

УДК 615.9

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОРГАНОВ
ЖИВОТНЫХ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ
1,4-ДИХЛОРБУТЕНОМФ. Р. ПЕТРОСЯН, М. С. ГИЖЛАРЯН, А. С. КАЗАРЯН,
С. А. ХЕЧУМОВ, А. Х. ЕВРАНЯН

Изучены патоморфологические изменения в органах лабораторных животных, подвергнутых однократному воздействию 1,4-дихлорбутеном-2. Установлено, что это соединение обладает политропным действием, поражая центральную нервную систему, почки, печень, миокард, легкие, надпочечники и семенники.

Ключевые слова: хлорированные бутены, острый опыт, токсичность, патоморфология.

1,4-дихлорбутен-2 ($\text{C}_4\text{H}_7\text{Cl}_2$) (1,4-ДХБ) является промежуточным продуктом производства хлоропрена из бутадиена. В мировой литературе имеются единичные работы, касающиеся токсичности этого соединения. Бартич с соавт. [4] сообщают о мутагенности 1,4-ДХБ в опытах с бактериями. По данным Ван Дьюрена с соавт. [9], подкожное и внутримышечное введение его мышам оказывает слабое бластомогенное действие. Изучение токсических свойств этого соединения в Советском Союзе впервые было начато в нашей лаборатории в связи с освоением производства хлоропрена из бутадиена. Цель наших исследований состояла в обосновании гигиенических стандартов 1,4-ДХБ на производстве. Проведенные ранее опыты показали высокую токсичность этого соединения для лабораторных животных. Так, среднесмертельная концентрация его оказалась на уровне 1350 мг/м^3 для крыс и 940 мг/м^3 для мышей, среднесмертельная доза—соответственно 220 и 160 мг/кг, среднесмертельное время при нанесении на кожу—87 и 24,5 мин. В настоящем сообщении приводятся данные морфологических исследований органов животных, затравленных в острых опытах по определению летального эффекта при разных способах введения.

Материал и методика. Влияние однократного воздействия 1,4-ДХБ на организм животных изучалось при ингаляционной, внутрижелудочной затравке, а также при нанесении на неповрежденную кожу. Патоморфологическому исследованию подвергали органы 27-ми опытных и 15-ти контрольных животных. Материал фиксировали в 10—12%-ном растворе нейтрального формалина, жидкостях Карнуа и Шабаша. Гистологически и гистохимически исследовали головной мозг, сердце, легкие, печень, почки, селезенку, желудок, надпочечники и семенники. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином, по методу Ван-Гизона—на соединительную ткань, по Браше—на РНК, суданом III—на жир [1], по Мак-Манусу—на гликоген и нейтральные мукополисахариды [2]. Для морфологической оценки семенников определяли индекс сперматогенеза [3].

Результаты и обсуждение. При макроскопическом изучении павших и забитых опытных животных, как правило, наблюдались: застойная гиперемия и отечность почти всех внутренних органов; увеличение количества жидкости в боковых желудочках головного мозга; точечные кровоизлияния, тестоватая консистенция и мускатный рисунок печени; дряблость миокарда, набухание и гиперемия слизистой оболочки желудка и др.

Гистологическое исследование выявило в головном мозге полнокрое, расширение кровеносных сосудов и капилляров коры, мозжечка и мягкой мозговой оболочки, нередко отмечались диапедез эритроцитов и кровоизлияния. В нервных клетках коры, чаще в пирамидальных клетках, наблюдали набухание цитоплазмы и отростков, изменения контуров ядер, смещение ядра к периферии тела нейрона, мелкозернистый распад зерен Ниссля (хроматолиз), перинуклеарный отек. Подобные изменения обнаружены также в клетках Пуркинье ганглиозного слоя мозжечка. Со стороны невроглии отмечена некоторая пролиферация, реже нейронофагия некробиотически измененных нервных клеток. В дистрофически измененных и многих морфологически нормальных нейронах коры и клетках Пуркинье выявлено значительное снижение содержания РНК и некоторое увеличение ее количества, по сравнению с контрольными животными, в пролиферирующихся клетках невроглии.

В миокарде, наряду с сосудистыми изменениями, в большинстве случаев нарушалась поперечно-полосатая исчерченность, отмечалось мутное набухание, редко—миолиз и глыбчатый распад миоцитов. У отдельных животных обнаруживались небольшие узелковые инфильтраты из лимфоцитарных, гистиоцитарных и лейкоцитарных клеток вокруг кровеносных сосудов. Содержание РНК и гликогена в мышечных волокнах снижалось.

