

М. И. АГАДЖАНОВ

НЕКОТОРЫЕ СТОРОНЫ НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В МОЗГУ ПРИ ХЛОРОПРЕНОВОМ ОТРАВЛЕНИИ

Хлоропрен (2-хлорбутадиеп 1, 3) относится к мономерам, из которого путем полимеризации получается синтетический хлоропреновый каучук. Он обладает большой токсичностью и причисляется к промышленным ядам.

Исследования В. Эттингена [1, 2], Э. Н. Левиной [3, 4], Б. Г. Велькович [5, 6], В. Г. Мхитаряна [7] и др. показали, что при хроническом хлоропреновом отравлении наблюдается целый ряд функциональных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, печени, почек, надпочечников и половых желез.

На основании своих многочисленных работ В. Г. Мхитарян [8—14] пришел к заключению, что токсическое действие хлоропрена на организм обусловлено перекисями хлоропрена, которые являются весьма агрессивными соединениями. Будучи липотропными веществами, они особенно легко проникают в мозговую ткань и вызывают в ней значительные функциональные расстройства.

Установлено, что при хлоропреновом отравлении большим изменениям подвергается содержание аскорбиновой кислоты [9, 10], глутатиона [11] и особенно активность некоторых тиоловых ферментов (гексокиназа [12], АТФ-аза [13], кислая и щелочная фосфатаза [14], катептическая активность).

Биохимические исследования свидетельствуют, что наблюдаемые при хроническом хлоропреновом отравлении функциональные сдвиги со стороны нервной системы сопряжены с нарушением определенных обменных процессов. Проведенные на подопытных животных эксперименты показали, что у них при хроническом отравлении хлоропреном нарушается условно-рефлекторная деятельность. Согласно наблюдениям Б. Г. Велькович [5, 6], Г. Т. Мурадяна [15], нервные расстройства у рабочих, занятых на производстве синтетического хлоропренового каучука, встречаются довольно часто.

В связи с тем, что нервная система весьма чувствительна к хлоропрену и при хронических отравлениях легко поражается, нам было интересно выяснить те сдвиги в обмене веществ, которые при этой интоксикации совершаются в мозгу. Исходя из того, что углеводы являются основным источником энергии для мозговой деятельности, в первую очередь нам было интересно выяснить изменения в содержании глюкозы, молочной и пировиноградной кислот.

Экспериментальная часть. Опыты ставили на 205 белых крысах обоего пола со средним весом 150—250 г. Крыс содержали на смешанной диете. Одну группу крыс затравляли хронически ингаляционным динамическим методом в затравочных камерах ежедневно при двухчасовой экспозиции. Расчетная концентрация хлоропрена в камере 2 мг/л. Исследования проводили на крысах, подвергавшихся одно-, двух- и трехмесячной затравке.

Другой группе крыс хлоропрен вводили подкожно из расчета 0,0005 г хлоропрена на один г веса животного. Инъекции проводили ежедневно. Общее число инъекций равнялось 30.

Крыс убивали моментальным замораживанием в жидком воздухе. Извлекали мозг (без мозжечка) и растирали его с жидким воздухом в ступке до тонкого порошка. Гомогенаты готовили в холодной комнате, на холодной дистиллированной воде.

Глюкозу определяли по методу Сомоджи [16] в видоизменении Нельсона [17] в нашей модификации для анализа мозговой ткани.

Молочную кислоту определяли по методу Баркера и Самерсона [16], а пировиноградную — по методу Фридмана и Хауджена [18].

Результаты исследований. В табл. 1, 2, 3 представлены данные о содержании глюкозы, молочной и пировиноградной кислот в мозгу у контрольных крыс. Из данных таблиц видно, что содержание глюкозы составляет в среднем 204,5 мкг/г сырого веса ткани, что полностью совпадает с данными Мак-Ильвейна [19], Э. Е. Мхейна [20] и расходится с данными Врба [21].

Таблица 1
Содержание глюкозы в мозгу белых крыс после подкожного отравления (в мкг/г)

	Контроль	Опыт	Убыль в %
$M \pm m$	204,3 ± 5,19 (n=20)	199,9 ± 9,66 (n=10)	2,2
Пределы колебаний σ	175,0—252,5 22,56	152,5—237,5 22,51 P>0,5	

Таблица 2
Содержание молочной кислоты в мозгу белых крыс после подкожного отравления (в мкг/г)

	Контроль	Опыт	Прирост в %
$M \pm m$	205,4 ± 8,25 (n=22)	214,3 ± 9,2 (n=10)	4,3
Пределы колебаний σ	150,0—273,0 37,83	162,5—270,0 27,6 P>0,5	

Таблица 3

Содержание пировиноградной кислоты в мозгу белых крыс после подкожного отравления (в мкг/г)

