группы крыс обоего пола по 9 особей в каждой. Начальная доза для обоих методов составляла 1/10 ДЛ₅₀. Вещество вводилось в желудок в 0,2 мл рафинированного подсолнечного масла, контрольные крысы при этом получали только подсолнечное масло. Степень кумуляции оценивалась по смертельному исходу.

Результаты и обсуждение. В ингаляционных опытах общее состояние животных в течение затравки заметно не отличалось от контрольных, если не считать некоторого возбуждения в начале и подавленности к концу ежедневных экспозиций.

Вес подопытных животных на протяжении всего эксперимента был на уровне контрольных и составлял к концу опыта $301,4 \pm 11,1$ при $296,7 \pm 11,7$ г у контроля ($P > 0,05$).

Количество потребляемого кислорода было увеличено на протяжении всего эксперимента и лишь к концу затравки снизилось ниже уровня контроля ($119,0 \pm 10,65$ при $129,0 \pm 8,50$ мл/100 г в час, в контроле $P > 0,05$). Длительность плавания (работоспособность), определяемая к концу опыта, составляла 21,5 мин при 24,5 мин у контрольных животных. При определении функционального состояния печени выявлены изменения со стороны синтетической функции, в то время как экскреторная функция существенно не пострадала. В количестве общего белка существенных изменений не обнаружено, хотя наблюдалось перераспределение в белковых фракциях с уменьшением альбуминовой и увеличением глобулиновых фракций (табл. 1).

Таблица 1

Показатели, характеризующие функциональное состояние печени
при интоксикации ТеХБД

Показатели	Опыт		Р	Контроль	
	п	$M \pm m$		п	$P \pm m$
Гиппуровая кислота в моче, мг/мл	8	$27,8 \pm 2,860$	$< 0,05$	10	$16,38 \pm 1,780$
Показатель задержки БСФ в крови	9	$4,78 \pm 0,607$	$> 0,05$	6	$3,71 \pm 0,405$
Общий белок в сыворотке крови, %	9	$8,09 \pm 0,131$	$> 0,05$	10	$7,85 \pm 0,166$
Альбумины в сыворотке крови, г/%	7	$2,43 \pm 0,158$	$< 0,05$	7	$3,28 \pm 0,109$
Альфа-1-глобулины, г/%	7	$0,95 \pm 0,049$	$> 0,05$	7	$0,89 \pm 0,024$
Альфа-2-глобулины, г/%	7	$1,12 \pm 0,086$	$> 0,05$	7	$0,98 \pm 0,041$
Бета-глобулины, г/%	7	$1,28 \pm 0,031$	$> 0,05$	7	$1,09 \pm 0,046$
Гамма-глобулины, г/%	7	$2,25 \pm 0,092$	$< 0,05$	7	$1,63 \pm 0,056$

О некоторых нарушениях реабсорбционной функции почек говорит увеличение диуреза у подопытных животных ($6,4 \pm 0,6$ при $4,7 \pm 0,66$ мл у контрольных, $P > 0,05$), что привело к уменьшению удельного веса, значимость которого не подтвердилась при статистической обработке. Количество хлоридов в моче почти при всех определениях оказалось выше контроля, составляя к концу затравки $0,486 \pm 0,02$ при $0,386 \pm 0,02$ мг в 0,2 мл у контрольных животных ($P < 0,05$). Морфологический состав периферической крови характеризовался снижением количества гемоглобина и эритроцитов, а также незначительным лейкоцитозом (табл. 2). В лейкоцитарной формуле выявлены нейтрофилез и лимфопения, изменения со стороны других элементов носили волнообразный характер. Количество хлоридов в крови оказалось существенно увеличенным при всех определениях и к концу затравки составляло $469,3 \pm 13,3$ при $407,6 \pm 7,7$ мг% у контрольных ($P < 0,05$).

Таблица 2

Состояние морфологического состава периферической крови
у крыс, затравленных ТеХБД

Показатели крови	Опыт		Р	Контроль	
	n	M $\pm$ m		n	M $\pm$ m
Гемоглобин, г. %	10	14,73 $\pm$ 0,257	<0,05	10	16,60 $\pm$ 0,340
Эритроциты, млн	10	4,15 $\pm$ 0,092	<0,05	10	4,89 $\pm$ 0,270
Лейкоциты, тыс.	10	8,30 $\pm$ 0,700	>0,05	10	7,62 $\pm$ 0,164

О нарушении функции надпочечников свидетельствовала отрицательная проба Торна (ослабление эозинопенической реакции после введения АКГГ). Изменения, наблюдаемые в центральной нервной системе, носили фазовый характер: некоторое уменьшение возбудимости в первой половине экспозиции сменялось повышением ее во второй.