Микроскопические изменения в легких сравнительно тяжелее были выражены при ингаляционной затравке: застойная гиперемия, стаз, отек, кровоизлияния. Стенки кровеносных сосудов и бронхов утолщены, отечны, разрыхлены и разволокнены; бронхиальный эпителий пролиферирован и десквамирован; междольковая соединительная ткань отечна, гомогенизирована, инфильтрирована лимфоцитами и лейкоцитами. В паренхиме легких одновременно отмечались начальная стадия катаральной бронхопневмонии и мелкоочаговая альвеолярная эмфизема. В первом случае имели место утолщение межальвеолярных перегородок и заполнение многих альвеол экссудатом в примеси со слущенным респираторным эпителием, лимфоцитами, нейтрофилами и эозинофилами. В других местах—резкое истончение межальвеолярных перегородок, их разрыв и формирование эмфизематозных полостей.

В печени—сильное кровонаполнение сосудов, кровоизлияния, отек междольковой соединительной ткани. У многих животных—дискомплексаия печеночных балок, зернистая дистрофия и некробиоз, а при введении в желудок высоких доз вещества—жировая дистрофия и очаговый некроз гепатоцитов. Содержание гликогена в печеночных клет-

ках по сравнению с контрольными животными значительно снижено. Выявлена зависимость между уровнем воздействия и истощением запасов гликогена: чем больше доза или концентрация вещества, тем меньше количество гликогена в гепатоцитах.

Самые тяжелые морфологические изменения наблюдались в почках. Кровеносные сосуды их полнокровны, расширены, часто обнаруживаются серозный отек и кровоизлияния. Эпителиальные клетки извитых, реже прямых, канальцев набухшие, с зернистой цитоплазмой, и заполняют весь просвет канальцев. Почти у всех животных, независимо от дозы, концентрации и способов интоксикации имела место некротизация эпителия извитых канальцев (некротический нефроз). Эпителий некоторых извитых канальцев в состоянии жировой дистрофии. Сосудистые клубочки полнокровны, заполнены серозным экссудатом, подоциты и эндотелиальные клетки сосудистых петель подверглись дистрофическим и некробиотическим изменениям.

В слизистой оболочке железистого отдела желудка при внутрижелудочной заправке выявлены застойное полнокровие, серозный отек, диапедезные и диффузные кровоизлияния. Часто, в результате некротизации и десквамации покровного эпителия, а также некротизации шейных отделов железистых трубок, формировались эрозированные участки. При высоких дозах заправки отмечали дистрофию и некробиоз многих добавочных и главных клеток. В собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистой основе обнаруживались инфильтраты из лимфоцитов и лейкоцитов. В безжелезистом отделе желудка имело место разрыхление рогового слоя слизистой оболочки. В покровном эпителии, добавочных и главных клетках фундальных желез снижалось содержание ШИК-положительных веществ.

В селезенке главным образом отмечали кровонаполнение красной пульпы, отек и утолщение трабекул оболочек центральных артерий.

Изменения в надпочечниках характеризовались сосудистыми нарушениями, зернистой и вакуольной дистрофией, а при высоких уровнях воздействия наблюдали некробиоз клеток коркового вещества, уменьшение количества хромаффинных зерен в клетках мозгового вещества.

В семенниках—полнокровие, отек и набухание межканальцевых перегородок и оболочек органа, атрофические и дистрофические изменения, сдувание сперматогенного эпителия. Содержание РНК в клетках сперматогенного эпителия по сравнению с контролем снижено. Индекс сперматогенеза при ингаляционной заправке составлял $3,55 \pm 0,08$, при внутрижелудочной интоксикации— $3,6 \pm 0,1$, при нанесении вещества на кожу— $3,41 \pm 0,12$.

Наряду с сильно выраженным резорбтивным действием 1,4-ДХБ вызывает некроз кожи и видимых слизистых оболочек.

Обобщая полученные нами результаты, можно заключить, что 1,4-ДХБ обладает политропным типом действия, является паренхиматозным ядом и вызывает при однократном воздействии дистрофические, некробиотические и некротические изменения в центральной нервной

системе, почках, печени, миокарде, желудке, надпочечниках и семенниках. Помимо морфологических изменений, острая интоксикация 1,4-ДХБ сопровождается некоторыми гистохимическими сдвигами—снижением содержания РНК в клетках головного мозга, печени, почках, уменьшением количества гликогена в печени, увеличением содержания липидов в гепатоцитах и почечном эпителии. Эти изменения в большей степени были выражены в почках и печени.

