

7. Рацин А. В. Гигиена труда и проф. заболеваний, 11, 28—35, 1977.
8. Швабко Н. С., Малин Л. А., Попов Н. К. Гигиена и санитария, 8, 51—53, 1973.
9. Miller R. F., Price N. O., Engel R. W. J. Nutrition, 10, 539—547, 1956.
10. Manro H. N., Fleck J. Methods of Biochemical Analysis, 11, 15—162, 1966.

«Биол. ж. Армения», т. XXXVII, №6, 1984

УДК 615.9

МЕСТНОЕ ДЕЙСТВИЕ 1,4-ДИХЛОРБУТЕНА ПРИ НАНЕСЕНИИ НА НЕПОВРЕЖДЕННУЮ КОЖУ

Ф. Р. ПЕТРОСЯН, М. С. ГИЖЛЯРЯН

1,4-Дихлорбутен обладает выраженным местным раздражающим действием на кожу. При однократном нанесении на неповрежденную кожу крыс и морских свинок на тивного 1,4-дихлорбутена в небольшой дозе—40–50 мг/кг (0,005–0,006 мл)—развиваются дистрофические и некробиотические изменения эпидермиса. Высокие дозы—160–320 мг/кг (0,02–0,04 мл)—приводят к некротизации эпидермиса, сосочкового слоя дермы, волосяных фолликулов и сальных желез, сопровождающейся выраженной воспалительной реакцией в подлежащих тканях.

Клинические слова: кожа, хлорированные бутены, токсичность.

1,4-Дихлорбутен (1,4-ДХБ) является промежуточным продуктом производства хлоропрена из бутадиена. Это легкоподвижная, бесцветная жидкость со специфическим запахом, температура кипения 155°, растворимость в воде 1,05 г/л, коэффициент распределения масло-вода 2187,0. Соединение высокотоксическое, обладает политропным действием. Установлено канцерогенное действие 1,4-ДХБ при нанесении на кожу [8, 11, 13]. По результатам наших исследований, 1,4-ДХБ легко проникает через кожу и вызывает резорбтивное действие. TL_{50} для мышей при погружении 2/3 хвоста в 1,4-ДХБ—24,5 ± 4,3 мин, для крыс—87,0 ± 22,4 мин. О морфофункциональных изменениях в коже при местном воздействии 1,4-ДХБ в литературе сведений не имеется.

Учитывая эти данные, мы предприняли функциональное и морфологическое исследования кожи животных при местном действии 1,4-ДХБ.

Материал и методики. Местное действие 1,4-ДХБ изучалось в острых опытах, на 94-х белых крысах и 22-х морских свинках. При выборе лабораторных животных исходили из того, что проницаемость кожи белых крыс и морских свинок сравнима с кожей человека [12]. Для аппликации 1,4-ДХБ выстригали участки кожи на спине животных (крысы—4×4 см, морских свинок—5×5 см) на обе стороны от позвоночника, составляющие 5% от общей поверхности кожного покрова и соответствующие по поверхности кожи обеих рук человека [7]. Нативный 1,4-ДХБ наносили однократно в дозах: крысам—10, 80, 160 и 320 мг/кг (соответственно 0,005, 0,01, 0,02, 0,04 мл), морским свинкам—50, 100 и 200 мг/кг (0,0006; 0,012 и 0,025 мл). Вещество наносили открытым способом, под вытяжным шкафом. Экспозиция—1 часа. По окончании этого срока место нанесения 1,4-ДХБ мыли теплой водой с мылом. Оценку местного действия 1,4-ДХБ производили по функциональным показателям и гистологическим изменениям кожи, учитывая выраженность отека кожной складки, изменение темпера-

туху кожи, появление эритемы и других видимых нарушений целостности кожи (язвления, струп, эпителизация). Наблюдения велись ежедневно в течение 30-ти дней. Для гистологического исследования животных декапировали через 24, 48, 72 ч, 5, 10, 15 и 30 суток после аппликации 1,4-ДХБ и брали материал из кожи и подлежащих тканей. Приготовленные парафиновые и замороженные срезы окрашивали гематоксилин-эозином, по Ван-Гизону на соединительную ткань, по Вейерту — на эластические волокна, по Футу — на аргирофильные волокна, по Мартинотти — на кератин и его производные, по Брассе — на РНК, суданом III — на жир, альциановым синим — на кислые мукополисахариды [4, 6]. Исследование местного действия 1,4-ДХБ в целом проводили согласно методическим указаниям [1].