По окончании срока затравки подопытные и контрольные животные умерщвлялись декапитацией, внутренние органы взвешивались, выводились весовые коэффициенты. При этом установлено увеличение весовых коэффициентов печени, селезенки, надпочечников и снижение легких и семенников, хотя достоверность при статистической обработке подтвердилась только в отношении печени и семенников.

При микроскопическом исследовании установлены отек и полнокровие мягкой мозговой оболочки и ткани головного мозга. Обнаружились мелкоочаговые кровоизлияния, очаговая пролиферация глияльных клеток. В нервных клетках глубоких слоев коры и нейронах подкорковых узлов развились дистрофические изменения в виде пикноза, вакуолизации, хроматолиза и нейронофагии.

В легких во всех случаях гистологически выявлялась картина бронхопневмонии с деструкцией бронхиальной стенки. Причем клеточные элементы воспалительного инфильтрата были представлены лимфоцитами. В легочной ткани обнаружались очаговые кровоизлияния со скоплениями сидерофагов. Наблюдались также очаговый и перибронхиальный склероз, эмфизема.

В миокарде подопытных животных были отмечены тотальная зернистая дистрофия, очаговые метаболические повреждения вплоть до коагуляционного некроза. В миоцитах резко снизилось содержание гликогена. Развился очаговый кардиосклероз. В печени наблюдалась дисконплектация балок, зернистая и вакуольная дистрофия гепатоцитов. Цитоплазма гепатоцитов резко обеднела гликогеном. Обнаружились мелкоочаговые некрозы, пролиферация купферовых клеток.

Почки подопытных животных характеризовались полнокровием и стечностью клубочков, очаговыми некрозами клубочков, склерозированием их.

Глубокие дистрофические изменения, вплоть до некроза, развились в канальцевом эпителии. В просвете канальцев в изобилии содержа-

лись гиалиновые цилиндры. В селезенке изменения отмечались как в фолликулах, так и в красной пульпе: фолликулы разрыхлены, центры размножения не выражены, красная пульпа отекает, полнокровна, наблюдались ангиоматоз красной пульпы, уменьшение количества ретикулярных клеток, в изобилии встречались сидерофаги.

Кора надпочечников характеризовалась вакуолизацией цитоплазмы клеточных элементов клубочковой зоны, набуханием клеточных элементов и некрозами в пучковой зоне, полнокровием сетчатой зоны. В мозговом веществе—полнокровие, кровоизлияния, вакуолизация цитоплазмы клеточных элементов. В семенниках подопытных животных значительно уменьшилось количество клеток сперматогенного эпителия, особенно малодифференцированных. Наблюдалось полное отсутствие, а местами и некроз отдельных канальцев. Во всех исследованных органах наблюдалось повышение сосудисто-тканевой проницаемости, о чем свидетельствовали плазматическое пропитывание и гиалиноз стенок сосудов, отек и дистрофические процессы в строме.

В опытах по определению способности ТеХБД к кумуляции продолжительность затравки, по Лиму, составляла 21 день, поскольку на 21-й день все животные погибли. По Кагану, за тридцать дней затравки погибло 7 крыс из 9 затравленных. Рассчитанный по методу Литчфилда и Уилкоксона, $ДЛ_{50}$ ТеХБД при многократном введении оказалась равной 760 ($593,8 \pm 972,8$) в опытах по Лиму и 945 ($814,6 \pm 1096,2$) мг/кг по Кагану. Коэффициент кумуляции, рассчитанный по формуле Кагана, оказался в первом случае равным 1,8, во втором—2,25, что свидетельствует о выраженных кумулятивных свойствах ТеХБД.

Нарушение функций почек, печени, надпочечников, нервной системы, сдвиги в морфологическом составе периферической крови, а также морфологические изменения в перечисленных органах являются свидетельством политропности ТеХБД. При этом более существенные изменения наблюдаются в центральной нервной системе и паренхиматозных органах, в частности в печени.

Морфологическая картина поражения органов имеет много общих черт. Так, например, почти во всех органах наблюдаются признаки повышения проницаемости цитоплазматических мембран в виде плазматического пропитывания и гиалиноза стенок сосудов, а также околоклеточного отека, наблюдаемого в нервной системе, печени, легких, надпочечниках и в других органах. Кроме того, имеются признаки поражения мембранных структур цитоплазмы, проявляющиеся в виде вакуолей, зернистой дистрофии и т. д. Поражением мембранных структур можно объяснить также эмфизематозные изменения в легких, некротические изменения в канальцах и клубочках почек и т. д. Наряду с этими морфологическими изменениями имеются и функциональные сдвиги в исследуемых органах, выражающиеся в нарушении синтетической функции печени, увеличении диуреза, хлоридов в моче, ослаблении эозинопенической реакции на стресс и т. д.