	Контроль	Опыт	Прирост в %
$M \pm m$	$6,2 \pm 0,49$ (n=25)	$9,8 \pm 0,39$ (n=10)	58
Пределы колебаний σ	5,2—10,0 2,50	5,8—12,5 1,11 0,001 < P < 0,002	

Молочной кислоты в мозгу крыс содержалось 205,4 мкг/г сырого веса ткани, что соответствует данным Мак-Ильвейна [19], Э. Е. Мхейна [21], Г. С. Хачатряна [22, 23] и расходится с данными Врба [21]. Количество пировиноградной кислоты составляет в среднем 6,2 мкг/г сырого веса ткани, что аналогично данным Э. Е. Мхейна [20] и несколько расходится с данными Мак-Ильвейна [19] и Г. С. Хачатряна [22, 23].

Контрольные опыты ставили как до начала работы с отравленными животными, так и параллельно с каждой серией опытных крыс. Поскольку полученные нами данные не давали больших колебаний, поэтому мы не нашли нужным приводить для каждой серии опытов свои контрольные данные.

Первую серию опытов мы проводили с крысами, затравка которых производилась подкожным введением хлоропрена. Как видно из данных табл. 1, содержание глюкозы у этих животных не подвергается достоверным изменениям, хотя оно снижается с 204,5 мкг/г до 199,9 мкг/г. Содержание же молочной кислоты (табл. 2), наоборот, возрастает с 205,4 мкг/г до 214,3 мкг/г, но это повышение также недостоверное. Более значительные изменения были обнаружены в содержании пировиноградной кислоты. Как видно из данных табл. 3, оно возросло с 6,2 мкг/г до 9,8 мкг/г, что по сравнению с контролем больше на 58%.

В дальнейших исследованиях мы изучали степень нарушения обмена в динамике, т. е. в зависимости от срока затравки.

Из табл. 4 видно, что количество глюкозы в мозгу уменьшается, причем тем значительнее, чем длительнее срок затравки. Так, если у контрольных животных содержание глюкозы в мозгу составляет 204,3 мкг/г, то после одномесячной затравки количество ее снижается до 190,7 мкг/г, при двухмесячной — до 186,5 мкг/г и при трехмесячной — до 167,0 мкг/г, что соответственно ниже на 6,7; 8,8 и 18,2%.

Данные об изменении в содержании молочной кислоты представлены в табл. 5. Как видно из данных этой таблицы, содержание ее возрастает по сравнению с контролем (205,4 мкг/г) после одномесячной затравки до 214,0 мкг/г, при двухмесячной — до 240,8 мкг/г и при трехмесячной — до 257,5 мкг/г, что соответственно больше на 4,1; 12,3 и 25,3% %. Наблюдаемые изменения в содержании молочной кислоты (согласно правилам статистической обработки) достоверны при двух и трехмесячной затравке.

Таблица 4
Изменения в содержании глюкозы в мозгу белых крыс после различных сроков ингаляционной затравки

	Контроль	О п ы т					
		1 месяц	% убыли	2 месяца	% убыли	3 месяца	% убыли
M±m	204,3±5,19 (n=20)	190,7±4,94 (n=10)	6,7	186,5±6,10 (n=17)	8,8	167,0±2,29 (n=10)	18,2
Пределы колебаний σ	175,0—252,5 22,56	165,0—212,5 14,82 0,1 < P < 0,25		137,5—220,0 24,41 0,02 < P < 0,05		147,5—190,0 6,88 P < 0,001	

Таблица 5
Изменения в содержании молочной кислоты в мозгу белых крыс после различных сроков ингаляционной затравки

	Контроль	О п ы т					
		1 месяц	% прироста	2 месяца	% прироста	3 месяца	% прироста
M±m	205,4±8,25 (n=22)	214,0±6,86 (n=12)	4,1	240,8±7,29 (n=14)	12,3	257,5±11,48 (n=12)	25,3
Пределы колебаний σ	150,0—273,0 37,83	170,0—245,0 22,76 0,25 < P < 0,5		204,0—306,0 26,25 0,002 < P < 0,001		216,0—336,0 28,08 0,002 < P < 0,001	

В табл. 6 приведены данные об изменении в содержании пировиноградной кислоты. Из таблицы видно, что пировиноградная кислота при хроническом хлоропреновом отравлении значительно увеличивается и по сравнению с контролем (6,2 мкг/г) после одномесечной затравки доходит до 7,6 мкг/г, после двухмесячной—до 10,3 мкг/г и после трехмесячной до 14,9 мкг/г, т. е. возрастает соответственно на 22,5, 61,2 и

Таблица 6
Изменения в содержании пировиноградной кислоты в мозгу белых крыс после различных сроков ингаляционной затравки

	Контроль	О п ы т					
		1 месяц	% прироста	2 месяца	% прироста	3 месяца	% прироста
M±m	6,2±0,49 (n=25)	7,6±0,08 (n=12)	22,5	10,3±0,48 (n=12)	61,2	14,9±0,86 (n=10)	140,3
Пределы колебаний σ	5,2—10,0 2,50	4,7—9,2 2,92 0,1 < P < 0,05		7,4—15,0 1,60 P < 0,001		10,0—20,8 2,58 P < 0,001	

140,3%. Таким образом, изменения, наблюдаемые в содержании пировиноградной кислоты, в мозгу при хлоропреновом отравлении выражены

значительно сильнее и достоверны уже после одномесячной затравки, в то время как при этих сроках затравки содержание глюкозы и молочной кислоты хотя и изменяется, но оно недостоверное.