Результаты и обсуждение. Однократное нанесение на кожу 1,4-ДХБ в дозах 40 и 50 мг/кг, если не считать кратковременного беспокойства, не вызвало заметных нарушений в общем состоянии животных. При этом наблюдались слабо выраженные изменения функциональных показателей кожи: повышение температуры на 0,3–0,4°, изменение ее цвета до розового, увеличение толщины кожной складки на 0,15–0,20 мм. При аппликации 1,4-ДХБ в высоких дозах спустя 24 ч животные были угнетены, сидели «нахохлившись» с взъерошенной шерстью, слабо реагировали на внешние раздражения, мало двигались. На 3–4-е сутки общее состояние животных улучшалось. Температура кожи на месте аппликации повышалась на 0,7–1,2° и держалась до 4-х суток. Цвет кожи изменялся до розово-красного. Толщина кожной складки, по сравнению с показателями до аппликации 1,4-ДХБ, увеличивалась: через 24 ч — на 0,58–0,67; через 48 ч — на 0,54–0,70; через 72 ч — на 0,57–0,60 мм. На 5-е сутки после нанесения 1,4-ДХБ отек спал, и к 15-м суткам кожа визуально выглядела нормально. У части подопытных животных спустя 48–72 ч отмечалось нарушение целостности кожи в виде язв-язвлений, которые на 5–7-е сутки покрывались струпом. На 10–13-е сутки струп отторгался, обнажая эпилированную поверхность кожи розового цвета. Волосы на этих участках появлялись на 20–25-е сутки после нанесения 1,4-ДХБ.

Гистологическое исследование кожи животных при нанесении различных доз 1,4-ДХБ в разные сроки позволили проследить за динамикой развития структурных изменений в ней. При аппликации 1,4-ДХБ в дозе 40 и 50 мг/кг спустя 24 ч отмечаются незначительные дегенеративные изменения эпидермиса в виде гиперкератоза и паракератоза. В клетках зернистого слоя выявляются крупные зерна и глыбки кератоглиаллина. Капилляры и сосуды сосочкового слоя дермы полнокровны. Через 48–72 ч наблюдается нарастание дистрофических процессов в эпидермисе и его очаговая некротизация. Между измененным эпидермисом и дермой имеет место инфильтрация лейкоцитов. Клетки волосяных фолликулов подвергнуты кератинизации и некрозу. На 5–7-е сутки после аппликации 1,4-ДХБ обнаруживается утолщение эпидермиса за счет интенсивной пролиферации клеток производящего слоя с высоким содержанием РНК и увеличения рядов клеток зернистого слоя с усиленной продукцией в них кератина. Пролиферация и кератинизация клеток эпидермиса, видимо, являются защитно-приспособительной реакцией организма в ответ на местное воздействие 1,4-ДХБ.

При нанесении 1,4-ДХБ в дозе 80 мг/кг у крыс, наряду с описанной выше картиной, наблюдается полный некроз с отторжением рогового слоя эпидермиса на уровне блестящего слоя; очаговые скопления некротического детрита и лейкоцитов в блестящем слое эпидермиса; дилатированные кровеносные сосуды в сосочковом слое дермы; отсутствие сальных желез; дистрофия и некробиоз клеток волосяных фолликулов, локализованных в дерме.