В литературе последних лет имеются прямые указания на возможность дехлорирования в организме хлорорганических веществ с образованием свободного радикала [13, 14], с одной стороны, и увеличения в сыворотке неорганического хлора, с другой. Свободные радикалы взаимодействуют в первую очередь с ненасыщенными соединениями, в частности жирными кислотами (которыми богаты фосфолипиды биологических мембран), вызывая нарушение проницаемости, изменение физико-химических свойств, в частности потерю эластичности как плазматических, так и эндоплазматических мембран, что морфологически проявляется в виде вакуолизации, зернистой дистрофии, некроза и т. д.

Резкое снижение содержания гликогена в гепатоцитах и в других клетках указывает на снижение защитных сил организма, поскольку активность фермента микросом печени, ответственных за детоксикацию чужеродных веществ, существенно связана с количеством гликогена в гепатоцитах. Это подтверждается тем, что гликоген откладывается на участках цитоплазмы, богатых гладкими мембранами, в складках которых расположены ферменты, метаболизирующие чужеродные вещества. Кроме того, Реммер и соавт. [15] доказали, что пролиферация гладких мембран и усиление активности микросомальных ферментов смешанной функции сопровождаются увеличением содержания гликогена в гепатоцитах.

Выраженные кумулятивные свойства ТеХБД, по-видимому, можно объяснить его хорошей растворимостью в липидах, плохой растворимостью в воде, низкой упругостью паров и высокой токсичностью. Кроме того, причиной задержки ТеХБД в организме может служить еще и то обстоятельство, что, будучи хорошо растворимым в жирах веществом, в почечных канальцах он из ультрафильтрата мочи почти полностью обратно реабсорбируется в кровяное русло, в результате чего первоначальные концентрации его в крови снижаются очень медленно, оказывая повреждающее действие на органы и ткани.

ВНИИПолимер, Ереван

Поступило 21.V 1976 г.

Ա. Ս. ՂԱԶԱՐՅԱՆ, Մ. Ս. ԴԻՃԼԱՐՅԱՆ, Ա. Ս. ԿԱՆԱՅԱՆ

ՏԵՏՐԱԲՈՐՐՈՒԹԱԴԻՆԻ ԹՈՒՆՈՏՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ
ԵՆԹԱՍՈՒՐ ՓՈՐՁԵՐԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ուսումնասիրվել է 1.1.2.3 տեսությանը հիմնված 1.3 շնչական և ներստամոքսային ճանապարհով սպիտակ առնետների օրգանիզմ ներթափանցելու ժամանակ առաջացած ախտաբանական երևույթները, ինչպես նաև նրա օրգանիզմում կուտակվելու հատկությունը:

Պարզվել է, որ տեսությանը հիմնված ենթասուր փորձերի պայմաններում օժտված է բավական ուժեղ թունոտությամբ և նրա ազդեցությունը կրում է

պոլիտրոպ բնույթ: Տուժում են հիմնականում կենտրոնական ներվային համակարգը և պարենխիմատոզ օրգանները:

Ներատամբության ճանաչարհով ներթափանցելու պայմաններում տեղաբաշխվածությունը բավական արտահայտված ձևով կուտակվում է օրգանիզմում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Казарян А. С., Гижларян М. С., Азнаурян А. С. Журн. exper. и клин. медицины, 6, 20, Л., 1975.
2. Белецкий М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. 14, Л., 1963.
3. Рылова М. Л. Методы исследования хронического действия вредных факторов среды в эксперименте. Л., 1964.
4. Гаркави П. Г., Степанова Н. Г., Уланова И. П., Самойлова Л. М. Токсикология новых промышленных химических веществ. Вып. 9, 5, Л., 1966.
5. Уланова И. П., Авилова Г. Г., Тугаринова В. Н., Миклашевский В. Е. Методы определения токсичности и опасности химических веществ. 189, М., 1970.
6. Покровский А. А. Биохимические методы исследования в клинике. М., 1969.
7. Шумская Н. И., Карамзина Н. М. Токсикология новых промышленных химических веществ. Вып. 8, 5, Л., 1966.
8. Тодоров И. Т. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. 268, София, 1968.
9. Гиттера А., Хейльмейера Л. Справочник по клиническим функциональным исследованиям. М., 1966.
10. Сперанский С. В. Фармакол. и токсикол., 1, 123, 1965.
11. Каган Ю. С. Принципы предельно допустимых концентраций. 49, М., 1970.
12. Lim R. K., Kink K., Qlass H. Q., Soag Echagus E. Arch. int. pharmacodyn: 130, 3—4, 335, 1961.
13. Van Dyke R., Wineman C. Biochemical pharmacology, 20, 463—470, 1971.
14. Wirtschafter L. T., Cronyn M. W. Arch. envlr. Health., 9, 186—191, 1964.
15. Remmer H., Merker H. Q. Drugs and Enzymes, 299, Praha, 1963.