Обсуждение результатов

В работах Г. Х. Бунятына, Э. Е. Мхеяна [24, 25], Г. С. Хачатряна [28] показано, что мозг нормальных крыс поглощает глюкозу и пируват из крови, причем интенсивность поглощения колеблется в зависимости от функционального состояния животного.

По данным Э. Е. Мхеяна и Г. Е. Бадалян [26] у отравленных хлоропреном собак уровень глюкозы в крови понижается. Наряду с этим, изучая артериовенозную разницу у животных, подвергавшихся длительному воздействию хлоропрена, они обнаружили, что поглощение глюкозы мозгом подавляется и тем сильнее, чем длительнее срок отравления. Позднее В. Г. Мхитарян и Л. Л. Хачатрян [12] установили, что при этом имеет место значительное подавление активности мозговой гексокиназы. Работами В. Г. Мхитаряна и сотр. [27] показано, что длительное хлоропреновое отравление приводит к резкому подавлению интенсивности поглощения кислорода срезами мозга, т. е. в мозгу создается гипоксическое состояние. Известно, что существует определенный параллелизм между интенсивностью поглощения кислорода тканью и степенью утилизации глюкозы.

Из приведенных данных можно заключить, что низкий уровень глюкозы в мозгу животных, подвергавшихся воздействию хлоропрена, обусловлен рядом факторов. Во-первых, вследствие низкого уровня глюкозы в крови нарушается ее поступление в мозг; во-вторых, подавляется активность гексокиназы, которая, как известно, играет определенную роль в транспорте глюкозы из крови в мозг; и, в-третьих, подавляется активность окислительных ферментов, в результате чего нарушается аэробный распад углеводов.

В пользу этого положения говорит и увеличение количества молочной кислоты. Известно, что в организме существует подвижное равновесие между окислительным распадом углеводов и гликолизом. Это равновесие при незначительных нарушениях дыхания легко сдвигается в сторону гликолиза, что имеет определенное биологическое (компенсаторное) значение. Механизм этого процесса в том, что вследствие развивающегося гипоксического состояния и перехода распада углеводов с окислительного пути на гликолитический, образующиеся при окислении фосфоглицеральдегида молекулы $NADH_2$ не могут отдать свои водороды на кислород, их акцептирует пировиноградная кислота и восстанавливается в молочную, вследствие чего и возрастает количество последней.

Работами В. Г. Мхитаряна показано, что при длительном хлоропреновом отравлении в животном организме возникает дефицит витамина B_1 , который является коферментом декарбоксилирования α -кетокислот. Следовательно, накопление пировиноградной кислоты следует объяснить за счет нарушения ее декарбоксилирования.

В ы в о д ы

1. При хроническом подкожном введении хлоропрена из расчета 0,0005 г хлоропрена на 1 г веса животного (30 инъекций) содержание глюкозы в мозгу не изменяется, незначительно увеличивается содержание молочной кислоты и резко возрастает содержание пировиноградной кислоты (58%).

2. При хроническом ингаляционном отравлении хлоропреном в концентрации 2 мг/л после одно-, двух- и трехмесячной заправки, количество глюкозы уменьшается соответственно на 6,7; 8,8 и 18,2%; количество молочной кислоты увеличивается соответственно на 4,1; 12,3 и 25,3% и количество пировиноградной кислоты увеличивается соответственно на 22,5; 61,2 и 140,3%.

3. При хроническом хлоропреновом отравлении, вследствие создающегося в организме, в частности, в мозговой ткани, гипоксического состояния распад углеводов в мозгу переходит с окислительного пути на гликолитический.

Кафедра биохимии
Ереванского медицинского института

Поступило 18.VI 1965 г.