Дозы 160 мг/кг у крыс и 100 мг/кг у морских свинок вызвали наиболее выраженную морфологическую картину. Уже спустя 24 ч наблюдается некротизация всех слоев эпидермиса и отторжение его от дермы. Волосяные фолликулы и сальные железы в зоне поражения некротизированы. Через 48—72 ч некроз охватывает также верхние участки сосочкового слоя дермы. Эластические и коллагеновые волокна дермы набухшие и некротизированные. В дерме и подкожной клетчатке выявляется отек, стаз, тромбоз сосудов, а также выраженная инфильтрация лейкоцитов, лимфоцитов, реже — тучных клеток. Ниже зоны некроза, на уровне сетчатого слоя дермы, обнаруживается нечетко выраженная демаркационная линия, состоящая из некротического детрита и лейкоцитов. При наличии струпа гистологически отмечается массивный слой некротизированных тканей над дермой. Вблизи от зоны некроза волосяные фолликулы некротизируются на большую глубину, чем соседние участки эпидермиса. Часто, в результате дегенерации и некроза коркового и мозгового слоев волосяных фолликулов, последние превращаются в безъядерную блестящую массу, и так называемые «эпителиальные жемчужины».

Через 5 суток после нанесения 1,4-ДХБ, по краям зоны некроза, под эпидермисом, появляются единичные молодые соединительнотканые клетки — гистиоциты, фибробласты, а также лимфоциты. На 10-е сутки наблюдается регенерация (эпителизация) некротизированных участков кожи, состоящих из 5—6-ти рядов пролиферирующих клеток производящего слоя, в поверхностно расположенных клетках которого обнаруживаются зерна и глыбки кератина. В результате интенсивной пролиферации клеток производящего слоя местами образуются гребешки, проникающие в глубину дермы, в концевых участках которых формируются волосяные фолликулы. Последние образуются также на уровне эпидермиса. Как правило, под новообразованным эпителиальным пластом выявляются в большом количестве гистиоциты, фибробласты, с высоким содержанием РНК и кислых мукополисахаридов. К 30-м суткам наблюдается полная дифференциация слоев эпидермиса и превращение молодой грануляционной ткани в более зрелую соединительную ткань.

При нанесении 1,4-ДХБ в дозах 320 (крысам) и 200 мг/кг (морским свинкам) выявляются аналогичные изменения кожи. Различие состоит лишь в интенсивности развития воспалительного процесса в дерме, подкожной клетчатке и подлежащих тканях.

Таким образом, при остром воздействии 1,4-ДХБ на неповрежденную кожу животных развиваются, в зависимости от дозы, выраженные в различной степени деструктивные изменения — от дистрофии эпидермиса (гиперкератоз, паракератоз) при небольших дозах до некроза эпи-

зерниса, дермы и воспалительной реакции подлежащих тканей при средних и больших дозах. Как известно, кожа относится к мембранам первого порядка, характерной особенностью которых является высокая скорость диффузии через них молекул веществ с большим коэффициентом распределения в системе масло-вода [1, 3]. Этот коэффициент для 1,4-ДХБ довольно высокий — 2187,0, что в какой-то мере обуславливает его выраженное местное действие на кожу. В настоящее время известны три пути проникновения вещества в кожу: через неповрежденный роговой слой эпидермиса, волосяные фолликулы и выводные протоки потовых желез [10]. Полученные нами морфологические данные показали, что при нанесении на кожу 1,4-ДХБ проникает как трансфолликулярным, так и трансэпидермальным путем. В последнем случае вещества могут проникать через межклеточные пространства или непосредственно через слои клеток, клеточные мембраны [2]. Из литературы известно, что основным кожным барьером, препятствующим проникновению вещества в организм, является расположенный между роговым и зернистым слоями эпидермиса блестящий слой, имеваемый исследователями по-разному: кератогенной, пограничной, переходной или промежуточной зоной [2, 9]. Наши данные в определенной степени подтверждают это мнение. При небольших дозах 1,4-ДХБ в первые сроки после нанесения, когда эпидермис полностью не некротизирован, клеточно-инфильтративная реакция в основном разгорается между роговым и зернистым слоями. Кроме того, отторжение некротизированного рогового слоя происходит именно на уровне блестящего слоя.