По данным литературы, аналогичные сдвиги наблюдаются при действии других хлорорганических веществ. Так, Слатер [8], наблюдая некротические изменения в печени животных, затравленных четыреххлористым углеродом, указывает на возможную микросомальную активацию исследуемого вещества. Бартич с соавт. [4] выявляли активацию после взаимодействия с микросомальной фракцией целого ряда хлорзамещенных веществ, и в том числе 1,4-ДХБ. По мнению этих авторов, в первую очередь страдают фосфолипидные компоненты эндоплазматического ретикулула в результате их перекисного окисления, инициируемого активными метаболитами чужеродного вещества. В дальнейшем повреждаются мембранные структуры митохондрий. Эти явления, вероятно, обуславливают развитие некроза клеток печени, почек и, менее выражено, других органов. О повреждении мембран эндоплазматической сети свидетельствует снижение РНК в гепатоцитах. Нарушение синтеза протеинов, обусловленное снижением содержания РНК, приводит к накоплению жира в клетках в результате снижения уровня синтеза липопротеидов. Истощение запасов гликогена гепатоцитов также говорит о повреждении мембран эндоплазматического ретикулула, однако, если нарушение синтеза РНК указывает на поражение шероховатой сети эндоплазматических мембран, то истощение гликогена свидетельствует о морфофункциональных сдвигах в гладких мембранах эндоплазматической сети. Считается, что энзимы, метаболизирующие чужеродные вещества и гликоген, связаны с одной и той же морфологической структурой, то есть с гладкими мембранами эндоплазматической сети гепатоцитов. Кроме того, доказана прямо пропорциональная связь между количеством гликогена и энзимной активностью микросом гепатоцитов [5—7].

Выявленные во многих органах (головной мозг, почки, печень, семенники) тяжелые гистологические и гистохимические изменения говорят о серьезных морфофункциональных нарушениях в организме и о необходимости дальнейших углубленных исследований патогенетических механизмов интоксикации 1,4-ДХБ с целью выработки эффективных мер профилактики.

Научно-производственное объединение «Наирит»

Поступило 30.VII 1980 г.

1,4-ԴԻՔԼՈՐՐՈՒԹԵՆԻ ՄԻԱՆՎԱԳ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ
ԿԵՆԴԱՆԻՆԵՐԻ ՕՐԳԱՆՆԵՐՈՒՄ ԱՌԱՋԱՑԱԾ
ԱԽՏԱՐԱՆԱԿԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ֆ. Ռ. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ, Մ. Ս. ԳԻԳԼԱՐՅԱՆ, Ա. Ս. ԿԱԶԱՐՅԱՆ,
Ս. Ա. ԽԵՉՈՒՄՈՎ, Հ. Խ. ԵՎՐԱՆՅԱՆ

Ուսումնասիրվել են 1,4-դիքլորբութենի միանվագ ազդեցության ժամանակ լաբորատոր կենդանիների օրգաններում առաջացած ախտաբանական փոփոխությունները: Պարզվել է, որ 1,4-դիքլորբութենը ունի պոլիտրոպ ազդեցություն, և ախտահարում է կենտրոնական նյարդային համակարգը, երիկամները, լյարդը, սրտամկանը, թոքերը, մակերիկամները և ամորձիները:

PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN ANIMAL ORGANS
UNDER SINGLE INTOXICATION WITH 1,4 DICHLOROBUTENE

F. R. PETROSIAN, M. S. GIGHLARIAN, A. S. KAZARIAN,
S. A. KHECHUMOV, A. Kh. EVRANIAN

It has been established that 1,4 dichlorobutene possesses polytropic effect, affecting central nervous system, liver, kidney, myocard, lungs, epinephrons and testicles.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Кононский А. И. Гистохимия, Киев, 1976.
2. Меркулов Г. А. Курс патогистологической техники. Л., 1969.
3. Саноцкий И. В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия). М., 1970.
4. Bartisch H. et al. Arch. Toxicol., 41, 249, 277, 1979.
5. Fouts J. R., Rogers A. L. J. Pharmacol. exp. Ther., 146, 286, 1964.
6. Luck D. Z. J. biophys. biochem. Cytol., 10, 195, 1961.
7. Remmer H. Arch. Pharmacodyn., 152, 346, 1964.
8. Slater T. F. Nature, 209, 5018, 37, 1966.
9. Van Duuren B. M. et al. Cancer. Research., 35, 2653—2557, 1975.