Մ. Ի. ԱՂԱԶԱՆՈՎ

ԱԾԽԱԶՐԱՏՆԵՐԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԽԱՆԴԱՐՈՒՄՆԵՐԸ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ
ՔԼԵՆՈՎԵՂՈՒՄ՝ ՔԼՈՐՈՊՐԵՆԱՅԻՆ ԹՈՒՆԱՎՈՐՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ուսումնասիրվել են առնետների գլխուղեղի գլյուկոզայի, կաթնաթթվի և պիրոխաղողաթթվի քանակական տեղաշարժերը քլորոպրենային խրոնիկ թունավորման ժամանակ:

Թունավորումը կատարվել է ինչպես ենթամաշկային ներարկմամբ (0,0005 գ կենդանու 1 գ քաշին) — ընդամենը 30 ներարկում, այնպես էլ ինդալացիոն ճանապարհով, առնետներին օրական 2 ժամ պահելով հատուկ կամերայում, որտեղ քլորոպրենի խտությունը օդում եղել է 2 մգ/լ. փորձերը տեղի են մեկ, երկու և երեք ամիս:

Ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ քլորոպրենի ենթամաշկային ներարկման ժամանակ առնետների գլխուղեղում գլյուկոզայի քանակը մնում է անփոփոխ, կաթնաթթվի քանակը աննշան չափով ավելանում է և զգալիորեն շատանում է պիրոխաղողաթթվի քանակը:

Նույն օրինաչափությունը, հիմնականում, նկատվում է նաև ինդալացիոն ճանապարհով թունավորված առնետների մոտ. այսպես՝ մեկ, երկու և երեք ամիս թունավորված առնետների գլխուղեղում գլյուկոզայի քանակը պակասում է համապատասխանորեն 6,7, 8,8 և 18,2%-ով, կաթնաթթվի քանակը շատանում է 4,1, 12,3 և 25,3%-ով, իսկ պիրոխաղողաթթվի քանակը՝ 22,5, 61,2 և 140,3%-ով:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Oettingen W., Deichman-Gruebler, J. *Industr. Hyg. a. Toxicol.*, 18, 4, 271—272, 1936.
2. Oettingen W., Hueper W. *J. Industr. Hyg. a. Toxicol.*, 18, 4, 240—270, 1936.
3. Левина Э. Н. В сб. «Клинико-гиг. исслед. по токсическим веществам, примен. в новых производствах». Л., 7—45, 1940.
4. Левина Э. Н. В сб. «Клинико-гиг. исслед. по токсич. веществам, примен. в новых производствах», Л., 84—113, 1940.
5. Велькович Б. Г. В сб. «Клинико-гиг. исслед. по токсич. веществам, примен. в новых производствах», Л., 46—83, 1940.
6. Велькович Б. Г. Там же, Л., 114—124, 1940.
7. Мхитарян В. Г. Изв. АН АрмССР, биол. науки, XIII, № 9, 1960.
8. Мхитарян В. Г. Изв. АН АрмССР, биол. науки, XV, № 5, 1962.
9. Мхитарян В. Г. Материалы XVI выездной научной сессии, посв. 40 годовщине Велик. Окт. соц. револ., Ереван, 1957.
10. Мхитарян В. Г. Изв. АН АрмССР, биол. науки, X, № 6, 1957.
11. Мхитарян В. Г. Изв. АН АрмССР, биол. науки, XIII, № 2, 1960.
12. Мхитарян В. Г., Хачатрян Л. Л. Изв. АН АрмССР, биол. науки, XVII, № 11, 1964.
13. Мхитарян В. Г. Труды Ермединститута, вып. XI, 1960.
14. Мхитарян В. Г., Аствацатрян С. А. Изв. АН АрмССР, биол. и сельхоз. науки, 12, 13, 1959.
15. Мурадян Г. Т. Журнал невропат. и психиатрии; том 58, вып. 10, стр. 1238, 1958.
16. Somogyi, J. *Biol. Chem.*, 160, 61, 1945.
17. Nelson, J. *Biol. Chem.*, 153, 375, 1944.
18. Петрунькина А. М. Практическая биохимия, Медгиз, 1961.
19. Мак-Ильвейн. В кн. «Биохимия и центральная нервная система», ИЛ, М., 1962.
20. Мхеян Э. Е. Изв. АН АрмССР, биол. науки, IV, 1965.
21. *Brva. ceskosl. fysiол.*, 3, № 2, 121—131, 1954.
22. Хачатрян Г. С. Труды Ермединститута, вып. XII, 1962.
23. Хачатрян Г. С. Труды Ермединститута, вып. XIII, 1963.
24. Бунятян Г. Х., Мхеян Э. Е. В сб. «Вопросы биохимии», т. II, Изд. АН Арм. ССР, 1961.
25. Мхеян Э. Е. В сб. «Вопросы биохимии», т. II, изд. АН Арм.ССР, 1961.
26. Мхеян Э. Е., Бадалян Г. Е. Изв. АН АрмССР, биол. и сельхоз. науки, 12, 22, 1959.
27. Мхитарян В. Г. В сб. «Вопросы биохимии», изд. АН АрмССР, 1960.
28. Хачатрян Г. С. Изв. АН АрмССР, биол. и сельхоз. науки, IX, 11, 1956.