НПО «Наирит», лаборатория токсикологии

Поступило 19.IV 1983 г

1,4-ԴԻԽԼՈՐԻՆԵՅԵՆԻ ՏՆՂԱԿԱՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԶԳՆԱՍՈՎԱԾ ՄԱՆԻԿԻ ՎՐԱ ՆԵՐՄՈՒՆՄԱՆ ԴԵՊՔՈՒՄ

Յ. Ռ. ՓԵՏՐՈՍՅԱՆ, Մ. Ս. ԳԻԶԼԱՐՅԱՆ

1,4-դիքլորինեբենի օժտված է արտահայտված տեղական գաղտի ազդեցությամբ մաշկի վրա՝ կանեխոների և ծովախոզուկների մաշկի վրա 1,4-դիքլորինեբենի միանվագ ազդեցության դեպքում զարգանում են էպիդերմիսի, դերմայի վերին շերտի և մաղարմասների նեկրոզ, ինչպես նաև դերմայի սուր բորբոքում:

THE LOCAL EFFECT OF 1,4-DICHLORINEBUTENE DURING THE APPLICATION ON UNINJURED SKIN

F. R. PETROSIAN, M. S. GIZHLARIAN

1,4-dichlorinebutene has a marked local irritating effect on the skin. The single application on the skin causes the necrotization of epidermis, derma, hair follicles and sebaceous glands with subsequent substantial inflammatory reaction.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Альберт А. Избирательная токсичность. М., 1971.
2. Коляков Ф. Н. Проницаемость кожи. М., 1973.
3. Кундеев Ю. И. Всасывание пестицидов через кожу и профилактика отравлений. Киев, 1975.
4. Дилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. М., 1969.
5. Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обесцвечивание ПДУ загрязненной кожи. Методические указания. М., 1980.
6. Ромейс Б. Микроскопическая техника. М., 1954.
7. Уланова Н. П., Сидоров К. К., Аалто А. И. В кн.: Токсикология новых промышленных химических веществ 10, 18—25. М., 1968.
8. Bartsch H. et al. Arch. Toxicol., 41, 4, 249—277, 1979.
9. Braun-Falco O. In: De structura et functione stratorum epidermidis S. D. beetle-
tae, 49, Brno, 1965.
10. Epstein S. et al. Dermatologica, 136, 457, 1968.
11. JARC. Lyon, 11, 1975.
12. Stewart R. D. et al. Arch. Environ. Health, 25, 5, 342—348, 1972.
13. Van-Duuren B. L. et al. Can. J. Carcin., 1977, 11, 1.

«Биолог. ж. Армения», т. XXVII, № 6, 1987

УДК 615.37—006

ЗНАЧЕНИЕ КЛЕТОК СИСТЕМЫ МОНОЯДЕРНЫХ ФАГОЦИТОВ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ ИММУНОКОМПЕТЕНТНОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

М. З. БАХШИЯН

В основе неспецифической иммунотерапии в условиях канцерогенеза происходит активация кооперативного взаимодействия макрофагов и лимфоидных клеток. Ведущая роль большинством исследователей при этом отводится макрофагам. В ряде случаев отмечается положительное влияние витамина А и его синтетических аналогов на указанный процесс.

Ключевые слова: иммунотерапия, канцерогенез, ретиноиды, макрофаги

В экспериментальных и клинических условиях установлено наличие ряда признаков иммунодепрессивного влияния злокачественных новообразований, регистрируемых зачастую задолго до формирования опухоли.

Нарушение системы иммунного надзора, слишком малая антигенная сила мутировавшей клетки, первичная локализация этой мутировавшей клетки в труднодоступном для иммунокомпетентных органов места, или, наконец, любые причины, препятствующие контакту иммунной системы и малигнизированной клетки позволяют последней беспрепятственно пролиферировать до такой стадии, когда иммунное воздействие уже недостаточно для предотвращения развития опухолевого процесса [3]. В связи с этим становится целесообразным применение иммунотерапии неопластических заболеваний, которая получила в послед-